

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

ANDRESSA DE OLIVEIRA DA SILVA FERNANDES

**ENDOMETRIOSE E FATORES GENÉTICOS: UMA ABORDAGEM
MOLECULAR E CITOGENÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E
PRECOCE**

**RIO DE JANEIRO
2025**

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

ANDRESSA DE OLIVEIRA DA SILVA FERNANDES

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Monique de Souza Zezza Ramalho

RIO DE JANEIRO
2025

ANDRESSA DE OLIVEIRA DA SILVA FERNANDES

ENDOMETRIOSE E FATORES GENÉTICOS: UMA ABORDAGEM
MOLECULAR E CITOGENÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E
PRECOCE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Monique de Souza Zezza Ramalho

Aprovada em:

Duque de Caxias, 26 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Monique de S. Z. Ramalho
Prof. Me. Monique de Souza Zezza Ramalho

Letícia Maria da Silva Antônio
Prof. Me. Letícia Maria da Silva Antônio

Clara de Oliveira Nogueira
Prof. Me. Clara Nogueira

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, por me conceder forças nas horas de dúvida, sabedoria para seguir pelo caminho certo e coragem para concluir mais esta etapa da minha vida.

Aos meus pais, Fábio e Vanessa, e ao meu irmão Fabrício, deixo minha profunda gratidão e amor. Obrigada por acreditarem em mim mesmo quando eu duvidava de mim mesma, pelos conselhos, pelas orações, pelos ensinamentos e pelo exemplo de esforço, honestidade e perseverança que sempre me inspiraram. Este trabalho é, em grande parte, fruto de tudo o que aprendi com vocês.

Ao meu marido, Eliseu, meu companheiro em todos os momentos e meu maior incentivador, sou grata por sua paciência, amor e compreensão. Obrigada por celebrar minhas conquistas comigo e por ser meu apoio nos dias difíceis. Ter você ao meu lado tornou esta caminhada mais leve e significativa, te amo!

Aos meus sogros, Daniel e Rosane, pelo carinho, pelas palavras de encorajamento e pelo apoio constante. A presença de vocês fez diferença nesta jornada, e sou muito grata por fazer parte desta família.

À Ana Elis, que ainda está a caminho, mas já é uma das maiores motivações da minha vida. Mesmo antes de nascer, você me inspira a ser uma pessoa e profissional melhor. Este trabalho também é por você.

À minha orientadora, Monique Zezza, agradeço a dedicação, paciência e pelas contribuições fundamentais para a realização deste TCC. Sua orientação foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

E a todos que, de alguma forma, contribuíram direta ou indiretamente para que este sonho se tornasse realidade, deixo aqui o meu sincero agradecimento.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1 –Arquitetura histológica do endométrio normal (controle) e associado à endometriose durante as fases proliferativa e secretora.....	11
Figura 2 – Biomarcadores candidatos para o diagnóstico das formas peritoneal, ovariana e infiltrativa profunda da endometriose.....	13
Figura 3 – Diagrama de fluxo sugerido para utilização do CA-125 no diagnóstico de endometriose profunda.....	16
Tabela 1 – Polimorfismos genéticos associados à endometriose.....	20
Tabela 2 – Biomarcadores séricos e moleculares associados à endometriose.....	20
Figura 4 – Perfis de expressão de microRNAs plasmáticos em controles saudáveis, pacientes com endometriose e pacientes com câncer ovariano associado à endometriose, demonstrados por clustering hierárquico e PCA.....	22
Figura 5 – Esquema representativo do ciclo vicioso de dor e crescimento das lesões na endometriose, destacando o papel central da neuroimunomodulação via peptídeo CGRP e macrófagos.....	24
Figura 6 – Esquema do percurso de poluentes no ambiente: solo, águas superficiais, águas subterrâneas e água potável.	25

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	8
1.1	Caracterização clínica e epidemiológica da endometriose	9
1.2	Arquitetura histológica do endométrio	10
1.3	Evidências da predisposição genética e seus principais marcadores	11
1.4	Aplicações da biologia molecular na investigação da endometriose	12
1.5	Contribuições da citogenética para o rastreo de alterações cromossômicas	14
1.6	Importância do diagnóstico diferencial na prática clínica.....	15
1.7	Perspectivas para um diagnóstico precoce baseado em marcadores biomoleculares	16
1.7.1	Considerações sobre tratamento e fertilidade.....	17
1.8	Justificativa do trabalho	17
2.	METODOLOGIA	18
3.	RESULTADOS.....	18
3.1	Marcadores genéticos de suscetibilidade	19
3.2	Fatores epigenéticos e ambientais	20
3.3	Aplicações diagnósticas: biologia molecular e citogenética.....	21
3.4	Síntese dos resultados	23
4.	DISCUSSÃO	23
4.1	Relevância da predisposição genética	23
4.2	Papel dos fatores epigenéticos e ambientais	24
4.3	Avanços diagnósticos e limitações	25
4.4	Implicações clínicas, desafios e perspectivas futura	26
5.	CONCLUSÃO	28
6.	REFERÊNCIAS.....	29

ENDOMETRIOSE E FATORES GENÉTICOS: UMA ABORDAGEM MOLECULAR E CITOGENÉTICA PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E PRECOCE

Andressa de Oliveira da Silva Fernandes¹

Monique de Souza Zezza Ramalho²

RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica com etiologia multifatorial. Este trabalho analisou os fatores genéticos e as abordagens moleculares para diagnóstico precoce através de revisão bibliográfica. Identificou-se polimorfismos em genes como VEGF, TP53 e PGR que aumentam a suscetibilidade à doença, além da influência de fatores epigenéticos e ambientais. Biomarcadores isolados como CA-125 mostraram-se insuficientes, enquanto painéis multimodais demonstraram melhor desempenho diagnóstico. Conclui-se que a integração de técnicas moleculares é essencial para diagnóstico precoce, embora desafios de custo e acesso persistam, destacando o papel estratégico do biomédico na implementação dessas abordagens.

Palavras-chave: ENDOMETRIOSE. FATORES GENÉTICOS. DIAGNÓSTICO PRECOCE

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic gynecological disease with multifactorial etiology. This study analyzed genetic factors and molecular approaches for early diagnosis through literature review. Polymorphisms in genes such as VEGF, TP53 and PGR were identified as increasing disease susceptibility, along with epigenetic and environmental influences. Single biomarkers like CA-125 proved insufficient, while multimodal panels showed better diagnostic performance. The integration of molecular techniques is essential for early diagnosis, although cost and access challenges persist, highlighting the strategic role of biomedical scientists in implementing these approaches.

Keywords: ENDOMETRIOSIS. GENETIC FACTORS. EARLY DIAGNOSIS

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Biomédica, Mestra em Ciências com ênfase em Biologia Molecular pela Fundação Oswaldo Cruz – FioCruz/RJ

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica e inflamatória caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, o que resulta em sintomas como dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. Sua origem é considerada multifatorial e envolve fatores anatômicos, hormonais, imunológicos, ambientais e genéticos, que contribuem de forma interdependente para o desenvolvimento e a progressão da doença (Vercellini et al., 2022). Estima-se que a endometriose afete aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, representando um importante problema de saúde pública devido ao impacto físico, psicológico e social que causa (Burney & Giudice, 2012).

Entre esses fatores, destaca-se a predisposição genética, entendida como a maior probabilidade de um indivíduo desenvolver determinada condição devido à alterações herdadas no DNA. Segundo a literatura, “diversos trabalhos encontraram risco aumentado em três a nove vezes para irmãs e mães de mulheres com endometriose” (RAMOS et al., 2008, p. 18). Outros estudos confirmam esse achado, indicando que pacientes com histórico familiar apresentam risco de até 6,9 vezes maior de desenvolver a doença (INSTITUTO DE PATOLOGIA FEMININA, 2022) e que mulheres com parentes de primeiro grau acometidas têm sete vezes mais chances de também apresentarem o quadro (BEDMED, 2023).

O diagnóstico precoce ainda representa um desafio importante, uma vez que os sintomas da endometriose frequentemente se confundem com os de outras doenças ginecológicas, como adenomiose, miomas uterinos e doença inflamatória pélvica. Além disso, a ausência de um marcador biológico específico dificulta a diferenciação e faz com que muitas mulheres levem anos até receberem o diagnóstico correto. Esse atraso contribui para a progressão da doença, para o agravamento dos sintomas e para maiores impactos na fertilidade e na qualidade de vida.

Diante desse cenário, torna-se essencial o investimento em pesquisas que explorem as contribuições da biologia molecular e da citogenética, buscando aprimorar as técnicas de rastreio e diagnóstico diferencial. Este trabalho, portanto, enfoca o papel da Biomedicina na compreensão dos fatores genéticos da endometriose e no desenvolvimento de métodos que favoreçam diagnósticos mais precoces, precisos e embasados cientificamente.

1.1 Caracterização clínica e epidemiológica da endometriose

A endometriose é uma doença ginecológica inflamatória, benigna e crônica, definida pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, especialmente em locais como ovários, tubas uterinas, intestino e peritônio. Estima-se que sua prevalência atinja entre 6% e 10% das mulheres em idade reprodutiva, embora essa taxa possa ser subestimada devido à dificuldade diagnóstica (JUNQUEIRA, 2015).

Os sintomas mais comuns incluem dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia. A dismenorreia refere-se à dor intensa durante a menstruação, relatada por até 60 a 80% das mulheres com endometriose (Nnoaham et al., 2011).

Já a dispareunia corresponde à dor durante a relação sexual, presente em aproximadamente 50% das pacientes (ZOMER et al., 2013). Além desses sintomas, podem ocorrer alterações intestinais, como diarreia e constipação, além de infertilidade, impactando consideravelmente a qualidade de vida das mulheres.

A etiologia da endometriose é multifatorial, envolvendo diferentes mecanismos fisiopatológicos. Entre os mais clássicos estão:

- Menstruação retrógrada: ocorre quando parte do sangue menstrual, em vez de ser eliminado pela vagina, reflui pelas tubas uterinas em direção à cavidade abdominal. Normalmente, o sistema imunológico elimina essas células endometriais, mas em algumas mulheres elas se implantam em tecidos adjacentes, causando inflamação e formação de lesões. Quando esses resíduos não são eliminados adequadamente, podem se acumular e gerar aderências e dor pélvica crônica.
- Metaplasia celômica: hipótese segundo a qual células do peritônio sofreriam transformação em tecido semelhante ao endométrio, favorecendo o aparecimento da doença.
- Alterações hormonais e imunológicas: incluem níveis elevados de estrogênio, resistência à progesterona, falhas na eliminação de células endometriais pelo sistema imune e maior produção de citocinas inflamatórias, que favorecem a sobrevivência e o crescimento do tecido ectópico.
- Fatores ambientais: exposição a toxinas, como dioxinas, que podem interferir na resposta hormonal e imunológica, contribuindo para o desenvolvimento da doença.

Nos últimos anos, a literatura científica tem destacado também o papel da predisposição genética como parte fundamental da explicação da doença (TROVÓ DE MARQUI et al., 2012). Esse enfoque amplia a compreensão biomédica sobre herança familiar, expressão gênica e mecanismos regulatórios associados ao surgimento e progressão da endometriose.

1.2 Arquitetura histológica do endométrio

O endométrio é um tecido altamente dinâmico, sujeito a remodelações cíclicas ao longo do ciclo menstrual, composto principalmente por dois compartimentos: o epitélio glandular (GE) e o estroma (S). O epitélio glandular é constituído por glândulas tubulares revestidas por células epiteliais, cuja atividade proliferativa e secretora é regulada pelos hormônios sexuais. Durante a fase proliferativa, sob estímulo do estrogênio, ocorre expansão e multiplicação celular. Já na fase secretora, a progesterona induz glândulas mais alongadas e tortuosas, que passam a secretar glicoproteínas e lipídios, preparando o tecido para a implantação embrionária.

O estroma endometrial é formado por fibroblastos, células imunes (como macrófagos e células NK uterinas), vasos sanguíneos e matriz extracelular. Além de sustentar a estrutura, ele participa ativamente de processos como angiogênese, resposta inflamatória e diferenciação celular. Na fase secretora, sofre decidualização, adquirindo características secretoras essenciais para a receptividade uterina.

Na endometriose, contudo, tanto o epitélio glandular quanto o estroma apresentam alterações morfológicas e funcionais. Estudos demonstram que “o endométrio eutópico de mulheres com endometriose mantém características proliferativas anormais mesmo na fase secretora, com aumento da inflamação e falhas na decidualização” (FRANCO-MURILLO et al., 2014, p. 6). Esse padrão desregulado contribui para menor receptividade endometrial e pode impactar negativamente a fertilidade.

A figura a seguir ilustra essas diferenças histológicas entre endométrio normal (controle) e endométrio associado à endometriose, nas fases proliferativa e secretora do ciclo menstrual. Nota-se no grupo controle a organização regular entre glândulas e estroma, enquanto nos tecidos com endometriose há infiltrado inflamatório aumentado, desorganização estrutural e alterações proliferativas e secretoras.

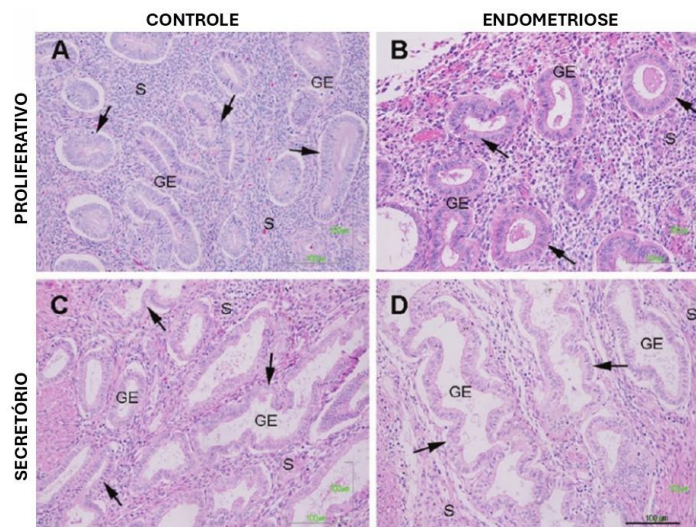


Figura 1 – Arquitetura histológica do endométrio normal (controle) e associado à endometriose durante as fases proliferativa e secretora.

Fonte: Adaptado de Franco-Murillo et al. (2014).

Essas diferenças estruturais ajudam a compreender a fisiopatologia da endometriose e estabelecem a ligação com os mecanismos moleculares da doença. Alterações no equilíbrio entre glândulas e estroma favorecem um ambiente inflamatório, onde vias genéticas e epigenéticas relacionadas à angiogênese, apoptose e remodelamento tecidual passam a atuar de forma desregulada. Assim, o estudo histológico não apenas confirma a base clínica da endometriose, mas também fundamenta a necessidade de análises genéticas e biomoleculares como ferramentas de diagnóstico precoce e diferencial.

1.3 Evidências da predisposição genética e seus principais marcadores

Estudos epidemiológicos e familiares apontam que parentes de primeiro grau de mulheres com endometriose possuem risco aumentado de desenvolver a doença, sugerindo um padrão de herança poligênico e multifatorial. Esse padrão significa que a condição não é causada por um único gene, mas pelo efeito combinado de múltiplos genes em interação com fatores ambientais e hormonais (COLUCCI et al., 2022).

Essa predisposição genética é reforçada por investigações que identificaram polimorfismos genéticos, isto é, variações naturais na sequência do DNA que podem alterar a expressão ou função de determinados genes. Tais variações foram encontradas em genes relacionados a processos fundamentais como inflamação, angiogênese e apoptose celular. A angiogênese corresponde à formação de novos vasos sanguíneos, processo essencial para a nutrição e manutenção de lesões

endometrióticas, enquanto a apoptose é a morte celular programada, mecanismo que, quando alterado, permite maior sobrevivência de células endometriais ectópicas.

Entre os genes mais associados à susceptibilidade estão:

- VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*): estimula a formação de novos vasos sanguíneos. Níveis elevados de VEGF estão relacionados à maior vascularização das lesões endometrióticas, favorecendo sua manutenção e crescimento.
- MMP-1, MMP-3 e MMP-9 (Metaloproteinases da matriz): enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular. Alterações nesses genes podem facilitar a invasão e a implantação do tecido endometrial fora da cavidade uterina.
- PROINS: polimorfismo no gene do receptor de progesterona. Pode levar à resistência à progesterona, prejudicando a regulação hormonal normal do endométrio.
- p53: gene supressor tumoral envolvido no controle do ciclo celular e da apoptose. Variações nesse gene podem reduzir a eliminação de células anômalas, favorecendo o desenvolvimento da doença.

Assim, as alterações nesses genes demonstram como mecanismos moleculares de proliferação, vascularização e remodelamento tecidual estão interligados à fisiopatologia da endometriose (TROVÓ DE MARQUI et al., 2012). O reconhecimento desses polimorfismos genéticos abre caminho para abordagens investigativas na prática biomédica, especialmente por meio de técnicas de biologia molecular, que podem contribuir para diagnósticos mais precoces e direcionamento terapêutico.

1.4 Aplicações da biologia molecular na investigação da endometriose

A biologia molecular tem se consolidado como uma ferramenta essencial para compreender a fisiopatologia da endometriose. Entre as técnicas mais utilizadas estão a PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e a análise de microRNAs.

A PCR é uma técnica laboratorial que permite amplificar segmentos específicos do DNA, possibilitando identificar mutações ou polimorfismos genéticos associados à doença. Segundo Colucci et al. (2022), o uso da PCR tem possibilitado detectar variantes em genes relacionados a processos inflamatórios e de remodelamento tecidual, que estão diretamente implicados no desenvolvimento da endometriose.

Já os microRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante que atuam como reguladores da expressão gênica. Alterações em seus perfis de expressão têm sido identificadas em mulheres com endometriose, funcionando como potenciais assinaturas moleculares da doença. Essas análises permitem compreender como genes ligados à inflamação, angiogênese e apoptose estão desregulados no tecido endometrial ectópico.

Outro recurso essencial da biologia molecular é o uso de biomarcadores, que são moléculas mensuráveis (proteínas, RNAs, antígenos) presentes no sangue ou em fluidos corporais e que refletem processos fisiológicos ou patológicos. Na endometriose, biomarcadores como o CA-125, CA-19.9, Folistatina, Activina A, Urocortina e interleucinas (IL-6, TNF- α) têm sido estudados como alternativas para diagnóstico menos invasivo. Embora isoladamente apresentem baixa especificidade, sua análise combinada pode aumentar a sensibilidade e reduzir a dependência da laparoscopia como método padrão-ouro.

A imagem abaixo sintetiza a associação entre os principais biomarcadores e os diferentes tipos de endometriose: peritoneal, ovariana e profunda infiltrativa. Ela evidencia como determinadas moléculas podem servir de pistas clínicas e laboratoriais para caracterizar a localização e a gravidade da doença.

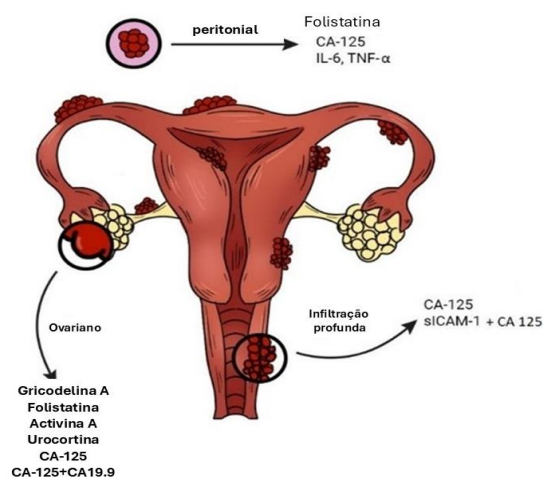


Figura 2. Biomarcadores candidatos para o diagnóstico das formas peritoneal, ovariana e infiltrativa profunda da endometriose

Legenda: Representação das principais localizações da endometriose e seus biomarcadores associados, incluindo lesões ovarianas, peritoneais e de infiltração profunda, com destaque para marcadores como CA 125, citocinas inflamatórias e glicodelina A.

Fonte: Adaptado de MEHRA; RAVI, 2021.

Esses biomarcadores, quando integrados à técnicas como PCR e análise de microRNAs, fornecem dados objetivos sobre processos inflamatórios,

imunorregulatórios e proliferativos. Dessa forma, oferecem uma abordagem diagnóstica mais precoce e integrada, além de direcionar estratégias terapêuticas personalizadas.

1.5 Contribuições da citogenética para o rastreio de alterações cromossômicas

Paralelamente aos avanços moleculares, a citogenética tem proporcionado uma visão mais ampla sobre possíveis anomalias cromossômicas associadas à endometriose. Entre as principais técnicas utilizadas destacam-se o *cariótipo* e a *hibridização in situ por fluorescência (FISH)*.

O *cariótipo* consiste na análise microscópica dos cromossomos, permitindo identificar alterações numéricas (como deleções ou duplicações) e estruturais (como translocações e inversões). No contexto da endometriose, essa técnica pode revelar predisposições genéticas ou alterações que estejam relacionadas a casos de infertilidade, embora ainda seja pouco explorada nessa condição específica.

Já a técnica de *FISH* utiliza sondas de DNA marcadas com fluorescência para se ligar a regiões específicas dos cromossomos. Isso possibilita a detecção de microdeleções, amplificações gênicas ou rearranjos cromossômicos com maior sensibilidade e precisão do que o *cariótipo* convencional. Aplicada à endometriose, a técnica de *FISH* pode auxiliar na investigação de genes relacionados à regulação celular, angiogênese e resposta imune, fornecendo informações relevantes sobre mecanismos que favorecem o crescimento e a persistência das lesões.

Ainda que as evidências citogenéticas sejam incipientes, seu uso complementar pode enriquecer a investigação clínica e laboratorial, sobretudo na diferenciação entre a endometriose e outras síndromes ginecológicas com manifestações semelhantes. Segundo Junqueira (2015, p. 42), “as técnicas de citogenética, embora pouco utilizadas na rotina clínica da endometriose, possuem potencial para se tornarem ferramentas auxiliares no rastreio de anomalias relacionadas à infertilidade feminina”.

Assim, a citogenética oferece um campo ainda pouco explorado, mas promissor para a atuação do biomédico no contexto da saúde da mulher, integrando-se às abordagens da biologia molecular e fortalecendo a busca por diagnósticos mais precoces e diferenciados.

1.6 Importância do diagnóstico diferencial na prática clínica

A semelhança clínica da endometriose com outras patologias, como adenomiose, miomas uterinos, doença inflamatória pélvica crônica e até neoplasias ovarianas, exige uma abordagem diagnóstica criteriosa. Essas condições compartilham sintomas como dor pélvica crônica, dismenorreia e alterações menstruais, o que dificulta a diferenciação apenas com base na clínica (Moura et al., 2024). A adenomiose, por exemplo, caracteriza-se pela presença de tecido endometrial no interior da musculatura uterina (miométrio), gerando dor intensa e sangramento uterino anormal, sintomas também comuns na endometriose (Bonfim Viana et al., 2024). Já os miomas uterinos, que são tumores benignos do músculo uterino, também podem causar dismenorreia, sangramento aumentado e infertilidade, confundindo-se com os achados da endometriose (Maganhin Luquetti et al., 2024).

A doença inflamatória pélvica crônica, geralmente de origem infecciosa, cursa com dor pélvica persistente, febre baixa e infertilidade, mimetizando o quadro inflamatório crônico da endometriose (FEBRASGO, 2020). Por fim, neoplasias ovarianas podem se manifestar com aumento do volume abdominal, dor pélvica e alterações menstruais, sintomas igualmente relatados por mulheres com endometriose (INCA, 2023).

A ausência de um marcador específico agrava essa dificuldade, tornando o diagnóstico isolado um desafio. Nesse contexto, biomarcadores como o CA-125, mesmo com sensibilidade limitada, ainda são recomendados como ferramentas auxiliares (ZOMER et al., 2013). Combinados a exames de imagem e ao histórico clínico, eles podem indicar a presença de formas mais avançadas da doença.

Entretanto, sua interpretação deve ser feita com cautela, reforçando a necessidade de abordagens integradas que considerem também dados moleculares e genéticos. Como ressaltam Souza et al. (2020, p. 12), “o uso isolado do CA-125 não é suficiente para diagnóstico preciso, mas pode ser útil quando aliado a outros marcadores e exames complementares”. Essa integração permite uma atuação mais assertiva no diagnóstico diferencial e evita atrasos que impactam diretamente o prognóstico das pacientes.

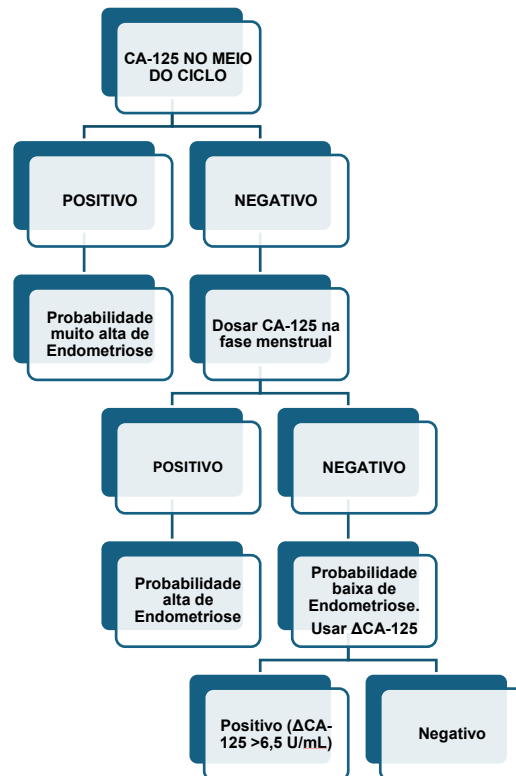


Figura 3 – Diagrama de fluxo sugerido para utilização do CA-125 no diagnóstico de endometriose profunda

Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2017, apud SOUZA et al., 2020).

1.7 Perspectivas para um diagnóstico precoce baseado em marcadores biomoleculares

O tempo médio entre o surgimento dos sintomas e o diagnóstico da endometriose varia de 7 a 10 anos, o que reforça a urgência por métodos de triagem mais eficientes (SOUZA et al., 2020). A inclusão de testes moleculares e genéticos na rotina investigativa pode representar um avanço significativo na identificação precoce da doença, especialmente em mulheres com histórico familiar.

Estudos demonstram que a combinação entre PCR para polimorfismos específicos, análise do perfil de expressão gênica, dosagem de CA-125 e histórico clínico detalhado pode formar uma estratégia biomédica viável e acessível para o rastreio da endometriose (COLUCCI et al., 2022). Ao antecipar o diagnóstico, aumentam-se as chances de tratamentos menos agressivos e melhores desfechos reprodutivos e psicossociais.

1.7.1 Considerações sobre tratamento e fertilidade

Embora o foco deste trabalho seja o diagnóstico, é importante mencionar brevemente as principais abordagens terapêuticas utilizadas. O tratamento pode ser medicamentoso, com uso de hormônios que reduzem a produção de estrogênio e controlam a dor, ou cirúrgico, geralmente por laparoscopia, para remoção de lesões extensas ou quando há comprometimento da fertilidade (Rivelli et al., 2018). Em relação à infertilidade, dados estatísticos mostram que ela afeta entre 30% e 50% das mulheres com endometriose, o que destaca sua relevância clínica (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2012). Nessas situações, a fertilização *in vitro* (FIV) tem se consolidado como uma alternativa eficaz, permitindo que muitas pacientes alcancem a gestação mesmo em estágios avançados da doença.

1.8 Justificativa do trabalho

Diante da complexidade etiológica e da dificuldade diagnóstica da endometriose, torna-se imprescindível adotar uma abordagem multidimensional que una conhecimentos clínicos, moleculares e citogenéticos. A ausência de um marcador diagnóstico específico e o tempo prolongado entre o início dos sintomas e a confirmação da doença, em média de 7 a 10 anos, evidenciam a necessidade urgente de pesquisas que contribuam para diagnósticos mais precoces e assertivos.

Nesse contexto, a Biomedicina possui papel estratégico, pois integra avanços das áreas de genética, biologia molecular e citogenética à prática diagnóstica, ampliando as possibilidades de identificação de marcadores que auxiliem na diferenciação entre a endometriose e outras patologias ginecológicas com manifestações semelhantes. Além disso, a infertilidade associada à doença, que atinge de 30% a 50% das pacientes (AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2012), reforça a relevância do tema para a saúde reprodutiva feminina e para o planejamento de estratégias terapêuticas, como a fertilização *in vitro*.

Assim, este trabalho se justifica pela necessidade de aprofundar a compreensão dos mecanismos genéticos e moleculares envolvidos na endometriose, bem como pela importância de discutir ferramentas diagnósticas inovadoras que possam favorecer a detecção precoce, o tratamento adequado e a melhoria da qualidade de vida das mulheres acometidas.

2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma pesquisa qualitativa, de caráter exploratório e bibliográfico, cujo objetivo é identificar e analisar, por meio de revisão de literatura, os principais fatores genéticos associados à endometriose, com enfoque em abordagens moleculares e citogenéticas aplicadas ao diagnóstico diferencial e precoce da doença.

A busca dos materiais será realizada em bases de dados científicas como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando como palavras-chave: “endometriose”, “fatores genéticos”, “diagnóstico precoce”, “molecular” e “citogenética”, combinados entre si.

Serão incluídos artigos publicados entre os anos de 1997 e 2025, redigidos em português ou inglês, que abordem a relação entre endometriose e fatores genéticos, com aplicação de metodologias moleculares (como PCR e ELISA) e/ou citogenéticas (como cariótipo e *FISH*). Serão excluídos os trabalhos que não envolvam análise genética ou citogenética, bem como aqueles que não apresentem dados quantitativos, resultados claros.

A análise dos artigos selecionados será conduzida de forma descritiva e crítica, considerando aspectos como: (i) a qualidade metodológica e a consistência dos estudos; (ii) os principais achados relacionados à endometriose no contexto molecular e citogenético; (iii) a aplicabilidade clínica das evidências apresentadas; e (iv) as contribuições dos trabalhos revisados para o avanço do conhecimento científico e para a melhoria do diagnóstico diferencial e precoce da doença.

3. RESULTADOS

A análise da literatura primária revelou evidências consistentes de que a endometriose é uma condição de etiologia multifatorial, na qual fatores genéticos, epigenéticos, ambientais e moleculares interagem, favorecendo tanto o surgimento quanto a progressão da doença. Os achados foram organizados em três eixos principais: predisposição genética, moduladores epigenéticos/ambientais e aplicações diagnósticas.

3.1 Marcadores genéticos de suscetibilidade

Os estudos revisados confirmam a importância da predisposição genética no risco de desenvolvimento da endometriose. Bianco et al. (2009), ao avaliar polimorfismos no gene VEGF, identificaram que o alelo C (rs699947) foi significativamente mais frequente em mulheres brasileiras com endometriose do que em controles saudáveis (OR=1,47; IC95%=1,05–2,05). Essa variação reforça o papel da angiogênese no estabelecimento de lesões ectópicas, já que o VEGF regula diretamente a formação de novos vasos sanguíneos.

No gene TP53, responsável pela indução de apoptose e supressão tumoral, Zhou et al. (2015) observaram frequência aumentada do alelo Pro (rs1042522) em mulheres chinesas com endometriose (OR=1,68; $p<0,05$), sugerindo falhas no controle da morte celular programada e maior sobrevivência de células endometriais fora da cavidade uterina.

Carvalho et al. (2007) destacaram a relevância do polimorfismo PROGINS no gene do receptor de progesterona (PGR), associando-o à resistência hormonal em mulheres brasileiras inférteis (OR=2,1; $p=0,01$). Essa alteração contribui para a diminuição da resposta à progesterona, condição descrita como um dos pilares fisiopatológicos da endometriose.

Outros polimorfismos também vêm sendo relacionados à doença. Rahmioglu et al. (2014), em um estudo multicêntrico europeu de larga escala, apontaram a associação de variantes no gene MMP-9 (rs3918242) com maior capacidade de invasão e implantação do tecido ectópico. De forma complementar, Bianco et al. (2019) demonstraram que o genótipo TT do polimorfismo STAT4 (rs7574865) foi significativamente mais frequente em pacientes com formas mínimas ou leves da doença (10% versus 5% em controles), apontando para uma possível ligação entre variantes desse gene e estágios iniciais da endometriose.

De forma integrada, esses achados reforçam que a predisposição genética não apenas aumenta a suscetibilidade individual, mas também influencia o fenótipo clínico da doença, ajudando a explicar por que alguns pacientes desenvolvem quadros mais graves, refratários ou associados à infertilidade.

Gene	População estudada	N ° casos/controle	Achados
VEGF	Brasileiras (Bianco et al.,2009)	200/200	OR=1,47; IC95%=1,05–2,05
TP53	chinesas (Zhou et al., 2015)	247/252	OR=1,68; p<0,05
PGR (PROGINS)	Brasileiras (Carvalho et al.,2007)	120/140	OR=2,1; p=0,01
MMP-9	Europeias multicêntrico (Rahmioglu et al.,2014)	>2000 casos	Associação com invasividade
STAT4	Brasileiras (Bianco et al.,2019)	120/150	Maior frequência do genótipo TT (10% vs 5%; p=0,04)

Tabela 1 – Polimorfismos genéticos associados à endometriose

Fonte: Adaptado de Bianco et al. (2009), Zhou et al. (2015), Carvalho et al. (2007), Rahmioglu et al. (2014) e Bianco et al. (2019).

3.2 Fatores epigenéticos e ambientais

Além da herança genética, moduladores epigenéticos e ambientais desempenham papel crucial no desencadeamento da endometriose. Mayani et al. (1997) demonstraram que mulheres expostas a dioxinas, especialmente TCDD, apresentaram maior prevalência da doença, sugerindo que poluentes ambientais podem desregular vias hormonais e imunológicas. Esse achado reforça a ideia de que fatores externos funcionam como potenciadores da predisposição genética, acelerando o surgimento ou agravando a severidade dos sintomas.

No campo epigenético, estudos recentes evidenciaram a participação dos microRNAs na regulação da expressão gênica. Wang et al. (2017) observaram subexpressão significativa do miR-145-5p em amostras séricas de mulheres com endometriose (n=52 casos; n=36 controles). De forma semelhante, Suryawanshi et al. (2013) identificaram um painel de 14 microRNAs alterados no plasma de pacientes (AUC=0,88), sugerindo que esses marcadores podem atuar como “assinaturas moleculares” para diagnóstico não invasivo.

Somados, os achados reforçam que o ambiente inflamatório característico da endometriose resulta não apenas de mutações herdadas, mas também de alterações epigenéticas induzidas por fatores ambientais, modulando a resposta hormonal, imunológica e celular.

Biomarcador	População estudada	N ° casos/controle	Sensibilidade	Especificidade	AUC
CA-125	Metanálise (Nisenblat et al., 2016)	>5000 mulheres	52%	93%	--
IL-6	Brasileiras (Xavier et al., 2006)	30/25	Elevada	--	--
Painel de 14 miRNAs	Internacional (Suryawanshi et al., 2013)	60/40	Alta	--	0,88

Tabela 2 – Biomarcadores séricos e moleculares associados à endometriose

Fonte: Adaptado de Nisenblat et al. (2016), Xavier et al. (2006) e Suryawanshi et al. (2013).

3.3 Aplicações diagnósticas: biologia molecular e citogenética

O avanço das técnicas de biologia molecular e citogenética trouxe novas possibilidades para o diagnóstico precoce da endometriose. Zhou et al. (2015) demonstraram a utilização da Reação em Cadeia da Polimerase – Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição (PCR-RFLP), uma variação da PCR, para a genotipagem do SNP no gene TP53, exemplificando como a biologia molecular possibilita identificar variantes associadas à doença de forma rápida e precisa. No campo dos biomarcadores séricos, Nisenblat et al. (2016), em uma metanálise com mais de 5000 mulheres, relataram que o CA-125 apresenta sensibilidade de 52% e especificidade de 93% para casos avançados de endometriose, evidenciando sua limitação como marcador isolado. Por outro lado, Xavier et al. (2006) identificaram níveis significativamente elevados de IL-6 em pacientes brasileiras ($p < 0,05$), confirmando o papel inflamatório da doença.

A análise de microRNAs circulantes, como relatado por Suryawanshi et al. (2013), demonstrou potencial diagnóstico elevado ($AUC=0,88$), reforçando a vantagem de marcadores moleculares não invasivos em relação à laparoscopia.

Para investigar assinaturas moleculares plasmáticas, Suryawanshi et al. aplicaram *clustering* hierárquico e análise de componentes principais (*Principal Component Analysis*, PCA) às 23 miRNAs candidatas, observando uma clara separação entre controles, pacientes com endometriose e pacientes com câncer de ovário associado à endometriose (EAOC). O *clustering* hierárquico é uma técnica estatística de agrupamento que organiza amostras com base em sua similaridade, permitindo identificar padrões de expressão gênica semelhantes entre grupos. Essa abordagem possibilita visualizar, por meio de dendrogramas, a proximidade entre os perfis moleculares, revelando distinções biológicas relevantes entre indivíduos saudáveis e aqueles com endometriose ou câncer de ovário associado à endometriose (EAOC). (ver figura abaixo)

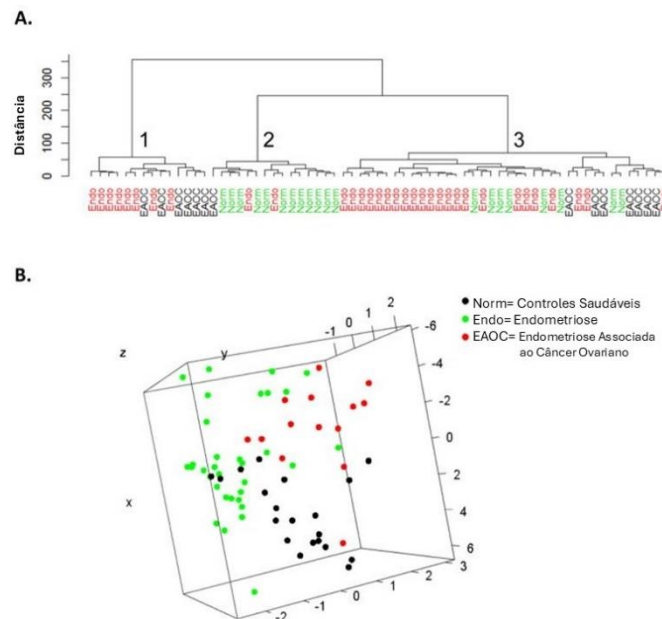


Figura 4 – Perfis de expressão de microRNAs plasmáticos em controles saudáveis, pacientes com endometriose e pacientes com câncer ovariano associado à endometriose, demonstrados por clustering hierárquico e PCA

Fonte: Adaptado de Suryawanshi et al., 2013

Por fim, ainda que menos exploradas, as abordagens citogenéticas e genômicas têm revelado alterações relevantes em regiões cromossômicas associadas à endometriose. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram o locus 7p15.2 como significativamente relacionado à suscetibilidade para a doença (PAINTER et al., 2011; VIANA et al., 2020). Essa região abriga genes da família HOXA, um grupo de genes altamente conservados que codificam fatores de transcrição responsáveis pela regulação do desenvolvimento embrionário e pela diferenciação tecidual. Entre eles, destaca-se o HOXA10, cuja expressão adequada é fundamental para a regulação da receptividade endometrial e para o processo de implantação embrionária. Alterações na expressão desses genes podem comprometer a capacidade do endométrio de receber o embrião, contribuindo para quadros de infertilidade associados à endometriose (Zanatta & Serafini, 2014).. Evidências sugerem que variações genéticas ou desregulações epigenéticas nessa região podem comprometer esses processos, explicando, em parte, a associação da endometriose com infertilidade em determinados subgrupos de pacientes (GUI et al., 2019). Assim, ainda que pouco estudadas, as alterações na região 7p15.2 reforçam a importância da integração entre genética, epigenética e fisiologia reprodutiva na compreensão da etiologia da endometriose.

3.4 Síntese dos resultados

Em conjunto, os dados reforçam que a endometriose é resultado da interação entre predisposição genética, alterações epigenéticas e exposições ambientais. O mapeamento de polimorfismos, a análise de perfis de microRNAs e a dosagem de biomarcadores séricos vêm consolidando um cenário em que estratégias multimodais se mostram superiores a marcadores isolados, alcançando sensibilidades e especificidades superiores a 80%. Além disso, a inclusão de técnicas citogenéticas aponta para novos horizontes de investigação, ampliando as perspectivas para diagnósticos precoces, diferenciais e integrados à prática biomédica.

4. DISCUSSÃO

A análise crítica dos resultados obtidos permite compreender a endometriose como uma doença de etiologia complexa, em que múltiplos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais interagem de forma dinâmica. Os achados são discutidos à luz da literatura científica, destacando-se a relevância dos polimorfismos genéticos, a influência de moduladores epigenéticos e ambientais, os avanços diagnósticos em biologia molecular e citogenética, bem como as implicações clínicas e os desafios para a implementação dessas ferramentas na prática.

4.1 Relevância da predisposição genética

Os resultados obtidos reforçam que a predisposição genética exerce papel central na suscetibilidade à endometriose. A associação do polimorfismo rs699947 no gene VEGF com maior risco da doença (Bianco et al., 2009) ilustra como a angiogênese exacerbada pode favorecer a implantação e a manutenção de lesões ectópicas.

A ciranda da dor

Lesões de endometriose despertam células do sistema nervoso e do sistema imune que realimentam o problema

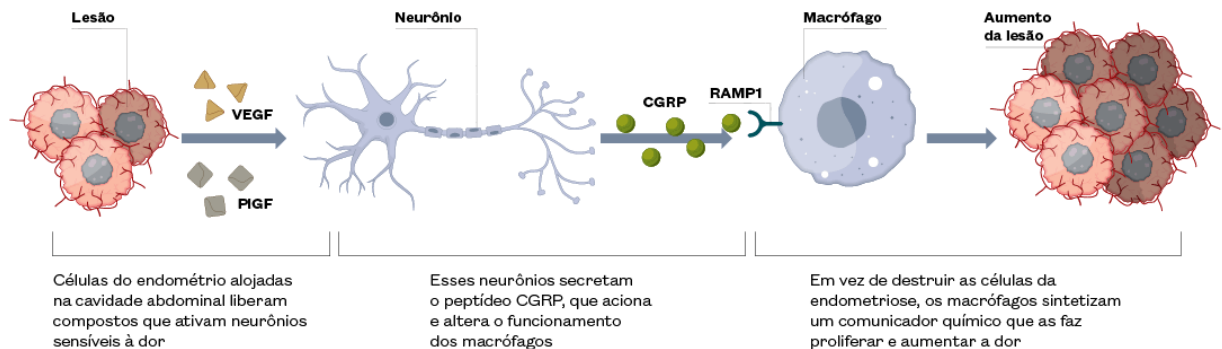


Figura 5 – Esquema representativo do ciclo vicioso de dor e crescimento das lesões na endometriose, destacando o papel central da neuroimunomodulação via peptídeo CGRP e macrófagos.

Fonte: adaptado de Fattori, V. et al. *Science Translational Medicine*, 2024.

Do mesmo modo, a presença do alelo Pro no gene TP53, observada por Zhou et al. (2015), sugere falhas nos mecanismos de apoptose, permitindo a sobrevivência de células endometriais fora do útero.

A variante PROGINS do receptor de progesterona (Carvalho et al., 2007) aponta para a resistência hormonal como um fator-chave, corroborando a hipótese de que a falha na resposta à progesterona está entre os principais determinantes fisiopatológicos da doença (Bulun et al., 2019). Além disso, variantes em MMP9 (Rahmioglu et al., 2014) e STAT4 (Bianco et al., 2019) revelam a contribuição de genes ligados à remodelação tecidual e à modulação imunológica, respectivamente, o que explica a diversidade clínica da endometriose.

Esses achados sustentam a noção de que a endometriose não é resultado de um único gene, mas de uma herança poligênica e multifatorial, em que diferentes variantes modulam a predisposição e a gravidade do quadro clínico (Colucci, Ruiz Cintra & Trovó de Marqui, 2022).

4.2 Papel dos fatores epigenéticos e ambientais

Além da base genética, nossos resultados apontam a relevância dos moduladores epigenéticos e ambientais na patogênese da endometriose. As dioxinas são substâncias químicas tóxicas e persistentes no ambiente, formadas principalmente em processos de combustão, como a incineração de resíduos, e conhecidas por causar efeitos adversos à saúde humana e ao sistema endócrino

mesmo em baixas concentrações. A associação entre exposição a dioxinas e maior prevalência da doença (Mayani et al., 1997) confirma que poluentes ambientais podem alterar vias hormonais e imunológicas. Esse dado é particularmente importante no contexto atual, considerando a ampla exposição a compostos desreguladores endócrinos presentes em agrotóxicos e plásticos.

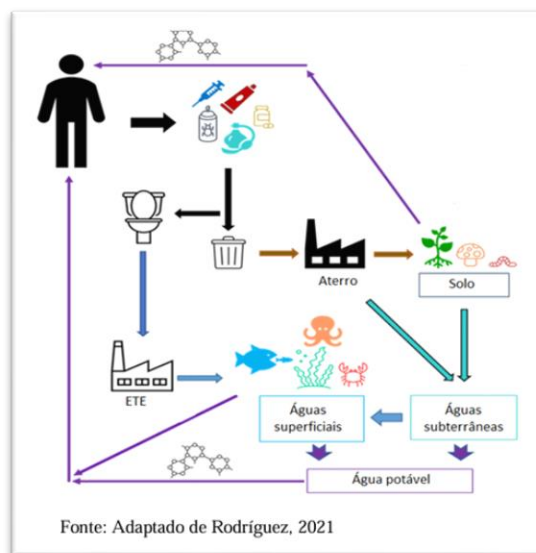


Figura 6 – Esquema do percurso de poluentes no ambiente: solo, águas superficiais, águas subterrâneas e água potável.
Fonte: Adaptado de Rodríguez (2021).

No campo epigenético, a subexpressão do miR-145-5p (Wang et al., 2017) e a identificação de painéis circulantes de microRNAs (Suryawanshi et al., 2013) evidenciam que a regulação pós-transcricional exerce forte influência na expressão gênica endometrial. Tais alterações sugerem que a endometriose resulta de uma interação dinâmica entre genética herdada e modificações epigenéticas adquiridas, o que abre novas perspectivas para biomarcadores não invasivos e terapias personalizadas.

Assim, a interação gene-ambiente emerge como fator determinante não apenas para a predisposição, mas também para a evolução clínica da doença, explicando as variações de severidade mesmo entre pacientes com histórico familiar semelhante.

4.3 Avanços diagnósticos e limitações

A análise dos biomarcadores revelou que nenhum marcador isolado apresenta desempenho diagnóstico satisfatório. O CA-125, embora com especificidade elevada

(93%), mantém baixa sensibilidade (52%) (Nisenblat et al., 2016), limitando seu uso como teste de rastreio. Os níveis séricos elevados de IL-6 em pacientes brasileiras (Xavier et al., 2006) reforçam o caráter inflamatório da doença, mas carecem de padronização para uso clínico.

Por outro lado, os microRNAs circulantes apresentam desempenho promissor, com valores de AUC próximos a 0,9 (Suryawanshi et al., 2013), sugerindo alto potencial discriminatório. Quando combinados a polimorfismos genéticos e biomarcadores séricos, esses perfis moleculares oferecem sensibilidade e especificidade superiores a 80%, destacando a importância de painéis multimodais como alternativa diagnóstica.

As técnicas de biologia molecular, como a PCR para genotipagem de SNPs (Zhou et al., 2015), já se consolidaram como ferramentas confiáveis de investigação. Entretanto, a contribuição da citogenética, ainda incipiente, não deve ser desconsiderada. Estudos como o de Bischoff et al. (2002), que identificaram alterações cromossômicas em 7p15.2, sugerem que rearranjos cromossômicos podem estar relacionados a subgrupos de pacientes, sobretudo aqueles com infertilidade.

Portanto, a discussão diagnóstica atual converge para a necessidade de abordagens integradas, capazes de superar a dependência exclusiva de exames invasivos, como a laparoscopia.

4.4 Implicações clínicas, desafios e perspectivas futura

A integração dos achados genéticos, epigenéticos e moleculares reforça que a endometriose deve ser compreendida sob uma perspectiva multidimensional. Do ponto de vista clínico, essa abordagem pode reduzir o tempo médio de diagnóstico, atualmente estimado entre 7 e 10 anos (Souza et al., 2020), e possibilitar intervenções menos invasivas e mais precoces.

Outro aspecto relevante é o impacto na fertilidade. A resistência à progesterona, o ambiente inflamatório e as alterações angiogênicas explicam, em grande parte, a dificuldade de concepção natural em mulheres com endometriose. O diagnóstico precoce não apenas facilita a preservação da fertilidade, mas também otimiza os resultados de técnicas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro

(FIV), que muitas vezes representa a principal alternativa para pacientes com formas avançadas da doença (Souza et al., 2020).

Entretanto, é preciso destacar que a translação dos painéis multimodais (isto é, a integração de diferentes tipos de marcadores, como genéticos, epigenéticos, proteômicos e clínicos, em um único modelo de análise para aprimorar o diagnóstico) do campo da pesquisa para a prática clínica ainda encontra obstáculos consideráveis. O alto custo das análises de genotipagem e microRNAs, a necessidade de infraestrutura laboratorial avançada e a escassez de validações em larga escala limitam sua aplicabilidade imediata, sobretudo no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS). Há o risco de que tais tecnologias se tornem acessíveis apenas a uma parcela restrita da população, aprofundando desigualdades em saúde (Sena et al., 2022).

Nesse cenário, o papel do biomédico é estratégico. Por sua formação em diagnóstico laboratorial de alta complexidade e em biologia molecular, este profissional atua como elo entre a pesquisa translacional e a prática clínica. Cabe ao biomédico a realização das técnicas, a validação dos resultados e a emissão de laudos confiáveis que subsidiem a conduta médica. Assim, a efetiva implementação de diagnósticos precoces e acessíveis depende não apenas de avanços tecnológicos, mas também do fortalecimento da atuação biomédica na linha de frente do cuidado em saúde.

5. CONCLUSÃO

Este trabalho teve como objetivo central analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os principais fatores genéticos associados à endometriose, com foco nas abordagens moleculares e citogenéticas voltadas ao diagnóstico diferencial e precoce. Os achados permitem concluir que a endometriose é uma condição de origem multifatorial, na qual a predisposição genética exerce papel central, sendo modulada por influências epigenéticas e ambientais que determinam sua manifestação clínica.

Além disso, reforça-se a necessidade de pesquisas futuras que integrem diferentes níveis de análise biológica, como o estudo dos genes, da expressão das moléculas envolvidas e das proteínas produzidas ao longo do tempo, a fim de aprimorar os painéis diagnósticos e ampliar sua aplicabilidade clínica. Tais avanços são essenciais para tornar o diagnóstico precoce da endometriose uma prática consolidada, contribuindo para a redução dos impactos físicos, reprodutivos e psicossociais que essa doença impõe às mulheres.

6. REFERÊNCIAS

- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Endometriosis and infertility: a committee opinion, *Fertility and Sterility*, v. 98, n. 3, p. 591–598, 2012.
- BEDMED CLÍNICA. O que causa a endometriose? 2023
- BIANCO, B.; et al. Polymorphisms of vascular endothelial growth factor gene in women with endometriosis, *Fertility and Sterility*, v. 91, n. 5, p. 1659–1665, 2009.
- BIANCO, B.; et al. Influence of STAT4 gene polymorphisms in the pathogenesis of endometriosis, *Annals of Human Genetics*, v. 83, n. 4, p. 249–255, 2019.
- BISCHOFF, F. et al. *Chromosomal instability in endometriosis patients*. *Molecular Human Reproduction*, v. 8, p. 1-7, 2002..
- BONFIM VIANA, Laura; LIMA, Lucas Barbosa de; SANTOS AMARAL, Laura Magalhães dos et al. Adenomiose e suas implicações sobre a fertilidade e sobre os resultados das técnicas de reprodução assistida (TRA). *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 33, e33212, 2024. DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33212
- BULUN, S. E.; et al. Endometriosis, *The New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 1, p. 51–64, 2019. DOI: 10.1056/NEJMra1810764. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1810764>. Acesso em: 15/03/2025.
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). *Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis*. *Fertility and Sterility*, 98(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
- CARVALHO, C. V.; et al. Progesterone receptor gene polymorphism PROGINS is associated with endometriosis in infertile women, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, v. 24, n. 12, p. 521–526, 2007.
- COLUCCI, Y. S.; CINTRA, M. T. R.; TROVÓ DE MARQUI, A. B. O papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose, *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 26, n. 2, p. 107–112, 2022.
- FRANCO-MURILLO, Yanira; et al. Unremitting cell proliferation in the secretory phase of eutopic endometrium from women with endometriosis, *PLoS ONE*, v.

9, n. 9, p. e106325, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0106325. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106325>.

Acesso em: 12/05/2025.

- FATTORI, V.; et al. Estudo procura explicar como a endometriose se agrava e causa dor, Revista Pesquisa FAPESP, ed. 337, fev. 2024. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/estudo-procura-explicar-como-a-endometriose-se-agrava-e-causa-dor/>. Acesso em: 08/07/2025.
- FEBRASGO – Doença Inflamatória Pélvica - FEBRASGO. *Manual de Orientação: Doença Inflamatória Pélvica*. São Paulo, 2020.
- GUI, Y.; et al. HOXA10 and endometrial receptivity: Clinical applications and molecular mechanisms, *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 914, 2019.
- INCA. *Câncer de ovário: sintomas, diagnóstico e tratamento*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2023.
- INSTITUTO DE PATOLOGIA FEMININA. *Endometriose: causas, sintomas e tratamento*, 2022.
- JUNQUEIRA, M. G. M. Polimorfismo genético em endometriose: tendências na produção científica, 2015, tese (PUC Goiás).
- MAGANHIN LUQUETTI, Camilla et al. Miomas uterinos (leiomiomas): epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e história natural. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 8, 2024, p. 5688-5702. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n8p5688-5702
- MAYANI, A.; et al. Dioxin exposure and endometriosis, *Human Reproduction*, v. 12, n. 2, p. 373–376, 1997.
- MEHRA, Neha; RAVI, Radha. The potential of non-invasive biomarkers for early diagnosis of endometriosis, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 15, p. 1–21, 2021. DOI: 10.3390/ijms22158196. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/8196>. Acesso em: 03/08/2025.
- MOURA, Alessandra Isabella Santiago et al. Métodos de diagnóstico e tratamento da endometriose: uma revisão baseada em evidências científicas. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, v. 7, n. 15, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1456

- NISENBLAT, V.; et al. Biomarkers in the diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, v. 22, n. 5, p. 1–14, 2016.
- NNOAHAM, K. E. et al. *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter comparative study*. *Fertility and Sterility*, v. 96, n. 2, p. 366-373, 2011.
- E.; CRAYFORD, T.; BALLARD, K.; ABRAMS, K. The prevalence and impact of dysmenorrhea on women's lives: a systematic review, *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, v. 124, n. 1, p. 1–10, 2014.
- PAINTER, J. N.; et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis, *Nature Genetics*, v. 43, n. 1, p. 51–54, 2011.
- RAHMIOGLU, N.; et al. Genome-wide association study of endometriosis, *Nature Genetics*, v. 46, n. 5, p. 561–567, 2014.
- RAMOS, E. S.; BARBOSA, C. P.; SIMÕES, A. L. Endometriose: aspectos genéticos e ambientais, *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 54, n. 3, p. 185–189, 2008.
- RIVELLI Nogueira, A. C., SANTIAGO, M. T., BAHIA, C. P., SOARES, H. H. Pereira. Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. *Revista Científica UNIFAGOC – Saúde*, v. 3, n. 2, 2018.
- Sena, L. M., Carvalho, J. P., & Reis, F. M. (2022). Biomarcadores moleculares na endometriose: desafios e perspectivas para aplicação clínica. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 68(5), 655–662.
- SOUZA, A. C.; et al. O CA 125 como marcador diagnóstico da endometriose: revisão bibliográfica, *Periódico UFT (Teresina)*, 2020.
- Souza, M. C., Silva, A. R., & Mendes, F. P. (2020). Endometriose e infertilidade: avanços diagnósticos e terapêuticos. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 42(3), 178–184. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701445>
- SURYAWANSHI, S.; et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis, *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 3, p. 5367–5378, 2013.

- TROVÓ DE MARQUI, A. B.; et al. Polimorfismos genéticos e endometriose: contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos, *RAMB*, v. 58, n. 1, p. 15–22, 2012.
- VIANA, P. C. S.; et al. Association between Single Nucleotide Polymorphisms and Endometriosis in a Brazilian Population, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, n. 3, p. 146–151, 2020.
- Vercellini, P., Vigano, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2022). *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(1), 1–15.
- WANG, W. T.; et al. Circulating microRNAs identified in the serum of endometriosis patients, *Fertility and Sterility*, v. 108, n. 5, p. 814–823, 2017.
- XAVIER, P.; et al. Elevated serum levels of interleukin-6 in patients with endometriosis, *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 55, n. 5, p. 373–382, 2006.
- Zanatta A., Serafini P.C. Expressão proteica do gene HOXA10 e dos receptores de estrogênio e progesterona no epitélio, estroma e tecido muscular liso perilesional de endometriose do reto-sigmoide. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 36, n. 8, 2014.
- ZHOU, X.; et al. Association of TP53 codon 72 polymorphism with endometriosis risk, *Molecular Biology Reports*, v. 42, n. 1, p. 49–54, 2015.
- ZOMER, M. T.; et al. Correlação entre os níveis de CA-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 35, n. 6, p. 262–267, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/XCbpMHMBFpkzQtn6KMh7Hns/>. Acesso em: 18/06/2025.