



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

Aspectos genéticos e moleculares da endometriose

Ariadne Mendes de Queiroz

Brasília
2015

Ariadne Mendes de Queiroz

Aspectos genéticos e moleculares da endometriose

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência para obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina no Centro Universitário de Brasília – UniCEUB, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Roberto Queiroz.

**Brasília
2015**

Agradecimentos

Agradeço a Deus por ter me dado saúde e força para superar todas as dificuldades que enfrentei no caminho até aqui.

Ao Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), seu corpo docente, direção e administração, pela oportunidade de aprendizado e crescimento, tanto profissional quanto pessoal, e pelo ambiente e infraestrutura adequados que proporcionam.

Aos meus pais, José Ronaldo e Avanira, e ao meu irmão, Rafael, pelo amor, incentivo e apoio, que mesmo que em muitos momentos não entendessem por completo, ainda assim não desistiram e continuaram acreditando em mim.

Agradeço a todos os meus professores por me proporcionarem o conhecimento não apenas racional, mas a manifestação do caráter e afetividade no processo de formação profissional, por se dedicarem tanto a mim. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados aos quais sem nominar terão os meus eternos agradecimentos. Em especial, agradeço aos professores Milton R. de Paula, Maria Creuza Barros, Kelly Simi, Vanessa Carvalho, Fernanda Costa Vinhaes, Ruscaia Dias Teixeira, Tania Andrade e Fabiola Fernandes Castro, por me inspirarem e me ensinarem não só as disciplinas e conteúdos relativos ao curso, mas também por me tornarem uma pessoa melhor.

Ao meu orientador, Professor Paulo Roberto Queiroz, dedico minha gratidão eterna, não só pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho, mas por todo o ensinamento que me foi passado ao longo dessa jornada acadêmica. Ao Dr. Paulo deixo um pedido: continue sendo inspiração e luz no mundo.

Meus agradecimentos aos amigos, companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação, comemorando comigo cada 'SS' e sofrendo com minha ansiedade em períodos de prova e durante a elaboração desse trabalho. Em especial, agradeço às colegas de curso e irmãs de vida Zilene Pinto e Hanid Versiani, que vivenciaram cada momento dessa história comigo e certamente continuarão fazendo parte dela. Agradeço também ao Ciro Dias, que durante todo esse ano se esforçou para que eu mantivesse a calma e me proporcionou momentos de relaxamento e fugas, em maravilhosas viagens, para que minhas energias fossem renovadas, me ajudando a seguir em frente nas semanas seguintes.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

Resumo

A endometriose é a implantação e crescimento do tecido endometrial extrauterino, mais comumente invadindo a cavidade pélvica ao redor do útero, das tubas uterinas e dos ovários, mas não se limitando a esses locais. Cerca de 7 milhões de brasileiras, o que corresponde a cerca de 10% a 15% das mulheres brasileiras em idade reprodutiva, sofrem com os sintomas da endometriose. A etiologia permanece desconhecida, porém admite-se que seja uma doença multifatorial e poligênica. Os objetivos desse trabalho foram descrever informações a respeito dos mecanismos genéticos associados à endometriose e contribuir para o conhecimento dos fatores relacionados ao desenvolvimento dessa patologia, através de uma revisão narrativa da literatura. Foram selecionados para esse trabalho os genes *EGFR*, *VEGF*, *PAI-1 (SERPINE1)*, *MMP* e *CYP1A1*. A biologia molecular é de essencial importância para decifrar os mecanismos de desenvolvimento da endometriose. Os genes estudados, apresentados e positivamente associados à endometriose são genes relacionados aos mecanismos de proliferação celular, regulação de apoptose e angiogênese, o que confirma a similaridade com tecidos neoplásicos.

Palavras-chave: Endometriose; Biologia Molecular; Genética; Polimorfismo

Abstract

Endometriosis is the implantation and growth of extrauterine endometrial tissue, most commonly invading the pelvic cavity around the uterus, uterine tubes and ovaries, but not limited to those locations. About 7 million of Brazilian women, which accounts for about 10% to 15% of Brazilian women in reproductive age, suffer from the symptoms of endometriosis. The etiology remains unknown, but it is assumed to be a multifactorial and polygenic disease. The objectives of this work were to describe information about the genetic mechanisms associated with endometriosis and contribute to the knowledge of the factors related to the development of this pathology, through a narrative review of the literature. The genes *EGFR*, *VEGF*, *PAI-1 (SERPINE1)*, *MMP* and *CYP1A1* were selected for this work. Molecular biology is of essential importance to decipher the mechanisms of endometriosis development. The genes studied, presented and positively associated with endometriosis are genes related to cell proliferation mechanisms, regulating apoptosis, and angiogenesis, confirming the similarity with neoplastic tissues.

Keywords: Endometriosis; Molecular biology; Genetics; Polymorphism

* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB

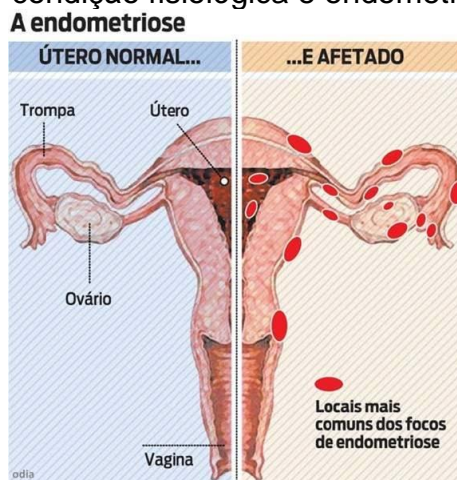
** Doutor em Biologia Animal pela Universidade de Brasília, Professor de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição caracterizada pela implantação e crescimento do tecido endometrial extrauterino, mais comumente invadindo a cavidade pélvica ao redor do útero, das tubas uterinas e dos ovários (Figura 1), mas não se limitando a esses locais (GUYTON, 2011). Trata-se de uma doença multifatorial e poligênica de etiologia ainda desconhecida (ENCINAS, 2011). Os sintomas mais frequentes incluem dismenorréia intensa, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade e infertilidade (GOLONI-BERTOLLO, 2004). Além desses, outros sintomas clínicos, como sintomas intestinais e urinários cíclicos como, por exemplo, dor ou sangramento ao evacuar/urinar durante o período menstrual, podem ser identificados (MARQUI, 2012).

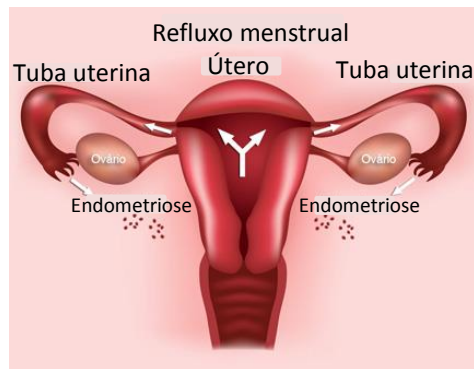
Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), cerca de 7 milhões de brasileiras, o que corresponde a cerca de 10% a 15% das mulheres brasileiras em idade reprodutiva, sofrem com os sintomas da endometriose (FEBRASGO, 2015). A teoria melhor aceita para a ocorrência da endometriose é a da menstruação retrógrada (Figura 2), segundo a qual fragmentos de tecido endometrial descamado durante a fase menstrual do ciclo hormonal feminino percorreriam as tubas uterinas até a cavidade peritoneal, ocorrendo então implantação, crescimento e invasão local e de órgãos adjacentes (CENTRO DE ENDOMETRIOSE DE SÃO PAULO, 2015).

Figura 1 – Endométrio: condição fisiológica e endometriose.



Fonte: Revista 100 Fronteiras (2015).

Figura 2 – Menstruação retrógrada.



Fonte: Endometriose Online (2012).

A implantação do endométrio fora da cavidade uterina leva a processos inflamatórios que provocam dores intensas (dismenorréia e dor pélvica). Uma pesquisa americana, realizada em 2007, mostrou que 41% das mulheres que sentem cólicas menstruais fortes já desistiram de um emprego ou foram demitidas. Essa é uma das interferências causadas pela endometriose na rotina de pacientes com essa patologia. A intensidade das dores ocasionadas pela endometriose leva a paciente a um estado de debilidade física, fazendo com que a mesma precise afastar-se de trabalho, estudo e demais atividades cotidianas (FEBRASGO, 2013).

A endometriose apresenta-se como uma das causas mais comuns de infertilidade feminina. Devido ao processo inflamatório, a endometriose causa fibrose por toda a pelve. Uma vez envolvido por tecido fibroso, os ovários tem dificuldades ou ficam completamente impossibilitados de liberar o ovócito nas tubas uterinas. Frequentemente, a endometriose também obstrui as tubas uterinas, podendo essa obstrução ocorrer tanto nas terminações fimbriadas como em outra parte das estruturas tubárias (GUYTON, 2011). Uma pesquisa realizada por Ballelis e colaboradores (2010) mostrou que cerca de 40% das pacientes com endometriose eram inférteis, primária (quando não existem antecedentes de gravidez) ou secundariamente (quando existem estes antecedentes).

A certeza de diagnóstico de endometriose é dada por meio da confirmação histopatológica com amostra obtida a partir de procedimentos invasivos como a laparoscopia, quando esta for indicada (FEBRASGO, 2013). Porém, tem-se obtido consideráveis progressos no sentido de melhorar a acurácia dos exames clínicos, pela associação desses exames aos de imagem como, por

exemplo, a ultrassonografia, realizada por especialistas em endometriose, e a ressonância magnética. Apesar disso, vários obstáculos acabam restringindo a confiabilidade desses métodos, como a curva de aprendizado, o número limitado de centros de treinamento, a pouca disponibilidade de profissionais especializados nos centros diagnósticos, uma vez que, esses exames são, essencialmente, operadores dependentes (PODGAEC, 2014).

A falta de conhecimento a respeito dessa patologia ainda é um obstáculo grande a ser vencido quando se trata de diagnóstico de endometriose. Um estudo realizado em 2007 com ginecologistas brasileiros mostrou que a suspeita precoce de endometriose por parte do médico ocorre quando a paciente se queixa de infertilidade, dismenorréia ou dor pélvica crônica. Outro dado importante desse estudo é que médicos que participaram de congressos e aulas relacionados à endoscopia ginecológica e endometriose apresentam um tempo menor para solicitação de um procedimento diagnóstico, deixando claro que ginecologistas mais informados suspeitam mais precocemente de um caso de endometriose (BEHAMONDES, 2007). O diagnóstico rápido é importante para que a paciente possa ser conduzida ao tratamento e, assim, retomar sua rotina e vida normais, além de evitar complicações e danos mais severos como a infertilidade feminina.

Apesar da endometriose acometer cerca de 15% das mulheres em idade reprodutiva, sua causa permanece desconhecida. Contudo, há evidências que sugerem que fatores imunológicos (BERKKANOGLU, 2003; HALLER-KIKKATALO, 2012), ambientais (BALLELIS, 2011) e genéticos (BISCHOFF, 2008), estejam envolvidos na sua patogênese. A endometriose é uma doença benigna, mas pode comportar-se como um tumor maligno em termos de crescimento, infiltração e adesão aos tecidos circunjacentes (VARMA *et al.*, 2004). Conhecer os mecanismos genéticos e moleculares da endometriose permitirá aplicar técnicas de diagnóstico molecular para detecção dessa patologia, o que trará benefícios quanto à confiabilidade do diagnóstico e ao desenvolvimento e aplicação de tratamento.

Nesse contexto, os objetivos desse trabalho foram descrever informações a respeito dos mecanismos genéticos associados à endometriose e contribuir para o conhecimento dos fatores relacionados ao desenvolvimento dessa patologia.

2 METODOLOGIA

Para reunir as informações necessárias foi utilizada uma revisão da literatura no formato de narrativa. A revisão narrativa é aquela que, segundo Rother (2007), trata-se de uma publicação ampla, apropriada para descrever e discutir o desenvolvimento de um determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Foi desenvolvida sob uma metodologia teórica e conceitual, tendo como base livros especializados na área, tais como, fisiologia, ginecologia e obstetrícia, imunologia celular e molecular e biologia molecular, entre outros, bem como o acesso a artigos publicados em periódicos indexados e disponibilizados em bases de dados como SciELO, PubMed, MEDLINE e Science Direct, usando na busca as palavras-chave: *endometriosis* e *genetics*; *endometriosis* e *polymorphism*.

Foram priorizados os artigos publicados ao longo dos últimos dez anos. Entretanto, artigos com data de publicação anterior e que foram julgados relevantes para a pesquisa também foram considerados para a construção do manuscrito.

3 DESENVOLVIMENTO

A Tabela 1 apresenta as ocorrências dos principais genes associados à endometriose em trabalhos científicos presentes no *Science Direct*. Para este trabalho, foram utilizados os cinco genes com maior média de publicações com o termo pesquisado, entre 2011 e 2015, ou seja, *EGFR*, *VEGF*, *PAI-1* (símbolo oficial: *SERPINE1*), *MMP* (do grupo de genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos) e *CYP1A1*. Os termos apresentados foram pesquisados em inglês, mas traduzidos para serem inseridos na Tabela 1.

Tabela 1: Ocorrência dos genes pesquisados na base de dados do *Science Direct*.

	2011	2012	2013	2014	2015
Endometriose e polimorfismos do AHSG	1	3	0	0	0
Endometriose e polimorfismos do EGFR	10	8	5	8	3
Endometriose e polimorfismos do VEGF	21	19	12	21	11
Endometriose e polimorfismos do PAI-1	9	6	6	9	3
Endometriose e polimorfismos do ACE	5	8	4	3	3
Endometriose e polimorfismos do MMP	11	14	7	10	9
Endometriose e polimorfismos do CYP1A1	4	3	11	5	5
Endometriose e polimorfismos do GSTM1	4	3	11	4	3
Endometriose e polimorfismos do EMX2	1	0	0	1	3

Fonte: Science Direct. Busca com os termos em língua inglesa, em 18 set. 2015.

3.1 Fatores Genéticos Associados à Endometriose

Ao longo dos anos, inúmeras pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de identificar os genes e proteínas expressas pelo endométrio e que possam estar relacionadas à sua receptividade, cuja alteração leva à infertilidade e ao aparecimento de patologias como a endometriose. Apesar da teoria da menstruação retrógrada ser a mais aceita, há evidências na literatura da necessidade de características moleculares para a implantação e progressão da implantação ectópica, uma vez que a menstruação retrógrada é evento comum nas mulheres sem endometriose (DENTILLO, 2007). O tecido ectópico se apresenta morfológica e histologicamente similar ao tecido eutópico, porém há diferenças qualitativas e quantitativas entre os dois tecidos em vários aspectos, como a expressão distinta de moléculas (GAETJE *et al.*, 1995; SHARPE-TIMMS, 2001).

Há muitos anos sendo investigada, diversos estudos moleculares da endometriose demonstram que as principais divergências moleculares encontradas no tecido endometrial de mulheres portadoras e de não portadoras da patologia estão relacionadas às metaloproteínas (MARTELLI *et al.*, 1993), aos processos de adesão celular (BÉLIARD, 1997), angiogênese (HEALY *et al.*, 1998), sistema imune, além de fatores de crescimento (BRAUN; DMOWSKI, 1998), biossíntese de estrógeno (ZEITOUN; BULUN, 1999) e apoptose (BRAUN *et al.*, 2002).

Os dados resultantes de vários estudos revelaram haver uma complexa via de regulação gênica para que o endométrio atinja o estado receptivo, envolvendo genes, por exemplo, que codificam receptores de progesterona e estrógeno, o fator inibidor da leucemia (LIF), moléculas de adesão como a integrina $\alpha v \beta 3$, TGF- β (*transforming growth factor*- β), interleucinas (como as IL-1 e IL-6) e metaloproteínas, como as MMP11 e MMP12 (PURI *et al.*, 2000; POPOVICI *et al.*, 2006).

Portanto, tanto a condição uterina saudável (propícia para a implantação e gestação) quanto as condições patológicas (desde a baixa receptividade endometrial até a endometriose) parecem ser determinadas pela expressão diferencial desses genes (DENTILLO, 2007).

A seguir, serão apresentados e detalhados estudos envolvendo os genes *EGFR*, *VEGF*, *PAI-1* (*SERPINE1*), *MMP*, todos do grupo de genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos e o gene *CYP1A1*, gene que codifica enzima da superfamília de enzimas do citocromo P450.

3.2 Polimorfismos Associados a Endometriose

O Quadro 1 apresenta o resumo dos principais estudos usados neste trabalho, contendo o objeto de estudo (gene), a alteração estudada (polimorfismo), o tamanho amostral, os principais resultados do estudo, a origem e o autor.

Quadro 1 – Síntese dos artigos que avaliaram polimorfismos nos genes, relacionados à endometriose, escolhidos para esse trabalho.

Gene estudado	Polimorfismo	Tamanho amostral	Achados principais	Origem	Referência
<i>EGFR</i>	151904 A>T [T628T] no exon 16 [rs17337023] 162093 G>A [Q787Q] no exon 20 [rs10251977] 181946 C>T [D994D] no exon 25 [rs2293347]	229 mulheres com endometriose 285 controles	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas frequências genotípicas ou haplotípicas dos três polimorfismos do <i>EGFR</i> entre sujeitos com endometriose em relação ao grupo controle.	Coréia	Lee <i>et al.</i> (2012)
<i>EGFR</i>	+ 2073 A/T	122 mulheres com endometriose 159 mulheres com leiomioma 139 controles	Os genótipos e alelos relacionados ao <i>EGFR</i> +2073T foram associados com risco elevado de endometriose e leiomioma.	China	Hsieh <i>et al.</i> (2005).
<i>EGFR</i>	+ 2073 A/T EGF+61 G/A	146 mulheres com endometriose 181 controles	Não foram encontradas diferenças significativas na frequência e na distribuição genotípica dos polimorfismos <i>EGFR</i> +2073 A/T e <i>EGF</i> +61 G/A entre as pacientes com endometriose e o grupo controle.	Japão	Inagaki <i>et al.</i> (2007).

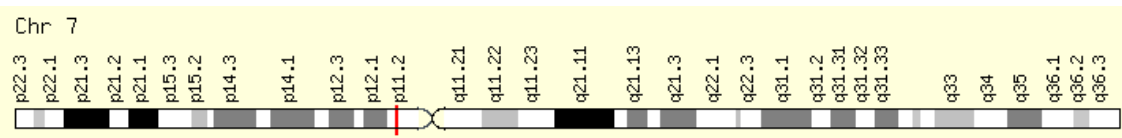
Quadro 1. Continuação					
Gene estudado	Polimorfismo	Tamanho amostral	Achados principais	Origem	Referência
VEGF	-460C/T +936C/T -1154G/A -2578C/A	344 mulheres com endometriose 360 controles	As frequências dos genótipos e alelos de -1154G/A e -2578C/A foram significativamente diferentes entre os dois grupos analisados. Os genótipos -2578A/A e -1154A/A foram menos frequentes em pacientes com endometriose, comparado ao grupo controle.	China	Liu <i>et al.</i> (2009).
VEGF	-460C/T	122 mulheres com endometriose 131 controles	Foi encontrada uma maior porcentagem do genótipo T/T (-460T/T) e do alelo T no grupo com endometriose.	China	Hsieh <i>et al.</i> (2004).
VEGF	-460 C/T +405 G/C +936C/T	149 mulheres com endometriose 181 controles	Não foram encontradas diferenças significantes na frequência alélica e genótipos dos polimorfismos -460 C/T, +405 G/C e +936 C/T entre os grupos caso e controle. Entretanto, houve associação positiva entre a doença no estágio III-IV e o polimorfismo +936 com alelo T.	Japão	Ikuhashi <i>et al.</i> (2007)
MMP (MMP-9)	-1562T/C	34 mulheres com endometriose 48 controles	A frequência do alelo C na região -1562 do gene MMP-9 foi significativamente aumentada no grupo das mulheres com endometriose. Sem relação significativa com a expressão do MMP-9.	Indonésia	Madjid (2015)
MMP (MMP-1)	-1607 1G/2G [rs112925]	100 mulheres com endometriose 80 mulheres com adenomiose 150 controles	Indivíduos com alelotipagem MMP-1 -1607 2G possuem aumento significativo de risco para o desenvolvimento de endometriose.	China	Kang <i>et al.</i> (2005)
MMP (MMP-1)	-1607 2G	56 mulheres com endometriose 71 controles	As frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo não apresentou diferença significativa entre os grupos.	Itália	Ferrari <i>et al.</i> (2006)
PAI-1	-675 4G/5G	75 mulheres com endometriose 43 controles	O genótipo 4G/4G foi encontrado em 52 mulheres com endometriose (69%) e em apenas 5 do grupo controle (12%). O genótipo 5G/5G foi encontrado em 2 mulheres do grupo caso (3%) e em 24 mulheres do controle (56%).	Canadá	Bedaiwy <i>et al.</i> (2006)

Quadro 1. Continuação					
Gene estudado	Polimorfismo	Tamanho amostral	Achados principais	Origem	Referência
<i>PAI-1</i>	-675 4G/5G	140 mulheres com endometriose 148 controles	Os genótipos 4G/4G e 4G/5G foram mais frequentes nas mulheres com endometriose, quando comparados ao grupo controle. O polimorfismo pode estar associado ao maior risco de endometriose associada à infertilidade.	Brasil	Gonçalves-Filho <i>et al.</i> (2011)
<i>PAI-1</i>	-675 4G/5G	204 mulheres com endometriose 164 controles ginecológicos 329 controles da população geral	Não houve diferença estatisticamente significativa para as frequências alélicas e a distribuição genotípica entre as mulheres com endometriose e o grupo de controle ginecológico. O polimorfismo não foi associado ao risco de desenvolvimento de endometriose.	Itália	Gentilini <i>et al.</i> (2009)
<i>CYP1A1</i>	(<i>CYP1A1m1</i>) (T>C)	275 mulheres com endometriose esporádica 346 mulheres no grupo controle	A combinação do genótipo <i>CYP1A1 wt/m1</i> ou <i>m1/m1</i> e <i>GSTM1</i> nulo (deleção) aumenta o risco para endometriose. Em contraste, o genótipo <i>CYP1A1 wt/wt</i> exibe um efeito protetor, com uma redução de 38% na probabilidade para o desenvolvimento da endometriose.	Grécia	Arvanitis <i>et al.</i> (2003).
<i>CYP1A1</i>	(<i>CYP1A1m1</i>) (T>C)	25 mulheres com endometriose 25 mulheres no grupo controle	O alelo polimórfico <i>m1</i> foi mais freqüente nas pacientes com endometriose e duas delas apresentaram o genótipo homocigoto <i>m1/m1</i> . Porém as diferenças não foram significantes quando comparadas com o grupo controle. Segundo os autores, provavelmente devido ao pequeno número de indivíduos analisados no estudo.	Brasil	Nakata <i>et al.</i> (2004).
<i>CYP1A1</i>	<i>CYP1A1</i> Ile462Val	79 mulheres com endometriose (21 em estágio I, 10 em estágio II, 23 em estágio III e 25 em estágio IV) 59 mulheres sem endometriose	Foi demonstrado um efeito positivo do polimorfismo <i>CYP1A1</i> Ile462Val na relação entre os níveis séricos de dioxina e o risco de endometriose. A presença do polimorfismo foi estatisticamente associada com a diminuição do risco de endometriose avançada entre mulheres com níveis séricos de dioxina elevados.	Japão	Tsuchiya <i>et al.</i> (2007).

3.2.1 Gene que codifica o receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*)

Com posição no *locus* 7p11.2 (Figura 3), o gene *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) é responsável por originar uma glicoproteína transmembrana com atuação importante no controle do crescimento, diferenciação e motilidade celular. Tem sido relatado um polimorfismo em que há a troca da base Adenina (A) por uma Timina (T) na posição 2073 do éxon 21, que leva à alteração do *stop códon* (TGA) por sintetizar o aminoácido cisteína (TGT). Hsieh e colaboradores (2005) realizaram um estudo a fim de avaliar se o SNP *EGFR* +2073A/T poderia ser positivamente associado ao diagnóstico de endometriose. Para isso, o autor avaliou a presença do polimorfismo em uma amostra de 420 mulheres (122 mulheres com endometriose, 159 mulheres com leiomioma e 139 mulheres-controles), nas quais se encontrou uma associação de maior risco de desenvolvimento de endometriose em mulheres com esse polimorfismo.

Figura 3 – Localização citogenética do gene *EGFR*: 7p11.2.



Fonte: Genetics Home Reference (2015).

Um estudo publicado no Japão, por Inagaki e colaboradores (2007) também analisou os polimorfismos *EGFR* +2073A/T e *EGF* +61 G/A (*EGF*: *epidermal growth factor*, fator de crescimento epidérmico). A pesquisa foi realizada por meio da comparação da distribuição desses dois polimorfismos em 146 mulheres afetadas pela endometriose e 181 controles. O estudo não evidenciou diferenças significativas na frequência e na distribuição genotípica dos polimorfismos *EGFR* +2073A/T e *EGF* +61G/A entre os dois grupos comparados. A estratificação por estágios da doença não afetou os resultados. Portanto, segundo esse estudo, os polimorfismos *EGFR* +2073A/T e *EGF* +61 G/A não estão associados com um aumento do risco de acometimento por endometriose na população japonesa.

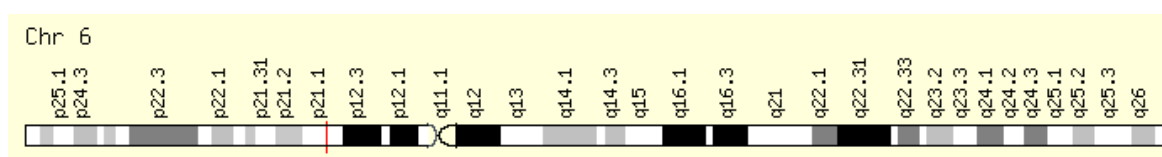
Outro estudo realizado com o gene *EGFR* por Lee e colaboradores (2012) analisou três polimorfismos: 151904 A>T [T628T] no éxon 16 [rs17337023], em que há a troca da base adenina (A) por uma timina (T); 162093 G>A [Q787Q] no éxon 20 [rs10251977], em que há a troca da base guanina (G) por uma adenina (A); e 181946 C>T [D994D] no éxon 25 [rs2293347], em que há a troca da base citosina (C) por uma timina (T). Esse estudo, realizado na Coreia, não identificou correlação entre os polimorfismos analisados e o desenvolvimento de endometriose, uma vez que, não foram encontradas diferenças significativas nas frequências genótípicas ou haplotípicas dos três polimorfismos do *EGFR* entre indivíduos com endometriose em comparação ao grupo controle.

Os estudos aqui apresentados sugerem que nem todo polimorfismo do gene *EGFR* tem relação com o desenvolvimento da endometriose, sendo necessário haver alterações em locais específicos do gene para que isso ocorra, além de evidenciar a poligenicidade da doença.

3.2.2 Gene do fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*)

O Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (*VEGF*) é um fundamental regulador do desenvolvimento vascular fisiológico e tanto a diminuição nos seus níveis ou sua ausência quanto o aumento provocam danos na formação vascular sistêmica. O *VEGF* é um fator angiogênico amplamente estudado e em tecidos nos quais a angiogênese é aumentada sua expressão é consideravelmente alta (FÁTIMA; PAPA, 2010). A proteína codificada pelo gene *VEGF*, localizado no *locus* 6p21.1 (Figura 4) é um mitógeno que atua especificamente nas células endoteliais e possui vários efeitos, incluindo a mediação do aumento da permeabilidade vascular, indução da angiogênese, da vasculogênese e do crescimento das células endoteliais, promoção da migração de células e inibição da apoptose (GENECARDS, 2015).

Figura 4 – Localização citogenética do gene *VEGF*: 6p21.1.



Fonte: GeneCards (2015).

Estudos feitos com o VEGF indicaram uma maior expressão de *VEGF* no fluido peritoneal e no soro de pacientes com endometriose (MCLAREN *et al.*, 1996; TAYLOR *et al.*, 1997; MATALLIOTAKIS *et al.*, 2003), e outros estudos mostraram um aumento do mRNA do *VEGF* e maior expressão das proteínas no endométrio eutópico de mulheres com endometriose (DONNEZ *et al.*, 1998; TAN *et al.*, 2002).

No estudo realizado por Liu e colaboradores (2009), com 344 mulheres com endometriose e 360 mulheres-controles, na China, dentre os polimorfismos estudados, destacaram-se o -1154G/A e o -2578C/A, que foram significativamente diferentes entre os dois grupos analisados. As frequências genótípicas e as frequências alélicas dos alelos A e G do polimorfismo -1154 nos grupos caso e controle estão apresentadas no Quadro 2. A frequência homozigótica do alelo A para o polimorfismo *VEGF* -1154 (-1154A/A) foi significativamente menor em mulheres com endometriose (1,7%), comparadas ao grupo controle (5,8%). Liu e colaboradores (2009) apontam em seu estudo para uma diminuição do risco de desenvolvimento de endometriose que seria conferido pelo genótipo -1154A/A quando comparado ao genótipo -1154G/G.

Quadro 2. Frequências genótípicas e alélicas para o polimorfismo -1154A/G do gene *VEGF* encontradas no estudo de Liu e colaboradores (2009).

Genótipos	Caso (n = 344)	Controle (n = 360)
A/A	1,7%	5,8%
G/A	28,8%	32,8%
G/G	69,5%	61,4%
Alelos		
A	16,1%	22,2%
G	83,9%	77,8%

Para o polimorfismo *VEGF* -2578C/A, a frequência homozigótica para o alelo A (-2578A/A) apresentou-se consideravelmente menor nas mulheres com endometriose, em comparação com o grupo controle. O estudo de Liu e colaboradores (2009) apontou para um fator protetivo do genótipo -2578A/A, relacionando esse genótipo a uma significativa diminuição do risco de desenvolvimento de endometriose, comparado ao genótipo -2578C/C. As frequências genótípicas e alélicas encontradas no estudo de Liu e colaboradores (2009) para o polimorfismo *VEGF* -2578C/A estão apresentadas no Quadro 3. Outros dois polimorfismos do gene *VEGF* estudados por Liu e colaboradores (2009) foram o -460C/T e o +936C/T, porém não houve

diferença significativa na distribuição genotípica e nas frequências alélicas entre os casos e os controles.

Quadro 3. Frequências genotípicas e alélicas para o polimorfismo -2578C/A do gene *VEGF* encontradas no estudo de Liu e colaboradores (2009).

Genótipos	Caso (n = 344)	Controle (n = 360)
A/A	3,2%	8,1%
C/A	32,0%	36,4%
C/C	64,8%	55,6%
Alelos		
A	19,2%	26,3%
C	80,8%	73,8%

Hsieh e colaboradores (2004) estudaram o polimorfismo *VEGF* -460C/T, analisando a presença dos alelos e genótipos em dois grupos de mulheres, um formado por mulheres com endometriose (grupo caso, n = 122), e o outro formado por mulheres sem endometriose (grupo controle, n = 131) e comparando os resultados obtidos nos dois grupos. Ao comparar os resultados, foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. O genótipo homozigoto T (-460T/T) e o alelo T apresentaram maior percentual no grupo com endometriose. Com os resultados obtidos, os autores associaram o genótipo homozigoto T/T e o alelo T ao maior risco de desenvolvimento de endometriose, relacionaram o genótipo heterozigoto (C/T) e o alelo C a um menor risco de desenvolvimento da patologia e concluíram que o polimorfismo do gene *VEGF* provavelmente contribui para a patogênese da endometriose e que pode tornar-se um marcador útil para prever a susceptibilidade à endometriose.

O polimorfismo *VEGF* -460C/T também foi analisado por Ikuhashi e colaboradores (2007) em um estudo que também pesquisou outros dois polimorfismos do gene *VEGF*: +405 G/C e +936 C/T. Nesse estudo, realizado com 147 mulheres diagnosticadas com endometriose (caso) e outras 181 não acometidas pela patologia (controle), a comparação das frequências alélicas e distribuições genotípicas para os polimorfismos -460C/T, +405 G/C e +936 C/T, não encontrou diferenças significantes entre o grupo controle e os casos (todos os estágios da doença). Entretanto, foi encontrada uma associação positiva entre o estágio III-IV da doença e o alelo T do polimorfismo *VEGF* +936. Os resultados levaram os autores a concluir que o alelo T do polimorfismo *VEGF* +936 esteja associado a um risco aumentado de desenvolver o estágio III-IV da

endometriose na população japonesa.

3.2.3 Gene das metaloproteinases de matriz (*MMP*)

As proteínas da família das metaloproteinases de matriz (*MMP*) são um importante grupo de enzimas proteolíticas (23 ao total) e são responsáveis pela degradação da matriz extracelular e de membranas basais em processos fisiológicos normais, tais como desenvolvimento embrionário, reprodução e remodelamento tecidual, bem como em processos patológicos, tais como artrite e metástase (NCBI, 2015 (A); NAVARRO *et al.*, 2006). Além da regulação do remodelamento tecidual, as *MMP* podem ainda afetar outras funções celulares, como proliferação, motilidade, diferenciação e apoptose, pela regulação das proteínas da matriz extracelular com as quais a célula interage (PAGE-MCCAW *et al.*, 2007).

Em um estudo foram detectados maiores níveis de expressão das *MMP* em tecido endometrial ectópico de pacientes com endometriose em comparação ao tecido eutópico. Os níveis de expressão das *MMP* em tecido endometrial eutópico das mulheres com endometriose também foram maiores quando comparados aos controles normais (DI CARLO *et al.*, 2009). Polimorfismos genéticos nas regiões promotoras dos genes *MMP* poderiam aumentar os níveis de expressão gênica e estarem, então, associados à predisposição genética a várias doenças (YE, 2000; VAIRAKTARIS *et al.*, 2007; DECOCK *et al.*, 2008). Esses achados sugerem que a superexpressão das *MMP* pode contribuir para o desenvolvimento da endometriose.

No estudo de Madjid (2015) foram analisados os fluxos menstruais (material biológico menstrual) de mulheres com endometriose (grupo caso, n = 34) e de mulheres sem essa patologia (grupo controle, n = 48). Os resultados obtidos evidenciaram um significativo aumento da frequência do alelo C na região -1562 do gene *MMP-9*. Entretanto, o autor não conseguiu estabelecer uma relação significativa entre as frequências dos alelos C ou T na região -1562 do gene *MMP-9* com aumento da expressão desse gene. É possível que o estudo tenha sofrido interferência devido ao baixo número de indivíduos analisados (pequeno tamanho amostral).

Kang e colaboradores (2005) analisaram em seu estudo o polimorfismo -1607 1G/2G (inserção/deleção de guanina) na região promotora do gene *MMP-1*. A *MMP-1* é uma colagenase intersticial e a sua expressão pelo endométrio é restrita ao período pré-menstrual e às células estromais da camada funcional do endométrio, onde desempenha um papel essencial nas fases iniciais da menstruação (KOKORINE et al., 1996). A frequência do alelo 2G no gene *MMP-1* no grupo com endometriose, no estudo de Kang e colaboradores (2005), foi significativamente maior comparado ao grupo controle. Comparando ao genótipo 1G/1G, tanto o genótipo 2G/2G quanto a combinação do genótipo 1G/2G aumentaram consideravelmente o risco de desenvolvimento de endometriose. A conclusão do autor é que não apenas o genótipo homocigoto para o alelo 2G como também o genótipo heterocigoto parece aumentar a susceptibilidade ao desenvolvimento da endometriose.

O polimorfismo -1607 2G foi estudado por Ferrari e colaboradores (2006), analisando 127 mulheres (56 italianas caucasianas com endometriose no grupo caso e 71 caucasianas sem a patologia no grupo controle). Em contra-mão aos achados de Kang e colaboradores (2005), neste estudo não foram encontradas diferenças significativas para as frequências alélicas e genotípicas entre os grupos caso e controle, sugerindo o autor que esse polimorfismo do gene *MMP-1* não seja um fator importante para predisposição genética à endometriose na população italiana. Um estudo francês, também baseado em mulheres caucasianas (227 com endometriose e 241 controles), chegou a resultados consistentes com o de Ferrari e colaboradores (2006), não encontrando relação entre o polimorfismo -1607 1G/2G do gene *MMP-1* e a susceptibilidade à endometriose (BORGHESE et al., 2008).

3.2.4 Gene inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (*SERPINE1* / *PAI-1*)

O gene *PAI-1*, cujo símbolo oficial é *SERPINE1*, está localizado no *locus* 7q22.1 (Figura 5) e codifica um membro da superfamília dos inibidores de serino proteases. A proteína codificada por esse gene é o principal inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e da uroquinase (uPA) e, portanto, é um inibidor da fibrinólise (NCBI, 2015 B).

Figura 5 – Localização citogenética do gene *SERPINE1*: 7q22.1.



Fonte: GeneCards (2015).

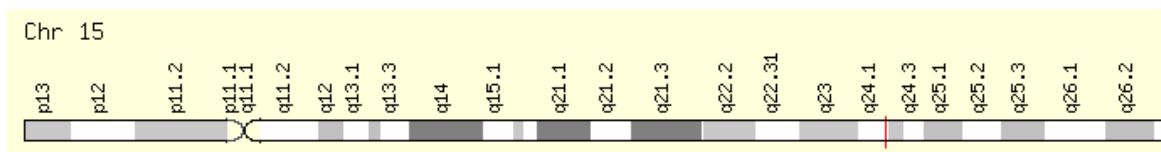
O polimorfismo 4G/5G do gene *PAI-1*, que se trata de inserção/deleção de guanina, foi objeto de estudo na Itália, Canadá e no Brasil. No Canadá, um estudo conduzido por Bedaiwy e colaboradores (2006), com 75 mulheres com endometriose e 43 controles, encontrou uma associação positiva entre o polimorfismo 4G/5G do gene *PAI-1* e o desenvolvimento de endometriose. Nesse estudo, 52 das 75 mulheres com endometriose (69%) apresentaram o genótipo 4G/4G, enquanto que esse genótipo foi encontrado em apenas 5 mulheres do grupo controle (12%). Inversamente, genótipo 5G/5G foi mais frequente no grupo controle, estando presente em 24 mulheres desse grupo (56%), enquanto que foi encontrado em apenas 2 mulheres com endometriose (3%). Os resultados do estudo sugerem que o polimorfismo 4G/4G do gene *PAI-1* pode estar relacionado ao risco de endometriose em mulheres canadenses. Gonçalves-filho e colaboradores (2011) também associaram esse polimorfismo do gene *PAI-1* e o alelo 4G à endometriose em seu estudo realizado no Brasil, com 352 mulheres (140 mulheres inférteis com endometriose, 64 mulheres com infertilidade idiopática e 148 mulheres férteis como controles). Entretanto, o mesmo não ocorreu no estudo de Gentilini e colaboradores (2009), conduzido na Itália com 697 mulheres divididas em três grupos (mulheres com endometriose, controles ginecológicos e controles da população geral), em que não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para as frequências alélicas e distribuição genotípica entre as mulheres com endometriose e o grupo controle ginecológico. Ao contrário de Gonçalves-filho (2011) e Bedaiwy (2006), Gentilini (2009) descreve a não associação entre o polimorfismo 4G/5G e o risco de desenvolvimento de endometriose. Os achados de Gentilini (2009) estão alinhados com os resultados encontrados por Ramón e colaboradores (2008) em um estudo realizado na Espanha com 389 mulheres, no qual não foram encontradas

diferenças significantes das frequências alélicas e genóticas do polimorfismo *PAI-1* 4G/5G entre as mulheres com endometriose e o grupo controle.

3.2.5 Gene do citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 1 (*CYP1A1*)

O gene *CYP1A1*, localizado no *locus* 15q24 (Figura 6), codifica um membro da superfamília de enzimas do citocromo P450. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenases que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo de drogas e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidos (NCBI, 2015 C). Posto que a expressão do gene *CYP1A1* parece ser regulada na transcrição por fatores resultantes do estresse oxidativo, sua elevada atividade pode também ser deletéria e contribuir para a suscetibilidade a algumas doenças, incluindo a endometriose (BAROUKI, 2001).

Figura 6 – Localização citogenética do gene *CYP1A1*: 15q24.



Fonte: GeneCards (2015).

Arvanitis e colaboradores (2003) realizaram um estudo para investigar a contribuição genética do polimorfismo m1 do gene *CYP1A1* e, também, de outros polimorfismos genéticos (*CYP19*, *GSTM1* e *GSTT1*), na patogênese da endometriose. A análise foi feita em 275 mulheres com endometriose esporádica e 346 mulheres no grupo controle. Segundo esse estudo, a combinação do genótipo *CYP1A1* wt/m1 ou m1/m1 e *GSTM1* nulo (deleção) aumenta o risco para endometriose enquanto que, em contraste, o genótipo *CYP1A1* wt/wt exibe um efeito protetor, com uma redução de 38% na probabilidade para o desenvolvimento da endometriose. Portanto, o trabalho citado sugere que o genótipo combinado do polimorfismo *CYP1A1* m1 e *GSTM1* nulo (deleção) possui associação com o fenótipo da endometriose.

O estudo de Nakata e colaboradores (2004) verificou as frequências dos genótipos nulos para os genes *GSTT1* e *GSTM1*, assim como, as frequências do alelo polimórfico m1 do gene *CYP1A1*, o mesmo estudado por Arvanitis e

colaboradores, em 2003, comparando um grupo de 25 mulheres com endometriose com um grupo controle formado por 25 mulheres sem a doença, após uma análise por meio da técnica de PCR-RFLP (polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição), que trata-se da amplificação da seqüência polimórfica do DNA seguida de digestão por enzima de restrição. O alelo polimórfico m1, analisado no estudo de Nakata e colaboradores, em 2004, foi mais frequente nas pacientes com endometriose, quando comparado ao grupo controle e duas delas apresentaram o genótipo homocigoto m1/m1. Porém as diferenças não foram significativas. Segundo os autores, o resultado pode ter sido afetado provavelmente devido ao pequeno número de indivíduos analisados no estudo.

Um outro polimorfismo, *CYP1A1* Ile462Val, foi analisado por Tsuchiya e colaboradores (2007). O estudo teve a participação de 79 mulheres com endometriose (21 em estágio I, 10 em estágio II, 23 em estágio III e 25 em estágio IV) e 59 mulheres sem endometriose. Nesse estudo foram avaliados os polimorfismos *CYP1A1* Ile462Val e *CYP1B1* Leu432Val, assim como, os níveis séricos de dioxina nas mulheres participantes da pesquisa. No polimorfismo Ile462Val, do gene *CYP1A1*, há a substituição de um aminoácido isoleucina por uma valina na posição 462 da formação da proteína.

O termo "dioxina" refere-se a um grupo de compostos químicos que compartilham estruturas e características biológicas semelhantes (EPA, 2000). Dioxinas, organoclorados bioacumulativos e tóxicos, não são criadas intencionalmente, mas são formadas por atividades humanas e naturais. Estas atividades incluem a combustão e incineração, os incêndios florestais, branqueamento de celulose e papel por cloro, certos tipos de fabricação e processamento de produtos químicos e outros processos industriais (EPA, 2000). A queima de materiais que podem conter cloro, tais como, plásticos, madeira tratada com pentaclorofenol (PCP), os resíduos tratados com pesticidas, outros produtos químicos, como bifenilas policloradas (PCB) e, até mesmo, papel branqueado podem produzir dioxinas (ATSDR, 1998). A fumaça do cigarro, alguns sistemas de aquecimento, escapamentos de veículos que utilizam gasolina com e sem chumbo, bem como, combustível à base de diesel também produzem pequenas quantidades de dioxinas (ATSDR, 1998). A exposição à dioxina e às bifenilas policloradas (PCBs) tem sido sugerida como

uma possível causa para endometriose, porém essa associação permanece altamente controversa (LOUIS *et al.*, 2005).

Os polimorfismos genéticos no citocromo P450 (*CYP*) 1A1 (*CYP1A1*) e 1B1 (*CYP1B1*) são considerados fatores genéticos associados à suscetibilidade aos organoclorados. Os genes *CYP1A1* e *CYP1B1* dão origem a enzimas de mesmo nome, respectivamente, que são enzimas da fase I da metabolização de drogas, críticas para o metabolismo xenobiótico e estrogênico. As atividades de *CYP1A1* e *CYP1B1* são determinadas pela genética juntamente com fatores ambientais (GONZALEZ, 1988; MARTUCCI; FISHMAN, 1993). Os resultados obtidos no trabalho de Tsuchiya (2007) demonstraram que nenhum desses três parâmetros (*CYP1A1* Ile462Val, *CYP1B1* Leu432Val e níveis séricos de dioxina) foram, de forma independente um do outro, associados com o estágio mais brando nem com o mais avançado da doença. Entretanto, genótipos *CYP1A1* Ile462Val mostraram uma redução estatisticamente significativa no risco de endometriose avançada, em combinação com alto nível sérico de dioxina. Esse achado leva a crer que o polimorfismo Ile462Val do gene *CYP1A1* pode ter caráter protetivo contra a ação da dioxina em relação à endometriose, uma vez que, a presença do polimorfismo foi estatisticamente associada com a diminuição do risco de endometriose avançada entre mulheres com níveis séricos de dioxina elevados. Tsuchiya (2007) sugere que o polimorfismo *CYP1A1* pode modificar a relação entre a exposição ambiental à organoclorados e risco de endometriose avançada.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos foram feitos muitos avanços com relação ao conhecimento a respeito dos mecanismos genéticos e moleculares da endometriose. Ainda não é possível definir por completo as características genéticas da doença, porém grandes passos estão sendo dados nessa direção. A biologia molecular é de essencial importância para decifrar os mecanismos de desenvolvimento dessa patologia. E, quando se tiver alcançado o completo conhecimento genético e molecular acerca da

endometriose, novas técnicas de diagnóstico, mais ágeis e mais confiáveis e novos tratamentos mais seguros poderão ser desenvolvidos.

Os genes estudados, apresentados e positivamente associados à endometriose são genes relacionados aos mecanismos de proliferação celular, regulação de apoptose e angiogênese, o que confirma a similaridade com tecidos neoplásicos apontados por vários trabalhos como foi destacado no começo desse estudo.

As divergências em estudos para o mesmo polimorfismo, com alguns indicando relação entre o polimorfismo e aumento do risco de desenvolvimento da doença e outros negando essa mesma relação, merecem atenção. Seriam essas divergências ocasionadas meramente por diferenças no tamanho amostral ou indicariam algo mais complexo como respostas diferentes entre etnias para um mesmo polimorfismo?

REFERÊNCIAS

ARVANITIS, D. A.; KOUMANTAKIS, G. E.; GOUMENOU, A. G.; et al. CYP1A1, CYP19, and GSTM1 polymorphisms increase the risk of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 79, p.702-709, Mar. 2003.

ATSDR. Draft Update Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-dioxins. **U.S. Department of Health and Human Services**. Agency for Toxic Substances Disease Registry (ATSDR), Atlanta, Dez. 1998. Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp104.pdf>>. Acesso em: 07 nov. 2015.

BAHAMONDES *et al.* Current practice in the management of symptoms of endometriosis: a survey of Brazilian gynecologists. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.53, n.6, p.525-529, Jul. 2007.

BALLELIS, P. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica - uma série de casos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.56, n.4, p.467-471, Mai. 2010.

BALLELIS, P.; PODGAEC, S.; ABRÃO, M. S. Environmental factors and endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.57, n.4, p.456-461, Jul-Aug. 2011.

BAROUKI R.; MOREL, Y. Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress: mechanisms and biological implications. **Biochemical Pharmacology**, v. 61, p.511–516, Mar. 2001.

BEDAIWY, M.A.; FALCONE, T.; MASCHA, E.J.; CASPER, R.F. Genetic polymorphism in the fibrinolytic system and endometriosis. **Obstetrics and Gynecology**, vol. 108, n.1, p.162-8, Jul. 2006.

BÉLIARD, A.; DONNEZ, J.; NISOLLE, M.; FOIDART, J. M. Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 67, n.2, p.266-72, Fev. 1997.

BERKKANOGLU, M .; ARICI, A. Immunology and endometriosis. **American Journal of Reproductive Immunology**, Copenhagen, v.50, n.1, p.48-59, Jul. 2003.

BISCHOFF, F.; SIMPSON, J. Genetic basis of endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, v.1034, p.284-299, Dez. 2004.

BORGHESE, B.; CHICHE, J.D.; VERNEREY, D.; CHENOT, C.; MIR, O.; BIJAOU, G. *et al.* Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. **Human Reproduction**, vol. 23, n.5, p.1207-13, Maio 2008.

BRAUN, D. P.; DMOWSKI, W. P. Endometriosis: abnormal endometrium and dysfunctional immune response. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 10, n.5, p.365-69, Out. 1998.

BRAUN, D. P.; DING, J.; SHEN, J.; RANA, N.; FERNANDEZ, B. B.; DMOWSKI, W. P. Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 78, n.4, p.830-35, Out. 2002.

CENTRO DE ENDOMETRIOSE DE SÃO PAULO. **Endometriose**. Disponível em:
<<http://endometriose.sp.com.br/endometriose/read/4/causas#.Veb3QPZViko>>.
Acesso em: 2 set. 2015.

DECOCK, J.; PARIDAENS, R.; YE, S. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in lung, breast and colorectal cancer. **Clinical Genetics**, vol. 73, n.3, p.197-211, Mar. 2008.

DENTILLO, D. B. **Expressão gênica diferencial em tecido endometrial tópico e lesões endometrióticas**. 2007. Tese (Doutorado em Genética) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007. Disponível em:
<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17135/tde-04042008-160300/>>.
Acesso em: 9 abr. 2015.

DI CARLO, C.; BONIFACIO, M.; TOMMASELLI, G.A.; BIFULCO, G.; GUERRA, G.; NAPPI, C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. **Fertility and Sterility**, vol. 91, n.6, p.2315-23, Jun. 2009.

DONNEZ, J.; SMOES, P.; GILLEROT, S.; CASANAS-ROUX, F.; NISOLLE, M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. **Human Reproduction**, v.13, n.6, p.1686-1690, Jun. 1998.

ENCINAS *et al.* Polimorfismos nos genes MMP2, MMP13, CYP1A1, GSTM1 e EMX2 e endometriose. **Revista da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.39, n.6, p.313-317, Jun. 2011.

EPA. Information Sheet 1: Dioxin: Summary of the Dioxin Reassessment Science. **U.S. Environmental Protection Agency**, 2000. Disponível em:
<http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=505003>.
Acesso em: 07 nov. 2015.

FÁTIMA, L.A.; PAPA, P.C. Fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF): regulação transcricional e pós-transcricional. **Revista Biologia**, São Paulo, v. 4, p.22-27, Jun. 2010.

FEBRASGO, 2013. **Endometriose atinge 10% das brasileiras em idade reprodutiva**. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/?p=7572>>
Acesso em: 5 abr. 2015

FEBRASGO, 2015. **Dor na relação sexual pode ser endometriose**. Disponível em: <<http://www.febrasgo.org.br/site/?p=7572>> Acesso em: 5 abr. 2015

FERRARI, M.M.; BIONDI, M.L.; ROSSI, G.; GRIJUELA, B.; GAITA, S.; *et al.* Analysis of two polymorphisms in the promoter region of matrix metalloproteinase 1 and 3 genes in women with endometriosis. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, vol. 85, n.2, p.212-7, Fev. 2006.

GAETJE, R.; KOTZIAN, S.; HERMANN, G.; BAUMANN, R.; STARZINSKI-POWITZ, A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. **Lancet**, Londres, v. 346, p.1463-64, Dez. 1995.

GENECARDS. 2015. **VEGFA Gene (Protein Coding)**. Disponível em: <<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VEGFA>>. Acessado em: 07 Nov. 2015.

GENTILINI, D.; VIGANO, P.; CASTALDI, D.; MARI, D.; BUSACCA, M.; VERCELLINI, P. *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and susceptibility to endometriosis in the Italian population. **European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology**, vol. 146, n.2, p.219-21, Out. 2009.

GOLONI-BERTOLLO *et al.* Biomarcadores de suscetibilidade à endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v.26, n.4, p.299-304, Maio 2004.

GONÇALVES-FILHO, R.P.; BRANDES, A.; CHRISTOFOLINI, D.M.; LERNER, T.G.; BIANCO, B.; BARBOSA, C.P. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in infertile women with and without endometriosis. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, vol. 90, n.5, p.473-7, Maio 2011.

GONZALEZ, F. J. The molecular biology of cytochrome P450s. **Pharmacological Reviews**, Estados Unidos, v. 40, p.243-288, Dez. 1988.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 1264p. Volume 3. Capítulo 81.

HALLER-KIKKATALO, K.; SALUMETS, A.; UIBO, R. Review on Autoimmune Reactions in Female Infertility: Antibodies to Follicle Stimulating Hormone. **Clinical and Developmental Immunology**, vol. 2012, Article ID 762541, 15 pages, 2012.

HEALY, D. L.; ROGERS, P. A.; HIL, L.; WINGFIELD, M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. **Human Reproduction Update**, v. 4, n.5, p.736-40, Set-Out. 1998.

HSIEH, Y.Y.; CHANG, C.C.; TSAI, F.J.; YEH, L.S.; LIN, C.C.; PENG, C.T. T allele for VEGF gene-460 polymorphism at the 5'-untranslated region: association with a higher susceptibility to endometriosis. **Journal of Reproductive Medicine**, vol. 49, n.6, p.468-472, Jun. 2004.

HSIEH, Y.Y.; CHANG, C.C.; TSAI, F.J.; LIN, C.C.; TSAI, C.H. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are

associated with higher susceptibility to endometriosis and leiomyomas. **Fertility and Sterility**, v. 83, p.796-99, Mar. 2005.

IKUHASHI, Y.; YOSHIDA, S.; KENNEDY, S.; ZONDERVAN, K.; TAKEMURA, N.; DEGUCHI, M.; OHARA, N.; MARUO, T. Vascular endothelial growth factor +936 C/T polymorphism is associated with an increased risk of endometriosis in a Japanese population. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, vol. 86, n.11, p.1352-1358, Nov. 2007.

INAGAKI, M.; YOSHIDA, S.; KENNEDY, S.; TAKEMURA, N.; DEGUCHI, M.; OHARA, N. *et al.* Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population. **Gynecology and Endocrinology**, v. 23, p.474-8, Jun. 2007.

KANG, S.; WANG, Y.; ZHANG, J.H.; JIN, X.; FANG, S.M.; LI, Y. [Single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinases promoter is associated with susceptibility to endometriosis and adenomyosis]. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, vol. 40, n.9, p.601-4, Set. 2005.

KOKORINE, I.; MARBAIX, E.; HENRIET, P.; OKADA, Y.; DONNEZ, J.; EECKHOUT, Y.; COURTOY, P.J. Focal cellular origin and regulation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) are related to menstrual breakdown in the human endometrium. **Journal of Cell Science**, vol. 109, n.8, p.2151–2160, Ago. 1996.

LEE, G. H.; CHOI, Y. M.; KIM, J. M; *et al.* Association of epidermal growth factor receptor gene polymorphisms with advanced endometriosis in a Korean population. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 164, p.196-199, Out. 2012.

LIU, Q.; LI, Y.; ZHAO, J.; SUN, D.L.; DUAN, Y.N.; WANG, N.; ZHOU, R.M.; KANG, S. Association of polymorphisms -1154G/A and -2578C/A in the vascular endothelial growth factor gene with decreased risk of endometriosis in Chinese women. **Human Reproduction**, Oxford, v.24, n.10, p.2660-6, Out. 2009.

LOUIS, G.M.; WEINER, J.M.; WHITCOMB, B.W.; SPERRAZZA, R.; SCHISTERMAN, E.F.; LOBDELL, D.T.; CRICKARD, K.; GREIZERSTEIN, H.; KOSTYNIK, P.J. Environmental PCB exposure and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, Oxford, v. 20, n.1, p.279-85, Jan. 2005.

MADJID, T. The relationship of caspase-3, caspase-9, MMP-9 expression and c-1562t mmp-9 gene polymorphism in menstrual blood as the etiopathogenesis marker to clinical endometriosis manifestation. **Fertility and Sterility**, vol. 104, n.3, p.e166, Set. 2015.

MARQUI, A. B. T. Polimorfismos genéticos e endometriose: a contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.58, n.5, p.620-632, Set-Out. 2012.

MARTELLI, M.; CAMPANA, A.; BISCHOF, P. Secretion of matrix metalloproteinases by human endometrial cells in vitro. **Journal of Human Reproduction and Fertility**, v. 98, p.67-76, Maio 1993.

MARTUCCI, C. P.; FISHMAN, J. P450 enzymes of estrogen metabolism. **Pharmacology & Therapeutics**, Kansas, v. 57, p.237-257, Fev-Mar. 1993.

MATALLIOTAKIS, I.M.; GOUMENOU, A.G.; KOUMANTAKIS, G.E.; NEONAKI, M.A; KOUMANTAKIS, E.E.; DIONYSSOPOULOU, E.; ATHANASSAKIS, I.; VASSILIADIS, S. Serum concentrations of growth factors in women with and without endometriosis: the action of anti-endometriosis medicines. **International Immunopharmacology**, v.3, n.1, p81-89, Jan. 2003.

MCLAREN, J.; PRENTICE, A.; CHARNOCK-JONES, D.S.; MILLICAN, S.A.; MULLER, K.H.; SHARKEY, A.M.; SMITH, S.K. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. **Journal of Clinical Investigation**, v.98, n.2, p.482-489, Jul. 1996.

NAKATA, L. C. *et al.* Biomarcadores de suscetibilidade à endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro , v. 26, n. 4, p.299-304, Maio 2004.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION – NCBI. **MMP1 matrix metalloproteinase 1 [Homo sapiens (human)]**. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=4312>. Acesso em: 11 nov. 2015. (A)

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION – NCBI. **SERPINE1 serpin peptidase inhibitor, clade E (nexin, plasminogen activator inhibitor type 1), member 1 [Homo sapiens (human)]**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1543>>. Acesso em: 16 nov. 2015. (B)

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION – NCBI. **CYP1A1 cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 [Homo sapiens (human)]**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1543>>. Acesso em: 12 out. 2015. (C)

NAVARRO, V.P.; NELSON FILHO, P.; SILVA, L.A.B.; FREITAS, A.C. A participação das metaloproteínas da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. **Revista de Odontologia da UNESP**, vol. 35, n.4, 2006.

PAGE-MCCAW, A.; EWALD, A.J.; WERB, Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**. vol. 8, n.3, p.221-33, Mar. 2007.

PODGAEC, S.; MELO, N. R.; TRINDADE, E. S. **Endometriose - Coleção Febrasgo**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 312p.

POPOVICI, R. M.; BETZLER, N. K.; KRAUSE, M.S; LUO, M.; JAUCKUS, J.;

GERMEYER, A. *et al.* Gene expression profiling of human endometrial-trophoblast interaction in a coculture model. **Endocrinology**, v. 147, n.12, p.5662-75, Dez. 2006.

PURI, C. P.; KATKAM, R. R.; SACHDEVA, G.; PATIL, V.; MANJRAMKAR, D. D.; KHOLHUTE, S. D. Endometrial contraception: modulation of molecular determinants of uterine receptivity. **Steroids**, v. 65, p.783-94, Out-Nov. 2000.

ROTHER, E.T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, vol. 20, n.2, p.V-VI, Abr-Jun. 2007.

SHARPE-TIMMS, K. L. Endometrial anomalies in women with endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Nova Iorque, v. 943, p.131-47, Set. 2001.

TAN, X.J.; LANG, J.H.; LIU, D.Y.; SHEN, K.; LENG, J.H.; ZHU, L. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v.78, n.1, p.148-153, Jul. 2002.

TAYLOR, R.N.; RYAN, I.P.; MOORE, E.S.; HORNUNG, D.; SHIFREN, J.L.; TSENG, J.F. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.828, p.194-207, 1997.

TSUCHIYA, M.; TSUKINO, H.; IWASAKI, M. *et al.* Interaction between cytochrome P450 gene polymorphisms and serum organochlorine TEQ levels in the risk of endometriosis. **Molecular Human Reproduction**, v. 13, p.399-404, Jun. 2007.

VAIRAKTARIS, E.; YAPIJAKIS, C.; YIANNPOULOS, A.; VASSILIOU, S.; SEREFOGLOU, Z.; VYLLIOTIS, A. *et al.* Strong association of the tissue inhibitor of metalloproteinase- 2 polymorphism with an increased risk of oral squamous cell carcinoma in Europeans. **Oncology Reports**, vol. 17, n.4, p.963-8, Abr. 2007.

VARMA, R.; ROLLASON, T.; GUPTA, J.K.; MAHER, E.R. Endometriosis and the neoplastic process. **Reproduction**, v. 127, p.293-304, Mar. 2004.

YE, S. Polymorphism in matrix metalloproteinase gene promoters: implication in regulation of gene expression and susceptibility of various diseases. **Matrix Biology**, vol. 19, n.7, p.623-9, Dez. 2000.

ZEITOUN, K. M.; BULUN, S. E. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 72, n.6, p.961-69, Dez. 1999.