

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Jessika Souza da Silva¹;

Amanda Olinda Oliveira²;

<https://orcid.org/0009-0000-4790-6609>

Andressa de Alencar Silva³;

<https://orcid.org/0000-0003-2678-1477>

Aretha Feitosa de Araújo⁴;

<https://orcid.org/0000-0001-9297-8281>

Carlos Renan Batista Tomaz⁵;

<http://lattes.cnpq.br/4375048938398331>

Francivânia Vieira da Silva⁶;

Iarny Silvestre de Alencar⁷;

<https://orcid.org/0009-0000-4624-5570>

Isaac Moura Araújo⁸;

<https://orcid.org/0000-0002-6544-0141>

Isadora Gomes de Souza⁹;

<http://lattes.cnpq.br/4576854034201225>

José Mateus de Jesus Castro¹⁰;

<http://lattes.cnpq.br/5612054429200606>

Iasminy Macedo¹¹;

<https://orcid.org/0000-0003-3216-2330>

Júlio César Silva¹²;

<https://orcid.org/0000-0003-3602-3776>

Larissa Rolim de Oliveira¹³;

<https://orcid.org/0000-0002-1406-2371>

Maria Gabriely de Lima Silva¹⁴;

<https://orcid.org/0000-0002-2835-2521>

Mateus Ricardo da Silva¹⁵;

<https://orcid.org/0009-0000-1166-2796>

Priscilla Ramos Freitas¹⁶;

<https://orcid.org/0000-0003-4047-4836>

Rakel Olinda Macedo da Silva¹⁷;

<http://lattes.cnpq.br/0146961314135080>

Romário Matheus Conceição de Oliveira¹⁸;

<https://orcid.org/0009-0008-3547-1810>

Vinícius Bezerra de Freitas Pereira¹⁹.

<http://lattes.cnpq.br/1452926939953353>

RESUMO: Este trabalho teve como objetivo analisar os aspectos fisiopatológicos da endometriose, bem como os métodos de diagnóstico laboratorial. Como metodologia, tem-se uma revisão integrativa de literatura baseada em pesquisas publicadas nas bases de dados SCIELO, LILACS e PubMed. Foi utilizada a combinação dos termos “Endometriose”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Fisiopatologia”, separadas pelo operador booleano “and”, usando os seguintes critérios: estudos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados nos últimos cinco anos, que tinham como tema principal os aspectos fisiológicos e exames laboratoriais da endometriose. Foram excluídos os estudos que não se enquadraram nesses critérios, os duplicados, e com publicação não integral. Após um rígido processo de seleção, foram selecionados 26 artigos para análise. Por meio da avaliação e discussão dos resultados obtidos por tais estudos, obteve-se que a laparoscopia é o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose, mas devido à sua invasividade, outras metodologias de imagem podem complementá-la. No campo dos biomarcadores, existem diversos componentes como microRNAs e proteínas, que tem mostrado eficácia no diagnóstico e estadiamento da doença. A expressão diferencial de vários genes também sugere seu potencial como biomarcadores. Os resultados demonstraram a potencialidade destes componentes no processo de diagnóstico e acompanhamento da endometriose, ressaltando que deve haver uma continuidade nos estudos, com o intuito de aprimorar tais técnicas, trazendo grandes contribuições para a comunidade científica.

PALAVRAS-CHAVE: Marcadores. Patologia. Saúde da Mulher.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS AND LABORATORY DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: The aim of this study was to analyze the pathophysiological aspects of endometriosis, as well as laboratory diagnostic methods. The methodology used was an integrative literature review based on research published in the SCIELO, LILACS and PubMed databases. A combination of the terms “Endometriosis”, “Laboratory Diagnosis” and “Pathophysiology” was used, separated by the Boolean operator “and”, using the following criteria: studies in Portuguese, English and Spanish, published in the last five years, whose main theme was the physiological aspects and laboratory tests of endometriosis. Studies that did not meet these criteria, duplicates and those not published in full were excluded. After a strict selection process, 26 articles were selected for analysis. Through the evaluation and discussion of the results obtained by these studies, it was found that laparoscopy is the gold standard for diagnosing endometriosis, but due to its invasiveness, other imaging methodologies can complement it. In the field of biomarkers, various components such as microRNAs and proteins have been shown to be effective in diagnosing and staging the disease. The differential expression of several genes also suggests their potential as biomarkers. The results demonstrate the potential of these components in the process of diagnosing and monitoring endometriosis, emphasizing that studies should continue in order to improve these techniques, bringing great contributions to the scientific community.

KEY-WORDS: Markers. Pathology. Women’s Health.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica de origem ainda desconhecida que afeta mulheres na idade reprodutiva, caracterizada pela presença do tecido endometrial fora da cavidade uterina. No entanto, existe na literatura algumas teorias que visam explicar essa condição (Duarte, 2021).

A teoria de Sampson é a mais conhecida, sendo ele pioneiro ao introduzir o termo “endometriose” no vocabulário médico. Segundo o autor, a origem da doença estava associada à “menstruação retrógrada”, um processo em que o fluxo menstrual retrocede, resultando na implantação de células da mucosa uterina na cavidade peritoneal (Coutinho; Ferreira; Requeijo, 2023).

Outra teoria apontada pelos estudos é a metaplasia celômica, na qual o epitélio de origem embrionária celômico passa por metaplasia devido a estímulos hormonais ou ambientais, transformando-se em glândula estromas endometriais. No entanto, essas teorias isoladamente, não são capazes de descrever a origem da endometriose (Fernandes, 2015).

À medida que a doença progride, ela pode ter um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres (Tarpinian; Mialhe, 2022). Essa condição não se limita a uma só via, com isso ela pode se apresentar em mais de um sítio se diferenciando pelo grau de acometimento, classificando-a em: lesões peritoneais superficiais, endometriomas ovarianos e endometriose profunda (Texeira et al., 2022).

Em relação a lesão peritoneal, esta é descrita pela implantação de células endometriais na região do peritônio de modo superficial, já a lesão ovariana é descrita pela implantação do tecido endometrial nos ovários. Por outro lado, a lesão classificada como endometriose profunda, é caracterizada pela presença de implantes com profundidade maior que 5 mm ocasionando uma disfunção que lesiona a capacidade produtiva do órgão (Barbosa, 2015).

Essa patologia está associada à pelve, mas que em casos raros pode afetar outras áreas do corpo, sendo o tórax o local extra pélvico mais comum. Quando atinge o tórax, a endometriose afeta a pleura parietal e visceral, pulmão e diafragma. O conjunto dessas manifestações é conhecido como Síndrome da Endometriose Torácica e pode levar a sintomas de nódulos pulmonares, e hemotórax (Domiciniano et al., 2022).

Além disso, a endometriose pode ocasionar diversas alterações, como por exemplo, alterações inflamatórias, distorção anatômica e adesões pélvicas. Essas modificações levam a paciente a um quadro de infertilidade, considerada a principal complicação da doença, uma vez que a presença de endometriomas afeta a reserva ovariana, além de causar alteração hormonal impedindo a implantação do óvulo (Guimarães, 2023).

Os sintomas da doença variam de leves a intensos e podem incluir a dor crônica, especialmente durante o período menstrual, relações sexuais, evacuação e micção, alterações intestinais e urinárias, e infertilidade. O tratamento deve ser adaptado individualmente a cada paciente levando em consideração a gravidade dos sintomas, incluindo o uso de medicamentos, terapia hormonal e cirurgia para remover os implantes (Cotta et al., 2023).

É importante ressaltar que os prejuízos na qualidade de vida das mesmas não são apenas físicos, o que ocorre é que esta doença é responsável também por afetar o psicológico da paciente, onde quadros de depressão, estresse e ansiedade podem estar associados a presença da patologia (Rodrigues et al., 2022).

‘O diagnóstico da endometriose é amplamente apoiado por resultados no exame físico, exames laboratoriais e de imagem, proporcionando uma alta confiança no diagnóstico da doença. No entanto, é crucial destacar que o diagnóstico definitivo é confirmado por meio da intervenção cirúrgica, preferencialmente a videolaparoscopia. Além disso, salienta-se a importância dos marcadores bioquímicos no acompanhamento da doença após o diagnóstico, detectando recidivas ou evolução do quadro clínico (Lopes et al., 2022).

Tendo em vista que a endometriose é uma condição médica crônica que afeta um número significativo de mulheres em todo o mundo, é fundamental a compreensão dos

aspectos fisiopatológicos da doença para a identificação de novos alvos terapêuticos e estratégias de tratamento. Ademais, a pesquisa sobre exames laboratoriais precisos, pode contribuir para um diagnóstico mais rápido e um tratamento mais eficaz. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo analisar os aspectos fisiopatológicos da endometriose, bem como os métodos de diagnóstico laboratorial.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura, desenvolvida a partir de pesquisas por estudos feitos através de meios eletrônicos na base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Literatura Latino - Americana (LILACS) e PubMed. Para busca, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) a combinação dos termos “Endometriose”, “Diagnóstico Laboratorial” e “Fisiopatologia”, separadas pelo operador booleano “and”. Para seleção foram utilizados estudos incluindo artigos, dissertações e tese que apresentaram os seguintes critérios: estudos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados nos últimos cinco anos, que tinham como tema principal os aspectos fisiológicos e exames laboratoriais da endometriose. E foram excluídos os estudos que não se enquadraram nesses critérios, bem como os estudos duplicados, além de estudos que não se apresentaram na íntegra.

Os títulos e resumos de todos os artigos encontrados foram cuidadosamente analisados. Aqueles que atenderam aos critérios estabelecidos foram obtidos na íntegra, e foram organizados conforme detalhada na figura 1.

Figura 1. Análise de dados que foi utilizada no estudo.

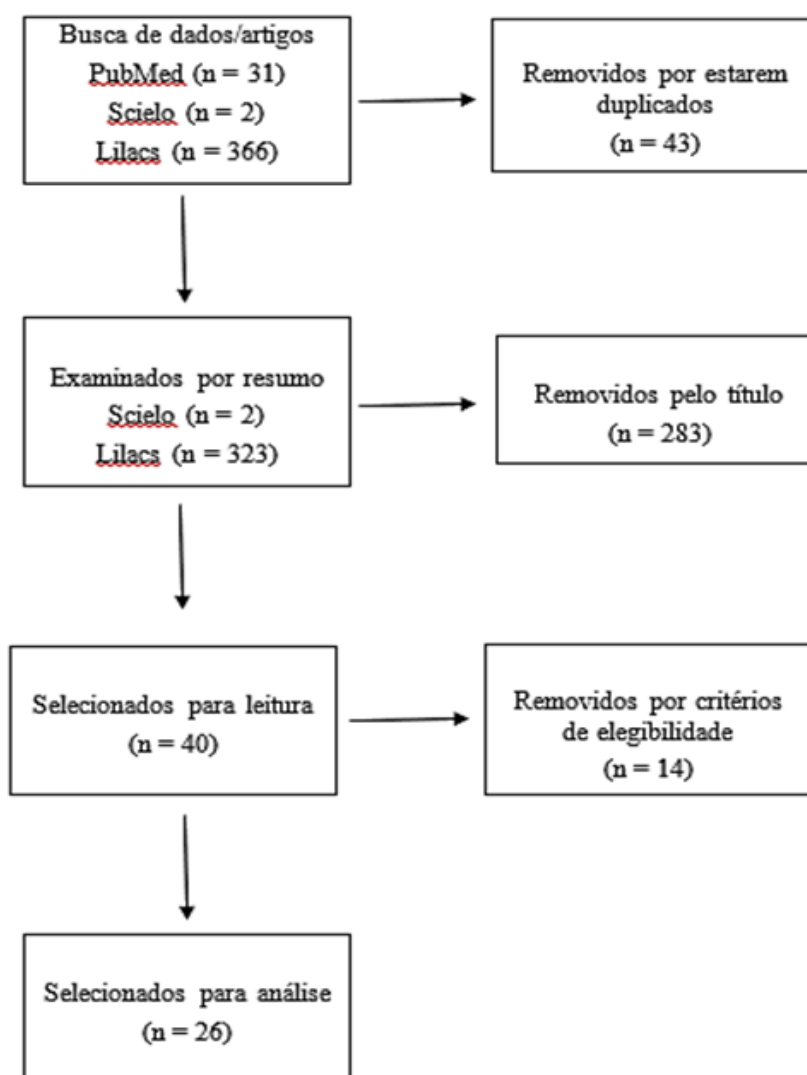


Fonte: Autor próprio.

DESENVOLVIMENTO

A partir da metodologia empregada e da leitura dos artigos na íntegra foram obtidos 26 artigos, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2. Fluxograma do processo de seleção de dados para análise.



Fonte: próprio autor.

Apartir da análise desses estudos foi possível observar que as principais manifestações clínicas variam e podem incluir a dismenorreia, dor periovulatória, dor crônica cíclica ou não cíclica, dor à mobilização do útero, dispareunia, dor à compressão do fundo uterino, disquezia, disúria, dor no ombro durante a menstruação e, entre outras, dor hipogástrica que irradia para a região lombar. Existem ainda pacientes assintomáticos ou com sintomas leves (Bjorkman; Taylor, 2019; Bastos *et al.*, 2023).

Além de fatores relacionados a fisiopatologia da doença também foram avaliados os principais métodos para o diagnóstico laboratorial da endometriose. Tais marcadores e exames complementares que podem ser utilizados para o diagnóstico da doença que foram mencionados pelos 26 estudos avaliados foram relacionados na Tabela 1.

Tabela 1. Exames e marcadores descritos pelos 26 estudos analisados.

Exames realizados para diagnóstico	Marcador	Autor
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Proteína C Reativa, Glicodelina A, CA-125, CA19-9 mRNA do Fator de Crescimento Endotelial, MicroR- NAs (miR-26b-5p exossômico, miR-215-5p e miR- 6795-3p)	GIBBONS, <i>et al.</i> , 2024.
Laparoscopia	MicroRNA miR-30c-5p	CHICO-SORDO, <i>et al.</i> , 2024.
Laparoscopia	CA125 Proteínas S100-A12 e sFRP-4	BURGHAUS, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Genes BCL6, SIRT1	KOMOROWSKI; FEINBERG, 2023.
Ultrassonografia	Cistatina C	KILIÇKIRAN, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNA sEV-miRNAs	NAZRI, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNAs miR-451a e miR-3613-5p	WALASIK, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Fetúina B (FETUB) e Membro 1 da Família da Serpi- na C (SERPINC1);	LI, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	CA125 Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF)	HERRANZ-BLANCO, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	Urocortina 1	ABRAMIUK, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Laparoscopia	Exossomos derivados de leucorreia e miRNAs exos- sômicos	ZHENG, <i>et al.</i> , 2023.
Não citado	Proteínas da Rede Regulatória TF-IRG	ELE, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	Genes GDF9 e BMP15	SHAMSA, <i>et al.</i> , 2023.
Laparoscopia	Marcadores CXCL12, PDGFRL, AGTR1, PTGER3 e S1PR1	JIANG, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Tomografia Ressonância Laparoscopia	Genes das vias de sinalização TLR4/NF-κB e Wnt/ frizzled	BAE, <i>et al.</i> , 2023.
Ultrassonografia Laparoscopia Ressonância	Genes ACKR1, LMNB1, MFAP4, NMU e SEMA3C	HUANG, <i>et al.</i> , 2022.
Ultrassonografia Laparoscopia	CD90	BOCHEV, <i>et al.</i> , 2022.
Não citado	Anticorpo TRAb IgG e IgM	SVENSSON, <i>et al.</i> , 2022.

Ultrassonografia Ressonância Laparoscopia	MicroRNA hsa-mir-135a	PERRICOS, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	Proteínas AQP1 e ZWINT	XIE, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	CD10 e HOXA11	BERGMAN-LARSSON, <i>et al.</i> , 2022.
Laparoscopia	Genes BCL6 e SIRT1	SANSONE, <i>et al.</i> , 2021.
Laparoscopia	Marcadores inflamatórios NLR, MLR, PLR e SII	CHEN, <i>et al.</i> , 2021.
Não citado	MicroRNAs	ZUBRZYCKA, <i>et al.</i> , 2021.
Laparoscopia	MicroRNAs miR-200c e miR-34a-5p	MISIR, <i>et al.</i> , 2021.
Não citado	Enolase-1 CA125 e CA19-9	ROKHGIREH, <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autor próprio.

No que diz respeito aos exames realizados para diagnóstico, 21 dos artigos analisados citaram a laparoscopia, excetuando-se os estudos desenvolvidos por Kiliçkiran *et al.* (2023), Zubrzycka *et al.* (2021), Rokhgireh *et al.* (2020), Svensson *et al.* (2022) e He *et al.* (2023). Estes quatro últimos artigos não mencionaram quaisquer exames para diagnóstico.

Chico-Sordo *et al.* (2024) destaca que a laparoscopia é a técnica padrão ouro para o diagnóstico de endometriose. Ainda que sua sensibilidade e especificidade diagnóstica sejam altas, a técnica é de caráter invasivo, dependente de lesões identificáveis por um cirurgião. Como uma alternativa, Abramiuk, *et al.* (2023) acrescenta que se pode realizar o exame vaginal combinado com os exames de ultrassonografia ou ressonância magnética, de modo que a laparoscopia deixa de ser obrigatória.

A ressonância magnética, surge como uma alternativa a essa invasividade da laparoscopia. A sua realização permite um guia de gerenciamento cirúrgico mais eficiente, sendo recomendada em casos complexos e quando necessário um estadiamento mais detalhado, inclusive sendo capaz de estadar a doença antes da laparoscopia (Gibbons *et al.*, 2024; Komorowski e Feinberg, 2023; Nazri *et al.*, 2023; Walasik *et al.*, 2023; Abramiuk *et al.*, 2023; Bae *et al.*, 2023; Huang *et al.*, 2022; Perricos *et al.*, 2022).

A Ultrassonografia também atua como uma alternativa, porém segundo De Souza (2023), tem caráter residual, ou seja, não pode estar dentre as principais opções, dada sua incapacidade de diagnosticar lesões com determinadas características (Perricos *et al.*, 2022). Bae *et al.* (2023) têm o único artigo que menciona a Tomografia Computadorizada abdominal. Para Moisés *et al.* (2018), esse exame, assim como a ressonância, representam as melhores opções para a delimitação da lesão, assim como o diagnóstico diferencial.

No que tange aos marcadores, os diversos tipos de MicroRNAs foram os mais citados em comparação aos demais. Define os MicroRNAs como um grupo de pequenas moléculas endógenas de RNA não codificante, que estão diretamente envolvidas na regulação pós-transcricional da expressão gênica, sendo encontradas no sangue periférico e podem atuar como biomarcadores em potencial para o diagnóstico da endometriose (Monnaka *et al.*, 2021).

Para Gibbons *et al.* (2024), o mRNA do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) detectou endometriose com uma sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 80% e 70%, assim como miR-26b-5p exossômico, miR-215-5p e miR-6795-3p demonstraram efetividade frente ao estadiamento da doença e até mesmo a presença de dor ou infertilidade. O miR-30c-5p permite o diagnóstico diferencial em estágios leves ou avançados (Chico-Sordo *et al.*, 2024). Nazri *et al.* (2023), em seu estudo destacou que quatorze outros artigos avaliaram que há uma expressão diferencial de sEV-miRNAs, que são pequenas vesículas extracelulares de microRNAs, na endometriose, o que o elege como um potencial marcador diagnóstico.

Já Walasik *et al.* (2023), ao estudar os MicroRNAs miR-451a e miR-3613-5p, observou que este último obteve melhor desempenho, semelhantemente miR-34a-5p demonstraram redução e os níveis de expressão de miR-200c aumentaram em pacientes com endometriose em relação ao controle, obtendo sensibilidade de 78,95% e 100% e especificidade de 49,12% e 100%, respectivos.

Zheng *et al.* (2023), concluiu que hsa-miR-202 exossômico extraídos da leucorreia (corrimento vaginal) de pacientes com endometriose obteve níveis mais elevados do que em pacientes que não tem endometriose. Por sua vez, Perricos *et al.* (2022) destaca que o hsa-mir-135a, presente tanto na saliva quanto no plasma, apresentou expressão significativa em mulheres com endometriose, independentemente de seu estágio e fase do ciclo menstrual.

A proteína CA-125, estudada por 5 artigos analisados, de acordo com Rokhgireh, *et al.* (2020), pode classificar a gravidade da doença, monitorar o efeito do tratamento e identificar a transformação maligna, cujo estudo obteve uma sensibilidade de 69,5% e especificidade de 86,5% para o CA-125 e de respectivos 27,6 e 100% para o CA19-9, o que corrobora com os resultados de Gibbons *et al.* (2024), que também menciona a potencialidade do CA19-9 como monitorador terapêutico.

Herranz-Blanco *et al.* (2023), concluiu que o CA-125, juntamente com a neurotrofina BDNF (Fator neurotrófico derivado do cérebro) pode diferenciar casos de endometriose com mais precisão do que cada biomarcador de forma separada. O primeiro teve maior desempenho em estágios mais graves da doença e o último, em estágio inicial. Semelhantemente Burghaus *et al.* (2023) analisou o CA-125 e o S100-A12, que juntos obtiveram melhor acurácia, com aumento na sensibilidade, do que na sua aplicação independente. O sFRP-4, neste estudo, obteve sensibilidade e especificidade inferior ao

CA-125 em mulheres com endometriose, bem como foi analisado que o sFRP-4 obteve melhor desempenho em casos de adenomiose.

Os estudo de Shen *et al.* (2015) corrobora com tais resultados e acrescenta que o CA19-9 pode ser de grande valia no diagnóstico de doenças em estágio avançado, mais especificamente nos estágios III e IV. Do mesmo modo Zubrzycka *et al.* (2020), ainda atribui a possibilidade do SFRP4 ser atuante no risco de desenvolvimento da doença.

A Proteína C Reativa e a Glicodelina A foram mencionadas por Gibbons *et al.* (2024). Os resultados de Vodolazkaia (2011) são correspondentes, uma vez que a proteína identificou endometriose em estágios III e IV apresentando sensibilidade de 80,65% e especificidade de 63,89% e de Mosbah *et al.* (2016) ao obter que a Glicodelina A, no periodo de 8 a 10 pós-menstruais demonstrou uma sensibilidade de 93,8% e uma especificidade de 80,0%

A Cistatina C, semelhantemente, obteve sensibilidade de 86,7% e especificidade de 77,8%, indicando que a probabilidade de desenvolvimento de endometriose aumentou 2,5 vezes quando os níveis de cistatina C aumentaram para o valor limite, que é 5,14 ng/mL. Esse componente proteico, haja vista ser inibidor de protease, tem um influência nos processos inflamatórios e por isso tem sido analisada nas doenças associadas à inflamação (Shlipak; Inker; Coresh, 2022)

Já a Urocortina 1 foi descrita como envolvida na patogênese da doença, apresentando níveis séricos mais elevados nos estágios avançados da endometriose, o que correlaciona com os resultados de Florio. Vale e Petraglia (2004) que declara que a proteína faz parte do processo de crescimento endometrial, participando de suas alterações morfofuncionais.

Quanto a Enolase, destacou a presença de níveis expressamente mais elevados da enolase-1 e enolase/Cr na fase lútea do que na fase folicular, resultados contestados por Yun *et al.* (2013), que concluiu uma maior produção na fase secretora do que na fase folicular, o que indica a necessidade de maior elucidação sobre o tema.

As proteínas NLR, MLR, PLR e SII foram investigadas por MLR (Relação Monócitos/Linfócitos) e a PLR (Relação Plaquetas/Linfócitos) foram significativamente superior em pacientes com endometriose do que em indivíduos saudáveis, o que poderia indicar o estado inflamatório da doença. Os demais não demonstraram diferenças estatísticas, o que vai de encontro com o obtido por Jing *et al.* (2020), por ter concluído que todas obtiveram aumento frente a doença.

Ainda nesse quesito, menciona que as proteínas da rede TF-IRG, mais especificamente os IRGs diferencialmente expressos C3 e VCAM1 demonstraram valor diagnóstico, dados que concordam com os resultados de Schutt *et al.* (2015) e Agostinis *et al.* (2021). Semelhantemente, as proteínas ZWINT e AQP1 podem ser preditores confiáveis da gravidade da endometriose, demonstrando com alta especificidade e sensibilidade, uma vez que a expressão da AQP1 é diretamente ligada ao endométrio, bem como a ZWINT tem um papel importante na alocação dos cromossomos nas células endometriais (Shen *et al.*,

2016; Ifieri; Chang; Barford, 2018).

Li *et al* (2023), ao analisar as proteínas SERPINC1 e, somente a primeira se mostrou significativamente reduzida nas pacientes com endometriose, sendo um potencial biomarcador, resultado semelhante ao de Gomez *et al.* (2011), que observou que a proteína em questão sofria uma alteração importante frente ao tratamento da endometriose, o que evidencia correlação.

Por fim, foram analisadas as proteínas CD90, que mostrou que seu fenótipo sCD90 é associado a endometriose, caindo a valores abaixo do limite no estágio III da doença (Bochev *et al.*, 2022). Korevaar *et al.* (2019) que a análise dos níveis da CD90 são recomendáveis para paciente com achados primários em ultrassonografia e com sintomas.

Já a CD10 e a HOXA11, relatadas por Bergman-Larsson, *et al.* (2022) apresentam alta expressão no endométrio ectópico e eutópico. Este último pode ser um marcador usado na distinção da endometriose e dos cânceres ginecológicos e pode ser expresso em quase todos os tecidos, sendo mais confiável que o CD10. Os resultados são correlatos aos de Thompson (2014), que também destaca a atividade do HOXA11.

Partindo para o grupamento dos genes, Huang *et al.* (2022), estuda que ACKR1, LMNB1, MFAP4, NMU e SEMA3C foram regulados positivamente em tecidos ectópicos de pacientes com endometriose. Zhao (2019) ainda chama atenção de que o MFAP4 ainda pode inibir a invasividade maligna das células endometriais.

Semelhantemente, os genes CXCL12, PDGFRL, AGTR1, PTGER3 e S1PR1 obtivera uma super expressão no endométrio ectópico do que nas amostras normais de endométrio. Chu *et al.* (2017) acrescenta que especificamente este primeiro atua na invasão de focos endometrióticos, provavelmente regulado pelo estradiol.

Semelhantemente, as concentrações de GDF9 e BMP15 não sofreram alterações significativas nos controles e nas pacientes com endometriose, resultado validado por Riepsamen *et al.* (2019).

Bae *et al.* (2022) em seu estudo, analisaram 118 genes, destes, 79 regulados positivamente e 39 regulados negativamente; os genes KEGG e GO demonstraram aumento da inflamação, ativação do complemento, adesão celular e vias da matriz extracelular e hiper expressão dos genes LY96, PDLIM3 e PTGIS em lesões endometriais.

Por fim, em relação aos anticorpos TRAb IgG e IgM, 94,5% das pacientes com endometriose obtiveram níveis aumentados em comparação às amostras controle, sem que haja reatividade cruzada com outros anticorpos, resultado semelhante ao de Ek *et al.* (2018), que correlaciona a endometriose com autoimunidade e função tireoidiana.

CONCLUSÃO

Por meio do desenvolvimento do presente trabalho foi possível constatar que a endometriose é um problema de saúde pública que acomete grande quantidade de mulheres em todo mundo. Por este motivo, ficou clara a ampla gama de estudos sobre essa temática, visando o aperfeiçoamento de seu diagnóstico e acompanhamento clínico.

Dentre os exames mais usados para o diagnóstico, a laparoscopia é vista como o exame padrão-ouro. No entanto, tendo em vista sua invasividade, existem alternativas, como é o caso das demais metodologias de imagem, que podem substituir ou complementar as informações laparoscópicas.

No campo dos biomarcadores, os microRNAs emergem como promissores, com vários estudos destacando sua eficácia em diagnosticar e estadiar a endometriose. Proteínas como CA-125, CA19-9, e outras, como a Cistatina C e a Urocortina 1, também demonstraram utilidade diagnóstica, especialmente quando combinadas. No âmbito genético, por sua vez, foi aberto um amplo leque com vários genes, que têm mostrado expressão diferencial nos casos de endometriose, sugerindo seu potencial como biomarcadores.

É essencial, nesse sentido, dar continuidade aos estudos relativos aos biomarcadores para endometriose, tendo em vista o contínuo aperfeiçoamento das técnicas de diagnóstico, estadiamento e acompanhamento.

REFERÊNCIAS

- ABRAMIUK, M. *et al.* Possible Correlation between Urocortin 1 (Ucn1) and Immune Parameters in Patients with Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 7787, 2023.
- AGOSTINIS, C. *et al.* The inflammatory feed-forward loop triggered by the complement component C3 as a potential target in endometriosis. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 693118, 2021.
- ALFIERI, C; CHANG, L; BARFORD, D. Mechanism for remodelling of the cell cycle checkpoint protein MAD2 by the ATPase TRIP13. **Nature**, v. 559, n. 7713, p. 274-278, 2018.
- BAE, S. *et al.* Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative bioinformatics. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 942368, 2022.
- BARBOSA, D.A. S. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**. v. 1, n. 1, 2015.
- BASTOS, L. F. *et al.* Endometriose: fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapêutica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16753-16764, 2023.
- BERGMAN-LARSSON, J. *et al.* Combined expression of HOXA11 and CD10 identifies

endometriosis versus normal tissue and tumors. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 56, p. 151870, 2022.

BJORKMAN, S; TAYLOR, H. S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. **Biology of Reproduction**, v. 101, n. 6, p. 1167-1178, 2019.

BOCHEV, I. M. *et al.* Evaluation of Soluble CD90: Potential for Diagnostic Significance in Endometriosis Patients. **Disease Markers**, v. 2022, 2022.

BURGHHAUS, S. *et al.* Multicenter evaluation of blood-based biomarkers for the detection of endometriosis and adenomyosis: A prospective non-interventional study. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 164, n. 1, p. 305-314, 2024.

CHEN, T. *et al.* The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA199, CA125, and HE4 in endometriosis. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 35, n. 9, p. e23947, 2021.

CHICO-SORDO, L. *et al.* Identification of miR-30c-5p microRNA in Serum as a Candidate Biomarker to Diagnose Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1853, 2024.

CHU, T. *et al.* CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis in the Central Nervous System: Therapeutic Targets for Remyelination in Demyelinating Diseases. **Neuroscientist**, v. 23, n. 6, p. 627–48, 2017.

COTTA, C. F. *et al.* Endometriose: O que se sabe até então? **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. v. 9, n. 8, 2023.

COUTINHO, M. O; FERREITA, L. P; REQUEIJO, M. J. R. Atualizações acerca dos mecanismos etipatogênicos que promovem a infertilidade associada a endometriose: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**. v. 1, n. 5, 2023.

DOMICINIANO, C. B. *et al.* Laparoscopic therapy as a treatment for diaphragmatic endometriosis. **Research, Society and Development**. v. 11, n. 3, 2022.

EK, M. *et al.* Characteristics of endometriosis: a case-cohort study showing elevated IgG titers against the TSH receptor (TRAb) and mental comorbidity. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 231, p. 8-14, 2018.

FERNANDES, L. F. C. **Caracterização morfológica da endometriose ovariana**. 2015. Tese (Doutorado em Ciências) – Centro de Educação, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

FLORIO, P; VALE, W; PETRAGLIA, F. Urocortins in human reproduction. **Peptides**, v. 25, n. 10, p. 1751-1757, 2004.

GIBBONS, T. *et al.* Crimson clues: advancing endometriosis detection and management

with novel blood biomarkers. **Fertility and Sterility**, v. 121, p. 145-163, 2023.

GÓMEZ, R. *et al.* Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 3, p. 882-888. e1, 2011.

GUIMARÃES, L. C. *et al.* As complicações da endometriose e seus efeitos na fertilidade. *Revista eletrônica cervo médico*. v. 23, n. 1, 2023.

HE, Y. *et al.* Identification and analysis of potential immune-related biomarkers in endometriosis. **Journal of Immunology Research**, v. 2023, 2023.

HERRANZ-BLANCO, B. *et al.* Development and validation of an endometriosis diagnostic method based on serum biomarkers and clinical variables. **Biomolecules**, v. 13, n. 7, p. 1052, 2023.

HUANG, Y. *et al.* Five immune-related genes as diagnostic markers for endometriosis and their correlation with immune infiltration. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 1011742, 2022.

JIANG, H. *et al.* Bioinformatics identification and validation of biomarkers and infiltrating immune cells in endometriosis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 944683, 2022.

JING, X. *et al.* Systemic inflammatory response markers associated with infertility and endometrioma or uterine leiomyoma in endometriosis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, p. 403-412, 2020.

KILIÇKIRAN, H. *et al.* Role of cystatin C levels as an inflammatory marker in predicting endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 69, p. e20230613, 2023.

KOMOROWSKI, A, S; FEINBERG, E. C. Changing the “scope” of diagnosing endometriosis: the new frontier of non-invasive markers. **Fertility and Sterility**, 2023.

KOREVAAR, D. A. *et al.* Targeted test evaluation: a framework for designing diagnostic accuracy studies with clear study hypotheses. **Diagnostic and prognostic research**, v. 3, p. 1-10, 2019.

LOPES, A. B. *et al.* Abordagem sobre endometriose: revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**. v. 42, n.11, 2022.

MISIR, S. *et al.* Circulating serum miR-200c and miR-34a-5p as diagnostic biomarkers for endometriosis. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 4, p. 102092, 2021.

MOISÉS, C. B. *et al.* Endometriose umbilical: relato de caso e revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 33, n. 3, p. 433-436, 2018.

MONNAKA, V. U. *et al.* Overview of miRNAs for the non-invasive diagnosis of endometriosis:

evidence, challenges and strategies. A systematic review. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 19, p. eRW5704, 2021.

MOSBAH, A; NABIEL, Y; KHASHABA, E. Interleukin-6, intracellular adhesion molecule-1, and glycodelin A levels in serum and peritoneal fluid as biomarkers for endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 134, n. 3, p. 247-251, 2016.

NAZRI, H. M. *et al.* The role of small extracellular vesicle-miRNAs in endometriosis. **Human Reproduction**, v. 38, n. 12, p. 2296-2311, 2023.

PERRICOS, A. *et al.* Hsa-mir-135a shows potential as a putative diagnostic biomarker in saliva and plasma for endometriosis. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, p. 1144, 2022.

RIEPSAMEN, A. H. *et al.* Serum concentrations of oocyte-secreted factors BMP15 and GDF9 during IVF and in women with reproductive pathologies. **Endocrinology**, v. 160, n. 10, p. 2298-2313, 2019.

RODRIGUES, L. A. *et al.* Análise da influência da endometriose na qualidade de vida. **Fisioterapia em Movimento**, v. 35, n. 25, 2022.

ROKHGIREH, S. *et al.* The diagnostic accuracy of combined enolase/Cr, CA125, and CA19-9 in the detection of endometriosis. **BioMed Research International**, v. 2020, 2020.

SANSONE, A. M. *et al.* Evaluation of BCL6 and SIRT1 as non-invasive diagnostic markers of endometriosis. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 43, n. 3, p. 1350-1360, 2021.

SCHUTT, A. K. *et al.* VCAM-1 on peritoneum and $\alpha 4\beta 1$ integrin in endometrium and their implications in endometriosis. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 34, n. 1, p. 85-89, 2015.

SHAMSA, A. *et al.* Oocyte-secreted serum biomarkers GDF9 and BMP15 in women with endometriosis. **Reproductive Sciences**, v. 30, n. 5, p. 1521-1527, 2023.

SHEN, A. *et al.* Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: a meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 43, n. 5, p. 599-609, 2015.

SHEN, Q. *et al.* Differential expression of aquaporins in cervical precursor lesions and invasive cervical cancer. **Reproductive Sciences**, v. 23, n. 11, p. 1551-1558, 2016.

SHLIPAK, M. G; INKER, L. A; CORESH, J. Serum cystatin C for estimation of GFR. **JAMA**, v. 328, n. 9, p. 883-884, 2022.

SOUZA, C. E. A. *et al.* Exames para diagnóstico e mapeamento de lesões ovariana. **Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza**, v. 26, 2023.

SVENSSON, A. *et al.* TSH receptor antibodies (TRAb)—A potential new biomarker for endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 278, p. 115-121, 2022.

TARPINIAN, F; MIALHE, C. G. Vivências impactantes e endometriose estágio IV: possibilidades de influência na gênese/sintomas e uso de práticas integrativas/ginecologia. **Revista eletrônica acervo científica**. v. 42, n. 11, 2022.

THOMPSON, N. P. A. V. **Diagnóstico Laboratorial da Endometriose e Novas Metodologias de Diagnóstico - Revisão Bibliográfica**. 2014. 56f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina), Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2014.

VODOLAZKAIA, A. *et al.* A high sensitivity assay is more accurate than a classical assay for the measurement of plasma CRP levels in endometriosis. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 9, p. 1-9, 2011.

WALASIK, I. *et al.* Circulating miR-3613-5p but not miR-125b-5p, miR-199a-3p, and miR-451a are biomarkers of endometriosis. **Reproductive Biology**, v. 23, n. 4, p. 100796, 2023.

XIE, C. *et al.* Diagnostic gene biomarkers for predicting immune infiltration in endometriosis. **BMC Women's Health**, v. 22, n. 1, p. 184, 2022.

ZHAO, H. *et al.* High Expression Levels of AGGF1 and MFAP4 Predict Primary Platinum-Based Chemoresistance and are Associated with Adverse Prognosis in Patients with Serous Ovarian Cancer. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 2, p. 397-407, 2019.

ZHENG, L; SUN, D. F; TONG, Y. Exosomal miR-202 derived from leukorrhea as a potential biomarker for endometriosis. **Journal of International Medical Research**, v. 51, n. 1, p. 03000605221147183, 2023.

ZUBRZYCKA, A. *et al.* Circulating miRNAs related to Epithelial–Mesenchymal Transitions (EMT) as the new molecular markers in endometriosis. **Current issues in molecular biology**, v. 43, n. 2, p. 900-916, 2021.

ZUBRZYCKA, A. *et al.* Genetic, epigenetic, and steroidogenic modulation mechanisms in endometriosis. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 5, p. 1309, 2020.