



## **ASSOCIAÇÃO ENTRE A ENDOMETRIOSE E O ESTRESSE OXIDATIVO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Johnatan da Conceição Bezerra dos Santos <sup>1</sup>, Icaro Bruno Azevedo Rodrigues <sup>2</sup>, Nathalya Bezerra Brasil <sup>2</sup>, Lara Vasconcelos de Melo Amorim <sup>2</sup>, Liz Ferrari Cedrim <sup>2</sup>, Maria Fernanda Calheiros Magalhães Sampaio <sup>2</sup>, Isabelli Maria Sarmiento Lopes <sup>2</sup>, Vinícius Rodrigues Albuquerque <sup>2</sup>, Marcelo Danilo Damaso Lisboa Costa <sup>2</sup>, Mariana Guerra de Holanda Barbosa <sup>2</sup>, Priscila Clark Bertho Pereira <sup>2</sup>, Raquel dos Santos Coruripe Rocha <sup>1</sup>.

### **REVISÃO SISTEMÁTICA**

#### **RESUMO**

O presente artigo tem como objetivo revisar a literatura quanto a relação entre a endometriose, o estresse oxidativo e a inflamação, visando elencar os possíveis mecanismos influenciados pelo EO e as sua relação com a prevalência dessa patologia. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, que busca, com base na bibliografia atual, conclusões para pergunta norteadora. Assim, foram selecionados estudos científicos nas plataformas PubMed e BVS, utilizando-se das seguintes estratégias de busca: “*endometriosis AND free radicals*”, “*inflammation AND oxidative stress AND endometriosis*”, “*oxidative stress AND endometriosis*”. Nove artigos foram selecionado e analisados para o embasamento do trabalho em diferentes pontos de vista. Após a revisão, foi evidenciado que o estresse oxidativo, associado à resposta inflamatória local e sistêmica, favorecem a adesão de células endometriais na cavidade peritoneal e consequente surgimento das lesões endometrióticas e toda a sintomatologia relacionada. Com isso, torna-se evidente a relação da patogênese da endometriose com a disfunção homeostática causada pelo EO. Contudo, necessita-se de mais estudos, em especial de caráter quantitativo, para determinação de uma classificação, baseada em evidências científicas, para o uso dos biomarcadores oxidativos e as respectivas vias que são afetadas frente a um aumento deles.

**Palavras-chave:** Endometriose; Estresse oxidativo; Inflamação; Radicais livres.

# ASSOCIATION BETWEEN ENDOMETRIOSIS AND OXIDATIVE STRESS: A LITERATURE REVIEW

## ABSTRACT

The present article aims to review the literature regarding the relationship between endometriosis, oxidative stress and inflammation, aiming to list the possible mechanisms influenced by OS and its relationship with the prevalence of this pathology. This is a systematic literature review, which seeks, based on the current bibliography, conclusions for the guiding question. Thus, scientific studies were selected on the PubMed and VHL platforms, using the following search strategies: “endometriosis AND free radicals”, “inflammation AND oxidative stress AND endometriosis”, “oxidative stress AND endometriosis”. Nine articles were selected and analyzed to support the work from different points of view. After the review, it was evidenced that oxidative stress, associated with the local and systemic inflammatory response, favors the adhesion of endometrial cells in the peritoneal cavity and the consequent emergence of endometriotic lesions and all related symptoms. Therefore, the relationship between the pathogenesis of endometriosis and the homeostatic dysfunction caused by OS becomes evident. However, more studies are needed, especially of a quantitative nature, to determine a classification, based on scientific evidence, for the use of oxidative biomarkers and the respective pathways that are affected by an increase in them.

**Keywords:** Endometriosis; Oxidative stress; Inflammation; Free radicals.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Universidade Federal de Alagoas (UFAL), <sup>2</sup> Centro Universitário de Maceió (UNIMA/Afya).

**Dados da publicação:** NÃO É NECESSARIO POR NADA

**DOI:** NÃO É NECESSARIO POR NADA

**Autor correspondente:** Johnatan da Conceição Bezerra dos Santos - [johnatans028@gmail.com](mailto:johnatans028@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





## **INTRODUÇÃO**

A endometriose é uma patologia caracterizada pelo crescimento do tecido endometrial, usualmente restrito a cavidade uterina, fora do útero, sendo sua localização mais predominante nos ovários, peritônio pélvico e septo retovaginal (ANDERSON, 2019; NACUL; SPRITZER, 2019). Trata-se de uma doença bastante comum entre as mulheres em idade reprodutiva, atingindo uma estimativa de 10% da população feminina em todo o mundo, podendo acometer também adolescentes e mulheres pós menopausa e em terapia de reposição hormonal (BEREK, 2014). Ainda que seja uma condição ginecológica benigna, a endometriose é debilitante e afeta de forma significativa a qualidade de vida e fertilidade das pacientes acometidas devido aos sintomas tais quais: dispareunia, dismenorreia, dor pélvica crônica e infertilidade (SCUTIERO *et al.*, 2017; Peng *et al.*, 2021).

Apesar da descrição da sintomatologia das lesões endometrióticas remontarem ao século 20 (BEREK, 2014), ainda não é precisamente conhecida a etiologia dessa doença crônica e inflamatória (NACUL; SPRITZER, 2019). Atualmente, alguns estudos apontam como principais teorias para histogênese da endometriose o transplante ectópico de endométrio, metaplasia celômica, teoria da indução e dominância de fatores genéticos (SCUTIERO *et al.*, 2017). Ainda em relação a etiologia, existe evidências que apontam para a possibilidade de relação entre a endometriose e um estado de inflamação, local ou sistêmica, essa última observada pela concentração de proteínas C reativas e marcadores de estresse oxidativo (BEREK, 2014).

De acordo com Barbosa *et al* (2010), o estresse oxidativo acontece quando o corpo produz mais radicais livres do que a defesa antioxidante suporta, fazendo com que esta seja relativamente diminuída (BARBOSA *et al.*, 2010). Os radicais livres consistem em produtos metabólitos não pareados com outros átomos, dentre os quais, as espécies reativas de oxigênio (ERO) são a principal fonte geradora estresse oxidativo (CARVALHO, 2012). Ao seguir com o raciocínio, estudos comprovam que esse estresse oxidativo pode causar inúmeras patologias no corpo, pois existe um grande desequilíbrio no organismo. (BARBOSA *et al.*, 2010)

Atrelado a isso, o estresse oxidativo pode estar interligado com a fisiopatologia



endométrica na mulher, uma vez que ele provoca uma resposta inflamatória na cavidade peritoneal. Essa inflamação ocorre porque espécies reativas de oxigênio são mediadores inflamatórios que articulam a proliferação celular e liberação de fatores pró-inflamatórios e pró-oxidantes. Todavia, grande parte das células criaram métodos antioxidante para se protegerem da tensão oxidativa, porém, o estresse oxidativo age como um inibidor, tendo em vista o desequilíbrio provocado por essa condição na proporção da síntese de radicais livres e antioxidantes como a peroxidase de glutathione, catalase, vitamina C e vitamina E (SCUTIERO *et al.*, 2017).

Embora as evidências convergirem para relação entre o estresse oxidativo e histogênese da endometriose, nenhuma das teorias vigentes explicam em sua totalidade o surgimento dessas lesões endometrióticas (BEREK, 2014).

Deste modo, o objetivo principal deste presente artigo de revisão sistemática é responder a seguinte pergunta: em mulheres acometidas com endometriose, qual a associação entre o estresse oxidativo e o desenvolvimento dessa patologia?

## **METODOLOGIA**

O presente estudo se trata de uma revisão sistemática quantitativa de profundidade descritiva e teve as buscas realizadas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os meses de fevereiro a maio de 2024. A metodologia adotada seguiu as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), tendo assim garantido o rigor metodológico e transparência na apresentação dos resultados.

Para tanto, em ambas as plataformas, PubMed e BVS, foram utilizadas as seguintes estratégias de buscas com descritores verificados no MeSH: “*endometriosis AND free radicals*”, “*inflammation AND oxidative stress AND endometriosis*”, “*oxidative stress AND endometriosis*”. Foram selecionados os artigos publicados nos últimos cinco anos e no idioma inglês.

Os critérios de inclusão foram artigos que avaliaram diretamente a relação da endometriose com o processo oxidativo, com a resposta inflamatória sistêmica na cavidade abdominal e com o desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e antioxidantes locais, a qual contribui para o desenvolvimento de lesões endometriais.

Excluíram-se os artigos de revisão narrativa e integrativa, os que abordavam o uso de plantas como fontes de novas terapias e fármacos para endometriose, novos biomarcadores, não realizavam a associação entre endometriose e estresse oxidativo, os que faziam uma comparação com as células cumulus de mulheres inférteis com e sem endometrioma, os que traziam estudos em oócitos bovinos e a influência do exercício físico. Além disso, foram excluídos os artigos duplicados.

Dessa forma, as estratégias de busca verificadas e utilizadas na PubMed, resultando em 403 trabalhos, e na BVS, resultando em 340 artigos. Posteriormente, foi realizada a leitura de todos os títulos, dos quais 57 artigos foram selecionados na Pubmed e 21 na BVS. Os excluídos não eram compatíveis com o tema desejado e abordavam: tratamentos para a endometriose (229), associação entre outras doenças e estresse oxidativo (173), novos biomarcadores (116), influência do exercício físico para terapia da endometriose (67), por ser estudos feitos em animais (8) e por se tratar de uma revisão narrativa (1). Os resumos deles foram revisados, sendo excluídos 71 artigos, pois não realizavam uma abordagem direta entre o estresse oxidativo e a endometriose.

Dos 24 artigos selecionados para a leitura do texto completo, foram incluídos ao final 13 artigos, sendo 7 trabalhos do PubMed e 6 trabalhos da BVS. Os mesmos realizavam a abordagem direta entre a formação de radicais livres e a endometriose. Após isso, foram excluídos 4 artigos por estarem repetidos. Logo, restaram apenas 9 artigos para o estudo.

Os resultados das estratégias de busca e das etapas de seleção são apresentados no Quadro 1 de forma detalhada, incluindo o processo de busca e de seleção dos artigos incluídos para essa revisão sistemática. Além disso, as etapas de identificação, seleção dos estudos e o quantitativo de estudos excluídos para cada motivo específico estão apresentados em um fluxograma na Figura 1.

**Quadro 1:** Resultados das estratégias de busca e seleção dos artigos

Estratégias de Busca (Descritores Combinados com operador Booleano)	Plataforma de Busca	Resultado da Busca (Nº artigos)	Artigos selecionados		
			Após leitura dos Títulos	Após leitura do resumo	Após leitura do texto completo
((Endometriosis) AND (oxidative stress))	PubMed	253	31	7	4



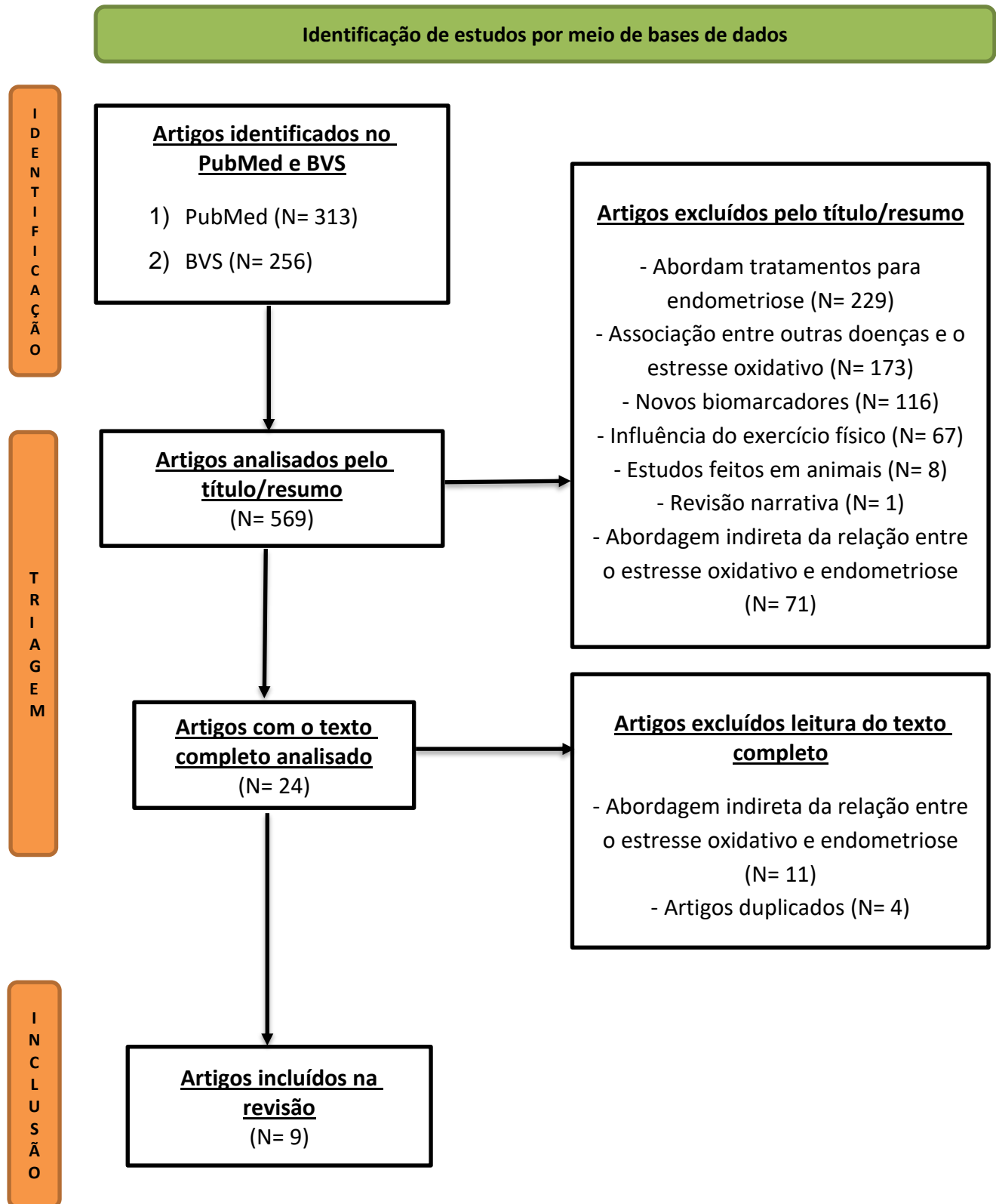
**ASSOCIAÇÃO ENTRE A ENDOMETRIOSE E O ESTRESSE OXIDATIVO: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Johnatan da Conceição Bezerra dos Santos *et. al.*

((Endometriosis) AND (Free Radicals))	PubMed	63	9	4	2
((Inflammation) AND (Oxidative Stress) AND (Endometriosis))	PubMed	87	7	3	0
((Endometriosis) AND (oxidative stress))	BVS	247	3	5	1
((Endometriosis) AND (Free Radicals))	BVS	10	4	2	2
((Inflammation) AND (Oxidative Stress) AND (Endometriosis))	BVS	83	3	3	0
<b>TOTAL</b>	-	<b>743</b>	<b>57</b>	<b>24</b>	<b>9</b>

OBS: Um filtro de 5 anos foi aplicado a todas as estratégias de busca.

**Fluxograma 1:** Processo de busca e seleção dos artigos, com critérios de exclusão especificados



## RESULTADOS

Para a apresentação dos resultados, foi elaborado o Quadro 2 disposto abaixo em ordem cronológica da publicação dos artigos selecionados, seguindo os critérios de inclusão e exclusão preestabelecidos.

**Quadro 2** - Artigos selecionados para a escrita da revisão

Artigo	Metodologia	Principais Informações		
		Objetivo	Resultados	Conclusão
FORURIA-GONZÁLEZ <i>et al.</i> , 2017	Estudo laboratorial prospectivo	Encontrar uma via que associe a inflamação crônica, disfunção de células estromais e fibrose com a patogênese das lesões endometrióticas.	Pacientes com endometriose apresentaram os níveis de proteínas AOPPs (produtos proteicos de oxidação avançada) e de ADAM17 mais elevados do que nas pacientes controles ( $P < 0,001$ e $P < 0,05$ ).	Concluiu-se que uma nova via para o surgimento das lesões correlaciona o estresse oxidativo, inflamação e endometriose seria a hiperativação da sinalização de ADAM17/Notch e um consequente aumento da fibrose.
ASGHARI <i>et al.</i> , 2018	Metanálise	Apresentar o papel do estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio (ERO), antioxidantes e	Verificou-se que fatores inflamatórios como citocinas e quimiocinas, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e IL-	Concluiu-se que diversos fatores podem promover a progressão da endometriose, incluindo a produção



		fatores inflamatórios, de origem genética e epigenética, envolvidos na iniciação e progressão da endometriose.	14, desempenham um papel importante na patogênese, fixação e progressão das lesões endometriais.	exacerbada de ERO e ERN e a supressão de mecanismos que controlem a produção ou função de enzimas antioxidantes.
VITALE <i>et al</i> , 2018	Revisão sistemática	Avaliar o papel do estresse oxidativos e espécies reativa de oxigênio (ERO) no surgimento da endometriose, bem como, verificar a eficácia da terapia antioxidante no tratamento e mitigação da sintomatologia associada a essa patologia.	Observou-se que o estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio entre ERO e substâncias antioxidantes. O N-aceticisteína (NAC), representa um tratamento simples e eficaz para a endometriose, sendo isento de efeitos colaterais e adequado para mulheres que desejam uma futura gravidez.	Concluiu-se que a metilação aberrante do DNA e a modificação das histonas têm sido associadas a um risco aumentado de endometriose. No geral, a literatura disponível concentra-se na eficácia da terapia antioxidante no tratamento e mitigação da endometriose.
AMREEN <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional	Avaliar a associação do	A atividade mediana de	Concluiu-se que o estresse

	prospectivo	estresse oxidativo com a gravidade da endometriose, verificando quantificação desse estresse no sangue e no líquido peritoneal.	superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase foi menor no estágio grave da endometriose, enquanto a atividade mediana do peróxido lipídico foi maior no estágio grave da endometriose em amostras de sangue e líquido peritoneal. Houve um aumento significativo do estresse oxidativo com a gravidade da endometriose.	oxidativo pode desempenhar um papel no processo de doença da endometriose. O controle desse estresse oxidativo pode ser usado como a última opção de tratamento para o manejo clínico da endometriose.
SEGURA <i>et al.</i> , 2019	Estudo observacional	Avaliar a existência de vias de estresse oxidativo nas anormalidades desenvolvidas nos pacientes estudados.	Existe um aumento das proteínas carboniladas nos pacientes com endometriose ( $p < 0,041$ ). Não há diferenças significativas na relação cociente entre GSSG/GSH e	Concluiu-se que existem evidências que relacionam o estresse oxidativo com a fisiopatologia da endometriose, sem que seja possível, até o

			os níveis de GHS.	momento, quais vias de oxidação estão envolvidas nesse processo.
NANDA <i>et al.</i> , 2020	Estudo retrospectivo de caso-controle	Investigar de forma abrangente, várias moléculas envolvidas na inflamação, angiogênese e degradação da matriz extracelular (MEC) em mulheres com endometriose para estudar a sua interação como estresse oxidativo.	Em pacientes acometidas pela endometriose, as citocinas pró-inflamatórias, o fator de crescimento endotelial, metaloproteinases da matriz e COX-2 foram significativamente maiores. Já os marcadores de inibição tecidual, foram reduzidos de forma significativa nessas mesmas pacientes.	O estudo concluiu que a desregulação na ativação do NF-KB pelo estresse oxidativo afeta na expressão de várias citocinas pró-inflamatórias. Os níveis elevados de IL-10, sugerem ela como a molécula mais envolvida na patogênese da endometriose, levando a degradação da MEC. A medição dessas moléculas pode auxiliar no melhor manejo das pacientes com endometriose.
THEZÉNAS <i>et al.</i> ,	Estudo	Identificar novos	O uso de	Concluiu-se que



2020	prognóstico	mecanismos e vias relacionadas ao estresse oxidativo em lesões peritoneais ectópicas.	mecanismos que combatem o estresse oxidativo no ambiente peritoneal levam a uma redução significativa da dor inflamatória, sintoma cardinal da endometriose.	abordagens terapêuticas que visam a restauração dos níveis normais de ERO no peritônio podem, portanto, ser possíveis candidatas no tratamento da endometriose ou redução de seus sintomas.
CACCIOTTOLA; DONNEZ; DOMANS, 2021	Estudo de etiologia	Investigar estratégias terapêuticas eficazes para aplicação clínica, através da determinação da relação entre a patogênese da endometriose e a sintomatologia da endometriose.	O estresse oxidativo é um alvo terapêutico para tratar sintomas relacionados a endometriose, como dor crônica e infertilidade.	Conclui-se que o direcionamento do estresse oxidativo pode ser uma estratégia vencedora para gerenciar a progressão da lesão endometriótica, reduzindo o fenótipo proliferativo adquirido pelas células endometriais e inibindo a

				sobrecarga de ferro, também associada à endometriose.
DOROFTEI <i>et al.</i> , 2021	Estudo de etiologia	Avaliar a possível relevância do estresse oxidativo, apoptose e disbiose em endometriose	Mudanças claras nos níveis de biomarcadores oxidativos refletem a expressão anormal de mediadores relacionados à apoptose, que, por sua vez, acabam levando a uma disbiose.	Concluiu-se que o conhecimento atual da fisiopatologia da endometriose oferece alguma explicação para os papéis cruciais que o estresse oxidativo, a apoptose e a microbiota possuem em vários distúrbios ginecológicos, delineando ainda o caráter multifatorial da endometriose.

## DISCUSSÃO

Embora a endometriose esteja classificada como uma das patologias ginecológicas mais comum e exista uma comprovação da influência do estresse oxidativo com o desenvolvimento da mesma, encontra-se na literatura divergências quanto ao substrato multifatorial e a real fisiopatologia relacionada a esse estresse, a inflamação e o surgimento das lesões endometrióticas. Tal fato pode ser compreendido a partir da análise a seguir, baseado nos documentos apresentados.



No que tange às metodologias utilizadas, os artigos selecionados foram classificados em: uma revisão sistemática – Vitale e outros autores (2018), dois estudos de etiologia – Doroftei e outros autores (2021) e Cacciottola, L.; Donnez, J. e Dolmans, M-M. (2021), dois estudos observacionais – Amreen e outros autores (2019) e Segura e outros autores (2019), uma meta-análise – Asghari e outros autores (2018), um estudo retrospectivo de caso controle – Nanda e outros autores (2020), um estudo laboratorial prospectivo- González-Foruria e outros autores (2017) e um estudo prognóstico – Thézenas e outros autores (2020).

Em meio aos resultados dos documentos analisados, percebe-se que a endometriose é caracterizada por ter a sua etiologia ligada a efeitos antagônicos em diversos processos envolvidos na homeostase, uma vez que, em condições normais, qualquer fluxo sanguíneo retrógrado da menstruação seria destruído pelo sistema imunológico, impedindo a implantação dessas células a órgãos como ovários, septo retovaginal e peritônio pélvico, situação que se encontra deficiente em pacientes portadoras dessa patologia. Nesse sentido, a elevação dos biomarcadores de estresse oxidativo (como, proteína C reativa e as espécies reativas de oxigênio) pode ser classificada como a principal influência no desenvolvimento da endometriose, pois essa condição produz no organismo uma resposta inflamatória sistêmica, favorecendo a adesão de células endometriais na cavidade peritoneal e consequente aparecimento da doença e seus sintomas relacionados.

De acordo com Doroftei e outros autores (2021), a eliminação das células endometriais que tentam se implantar fora da cavidade uterina é realizada através de apoptose, forma de morte celular programada que elimina as células teciduais durante o ciclo menstrual e é realizada, essencialmente, sem produzir reações inflamatórias. Contudo, a endometriose produz mecanismos que impedem a modulação e funcionalidade da apoptose, realizada por diversas vias, dentre elas os mecanismos pró-apoptóticos da caspase-3 (enzima marcadora de células apoptóticas). Esse processo gera um acúmulo de células endometriais ectópicas e eutópicas, gerando um infiltrado necrótico.

Somado a isso, outros fatores estão associados. Segundo Thézenas e outros autores (2020), a dependência do endométrio e das lesões do suprimento de estrogênio resulta em sangramento e em uma resposta inflamatória marcada pela infiltração de



células imunes e acompanhadas por um perfil de citocinas inflamatórias. Em consonância com o supracitado, os estudos de Nanda e outros autores (2020) demonstram quantitativamente aumento significativo dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8), TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , influenciados pelo bloqueio seletivo da ativação do NF-KB – fator nuclear regulado por ERO (espécies reativas de oxigênio) e envolvido na resposta celular a estímulos de estresse.

Como resultado do sangramento das lesões provocadas pelo endométrio, ocorre um aumento na quantidade de ferro, presente nas hemácias, e do catabolismo grupo heme, induzindo a produção de ERO e estresse oxidativo. Consoante a Vitale e outros autores (2018), a sobrecarga de ferro em diversos componentes celulares da cavidade peritoneal age como um facilitador da fixação e crescimento de células ou fragmentos endometriais, afetando a homeostase local e levando a produção desregulada de radicais livres e antioxidante. Para Thézenas e outros autores (2020), apesar de não ser identificado níveis consideravelmente desregulados de heme ou proteínas relacionadas ao ferro nas amostras das pacientes analisadas, observou-se a expressão aumentada de haptoglobina (HP), transferrina (TF), citoglobina (CYGB) e do BACH2, fator de transcrição mestre responsivo ao grupo heme, evidenciando a sobrecarga de ferro-heme nas lesões.

Ademais, a prevalência do estresse oxidativo em pacientes com endometriose está diretamente ligado a sintomatologia apresentada pelas mesmas. De acordo com, Cacciottola, L.; Donnez, J. e Dolmans, M-M. (2021), os principais sintomas relatados dependem da instalação do quadro de inflamação crônica, com desequilíbrio do sistema imune e da produção de espécies oxidativas, tanto pelo aumento da produção de peróxido de hidrogênio -caudado pela superatividade da enzima superóxido dismutase mitocondrial-, quando pela queda na atividade da catalase. Ainda é relatado, segundo Amreen e outros autores (2019), que a gravidade do quadro apresentado pelas pacientes pode ter relação direta com os níveis de ERO presentes no sangue e em amostra de líquido peritoneal.

A infertilidade, consoante a Asghari e outros autores (2018), é associada as elevadas quantidades de ERO que podem alterar a qualidade do oócito, do embrião e do microbioma uterino. Além das ERO, a superexpressão da IL-15, controlada por hormônios esteroides ovarianos, concentrada no endométrio lesado, pode influenciar no comportamento biológico das células de estroma endometrial e interferir de forma



importante na fisiologia reprodutiva humana. Já a dor, segundo Thézenas e outros autores (2020), pode estar associada a infiltração de macrófagos presentes no infiltrado crônico da região.

O conhecimento do real mecanismo do estresse oxidativo na patogênese endometriótica pode ser uma porta para novos tipos de tratamento. Proposto por Cacciottola, L.; Donnez, J. e Dolmans, M-M. (2021), o controle da inflamação e geração de ERO permite a atenuação de dor crônica e hiperalgesia através da modulação da resposta imune inata, bem como macrófagos e mastócitos.

Atualmente, em conformidade com Segura e outros autores (2019), existem evidências científicas suficientes que comprovam a relação do estresse oxidativo com a patogênese da endometriose. Contudo, a ampla gama de marcadores bioquímicos indicativos de processos inflamatórios torna difícil determinar a via em que, de fato, está ocorrendo a depleção. Para tal, torna-se importante identificar novos marcadores mais específicos, como o proposto por González-Foruria e outros autores (2017) ao utilizar a hiperativação da via de sinalização ADAM17 e consequente fibrose, ocasionada pelo estresse oxidativo.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Dessa maneira, evidencia-se que todos os documentos convergem ao fato de que, apesar da etiologia não ser clara, a prevalência do estresse oxidativo (EO) está diretamente relacionado com a patogênese da endometriose, uma vez que ele interfere no processo homeostático local e atua como um facilitador para a fixação das células endometriais provenientes do fluxo retrógrado da menstruação, inibindo sua destruição por meio do sistema imunológico.

No entanto, mais estudos são necessários tendo em vista que a ampla gama de biomarcadores para o EO não consegue precisar as vias que são afetadas no processo. Com isso, com essa determinação, tratamentos não invasivos podem ser utilizados em alvos terapêuticos que auxiliem no tratamento dessa patologia.

Diante do exposto, conclui-se que a presente revisão sistemática ressalta a relação entre a endometriose, o estresse oxidativo e a inflamação e a necessidade de uma expansão da literatura para a classificação dos biomarcadores de oxidação, baseado em





evidências científicas, relacionando-os com possíveis alternativas de tratamento utilizados para o manejo clínico da endometriose.

## REFERÊNCIAS

AMREEN, S. *et al.*, Evaluation of Oxidative Stress and Severity of Endometriosis. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 12, n.1, p. 40-46, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472204/>. Acesso em: 22 mar., 2024.

ANDERSON, G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. **Biomolecular Concepts**, v. 10, p. 133-149, 2019. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2019-0017/html>. Acesso em: 17 abr., 2024.

ASGHARI, S. *et al.*, Endometriosis: Perspective, Lights, and Shadows of Etiology. **ScienceDirect**, v. 106, p. 163-174, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218312332?via%3Dihub>. Acesso em: 17 abr., 2024.

BEREK, Jonathan S. Tratado de Ginecologia Berek & Novak. **Guanabara Koogan**, 15ª edição, p. 392-423, 2014. Acesso em: 14 abr., 2024.

CACCIOTTOLA, L.; JACQUES, D.; DOLMANS, M. M., Can Endometriosis-Related Oxidative Stress Pave the For New Treatment Targets?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 13, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267660/>. Acesso em: 22 mar., 2024.

DOROFTEI, B. *et al.*, Molecular and Clinical Insights on The Complex Interaction Between Oxidative Stress, Apoptosis, and Endobiota in the Pathogenesis of Endometriosis. **Diagnostics**, v.11, n. 8, p. 1434, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/8/1434/htm>. Acesso em: 14 abr., 2024.



GONZÁLEZ-FORURIA, I. *et al.*, Dysregulation of the ADAM17/Notch Signalling Pathways in Endometriosis: From Oxidative Stress to Fibrosis. **Molecular Human Reproduction**, v. 23, n.7, p. 488-499, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28486700/>. Acesso em: 14 abr., 2024.

NÁCUL, A. P.; SPRITZER, P. M., Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 32, n. 6, p. 299-304, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/8CN65yYx6sNVhJTbNQMrB5K/?lang=pt>. Acesso em: 22 mar., 2024.

NANDA, A. *et al.*, Cytokines, Angiogenesis, and Extracellular Matrix Degradation are Augmented by Oxidative Stress in Endometriosis. **ANNALS OF LABORATORY MEDICINE**, v. 49, n. 5, p. 390-397, 2020. Disponível em: <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2020.40.5.390>. Acesso em: 16 abr., 2024.

PAGE, MJ. *et al*, The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **PRISMA Journal**, 2020. Disponível em: <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>. Acesso em: 17 abr., 2024.

PENG, Y. *et al.*, Bioinformatics Analysis Identifies Molecular Markers Regulating Development and Progression of Endometriosis and Potential Therapeutic Drugs. **Frontiers in genetics**, v. 12, p. 1-2, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8372410/>. Acesso em: 17 abr., 2024.

SCUTIERO *et al.* Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. **Oxidative medicine and cellular longevity** v. 2017, p. 1-8, 2017. Disponível: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/7265238/> Acesso: 22 mar., 2024.

SEGURA, R. R. *et al.*, Elevation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients With



Endometriosis. **SCIELO**, v. 84, n. 5, p. 372-378, 2019. Disponível em:  
[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262019000500372](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262019000500372). Acesso em: 02 mai., 2024.

THÉZÉNAS, M. L. *et al.*, Amine Oxidative 3 is a Novel pro-inflammatory Marker of Oxidative Stress in Peritoneal Endometriosis Lesions. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6992811/>. Acesso em: 25 mar., 2024.

VITALE, S. G. *et al.*, The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems During Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner. **Hindawi**, 2018: 7924021. Disponível em:  
<https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/7924021/>. Acesso em: 22 mar., 2024.