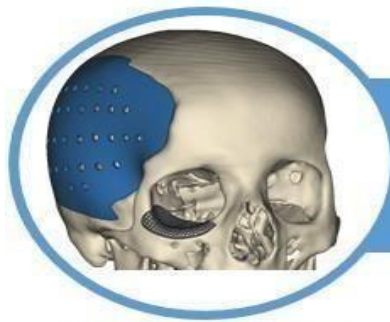




Perspectivas atuais sobre a associação entre Endometriose e doenças autoimunes: uma revisão sistemática

Paulo Vytor Cardoso Nobre¹, Ana Carolina Cansanção Melro¹, Laura Patriota Palhares², Izadora Magalhães Vasconcellos², Carine Marcelle Vital de França², Rafaella Ribeiro Falcão Fernandes³, Mariana Gomes da Silva⁴, Maria Eduarda de Oliveira Bezerra Costa⁵, Caroline de Albuquerque Alencar.



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n12p975-988>

Artigo recebido em 19 de Outubro e publicado em 09 de Dezembro

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma condição ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, causando sintomas como dor pélvica, infertilidade e alterações menstruais. Embora sua etiologia ainda não seja completamente compreendida, fatores genéticos, imunológicos e ambientais têm sido identificados como importantes na sua patogênese. **Métodos:** Consiste em uma revisão sistemática realizada através das bases Scopus, PubMed® e SciELO, utilizando os descritores cetamina, transtorno bipolar e tratamento. Foram incluídos estudos publicados nos últimos 18 anos, em idioma inglês, espanhol ou português, que abordassem a temática. **Resultados e discussões:** A associação entre endometriose e doenças autoimunes é inconsistente. Alguns estudos indicam risco aumentado de lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren, especialmente em mulheres jovens e nos primeiros anos após o diagnóstico de endometriose. Já as doenças inflamatórias intestinais mostraram uma relação mais clara com a endometriose, enquanto a artrite reumatoide e a esclerose múltipla não apresentaram evidências significativas. **Conclusão:** A relação entre endometriose e doenças autoimunes é complexa e requer mais estudos para entender os mecanismos subjacentes e confirmar os achados, especialmente considerando fatores como idade e tratamentos hormonais.

Palavras-chave: Endometriose; doenças autoimunes; autoimunidade; doenças inflamatórias intestinais; lúpus eritematoso sistêmico.

Current perspectives on the association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic gynecological condition characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, causing symptoms such as pelvic pain, infertility, and menstrual changes. Although its etiology is not yet fully understood, genetic, immunological, and environmental factors have been identified as important in its pathogenesis. **Methods:** This is a systematic review conducted through the Scopus, PubMed®, and SciELO databases, using the descriptors ketamine, bipolar disorder, and treatment. Studies published in the last 18 years, in English, Spanish, or Portuguese, that addressed the topic were included. **Results and discussions:** The association between endometriosis and autoimmune diseases is inconsistent. Some studies indicate an increased risk of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome, especially in young women and in the first years after diagnosis of endometriosis. Inflammatory bowel diseases showed a clearer relationship with endometriosis, while rheumatoid arthritis and multiple sclerosis did not show significant evidence. **Conclusion:** The relationship between endometriosis and autoimmune diseases is complex and requires further studies to understand the underlying mechanisms and confirm the findings, especially considering factors such as age and hormonal treatments.

Keywords: Endometriosis; autoimmune diseases; autoimmunity; inflammatory bowel diseases; systemic lupus erythematosus.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ²Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ³Acadêmico de Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁴Acadêmico de Medicina pelo Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. ⁵Acadêmico em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda.

Autor correspondente: Paulo Vytor Cardoso Nobre (paulo.nobre@famed.ufal.br)

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 das enfermidades ginecológicas mais comuns, afetando cerca de uma em cada dez mulheres em idade fértil, totalizando aproximadamente 196 milhões de indivíduos em nível global (Grice et al., 2012; Giudice et al., 2010). Tal condição representa uma grande preocupação de saúde pública, visto que até 50% das mulheres que buscam tratamento para infertilidade apresentam endometriose. A doença se caracteriza pelo desenvolvimento do tecido endometrial fora da cavidade uterina, principalmente em locais como ovários, trompas de falópio e outros tecidos da pelve. Curiosamente, essa condição é diagnosticada apenas em 10% das mulheres, apesar de quase todas experimentarem algum grau de menstruação retrógrada (Meuleman et al., 2009).

A endometriose é uma condição ainda pouco esclarecida, apresentando aspectos comuns, como o desenvolvimento anômalo de glândulas do endométrio e tecido estromal fora do útero, afetando áreas como a cavidade peritoneal pélvica, os ovários, o intestino, os ligamentos útero-sacros, a bolsa de Douglas, o septo retovaginal e até regiões fora da pelve. Esses implantes ectópicos funcionam de maneira similar ao sangramento do endométrio normal, ocorrendo ciclicamente pelo estímulo ao estrogênio e levando a uma inflamação crônica que provoca dores pélvicas severas.

A origem da doença, assim como sua patogênese, continua envolta em mistério. As manifestações clínicas dessa condição variam amplamente, dependendo do local da implantação do tecido ectópico. Essas diversas expressões do quadro, aliadas ao fato de que muitas mulheres apresentam menstruação retrógrada sem desenvolver endometriose, indicam que múltiplos fatores, que podem incluir aspectos genéticos, hábitos de vida, influências ambientais, além de fatores hormonais e imunológicos, estão provavelmente relacionadas à sua imunopatogênese. O tecido endometrial que retrocede para locais ectópicos passa por um processo que envolve adesão, inflamação aguda, infiltração de macrófagos e remodelação do tecido. A adesão inicial é facilitada por características adesivas amplificadas das células endometriais decorrentes da atividade aumentada das integrinas (Klemmt, et al., 2012). A incorporação desse processo é também estimulada pela inflamação crônica no ambiente peritoneal, que é em parte causada por concentrações elevadas de estrogênio. Os macrófagos desempenham um papel fundamental no sistema imunológico e são mobilizados tanto no endométrio normal quanto nos tecidos ectópicos, de maneira independente do ciclo hormonal (Johansson et al., 2020; Agostinis et al., 2021).

É interessante notar que pacientes que sofrem de endometriose têm uma chance elevada de desenvolver outras condições associadas a processos inflamatórios. Entre essas condições estão vários distúrbios autoimunes, como a doença inflamatória intestinal, lúpus, esclerose múltipla e síndrome de Sjögren, entre outros. Embora os mecanismos moleculares que conectam a endometriose a essas enfermidades crônicas ainda não sejam plenamente compreendidos, uma perspectiva recente sugere que o microbioma intestinal desempenha um papel fundamental no surgimento e na evolução da endometriose. As principais causas da endometriose incluem a desregulação hormonal e imunológica, ambas intimamente influenciadas por microrganismos presentes no intestino. Os hormônios esteroides sexuais, como o estrogênio e a progesterona, são amplamente reconhecidos por facilitar a interação mútua entre o organismo e os microrganismos (Vom Steeg et al., 2017).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a associação da endometriose e doenças autoimunes. Para isso, foram seguidas etapas determinadas para a elaboração desse tipo de estudo. Primeiramente, foi necessário definir o tema e a pergunta a ser analisado. Posteriormente, foram selecionadas as bases de dados a serem consultadas, além dos critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão.

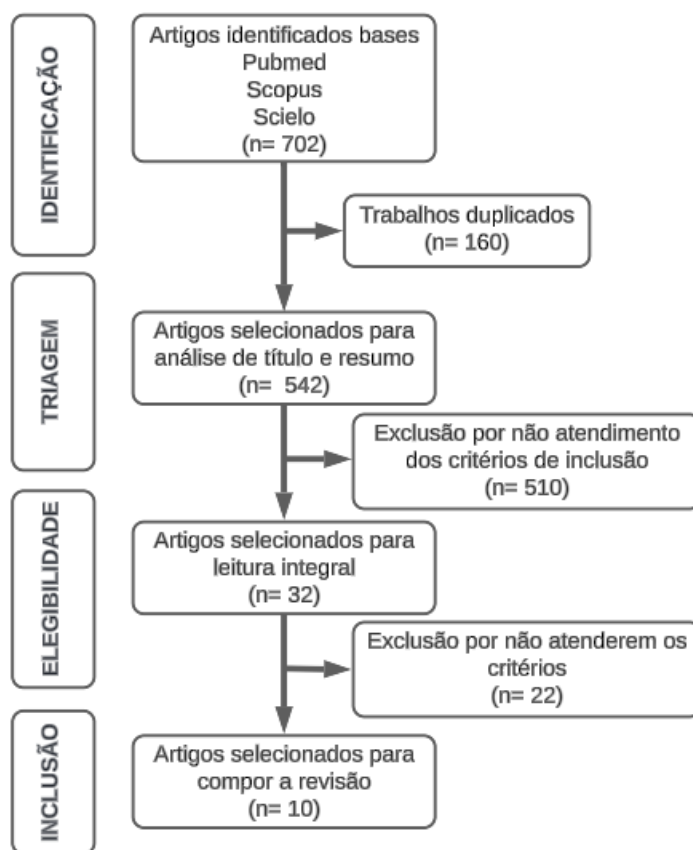
Após esta etapa, procede-se à análise crítica dos artigos, onde os dados são minuciosamente examinados e interpretados. Em seguida, uma síntese das evidências é elaborada para ser apresentada nesta revisão. A busca foi conduzida nas seguintes bases de dados: Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "endometriose", "doenças autoimunes" e "autoimunidade". Para maximizar a abrangência dos estudos obtidos nos resultados das pesquisas, foi empregado o operador booleano "AND" para associar os descritores.

Os critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos para garantir a consistência na seleção dos artigos que comporiam a base de dados. Foram incluídos estudos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, publicados nos últimos 18 anos, disponíveis, que abordassem a temática e fornecessem dados suficientes para alcançar os objetivos propostos desta revisão, respondendo, assim, à pergunta norteadora. Foram excluídos guias de prática clínica, duplicatas, diretrizes, protocolos, dissertações, editoriais, anais, relatos de caso, manuais de saúde e teses.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de

seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados 702 estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as duplicatas, restando 542 artigos, que foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de 32 artigos para a leitura integral. Destes, 10 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão sistemática, conforme demonstrado na figura abaixo.

Figura 1. Fluxograma representando a metodologia científica utilizada para seleção dos artigos incluídos nesta revisão.



Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS

Evidenciados no quadro 1, os trabalhos foram organizados com base no ano, design de estudo, amostra, intervenção e resultados da intervenção.

Quadro 1: Características dos artigos selecionados para essa revisão.

Autor e ano	Tipo de estudo	Amostra	Autoimunidade	Resultados
Matorras et al., 2007	Caso-controle	342	Lúpus eritematoso sistêmico (LES) e	Comparando os casos de endometriose com mulheres

			síndrome de Sjögren (SS).	assintomáticas, foram encontradas frequências semelhantes de LES (0,58% e 0,2%) e SS (0% e 0%). Mulheres com endometriose não apresentam prevalência aumentada de LES ou SS.
Aguiar et al., 2009	Caso-controle	120	Doença celíaca e Doença de Crohn	Nove pacientes anti-tTGA positivas e cinco delas também foram anti-EMA positivas. Quatro dessas cinco pacientes foram submetidas à biópsia intestinal que revelou Doença de Crohn em três casos.
Stephansson et al., 2011	Prospectivo	11.097 mulheres com DC	Endometriose	Pacientes com DC apresentaram risco aumentado de endometriose subsequente, sendo que as estimativas de risco foram mais altas no primeiro ano após o diagnóstico e diminuíram gradualmente após cinco anos de diagnóstico de DC). Logo, a endometriose parece estar associada a DC prévia. Explicações potenciais incluem fatores etiológicos compartilhados e inflamação mediada por DC.
Nielsen et al., 2011	Retrospectivo	37.661	Esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome de Sjögren (SS).	Os achados baseados em coorte não apoiam alegações anteriores de riscos significativamente aumentados de EM, LES e SS em mulheres com endometriose. No entanto, se mulheres com endometriose estão realmente em um risco modestamente

				elevado, cerca de 20 a 60%, de uma ou mais das doenças autoimunes analisadas.
Jess et al., 2012	Retrospectivo	37.661	Doença inflamatória intestinal (DII)	Mulheres com endometriose apresentaram risco aumentado de DII em geral, assim como na retocolite ulcerativa e doença de Drohn. Além disso, o risco de DII nessa população amplificou mesmo em longo prazo, sugerindo uma associação genuína entre as doenças, o que pode refletir características imunológicas comuns ou um impacto do tratamento da endometriose com anticoncepcionais orais no risco de DII.
Santoro et al., 2014	Caso-controle	223	Doença celíaca	Observa-se uma prevalência aumentada de doença celíaca entre pacientes com endometriose, embora essa tendência não atinja a significância estatística.
Harris et al., 2016	Prospectivo	114.453	Artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico	Os achados sugerem uma associação entre endometriose e risco de LES e AR. Ainda não se sabe se e como a endometriose em si, ou histerectomia ou outros fatores associados à endometriose, estão relacionados ao risco de LES ou AR.
Lin et al., 2020	Retrospectivo	35.558	Lúpus eritematoso sistêmico	Pacientes com endometriose apresentam risco aumentado de LES, e o tratamento hormonal adequado pode reduzir o risco de LES, enquanto

				o tratamento cirúrgico pareceu ter um impacto limitado no risco de LES.
Fan et al., 2021	Retrospectivo	16.758	Lúpus eritematoso sistêmico	Observou-se que pacientes com endometriose entre 30 e 45 anos de idade, ou eram usuárias de anti-inflamatórios não esteroides, ou eram participantes sem medicamentos hormonais, tinham maiores riscos de LES. Além disso, a intervenção cirúrgica não impactou significativamente no risco de LES.
Chao et al., 2022	Retrospectivo	73.665	Síndrome de Sjögren	Observou-se que pacientes com histórico de endometriose coloca as pacientes em um risco aumentado de desenvolver a síndrome de Sjögren, principalmente na faixa etária de 20 a 39 anos e dentro dos primeiros cinco anos após o diagnóstico de endometriose.

Fonte: Elaborado pelos autores.

A presente revisão sistemática reuniu estudos que analisaram a relação entre a endometriose e diversas condições autoimunes, destacando padrões variados de associação. Após a análise da literatura, dez estudos foram incluídos nesta revisão, abrangendo diferentes desenhos metodológicos: cinco estudos retrospectivos (Nielsen et al., 2011; Lin et al., 2020; Fan et al., 2021; Chao et al., 2022; Jess et al., 2012), três estudos caso-controle (Matorras et al., 2007; Aguiar et al., 2009; Santoro et al., 2014) e dois estudos prospectivos (Stephansson et al., 2011; Harris et al., 2016).

Em relação ao lúpus eritematoso sistêmico (LES), os achados foram heterogêneos. Matorras et al. (2007) não observaram aumento da prevalência de LES em mulheres com endometriose, relatando frequências semelhantes de LES tanto em mulheres com endometriose (0,58%) quanto em mulheres assintomáticas (0,2%). No entanto, outros estudos apresentaram resultados diferentes. Harris et al. (2016) identificaram uma associação

potencial entre endometriose e risco de LES, embora os mecanismos envolvidos, como a própria endometriose, histerectomia ou outros fatores associados, ainda precisem ser esclarecidos. Por sua vez, Lin et al. (2020) e Fan et al. (2021) reforçaram a hipótese de maior risco de LES em mulheres com endometriose, com Lin et al. destacando que o tratamento hormonal adequado parece reduzir esse risco. Fan et al. ainda observaram que mulheres na faixa etária de 30 a 45 anos e aquelas que utilizavam anti-inflamatórios não esteroides ou não recebiam medicamentos hormonais apresentavam maior propensão ao LES.

No caso da síndrome de Sjögren (SS), os resultados também demonstraram variabilidade. Estudos iniciais, como os de Matorras et al. (2007) e Nielsen et al. (2011), não identificaram risco significativamente aumentado de SS em mulheres com endometriose. Contudo, Chao et al. (2022) demonstraram um risco elevado de SS em pacientes com histórico de endometriose, particularmente em mulheres jovens (20 a 39 anos) e nos primeiros cinco anos após o diagnóstico de endometriose. Esses achados sugerem que fatores temporais e biológicos podem desempenhar um papel essencial nessa relação.

Quanto à doença celíaca e às doenças inflamatórias intestinais (DII), os estudos apontaram para associações mais claras. Aguiar et al. (2009) relataram a presença de anticorpos anti-tTGA e anti-EMA em pacientes com endometriose, com biópsias intestinais confirmando Doença de Crohn em três casos. Santoro et al. (2014) identificaram uma prevalência maior de doença celíaca em mulheres com endometriose, embora sem significância estatística. Para as DII, Jess et al. (2012) destacaram um risco aumentado de retocolite ulcerativa e Doença de Crohn em mulheres com endometriose, com essa relação persistindo mesmo a longo prazo. Esse aumento foi atribuído a possíveis características imunológicas comuns ou ao impacto do tratamento da endometriose, especialmente com anticoncepcionais orais.

Com relação à artrite reumatoide (AR), Harris et al. (2016) sugeriram uma possível associação entre a endometriose e o risco de desenvolvimento da condição, embora sem elucidar os mecanismos subjacentes. Por outro lado, Nielsen et al. (2011) investigaram a relação entre a endometriose e a esclerose múltipla (EM) e concluíram que não havia evidências robustas de um aumento significativo no risco de EM em mulheres com endometriose.

DISCUSSÕES

Os achados desta revisão sistemática evidenciam uma relação complexa e

multifacetada entre a endometriose e as doenças autoimunes, reforçando a necessidade de mais investigações para compreender os mecanismos subjacentes. No caso do lúpus eritematoso sistêmico (LES), a existência de dados conflitantes indica que essa associação pode depender de fatores específicos, como idade, uso de medicamentos hormonais ou anti-inflamatórios e estado inflamatório basal. Estudos como os de Lin et al. (2020) e Fan et al. (2021) destacaram a importância de intervenções hormonais para atenuar o risco de LES, sugerindo um possível papel modulador dos hormônios no equilíbrio imunológico de mulheres com endometriose. Por outro lado, os achados de Matorras et al. (2007) indicam que nem todas as populações apresentam um aumento significativo no risco de LES, o que ressalta a importância de estudos multicêntricos e com maior poder estatístico.

Para a síndrome de Sjögren (SS), os resultados mais recentes sugerem uma associação em grupos específicos, como mulheres jovens nos primeiros anos após o diagnóstico de endometriose, conforme demonstrado por Chao et al. (2022). Essa relação temporal aponta para a possibilidade de mecanismos biológicos dinâmicos, envolvendo alterações hormonais ou imunológicas que se manifestam em períodos críticos. A ausência de uma associação significativa em estudos anteriores, como Nielsen et al. (2011), pode estar relacionada a diferenças metodológicas ou à falta de estratificação adequada por idade e tempo de diagnóstico.

As doenças inflamatórias intestinais (DII) e a doença celíaca apresentaram associações mais consistentes com a endometriose, destacando-se possíveis fatores imunológicos compartilhados, como inflamação crônica e disfunções na barreira intestinal. A persistência do risco de DII em longo prazo, conforme relatado por Jess et al. (2012), reforça a hipótese de que as características imunológicas da endometriose possam predispor a condições inflamatórias intestinais, talvez exacerbadas pelo uso de anticoncepcionais orais. Além disso, o achado de prevalência aumentada de doença celíaca, ainda que sem significância estatística em Santoro et al. (2014), sugere a necessidade de estudos mais amplos e controlados para confirmar essa relação.

Para a artrite reumatoide (AR) e a esclerose múltipla (EM), as evidências disponíveis são mais limitadas e inconclusivas. Enquanto Harris et al. (2016) levantaram a possibilidade de uma associação entre AR e endometriose, a ausência de risco significativo de EM relatada por Nielsen et al. (2011) pode refletir a ausência de mecanismos imunológicos diretos ligando essas condições, ou limitações nos desenhos dos estudos.

Além disso, a revisão apresenta limitações importantes que impactam a interpretação dos resultados. A heterogeneidade metodológica entre os estudos, com diferentes desenhos como retrospectivos e caso-controle, pode introduzir vieses. Ademais, amostras pequenas limitam a generalização dos achados, e fatores como idade, uso de medicamentos e histórico familiar nem sempre foram controlados adequadamente. Diferenças nos critérios diagnósticos de endometriose e doenças autoimunes dificultam comparações, enquanto estudos observacionais não permitem estabelecer causalidade. Essas limitações reforçam a necessidade de estudos prospectivos robustos e padronizados para validar associações e explorar mecanismos biológicos.

CONCLUSÃO

Os resultados destacam a importância de conduzir estudos prospectivos e multicêntricos para elucidar as interações entre a endometriose e as doenças autoimunes. Fatores como a temporalidade, intervenções terapêuticas e características demográficas devem ser cuidadosamente avaliados. Além disso, o papel de vias imunológicas compartilhadas e o impacto de tratamentos hormonais e cirúrgicos precisam ser melhor explorados, visando intervenções mais direcionadas e personalizadas. A compreensão dessas associações pode ter implicações importantes tanto no manejo clínico da endometriose quanto na prevenção de condições autoimunes associadas.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINIS, C. et al. Immunological basis of the endometriosis: the complement system as a potential therapeutic target. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 599117, 2021.
- AGUIAR, F. M. et al. Serological testing for celiac disease in women with endometriosis: a pilot study. **Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology**, v. 36, n. 1, p. 23–25, 2009.
- CHAO, Y. H. et al. Association between endometriosis and subsequent risk of Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 845944, 2022.
- FAN, Y. H. et al. Association between endometriosis and risk of systemic lupus erythematosus. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 532, 2021.
- GIUDICE, L. C. Clinical practice. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p. 2389–2398, 2010.
- GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The human microbiome: our second genome. **Annual Review of**

Genomics and Human Genetics, v. 13, p. 151–170, 2012.

HARRIS, H. R. et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 7, p. 1279–1284, 2016.

JESS, T. et al. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. **Gut**, v. 61, n. 9, p. 1279–1283, 2012.

JOHANSSON, H. K. L. et al. Putative adverse outcome pathways for female reproductive disorders to improve testing and regulation of chemicals. **Archives of Toxicology**, v. 94, p. 3359–3379, 2020.

KLEMMT, P. A. et al. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. **Human Reproduction**, v. 22, p. 3139–3147, 2007.

LIN, Y. H. et al. Risk of systemic lupus erythematosus in patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 302, n. 5, p. 1197–1203, 2020.

MACHAIRIOTIS, N. et al. Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an underdiagnosed condition? **Diagnostic Pathology**, v. 8, p. 194, 2013.

MATORRAS, R. et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. **Lupus**, v. 16, n. 9, p. 736–740, 2007.

MEULEMAN, C. et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. **Fertility and Sterility**, v. 92, p. 68–74, 2009.

NIELSEN, N. M. et al. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. **Human Reproduction**, v. 26, n. 6, p. 1555–1559, 2011.

SANTORO, L. et al. Looking for celiac disease in Italian women with endometriosis: a case control study. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 236821, 2014.

STEPHANSSON, O.; FALCONER, H.; LUDVIGSSON, J. F. Risk of endometriosis in 11,000 women with celiac disease. **Human Reproduction**, v. 26, n. 10, p. 2896–2901, 2011.

VOM STEEG, L. G.; KLEIN, S. L. Sex steroids mediate bidirectional interactions between hosts



and microbes. **Hormones and Behavior**, v. 88, p. 45–51, 2017.

ZONDERVAN, K. T. et al. Endometriosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 9, 2018.