



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ALINE CRISTINA SILVA DE JESUS

A interação de polimorfismos no gene *CYP2C19* com fatores epidemiológicos e clínicos em mulheres diagnosticadas com endometriose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

RIO DE JANEIRO

2016

Aline Cristina Silva de Jesus

A interação de polimorfismos no gene *CYP2C19* com fatores epidemiológicos e clínicos em mulheres diagnosticadas com endometriose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Ilce Ferreira

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Jamila Perini

RIO DE JANEIRO

2016

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

J58i Jesus, Aline Cristina Silva de
A interação de polimorfismos no gene CYP2C19 com fatores epidemiológicos e clínicos em mulheres diagnosticadas com endometriose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. / Aline Cristina Silva de Jesus. -- 2016.
135 f. : tab.

Orientador: Ilce Ferreira
Jamilá Perini
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

1. Endometriose - diagnóstico. 2. Endometriose - tratamento. 3. Endometriose - epidemiologia. 4. Polimorfismo Genético. 5. CYP2C19. I. Título.

CDD – 22.ed. – 618.1098153

Aline Cristina Silva de Jesus

A interação de polimorfismos no gene *CYP2C19* com fatores epidemiológicos e clínicos em mulheres diagnosticadas com endometriose na cidade do Rio de Janeiro, Brasil.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área concentração: Epidemiologia Ambiental.

Aprovada em: 09 de dezembro de 2015

Banca Examinadora

Prof^a Dra. Ilce Ferreira da Silva
Fundação Oswaldo Cruz – Instituto Fernandes Figueira

Prof^a. Dra. Rosalina Jorge Koifman
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Plínio Tostes Berardo Carneiro da Cunha
Universidade Estácio de Sá

Rio de Janeiro

2016.

RESUMO

A endometriose é um problema de saúde pública no mundo, acometendo principalmente mulheres entre 15 a 45 anos. É uma doença inflamatória estrogênio dependente, caracterizada pela presença de tecido endometrial em localização extra-uterina, entretanto, a etiologia ainda não está definida. O histórico familiar da doença já tem sido associado ao risco de endometriose sugerindo a influência dos fatores genéticos que, interagindo com os fatores ambientais, poderiam modular o risco de desenvolvimento da endometriose. Nesse contexto, estudar polimorfismos no gene *CYP2C19*, que atua no catabolismo do estrogênio, e sua interação com os fatores ambientais poderia explicar, em parte, a suscetibilidade para o desenvolvimento da endometriose. Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar o efeito da interação entre fatores ambientais selecionados e os polimorfismos no gene *CYP2C19* (*2 e *17), em uma série de casos de endometriose. Metodologia: Um estudo observacional exploratório de uma série de casos, utilizando a abordagem *case-only* foi realizado em 155 mulheres diagnosticadas com endometriose foram classificadas para a “presença” e “ausência” de um fator genético e um fator ambiental. Para avaliar a interação entre a combinação de polimorfismos no gene *CYP2C19* e fatores ambientais foi estimada a OR (OddsRatio) de interação e seus respectivos IC (Intervalo de Confiança) 95%. Resultados: A média de idade do diagnóstico foi de 31,23 anos; 45,3% tinham nível superior ou pós-graduação; 73,2% união estável e 56,3% sobrepeso e obesidade. A média de idade da menarca foi de 12,46 anos; 50,7% apresentaram ciclos menstruais regulares; 59,3% fluxo menstrual aumentado; 54,8% infertilidade; 64% endometriose infiltrativa profunda (DIE); 94,7% dismenorreia; 73,5% dor pélvica; 62,3% dispareunia e 49,3% alteração intestinal cíclica. A frequência dos genótipos *CYP2C19**1/*2 ou *2/*2 foi 26,7%, enquanto 21,2% eram *1/*17 ou *17/*17, 4,8% *2/*17 e 47,3% foram consideradas *1/*1 por não apresentarem os alelos *2 e/ou *17. Os genótipos *CYP2C19**1/*2 e *2/*2, definidos como metabolizadores intermediários e lentos, interagiram positivamente com os fatores como menarca precoce (OR=2,54 IC 95% 1.11 – 5.82) e o hábito de consumir bebida alcoólica (OR=3,09 IC 95% 1.15 – 8.32). Os genótipos *CYP2C19**1/*17 e *17/*17, definidos como metabolizadores ultrarrápidos interagiram negativamente com a prática de exercício físico (OR=0,28 IC 95% 0.11 – 0.70) e ter um score de alimentação saudável (OR=0,59 IC 95% 0.36 – 0.97). Em conclusão, nosso estudo sugere uma importante interação entre polimorfismos no gene *CYP2C19* e alguns fatores ambientais selecionados no risco da endometriose. O *CYP2C19**2 parece interagir com a menarca precoce e com o consumo de

álcool, aumentando o risco de endometriose. Já o *CYP2C19*17* apresentou interação com o padrão de consumo saudável e com a prática de atividade física. Esse estudo pode auxiliar na compreensão da etiologia endometriose, além de contribuir para delinear possíveis intervenções em saúde pública, sobre os fatores ambientais modificáveis, que podem interagir com a *CYP2C19* e modular o risco de desenvolvimento da endometriose na população brasileira.

Palavras-chave: Endometriose. *CYP2C19*. Case-only.

ABSTRACT

Endometriosis is a public health problem in Brazil and worldwide, affecting women between 15-45 years. It is an inflammatory estrogen dependent disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine location however, the etiology is still not defined. The family history of the disease has been associated with risk of endometriosis suggesting the influence of genetic factors that interact with environmental factors, could modulate the risk of developing endometriosis. In this context, study polymorphisms in the *CYP2C19* gene, which operates in estrogen catabolism, and their interaction with environmental factors could explain, in part, the susceptibility to the development of endometriosis. The objective of this study was to evaluate the effect of interaction between selected environmental factors and polymorphisms in the *CYP2C19* gene (*2 and *17), in a series of cases of endometriosis. Methodology: An exploratory observational study of a group of cases, using a case-only approach was performed and 155 women diagnosed with endometriosis were classified to "presence" and "absence" of a genetic factor and an environmental factor. Then, to evaluate the interaction between the combination of the polymorphisms *CYP2C19* and environmental factors gene was estimated odds ratio (OR) and their interaction CI: 95%. Results: The average age of diagnosis was 31.23 years; 45.3% had college or graduate; 73.2% married and 56.3% overweight and obesity. The average age of menarche was 12.46 years; 50.7% regular menstrual cycles; 59.3% increased menstrual bleeding; 54.8% infertility; 64% deep infiltrating endometriosis (DIE); 94.7% dysmenorrhea; 73.5% pelvic pain; 62.3% dyspareunia and 49.3% intestinal cyclical change. The frequency of *CYP2C19**1/*2 or *2/*2 was 26.7%, *1/*17 or *17/*17 was 21.2%, *2/*17 was 4.8% and *1/*1 was 47.3%. The genotype *CYP2C19**1/*2 and *2/*2, defined as intermediate and poor metabolizers, respectively, interact positively with factors such as early menarche (OR=2,54 IC 95% 1.11 – 5.82) and the habit of consuming alcohol (OR=3,09 IC 95% 1.15 – 8.32). The genotype *CYP2C19**1/*17 and *17/*17 defined as ultra-rapid metabolizers negatively interact with the physical exercise (OR=0,28 IC 95% 0.11 – 0.70) or have a healthy eating score (OR=0,59 IC 95% 0.36 – 0.97). In conclusion, our study suggests an important interaction between *CYP2C19* and some selected environmental factors on the risk of endometriosis. *CYP2C19**2 interacts with early menarche and alcohol consumption, increasing the risk of endometriosis. *CYP2C19**17 interacts with the pattern of healthy consumption and the physical activity. This study may contribute to understanding the etiology of endometriosis and

contribute to delineate possible public health interventions on modifiable environmental factors that may interact with the *CYP2C19* and modulate the risk of developing endometriosis in the Brazilian population.

Keywords: Endometriosis. CYP2C19. Case-only.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASRM	American Society for Reproductive Medicine
B1	Tiamina
B9	Ácido fólico
CA-125	Antígeno do câncer 125
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CO	Contraceptivos orais
CYP2C19	Proteína codificada pelo gene CYP2C19
CYP450	Citrocromo P450
DE	Desreguladores endócrinos
DIE	Endometriose infiltrativa profunda
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Especificidade
E1	Estrona
E2	Estradiol
<i>ENSP</i>	Escola Nacional de saúde Pública Sérgio Arouca
FAPERJ	Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro
G	Fator genético
GAPENDI	Grupo de Apoio as Portadoras de Endometriose e Infertilidade
G _D E	Herança dominante do gene
GnRH	Gonadotrofinas
GnRH _a	Hormônio liberador de gonadotrofina
HFL	Hospital Federal da Lagoa
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
HMF	Hospital Moncorvo Filho
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corporal
KDa	Kilodalton
<i>LaPesF</i>	Laboratório de Pesquisa Farmacêutica
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzido

NK	Natural-Killer
Not DIE	Não apresenta endometriose infiltrativa profunda
OMA	Endometrioma ovariano
OR	OddsRatio
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PgE2	Prostaglandina E2
PGR	Progesterona
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RM	Ressonância magnética
RR	Risco Relativo
S	Sensibilidade
<i>SHBG</i>	Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
SIR	Razão de incidência padronizada
SNP	Substituição de um único nucleotídeo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SUP	Endometrose superficial
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRH	Terapia de reposição hormonal
UEZO	Universidade Estadual da Zona Oeste do Rio de Janeiro
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEORICO	13
2.1	Endometriose	13
2.1.1	<i>O endométrio e a História Natural da Endometriose</i>	13
2.1.2	<i>O diagnóstico e classificações da endometriose</i>	16
2.1.3	<i>O tratamento da endometriose</i>	19
2.2	Epidemiologia da Endometriose	21
2.3	Fatores ambientais associados à Endometriose	24
2.3.1	<i>Exposição hormonal endógena e exógena</i>	24
2.3.2	<i>Histórico de Tabagismo</i>	26
2.3.3	<i>Consumo de álcool</i>	30
2.3.4	<i>Padrão Alimentar</i>	31
2.3.5	<i>Prática de exercícios físicos</i>	34
2.3.6	<i>História familiar de endometriose</i>	35
2.4	Fatores Genéticos relacionados à Endometriose	36
2.4.1	<i>CYP2C19</i>	39
2.4.2	<i>Distribuição dos polimorfismos CYP2C19*2 e CYP2C19*17 no mundo e no Brasil</i>	40
2.5	Abordagem Metodológica no delineamento de estudos etiológicos na Endometriose	41
3	JUSTIFICATIVA	45
4	OBJETIVOS	46
4.1	Objetivo Geral	46
4.2	Objetivos Específicos	46
5	METODOLOGIA	47
5.1	Delineamento do estudo	47
5.2	População do estudo	47
5.3	Plano amostral	48
5.4	Coleta de Dados	48
5.5	Genotipagem do CYP2C19	49
5.6	Variáveis de Estudo	52
5.7	Plano de Análise de Dados	55
5.8	Análise estatística	56
5.9	Aspectos Éticos	58
5.10	Financiamento do projeto	59
6	RESULTADOS	60
7	DISCUSSÃO	85
8	CONCLUSÃO	94
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	95
	REFERÊNCIAS	96
	ANEXO I	115
	ANEXO II	119
	ANEXO III	123

ANEXO IV.....	129
ANEXO V.....	130
ANEXO VI.....	131
ANEXO VII.....	132
ANEXO VIII.....	133

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica frequente, caracterizada pela presença de endométrio funcional (implante de estroma e/ou epitélio glandular endometrial) fora da cavidade uterina (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; GAO et al., 2006), que pode comprometer diversos órgãos. Dentre os locais mais comuns dos implantes de endometriose se destacam os ovários, peritônio pélvico, fundo-de-saco, ligamentos uterossacros, face posterior do útero, cólon sigmóide e bexiga (ABRAO et al., 2007; ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; GIUDICE; KAO, 2004; NÁCUL; SPRITZER, 2010; OZKAN; MURK; ARICI, 2008; VERCELLINI et al., 2007; VINATIER et al., 2001).

Estima-se que 10,7% das mulheres acometidas por esta doença sejam assintomáticas (SINAI et al., 2008). Entretanto, a maior parte das mulheres apresentam queixas clínicas em diferentes intensidades (SINAI et al., 2008). Assim, as primeiras fontes de suspeita clínica da endometriose são sinais e sintomas como: dismenorreia, dor pélvica crônica acíclica, infertilidade, dispareunia e alterações urinárias e intestinais como dor ou sangramento ao urinar/evacuar durante o período menstrual (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; VERCELLINI et al., 2007, 2009b).

A prevalência desta doença na população é muito difícil de ser estimada, devido especialmente à heterogeneidade dos critérios diagnósticos que variam desde avaliações clínicas até realização de biópsia (ABRÃO et al., 2010; ARRUDA et al., 2010; BIANCO et al., 2012; MODESTO; BAHAMONDES, 2011; NOMELINI et al., 2013; NOMINATO et al., 2010; SANTOS et al., 2012).

Ainda existe uma grande incerteza quanto ao diagnóstico e tratamento da endometriose (ABRAO et al., 2003; ABRÃO et al., 1999; ABRÃO; NEME; AVERBACH, 2003), principalmente pela inespecificidade do quadro clínico e a falta de correlação entre sintomas e gravidade da doença (ARRUDA et al., 2003; HEILIER et al., 2007; HEMMINGS et al., 2004a; KASHIMA et al., 2004; STEFANSSON et al., 2002a). Essas dificuldades, aliada à ausência de métodos diagnósticos especializados, podem explicar a demora no diagnóstico da endometriose (ARRUDA et al., 2003; BELLELIS et al., 2010).

A vídeo-laparoscopia com biópsia das lesões para análise anatomopatológica ainda é o método mais acurado para confirmação diagnóstica da endometriose, mas os exames de imagem disponíveis somado ao exame físico são sugestivos do diagnóstico da endometriose (BAZOT et al., 2004; BAZOT; DARAI, 2005). A remoção vídeo-laparoscópica das lesões

endometrióticas visíveis continua sendo o método mais efetivo de tratamento (KHO; ABRAO, 2012). No entanto, existe um risco de recorrência em até 5 anos após a remoção completa que varia de 12% a 30% das mulheres (KOGA et al., 2006a; REDWINE, 1991; VERCELLINI et al., 2009b).

Como a endometriose é sabidamente uma doença estrogênio-dependente, existe a hipótese se as condições que aumentam a exposição a este hormônio poderiam aumentar o risco do surgimento desta enfermidade. Assim, estudos epidemiológicos sugerem que a endometriose pode ser mais prevalente em mulheres com menarca precoce, gravidez tardia, e grande diferença de tempo entre as gestações (CRAMER et al., 1986; GUO et al., 2009; PARAZZINI et al., 2004, 2016; STEFANSSON et al., 2002a). Porém tem sido observado um menor risco de endometriose em mulheres expostas a situações em que possa ocorrer diminuição à exposição ao estrogênio, como a prática de exercícios físicos (LEBOVIC; MUELLER; TAYLOR, 2001; VERCELLINI et al., 2007).

A hipótese sobre a origem genética da endometriose foi primeiramente levantada em 1980, por Simpson *et al.*, que observaram um risco 6,9 vezes maior de desenvolver endometriose em mulheres que tiveram parentes de primeiro grau com o diagnóstico da doença quando comparadas às mulheres sem histórico de endometriose na família (SIMPSON et al., 1980). Apesar dos mecanismos biológicos pelos quais os fatores genéticos e ambientais estejam aumentando o risco de desenvolvimento da endometriose não estarem bem elucidados, existem evidências epidemiológicas de que esses fatores estão envolvidos no mecanismo causal da doença (BELLELIS et al., 2010; GOVATATI et al., 2014; HARRIS et al., 2013; NOURI et al., 2010; PARAZZINI et al., 2013b; WOLFF et al., 2013). No entanto, existem poucos estudos no Brasil que avaliaram a associação entre os fatores moleculares ou ambientais no risco da endometriose (BELLELIS; PODGAEC; ABRÃO, 2011; BONOCHER et al., 2014; TROVÓ DE MARQUI, 2012) e nenhum deles explorou a presença interação desses fatores no risco da endometriose.

Assim, o objetivo deste trabalho é estimar a magnitude da interação entre os fatores epidemiológicos e moleculares envolvidos no desenvolvimento da endometriose, visando contribuir para o conhecimento sobre a etiologia da endometriose em nosso meio. Este trabalho faz parte de um projeto maior intitulado “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose”, que tem como Pesquisadores Responsáveis o Dr. Plínio Tostes Berardo do Hospital Federal dos Servidores do Estado - HFSE e a Dra. Jamila Alessandra Perini do Centro Universitário Estadual da Zona Oeste – UEZO.

2 REFERENCIAL TEORICO

2.1 Endometriose

2.1.1 *O endométrio e a História Natural da Endometriose*

O endométrio é um tecido especializado que está localizado na camada interna do útero, que sofre modificações cíclicas sequenciais, pela ação dos hormônios produzidos pelos folículos ovarianos e pelo corpo lúteo (estrogênio e progesterona), sendo eliminado, em pequenos fragmentos, mensalmente na menstruação (KEITH; MOORE; PERSAUND, 2004).

A endometriose caracteriza-se pelo crescimento de tecido endometrial, composto por elementos glandulares e/ou estromais, em localização extrauterina (SAMPSON, 1927 apud ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; HARB et al., 2013). Dentre as localizações mais frequentes, destacam-se os ovários, o peritônio pélvico, o fundo-de-saco, os ligamentos uterossacros, a face posterior do útero, cólon sigmóide e bexiga, podendo atingir o apêndice, íleo, diafragma, vulva, vagina, colo do útero, septo retovaginal, parede abdominal, rins e regiões inguinais (ABRAO et al., 2007; ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; GIUDICE; KAO, 2004; NÁCUL; SPRITZER, 2010; OZKAN; MURK; ARICI, 2008; VERCELLINI et al., 2007; VINATIER et al., 2001).

Algumas teorias sobre o desenvolvimento da endometriose têm sido propostas ao longo do tempo, apoiadas em observações clínicas e resultados científicos. Entretanto, parece que nenhuma destas teorias consegue explicar isoladamente os diferentes aspectos da endometriose e nenhuma foi reconhecida como explicação absoluta para todas as formas de apresentação da doença (VINATIER et al., 2001). Dentre as principais teorias estabelecidas se destacam a teoria da metaplasia celômica, a teoria da menstruação retrógrada e a teoria da deficiência da resposta imune (FERGUSON; BENNINGTON; HABER, 1969; NÁCUL; SPRITZER, 2010; SAMPSON, 1927; STEELE; DMOWSKI; MARMER, 1984; VINATIER et al., 2001, 2001).

A teoria mais aceita sobre a gênese da endometriose propõe que o desenvolvimento de implantes ectópicos a partir de fragmentos de endométrio ocorra por fluxo menstrual retrógrado, que extravasam para cavidade peritoneal e ali se aderem (D'HOOGHE; DEBROCK, 2002; NÁCUL; SPRITZER, 2010; SAMPSON, 1927). Ao observar o sangramento menstrual saindo dos óstios tubários em mulheres menstruadas durante uma cirurgia, Sampson propôs que ocorria o derramamento de glândulas endometriais de forma retrógrada, através das trompas de falópio para a cavidade peritoneal (GIUDICE; KAO, 2004; SAMPSON, 1927). As células do

endométrio, em seguida, se aderem às células mesoteliais do peritônio, e neste é estabelecido o suprimento de sangue e proliferação dos implantes endometriais (D’HOOGHE; DEBROCK, 2002; NÁCUL; SPRITZER, 2010; SAMPSON, 1927).

Assim, a teoria da menstruação retrógrada tem sido sustentada principalmente porque mulheres com endometriose têm volume mais elevado de fragmentos de sangue e de células endometriais viáveis no conteúdo menstrual e no líquido peritoneal do que as mulheres sem a doença (D’HOOGHE; DEBROCK, 2002; NÁCUL; SPRITZER, 2010; VIGANÒ et al., 2004; VIGNALI et al., 2002). Entretanto, apesar das evidências esta teoria não consegue explicar todos os casos de endometriose.

A teoria da metaplasia celômica sugere que a conversão do epitélio peritoneal (mesotélio) em epitélio endometrial, por um mecanismo desconhecido, pode também contribuir para o desenvolvimento da endometriose (JIANG; WU, 2012; MOK-LIN et al., 2010). Uma das hipóteses para ocorrência da metaplasia celômica seria o fato do peritônio conter células indiferenciadas que podem se diferenciar em células endometriais (NISOLLE; DONNEZ, 1997; VINATIER et al., 2001). Outra suposição afirma que o tecido menstrual a partir da cavidade endometrial passe pelos canais linfáticos e veias para locais distantes, o que poderia explicar os implantes encontrados fora da cavidade pélvica (MACER; TAYLOR, 2012). Estes mecanismos têm sido frequentemente aceito como explicação para a origem de alguns endometriomas e da endometriose profunda e infiltrativa da região retrocervical (BROSENS et al., 2004). No entanto, essa teoria não explica as diversas formas de apresentação da endometriose, pois a membrana celômica existe exclusivamente na cavidade peritoneal e torácica e ainda não há comprovação da indução de metaplasia pelos estrogênios (JONES et al., 2009).

A deficiência na resposta imune para remover os resíduos menstruais peritoneais tem sido sugerida como um fator adicional na patogênese da endometriose. Essa imunidade alterada parece prejudicar a remoção dos fragmentos que aparecem na menstruação retrógrada (VINATIER et al., 2001). Isso ajuda explicar por que algumas mulheres com menstruação retrógrada desenvolvem endometriose, enquanto outras não. Evidências apontam que inúmeras células do sistema imune ficam alojadas no tecido endometrial, respondendo por parte da fisiopatologia da endometriose, à medida que induzem uma série de eventos inerentes à inflamação, tais como proliferação, invasão, angiogênese e fibrose (BERBIC et al., 2009; HIRATA et al., 2008; TARIVERDIAN et al., 2009; VERNET-TOMÁS et al., 2006). A maior parte destas células são macrófagos, linfócitos T, células Natural-Killer (NK), mastócitos e eosinófilos que exercem seu papel de forma indireta, por intermédio da ação de citocinas e

elementos pró-inflamatórios que produzem (BERBIC et al., 2009; HIRATA et al., 2008; MATORRAS et al., 2007; PETTA et al., 2007; TARIVERDIAN et al., 2009; VERNET-TOMÁS et al., 2006).

O estudo de Petta et al., em 2010, verificou que nas mulheres com endometriose, os macrófagos respondem de maneira diferente, sintetizando maiores quantidades de prostaglandina E2 (PgE2), fatores angiogênicos e citocinas que inibem a atividade das células NK (natural-killer) (PETTA et al., 2010), que seriam responsáveis por lisar e fagocitar restos endometriais (PODGAEC, 2007). Uma vez desenvolvida a endometriose, o sistema imunológico, também tem sido apontado como responsável em aumentar a gravidade da doença, pois nas mulheres com endometriose há aumento do número de leucócitos e macrófagos em torno dos implantes e do endométrio e no fluido peritoneal. Estas células liberam citocinas e fatores de crescimento para o meio peritoneal, que, em seguida aumentam a permeabilidade capilar e a migração dos leucócitos, dos capilares para os tecidos circundantes. O efeito final é a proliferação de implantes de endometriose (HARADA; IWABE; TERAKAWA, 2001; LEBOVIC; MUELLER; TAYLOR, 2001; WITZ, 2000).

Uma vez que esta doença inflamatória seja estrogênio-dependente (GIUDICE; KAO, 2004), o crescimento dos implantes depende da produção de esteróides ovarianos, e talvez por isso esta doença afete mais severamente as mulheres na idade reprodutiva (BIANCO et al., 2012; SCHRAGER; FALLERONI; EDGOOSE, 2013).

Apesar de ser uma doença benigna, a endometriose exhibe proliferação e invasão celular, e neoangiogênese, muitas vezes se comportando com agressividade de doença maligna (ABRAO et al., 2006). Um estudo prospectivo somente de casos avaliou o número, tamanho e área afetada pela lesão de endometriose e presença de gânglios linfáticos com focos de endometriose. Na análise dessas amostras cirúrgicas, revelou-se que em 54% dos casos de endometriose os nódulos linfáticos no tecido adiposo foram afetados e quando a espessura da lesão de endometriose atingiu 1,75 centímetros, os nódulos linfáticos de todas as pacientes foram afetados. Assim esse estudo levanta dúvidas sobre se esta forma de doença ainda pode ser considerada uma doença clinicamente benigna (ABRAO et al., 2006).

A endometriose possui de fato algumas características similares com o câncer uma vez que os implantes de células endometriais requerem neovascularização para se estabelecerem, crescerem, aderir a outros tecidos, invadí-los ou distorcê-los (BASSI et al., 2009; STERN et al., 2001). Em 2001, Stern *et al*, estudaram mil casos de endometriose cirurgicamente comprovada e avaliaram se estas mulheres tinham também algum tipo de câncer pélvico. Como resultado verificaram que a frequência de malignidade foi de 10,8% nessas mulheres com

endometriose. A localização primária mais frequente da neoplasia foram os ovários, quando a endometriose estava presente naquele ovário (5%), em comparação a quando a endometriose estava presente em outros locais (1%) geralmente septo vaginal, cólon, bexiga, retovaginal e peritônio da região pélvica (STERN et al., 2001)

Melinet *al.*, em 2006, realizaram um estudo de coorte retrospectiva para investigar o risco de câncer entre as mulheres portadoras de endometriose. As mulheres que receberam alta de um hospital, com o diagnóstico de endometriose, entre 1969 a 2000, foram identificadas usando o NationalSwedishInpatientRegister. Esses dados foram ligados ao NationalSwedishCancerRegister para identificar os casos de câncer entre essas mulheres que anteriormente tinham sido diagnosticadas com endometriose. Foram admitidas no estudo 63.630 mulheres e as voluntárias que apresentavam algum tipo de câncer no momento que foram diagnosticadas com endometriose foram excluídas do estudo. Não houve aumento do risco global de câncer, já que a razão de incidência padronizada (SIR) foi igual a 1,01 entre as mulheres com endometriose. Porém a endometriose foi associada a riscos elevados para tumores endócrinos (SIR=1,38), câncer de ovário (SIR=1,37), câncer renal (SIR 1,36), o câncer de tireóide (SIR=1,33), tumores cerebrais (SIR=1,27), melanoma maligno (SIR=1,23) e a câncer de mama (SIR=1,08) (MELIN et al., 2006). Os autores então sugerem que o aumento do risco para diferentes formas de tumores malignos em comparação com a população em geral indicam uma desregulação básica no crescimento de tumores nestas mulheres (MELIN et al., 2006).

2.1.2 *O diagnóstico e classificações da endometriose*

Embora o diagnóstico definitivo da endometriose ainda necessite de uma confirmação histopatológica, realizada preferencialmente após o procedimento de videolaparoscopia, que possibilita visualizar as lesões sugestivas da doença e obter amostra tecidual para que a análise histológica confirme a suspeita (REDWINE, 1991), diversos achados em exame clínico, ultrasonografia pélvica, ressonância magnética da pelve e dosagens séricas do marcador CA-125, podem sugerir que a paciente apresenta endometriose (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

O quadro clínico da paciente é o ponto principal na suspeita da endometriose, as principais queixas referidas pelas mulheres com essa doença são dismenorreia, dor no ato sexual (dispareunia) na profundidade, dor pélvica acíclica ou crônica, além de infertilidade; e alterações urinárias e intestinais cíclicas. Essas alterações são caracterizadas por disúria,

hematúria, dor à evacuação e sangramento nas fezes durante o fluxo menstrual (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; ARRUDA et al., 2003).

Os sintomas da endometriose podem direcionar o exame físico, como o toque vaginal, que permite identificar a presença de espessamentos e nódulos em fórnice vaginal posterior com eventual dor à palpação, espessamento ou dor de ligamentos uterossacros, ou aumento do volume dos anexos uterinos. Porém o exame físico está diretamente ligado ao tipo de lesão; ou seja, as lesões superficiais peritoneais não são identificáveis ao exame físico devido às reduzidas dimensões. Assim, o exame físico pode ser determinante na obtenção da hipótese diagnóstica da endometriose, mas apresenta limitações naturais para determinar a extensão da doença. No entanto, em função da inacurácia do exame clínico, torna-se necessária a utilização de técnicas auxiliares para o diagnóstico adequado (ABRAO et al., 2007; FAUCONNIER; CHAPRON, 2005; HUDELIST et al., 2011a).

Vários marcadores biológicos têm sido estudados com o intuito de possibilitar o diagnóstico pré-operatório da doença, mas os achados são pouco animadores (ANASTASI et al., 2013). O mais estudado é o antígeno do câncer 125 (CA-125), presente na superfície da célula, membro da família das glicoproteínas mucinas, codificada pelo gene MUC 16 (Yin, Dnistrian & Lloyd 2002), sabe-se que essa proteína pode apresentar elevação em neoplasias no ovário, no endométrio, trompas, pulmões, mama e trato gastrointestinal podendo então ser utilizada como um marcador biológico de câncer nesses locais (BEREK; TAYLOR; NICODEMUS, 2008). Em mulheres fora dessas condições, as concentrações plasmáticas do CA-125 estão um pouco mais elevadas na ovulação e significativamente mais elevadas durante a menstruação (SZUBERT et al., 2012). Apesar de ser um teste de baixo custo e pouco invasivo, o CA-125 tem desempenho diagnóstico limitado. Assim o uso rotineiro da medição do CA-125 não é justificado sem que haja a realização combinada de exame físico e outros exames para o rastreamento da doença (CHUNG et al., 2013; ZOMER et al., 2013).

O diagnóstico por imagem é indicado quando o exame físico é sugestivo de endometriose. O primeiro exame de imagem normalmente solicitado à paciente é a ultrassonografia pélvica transvaginal, preferencialmente com preparo intestinal. Quando foi avaliada a acurácia desse exame encontrou-se uma sensibilidade de 94% e uma especificidade de 98% na identificação de focos de endometriose profunda (ABRAO et al., 2007). Sendo assim, se o exame identificar a presença de endometriose o tratamento pode ser indicado sem exames de imagem adicionais (MOORE et al., 2002).

Quando existe dúvida no diagnóstico da endometriose a ressonância magnética (RM) é indicada para melhor avaliar a presença das massas ovarianas. A grande importância da RM no

diagnóstico da endometriose está na identificação das aderências e ainda na demonstração e avaliação da extensão das lesões subperitoneais, apresentando acurácia, sensibilidade e especificidade acima de 90% para endometriose profunda (OLIVE; SCHWARTZ, 1993; WYKES; CLARK; KHAN, 2004). Os achados de RM são mais específicos que os de ultrassonografia (BEZERRA et al., 2001; FRANCISCO et al., 2005; KINKEL et al., 1999; OLIVE; SCHWARTZ, 1993; WOODWARD; SOHAEY; MEZZETTI, 2001). Especificamente os valores de sensibilidade, especificidade, Valor Preditivo Positivo (VPP), Valor Preditivo Negativo (VPN) e precisão em casos de endometriose profunda aparecem em torno de 83%, 98%, 98%, e 85%, respectivamente (MOAWAD; CAPLIN, 2013).

Já quando as alterações sugestivas estão presentes no septo retovaginal, ligamentos uterossacros ou no retossigmoide a confirmação normalmente é feita por ecoendoscopiaretal, com estimativas combinadas de sensibilidade e especificidade de 91 e 98%, respectivamente (HUDELIST et al., 2011b) ou também pela RM. Entretanto, nenhuma dessas avaliações possibilita determinar com precisão a camada intestinal acometida pela lesão (BAZOT; DARAI, 2005).

Bazot et al (2004) determinaram a precisão da ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico da endometriose pélvica profunda em um estudo prospectivo com 142 mulheres com sinais clínicos de endometriose. A ultrassonografia transvaginal para o diagnóstico de endometriose de bexiga tem sido relatada como método eficaz, com sensibilidade de 71,4% e especificidade de 100%. Para o diagnóstico da endometriose pélvica profunda a sensibilidade e a especificidade foram 95,4% e 77,9%, respectivamente. A sensibilidade e especificidade da ultrassonografia transvaginal variam de acordo com a localização da lesão endometriótica, demonstrando diferentes eficiências para identificar endometriose nos ligamentos útero-sacros (S: 70,6% e E:95,9%), vagina (S:29,4% e E:100%), septo reto-vaginal (S:28,6% e E:99,3%) e intestinos (S:87,2% e E:96,8%). Esses achados sugerem que a ultrassonografia transvaginal tem uma precisão maior nos diagnósticos de endometriose intestinal e na bexiga, mas é menos preciso para útero-sacro, vaginal e septo reto-vaginal (BAZOT et al., 2004).

Apesar das técnicas auxiliares disponíveis para diagnóstico da endometriose apresentarem boa acurácia, a videolaparoscopia com biópsia das lesões para análise anatômica e patológica ainda é o padrão-ouro diagnóstico da endometriose, com elevada acurácia diagnóstica (BAZOT et al., 2004; BAZOT; DARAI, 2005).

A American Society for Reproductive Medicine (ASRM) em 1985 propôs uma classificação que se baseia principalmente no aspecto, tamanho e profundidade de implantes peritoneais e ovarianos; na presença, extensão e tipo de aderências; e no grau de obliteração do

fundo de saco. A endometriose é então classificada em 4 estágios: Estágio I (endometriose mínima): implantes isolados e sem aderências significantes; Estágio II (endometriose leve): implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significantes; Estágio III (endometriose moderada): múltiplos implantes aderências peritubárias e periovarianas evidentes e Estágio IV (endometriose grave): múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes (“Revised American Fertility Society classification of endometriosis”, 1985; WANG et al., 2013). A Endometriose também é classificada considerando três tipos de doença distintos: peritoneal ou superficial (SUP), ovariana ou endometrioma ovariano (OMA) e de septo-retovaginal ou endometriose infiltrativa profunda (DIE), segundo (NISOLLE; DONNEZ, 1997).

2.1.3 *O tratamento da endometriose*

Como o arsenal medicamentoso existente não dispõe de nenhum fármaco capaz de erradicar por completo os focos ectópicos de tecido endometrial que caracterizam a doença (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; KECKSTEIN et al., 2003; SEO et al., 2010), o alívio dos sintomas acaba sendo o principal objetivo do tratamento da endometriose (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000; SEO et al., 2010). Essa abordagem terapêutica varia, dependendo da queixa da paciente, e os tratamentos mais difundidos atualmente são a cirurgia, a terapia de supressão ovariana ou a associação de ambas (KENNEDY et al., 2005).

O tratamento clínico hormonal visa inibir a produção de gonadotrofinas (GnRH), anulando a esteroidogênese e, subsequentemente, atrofia e fibrose da lesão. O tratamento pode ser realizado com a administração contínua de contraceptivos orais (CO), progestagênio sintético ou análogos de GnRH (KENNEDY et al., 2005).

O tratamento cirúrgico da endometriose compreende desde procedimentos de baixa complexidade, como cauterização de focos superficiais e liberação de aderências velamentosas, até intervenções complexas nos ovários, intestino, bexiga e ureteres. Assim, o tratamento cirúrgico, como a vídeo-laparoscopia, assume o papel relevante no controle da endometriose, pois permite ao ginecologista identificar e remover todos os focos da doença durante o ato cirúrgico (KHO; ABRAO, 2012; KOGA et al., 2006a; REDWINE, 1991).

Atualmente sabe-se que não há correlação entre a gravidade dos sintomas, a extensão da doença, o prognóstico reprodutivo de infertilidade e a recorrência de dor em longo prazo (VERCELLINI et al., 2007). Por isso muitas vezes se preconiza o tratamento cirúrgico apenas para pacientes que não respondam ao tratamento medicamentoso com contraceptivos orais ou

com análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa) (KENNEDY et al., 2005; VERCELLINI et al., 2009b).

As estimativas de reincidência da endometriose são altas, após cirurgia de remoção dos focos. No estudo de Redwine, em 1991, que buscava determinar o resultado em longo prazo após ressecção laparoscópica da endometriose em 359 pacientes, após 5 anos de seguimento, foi observado que o risco de recorrência foi de 19% nessas pacientes (REDWINE, 1991).

Em um estudo retrospectivo de série de casos realizado por Koga et al. (2006), foram incluídas 224 pacientes após excisão laparoscópica com no mínimo 2 anos de pós-operatório. A recidiva foi definida como a presença de endometriose com mais de 2 cm, detectada por ultrassonografia diagnosticada dentro de um período de 2 anos após a cirurgia. Neste estudo os autores observaram um risco de recorrência global de 30,4%, após a remoção completa de todas as lesões endometrióticas visíveis. Os autores também verificaram que a gravidez pós-operatória se apresentou como um fator prognóstico favorável, sendo associada a uma menor recorrência (OR = 0,292, IC 95% 0,028-0,317) (KOGA et al., 2006a).

Corroborando com os achados dos estudos anteriores, em 2009, foi realizada uma revisão de literatura, com o objetivo de identificar todos os ensaios clínicos randomizados publicados no idioma Inglês, entre 1990 e 2008 sobre a eficácia da cirurgia conservadora para a dor pélvica associada à endometriose. Os autores admitiram que como a presente revisão não foi revisão sistemática da literatura, a análise qualitativa dos estudos selecionados não foi realizada, assim nenhuma tentativa de agrupamento de dados foi feita. Entretanto, foi observado que após tratamento cirúrgico existe uma melhora em torno de 70 a 80% nos sintomas, porém a recorrência de reoperação variou entre 20 a 25% (VERCELLINI et al., 2009b). Mesmo que a cirurgia seja muitas vezes considerada a melhor opção de tratamento em mulheres com endometriose sintomática a extensão e a duração do benefício terapêutico ainda não são bem definidas (KOGA et al., 2006b; REDWINE, 1991; VERCELLINI et al., 2009b).

Para avaliar os efeitos dos contraceptivos orais em mulheres após a cirurgia conservadora para retirada dos focos de endometriose, Wu et al. (2013), realizou uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, incluindo 15 estudos com 1.850 pacientes. Foi observado que o grupo de mulheres que fizeram uso de CO após a cirurgia obteve proteção na recorrência da endometriose (OR = 0,31, IC 95% 0,22-0,45), quando comparadas às mulheres que só fizeram cirurgia. Não houve diferenças estatisticamente significativas no risco de recidiva segundo os tipos de contraceptivos orais usados (WU; WU; LIU, 2013).

O tratamento clínico tem um papel no manejo da dor associada à endometriose. No entanto, nenhum medicamento até o momento demonstrou ser eficiente para curar esta doença. O tratamento medicamentoso leva a uma estabilização ou regressão das lesões, que geralmente ocorrem após a interrupção do uso da medicação. Como após o tratamento clínico o risco de recorrência dos sintomas é considerado alto (KOGA et al., 2006a), a laparoscopia se tornou tanto a ferramenta diagnóstica quanto a terapêutica para o manejo da endometriose (BAZOT; DARAÏ, 2005).

2.2 Epidemiologia da Endometriose

Apesar da endometriose ser uma doença grave, cuja frequência vem aumentando ao longo do tempo, sua prevalência ainda não é conhecida com precisão. Isto ocorre especialmente pelo fato de não existir relação direta entre a presença da doença e os sintomas apresentados pela paciente, o que impede o diagnóstico em portadoras assintomáticas (CIRSTOIU et al., 2013; SCHRAGER; FALLERONI; EDGOOSE, 2013). Outro fator que prejudica a identificação do perfil das pacientes com endometriose é o fato do diagnóstico definitivo ainda ser histológico, dependente de procedimento invasivo para obtenção de material de biópsia, sendo este somente realizado diante da existência de forte suspeita clínica de endometriose (ABRAO et al., 2003).

Em função da inviabilidade do rastreamento de uma população por meio da realização indiscriminada de procedimentos cirúrgicos, os estudos que relacionam a prevalência da endometriose e seus fatores de risco têm sido baseados principalmente em casos diagnosticados cirurgicamente (LI et al., 2013; MCKINNON et al., 2014a; UPSON et al., 2013). No entanto, em função do elevado percentual de casos de endometriose assintomáticos, estas estimativas podem estar subestimadas (BUCK LOUIS et al., 2011). Assim, a compreensão incompleta da endometriose tem refletido um perfil de pesquisa em que a amostragem de pacientes inclui apenas mulheres sintomáticas ou inférteis que procuram atendimento clínico (KENNEDY et al., 2005; PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, 2006).

Apesar do real perfil da paciente portadora de endometriose ser impreciso, existem estimativas de que a endometriose seja uma doença ginecológica relativamente comum na população geral (BIANCO et al., 2012; SCHRAGER; FALLERONI; EDGOOSE, 2013). Além disso, tem sido demonstrado que cerca de 90% dos casos diagnosticados pode apresentar pelo

menos um dos seguintes sinais e sintomas: dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia e alterações urinárias e intestinais durante o período menstrual (ABRAO et al., 2003; SINAI et al., 2008).

Quando se trata de mulheres inférteis, um estudo italiano demonstrou que esta prevalência pode chegar a 30% (“Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions”, 1994). Em países industrializados, acredita-se que essa patologia é uma das principais causas de hospitalização ginecológica (VERCELLINI et al., 2007). A verdadeira prevalência da endometriose permanece obscura. Variações nas populações de pacientes, métodos e critérios de diagnóstico, e uma total falta de estudos epidemiológicos bem concebidos têm tornado difícil chegar a números confiáveis para esta doença.

Um estudo de coorte prospectivo realizado em mulheres dos Estados Unidos da América (EUA) coletou dados sobre incidência e evolução de doenças e fatores de risco biológicos, ambientais, alimentares e de estilo de vida. Os dados para essas análises foram coletados a partir de 1991 até 2005. As participantes foram questionadas se tinham “endometriose diagnosticada por médico”. Aquelas que relataram o diagnóstico foram convidadas a fornecer mais informações sobre o momento do diagnóstico e se tinham recebido a confirmação do diagnóstico por laparoscopia. O auto-relato de endometriose entre as pacientes foi validado por (MISSMER et al., 2004a). Observou-se que entre as mulheres que relataram diagnóstico laparoscópico de endometriose, a endometriose foi confirmada em 96% dos casos. Porém, entre as mulheres sem confirmação laparoscópica, as provas do diagnóstico clínico foram encontradas em apenas 54% dos registros. Assim, apenas as mulheres com a doença confirmada por laparoscopia foram incluídas nas análises de diagnóstico incidente de endometriose, a fim de minimizar erros de classificação (DARLING et al., 2013; MISSMER et al., 2004a). Dentre 70.617 mulheres incluídas foram observadas 1.383 mulheres com diagnósticos incidentes de endometriose durante 735.286 pessoas-anos de follow-up. Apesar da grande população do estudo, as mulheres com endometriose “assintomática” podem não ter sido consideradas nesse estudo já que essas mulheres podem não ter recebido o diagnóstico laparoscópico de endometriose (DARLING et al., 2013).

Sabendo que a endometriose é uma doença estrogênio-dependente, ela tem uma forte relação com o período reprodutivo da mulher e são raros os casos em que a doença é identificada em mulheres fora do período anterior à menarca e posterior à menopausa (DESSOLE; MELIS; ANGIÒNI, 2012; LAUFER, 2000; VIGANÒ et al., 2004). Um estudo que identificou a endometriose em pacientes no início do período reprodutivo foi o estudo retrospectivo de Reese

et al. (1996) com 67 adolescentes entre 11 e 19 anos, que apresentavam queixa de dor pélvica crônica, sem melhora com tratamento clínico. Após a laparoscopia, foi observado achados compatíveis com a endometriose em 73% delas, sendo a maioria no estágio I, segundo a classificação da ASRM, de 1985 (REESE; REDDY; ROCK, 1996; “Revised American Fertility Society classification of endometriosis”, 1985).

Corroborando com os achados de Reese *et al.* (1996), Hadfield *et al.* (1996) realizaram um estudo que investigou o período de tempo entre o início dos sintomas de dor e o diagnóstico cirúrgico de endometriose em mulheres do Reino Unido e nos EUA. As pacientes foram identificadas para participar do estudo por meio de grupos de apoio às portadoras de Endometriose. Neste estudo foi utilizado um questionário postal para a coleta das informações necessárias. Um total de 218 mulheres com a doença confirmada cirurgicamente foram recrutadas. Os autores observaram que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é extremamente longo, 11,7 anos nos EUA e 7,9 anos no Reino Unido ($P < 0,01$). O estágio da doença não afetou o período de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico. Portanto, há um atraso considerável no diagnóstico da endometriose para as mulheres, tanto no Reino Unido e quanto nos EUA. As consequências deste diagnóstico tardio são várias, incluindo o atraso no tratamento, que pode aumentar o risco de futuras sequelas incluindo múltiplas laparoscopias na idade adulta e perda da qualidade de vida (HADFIELD *et al.*, 1996). Esforços para reduzir este atraso são necessários para minimizar o sofrimento das mulheres com esta doença.

Em um estudo de série de casos realizado no ambulatório de ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre julho de 1999 e dezembro de 2009, foram avaliadas 892 mulheres submetidas à laparoscopia com confirmação histológica de endometriose, sendo observado que a média de idade era de $33,2 \pm 6,3$ anos, 78,7% das pacientes se declararam como tendo cor da pele branca, 76,9% das mulheres da amostra tinham educação superior e 56,5% das pacientes eram nulíparas (BELLELIS *et al.*, 2010).

Os fatores causais da endometriose ainda não estão bem estabelecidos, porém, de forma geral, é visto que o estresse da vida moderna e as repercussões desse no sistema imunológico, a menarca precoce, a redução da paridade e a postergação da primeira gestação podem estar envolvidos no surgimento da doença (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000).

2.3 Fatores ambientais associados à Endometriose

Os principais fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento da endometriose estão associados com a exposição prolongada ao aumento dos níveis de estrogênio. Nesse caso, os fatores de risco incluem a menarca precoce, gestações tardias, grande diferença de tempo entre menarca e primeira gravidez, história materna de endometriose, ciclos menstruais curtos (menos de 27 dias) com fluxo prolongado (mais de 8 dias), e a exposição a estrogênio exógenos, como a terapia de reposição hormonal (ABRÃO; DIAS; PODGAEC, 2000).

Assim, a exposição a fatores que podem promover a redução da exposição ao estrogênio assume um papel protetor contra a endometriose. Neste conjunto de fatores está incluída a prática de exercícios físicos, dieta hipocalórica e o tabagismo (PARAZZINI et al., 2004; VITONIS et al., 2010). Este último tem sido apontado como fator de proteção por ser um inibidor da produção estrogênica, porém sua associação com a endometriose ainda é controversa (LEBOVIC; MUELLER; TAYLOR, 2001; VERCELLINI et al., 2007).

Embora muitos fatores epidemiológicos tenham sido descritos, ainda não está claro de que forma eles interagem entre si no desenvolvimento da endometriose. Dessa forma, existem esforços no mundo todo no sentido de descrever e caracterizar o papel dos diferentes fatores epidemiológicos no desenvolvimento da endometriose (CHAPRON et al., 2011a; PARAZZINI et al., 2013b; TRABERT et al., 2011a; VERCELLINI et al., 2011; WOLFF et al., 2013).

2.3.1 *Exposição hormonal endógena e exógena*

Considerando que os hormônios executam suas funções pela interação com seus receptores (HOMBACH-KLONISCH et al., 2005), as desregulações nesse sistema biológico podem causar grandes prejuízos fisiológicos ao organismo. Assim, numerosos compostos, desreguladores endócrinos (DE) naturais e sintéticos podem interferir no eixo reprodutivo, resultando na diminuição da fertilidade, perdas gestacionais e aumentando o risco de doenças ginecológicas, como por exemplo, a endometriose (CASERTA et al., 2008; HOMBACH-KLONISCH et al., 2005).

A endometriose é uma doença multifatorial de etiologia desconhecida até o presente momento, porém sabe-se que o crescimento da endometriose depende de estímulo de estrogênio que é produzido pelos ovários em mulheres na idade reprodutiva (GIUDICE; KAO, 2004). Alguns fatores podem estar associados ao desenvolvimento da endometriose, de forma

endógena como a menarca precoce, ausência de gestações, ciclos menstruais irregulares, e tudo que está relacionado ao período menstrual. Por outro lado, existem fontes exógenas, como a terapia de reposição hormonal e os contraceptivos orais, ou uma mistura de substâncias naturais ou sintéticas, que podem danificar diretamente o ovário, alterando assim o metabolismo da mulher (BIRNBAUM, 2013; CASERTA et al., 2008).

A identificação de fatores endógenos e exógenos que influenciam na endometriose é necessária para a concepção de estratégias de controle da doença. Os estrogênios endógenos (estradiol e estrona) contribuem para o risco de endometriose devido a seu papel como promotor de crescimento (RUSSO et al., 2003; VIGANÒ et al., 2004).

Os hormônios sexuais tornaram-se uma das substâncias mais utilizadas entre as mulheres e a segurança dessa prática ainda não é bem estabelecida, principalmente porque muitas delas são usadas em combinação ou consecutivamente em uma mesma paciente. Assim, um potencial risco é geralmente avaliado somente em relação ao objetivo terapêutico do tratamento, ou seja, a contracepção oral ou terapia de reposição hormonal (TRH) (MITRUNEN; HIRVONEN, 2003).

Os dados referentes à associação entre o uso de contraceptivos orais e endometriose são conflitantes. Chapron et al. (2011) realizou um estudo caso-controle que incluiu 410 pacientes com diagnóstico histológico comprovado de endometriose e 566 mulheres sem focos de endometriose visíveis em cirurgia como controles. Do grupo com endometriose, 47 (11,4%) apresentaram focos na superfície peritoneal, 120 (29,3%) os focos foram encontrados no ovário e as outras 243 (59,3%) apresentavam infiltração profunda. Todos os dados necessários para o estudo foram coletados prospectivamente durante entrevistas padronizadas. Quando foi considerada qualquer estadiamento da doença, as mulheres que usavam CO apresentaram uma estimativa de risco 2,79 vezes maior do que aquelas que nunca usaram (IC 95% 1,74-5,12) (CHAPRON et al., 2011a).

Quando avaliado o efeito do uso de CO, segundo o motivo do uso, os autores observaram que as mulheres que tinham utilizado CO para dismenorreia primária grave apresentaram um maior risco de endometriose (OR ajustado = 5,6, IC 95% 3,2-9,8) quando comparadas a as mulheres que nunca usaram CO. O risco de infiltração profunda foi também o mais frequente entre as mulheres que usavam CO, comparadas àquelas que nunca usaram (OR ajustado = 16,2, IC 95% 7,8-35,3). As mulheres que usaram CO por outras razões também tiveram aumento significativo do risco de endometriose, mas em menor grau (OR ajustado = 2,6, IC 95% 1,8-4,1). A idade em que CO foi iniciado, a duração do uso CO e os intervalos de utilização do CO não foram significativamente diferentes entre controle e casos,

independentemente do estadiamento da doença. Os resultados indicaram que um histórico de uso de CO para dismenorreia primária severa está associada ao diagnóstico cirúrgico de endometriose, especialmente com infiltração profunda (CHAPRON et al., 2011a).

Por outro lado, Vercellini et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática da literatura com meta-análise com o intuito de estabelecer se o uso CO influenciava o risco de endometriose. Foram selecionados 18 estudos (6 transversal, 7 de caso-controle e 5 de coorte) e foi feita a análise de todos os estudos incluídos independentemente do desenho do estudo, sugerindo um efeito potencialmente protetor dos contraceptivos orais durante o período de uso (RR=0,63 IC 95% 0,47-0,85) para as usuárias atuais, mas um pequeno aumento no risco após a sua descontinuação (RR=1,21 IC 95%, 0,94-1,56). O risco de endometriose parece reduzido durante o uso CO. No entanto, não é possível excluir a possibilidade de que o efeito protetor aparente do CO contra endometriose é o resultado da avaliação de adiamento cirúrgico devido a supressão temporária dos sintomas de dor (VERCELLINI et al., 2011).

Esses resultados sugerem que, embora o uso de CO temporariamente suprima a endometriose, o uso CO anterior pode estar aumentando o risco de doença principalmente porque o tratamento com CO não cura a endometriose e os implantes endometriais ectópicos sobrevivem. Com isso a endometriose acaba sendo diagnosticada tardiamente em mulheres que utilizam CO ou dispositivos intra-uterinos(VIGANÒ et al., 2004).

2.3.2 *Histórico de Tabagismo*

O hábito de fumar tem conhecidas consequências negativas sobre o sistema reprodutivo (ANDERSON; NISENBLAT; NORMAN, 2010; HUANG et al., 2009; NEAL et al., 2005; RUDER; HARTMAN; GOLDMAN, 2009). Mulheres que fumam apresentam diminuição da fertilidade global, maior probabilidade de ter uma gravidez ectópica, maiores taxas de gêmeos e múltiplos (ANDERSON; NISENBLAT; NORMAN, 2010). No entanto, os resultados dos estudos sobre o efeito do tabagismo no risco de endometriose têm sido controversos (CRAMER; MISSMER, 2002; MISSMER; CRAMER, 2003; VIGANÒ et al., 2004).

Kvaskoff et al (2013) desenvolveram um estudo caso-controle aninhado em uma coorte de 98.995 mulheres francesas, inscritas entre 1989-1991, com idade entre 40-65 anos no momento da entrada no estudo. A pesquisa foi desenvolvida com o objetivo de investigar as relações entre exposições durante a infância e adolescência e o risco de endometriose. Os questionários de auto-relato validado foram enviados a cada 2-3 anos, para seguimento das

pacientes, esses incluíam perguntas sobre o diagnóstico de endometriose, solicitando informações sobre: tratamento, idade e tipo de diagnóstico. Diagnósticos antes do questionário de 1992 foram considerados casos prevalentes e os diagnosticados após o questionário de 1992, casos incidentes. As análises foram realizadas apenas nos casos com relatado de diagnóstico ou tratamento por laparoscopia ou laparotomia (KVASKOFF et al., 2013). Depois de aplicados os critérios de exclusão (mulheres sem diagnóstico através de cirurgia, mulheres com amenorréia primária, diagnóstico antes da menarca ou após a menopausa, mulheres sem informação sobre a idade da menarca ou idade do diagnóstico da endometriose, histórico de câncer) a amostra final para análise foi de 75.918 mulheres, entre os quais 2.684 (3,53%) casos de endometriose foram relatados. O tabagismo dos pais durante a infância não foi associado com a endometriose, porém foi observada uma associação linear positiva entre o risco de endometriose e o nível de exposição ao tabagismo passivo durante a infância: algumas horas por semana (OR de 1,12 IC 95% 0,99–1,26), poucas horas por dia (OR de 1,24 IC 95% 1,08–1,42) e várias horas por dia (OR de 1,34, IC 95% 1,09-1,64) (KVASKOFF et al., 2013). Os autores observaram que as mulheres que fumavam no período em que o questionário foi aplicado ou fumaram no passado eram mais propensas de relatar tabagismo passivo na infância, o que pode ter incluído na análise um confundimento, pois a absorção de produtos do fumo passivo difere em quantidade e em qualidade dos absorvidos através do fumo ativo. Então o efeito anti-estrogênico do fumo passivo sobre essas pacientes pode ter sido mínimo (ZHONG et al., 2011).

Ainda para identificar os fatores de risco que estão associados com o desenvolvimento da endometriose, de Oliveira et al (2007) realizaram um estudo caso-controle em mulheres, entre 15 e 45 anos de idade, no Rio de Janeiro. A população do estudo foi composta por mulheres que apresentavam cicatriz abdominal após a interrupção de uma gravidez que receberam encaminhamento para o Departamento de Ginecologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, entre abril de 2000 e junho de 2003. O estudo incluiu 39 casos de endometriose com história de histerotomia e confirmação histopatológica de endometriose e 78 controles com história de histerotomia, com exame físico normal (sem nódulos palpáveis e sem dor). Cada controle foi selecionado após um caso ser histologicamente diagnosticado. Na análise multivariada não foi observada associação entre a endometriose e a história de tabagismo (OR 2.16, IC 95% 0.76-6.04) (DE OLIVEIRA et al., 2007).

Visando avaliar o efeito das exposições intrauterinas das mulheres no risco de um diagnóstico de endometriose, Wolff et al (2013), selecionaram uma coorte de 473 mulheres submetidas a laparoscopia / laparotomia por qualquer motivo, de uma coorte populacional, já acompanhada pelo grupo, em 14 centros nas áreas de Salt Lake City e San Francisco, Califórnia.

Os autores encontraram um risco de endometriose de 41% nesta coorte, mas as exposições intrauterinas dessas mulheres não se mostraram estatisticamente associadas à endometriose. Foi observado que o fato do pai fumar durante a gestação (OR=0,72, IC 95% 0,43-1,19) ou quando a fumante era a mãe gestante (OR=1,16, IC 95% 0,61-2,24) o fumo passivo intrauterino não foi associado a endometriose (WOLFF et al., 2013).

O possível efeito do cigarro também tem sido associado à redução do risco de endometriose principalmente pelo seu efeito anti-estrogênico (LOUIS; HEDIGER; PEÑA, 2007). Visando testar esta hipótese, Louis et al (2007) realizaram um estudo transversal, a partir de uma coorte de 84 mulheres com idade entre 18-40 anos, submetidas a laparoscopia incidente para qualquer indicação ginecológica, entre abril de 1999 e janeiro de 2000. As mulheres foram perguntadas na entrevista sobre suas exposições ambientais e foi dada especial atenção a exposições *no útero*, definida como o comportamento das mães das participantes durante a gravidez. Neste estudo, 32 (38%) mulheres foram diagnosticadas com endometriose e 52 (62%) mulheres não apresentaram endometriose, mas tinham outras doenças ginecológicas (miomas, ovários policísticos, doença inflamatória pélvica e infertilidade idiopática) (LOUIS; HEDIGER; PEÑA, 2007). O tabagismo geral reduziu significativamente a estimativa do risco de diagnóstico de endometriose em 70% (OR 0,3, IC 95% 0,1-0,8). Quando o tabagismo atual foi ajustado pela ausência da exposição no útero, também foi observada uma redução no risco de endometriose (OR ajustado 0,21, IC 95% 0,05-0,87). Em mulheres não fumantes, a exposição intrauterina ao tabagismo esteve igualmente associada ao risco de endometriose, com redução do diagnóstico em 78% (OR ajustado 0,22, IC 95% 0,06-0,82). Já em mulheres que eram fumantes atuais, a exposição intrauterina reduziu significativamente o risco de endometriose em 95% (OR ajustado 0,05, IC 95% 0,01 -0,42). Neste estudo o cigarro esteve associado com a redução da probabilidade de um diagnóstico de endometriose (LOUIS; HEDIGER; PEÑA, 2007). No entanto, é necessária cautela na interpretação destes resultados, já que os dados sobre as exposições foram coletados retrospectivamente, o que pode ter introduzido uma inacurácia na determinação da exposição. A magnitude do efeito protetor do cigarro (70-95%) nesse estudo é intrigante já que os riscos deste sobre a saúde humana estão bem estabelecidos.

Uma teoria para a redução da incidência da endometriose entre as fumantes é que o fumo causa danos ao ovário, diminuindo a reserva ovariana, e também reduzindo a produção de estrogênio (FREOUR et al., 2008; LA MARCA et al., 2013; SHARARA et al., 1994). Sabe-se que mulheres fumantes apresentam uma diminuição dos níveis séricos de estrogênio (VAN

VOORHIS et al., 1996). Esses níveis mais baixos de estrogênio podem resultar em uma menor estimulação endometrial e, potencialmente, afetar o desenvolvimento da endometriose.

Estrogênios endógenos ou exógenos sem oposição pela progesterona (PGR) podem aumentar a atividade de mitose em células endometriais, levando a hiperplasia (AKHMEDKHANOV; ZELENIUCH-JACQUOTTE; TONIOLO, 2001; KEY; PIKE, 1988). No entanto, mesmo níveis mais baixos de estrogênio podem causar hiperplasia, como visto em mulheres com anovulação crônica e baixos níveis de estrogênio. Da mesma forma, as mulheres na menopausa tratadas com estrogênio na ausência de uma progestina têm uma alta incidência de hiperplasia endometrial apesar do estrogênio bem inferior ao de uma mulher em idade reprodutiva (PICKAR et al., 2003). No entanto, é pouco provável que o pequeno declínio na produção de estrogênio visto em fumantes em idade reprodutiva possa impedir a hiperplasia (MEBRATU et al., 2011; OZKAYA et al., 2013).

O tratamento com progesterona exógena tem demonstrado efeitos protetores contra o desenvolvimento de câncer de endométrio, como visto na diminuição da incidência de câncer endometrial entre as usuárias de contraceptivos orais que combinam estrogênio e progesterona (SHERIF, 1999; ZHOU et al., 2011). Um aumento na expressão de progesterona (PGR) no endométrio de fumadores pode proporcionar um efeito protetor, criando um aumento da sensibilidade e a capacidade de resposta à progesterona. Especula-se que o aumento da PGR também pode melhorar o desenvolvimento do endométrio e explicar a alta taxa de gravidez entre jovens fumantes antes do início da redução da reserva ovariana (ZHOU et al., 2011).

Finalmente, por não existir uma evidência convincente de que o tabagismo tenha qualquer efeito, positivo ou negativo sobre a endometriose, é necessário que mais estudos sejam realizados visando avaliar hipóteses testáveis que abordem a relação entre a exposição e os efeitos adversos para a saúde reprodutiva (SADEU et al., 2010).

2.3.3 *Consumo de álcool*

O álcool vem sendo associado a alterações na estabilidade reprodutiva da mulher (HENNIG et al., 2002; KOVACIC, 2005; SAMARAWICKREMA et al., 2008) e tem sido relatado que seu efeito negativo na fertilidade feminina pode estar associado com a diminuição da concentração de antioxidantes no plasma (Hartman et al., 2005).

Em 2004, Eggert *et al.* realizaram um estudo prospectivo com 7.393 mulheres suecas com o objetivo de investigar os efeitos a longo prazo do consumo de álcool sobre a fertilidade feminina. Os autores observaram que as mulheres que consumiam pelo menos duas doses de

bebida alcoólica por dia tinham um risco 1,58 vezes maior de infertilidade do que as mulheres que tinham hábitos de consumo moderados de menos 2 doses de bebida alcoólica por dia (IC 95% 1,07-2,34). Por outro lado, as mulheres que consumiam menos de uma dose de bebida alcoólica por dia apresentaram uma diminuição do risco (RR=0,64; IC 95% 0,46-0,90), quando comparadas àquelas que consumiam pelo menos uma dose de bebida alcoólica ao dia (EGGERT; THEOBALD; ENGFELDT, 2004).

Objetivando estabelecer a relação entre o consumo de álcool e o risco de endometriose, (PARAZZINI et al., 2004) realizaram um estudo caso-controle no norte da Itália, com 504 mulheres com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia (idade média 33 anos) e 504 mulheres livres da doença para compor o grupo controle (idade média de 34 anos). No entanto, não foi observada uma associação estatisticamente significativa entre o consumo de álcool e o risco de endometriose (OR=0,9 IC 95% 0,6-1,3) (PARAZZINI et al., 2004).

Alguns estudos têm relatado que mulheres com endometriose tendem a beber mais álcool do que aqueles sem a doença (LOUIS; HEDIGER; PEÑA, 2007; MISSMER; CRAMER, 2003). Heilier et al., em 2007, realizou um estudo caso-controle pareado, com o objetivo de comparar fatores de risco associados com a endometriose, identificando que o consumo de álcool obteve uma forte associação positiva com a endometriose (OR=5,82, IC 95% 1,20-28,3)(HEILIER et al., 2007). Esses estudos, entretanto, têm sido realizados em países do norte da Europa ou da América, onde o consumo de álcool provavelmente é mais elevado do que na Itália, conforme descrito no estudo de (PARAZZINI et al., 2004) que não encontrou associação do consumo de álcool com o desenvolvimento da endometriose.

Parazzini et al. (2013) realizou uma revisão sistemática com meta-análise dos estudos publicados até Maio de 2012, com o intuito de verificar a relação entre o consumo de álcool e o risco de endometriose. Um total de 15 estudos de caso-controle e de coorte foram identificados para a revisão. Quando o propósito foi avaliar a ingestão de qualquer quantidade de álcool foi visto um risco aumentado para essas consumidoras (OR=1,24, IC 95%, 1,12-1,36) quando comparadas àquelas que não ingeriam nenhuma dose de bebida alcoólica. Considerando-se os resultados das análises de frequência de consumo também foi observado um risco aumentado para as que ingeriam em relação as que não ingeriam álcool quando era considerado o consumo regular (RR=1,23 IC 95% 1,08-1,40) e pesado (RR=1,19, IC 95% 0,99-1,43). Para o consumo moderado (RR=1,14, IC 95%, 0,86-1,52) não houve associação com a endometriose. Quando os resultados foram separados e comparados entre o grupo de mulheres que consumiam atualmente e as que consumiam no passado também foi

maior o risco para as mulheres que bebiam atualmente (RR=1,42, IC 95% 1,14-1,76), quando comparadas àquelas que nunca consumiram álcool (PARAZZINI et al., 2013b).

Os estudos relacionando álcool com endometriose têm várias limitações, como por exemplo, não poder investigar o papel dos diferentes padrões de consumo, pois a grande maioria dos estudos sobre a associação álcool-endometriose relatam informações sobre a quantidade total de álcool consumido durante um período (PARAZZINI et al., 2004, 2013b).

Outra dificuldade é o possível efeito de interação entre o consumo de álcool e o tabaco no desenvolvimento da endometriose (BAGNARDI et al., 2013). Além disso, apesar das evidências verificadas mostrando associação entre o consumo de álcool e risco de endometriose, mais estudos são necessários para esclarecer se o consumo de álcool pode agravar uma doença já existente ou pode estar relacionado com a severidade da doença (PARAZZINI et al., 2013b).

2.3.4 *Padrão Alimentar*

Assim como tem sido mostrado uma associação direta entre a dieta e uma série de doenças estrogênio-dependente como o mioma e o câncer de mama (LITTMAN; BERESFORD; WHITE, 2001; TSUBURA et al., 2005), também têm sido investigado se a endometriose poderia estar associada ao padrão dietético (HARRIS et al., 2013; TRABERT et al., 2011a).

Em 2004, Parazzini, combinou dados coletados em dois estudos caso-controle no norte da Itália, entre 1984 e 1999, com o objetivo de obter informações sobre a relação entre a dieta e o risco de endometriose pélvica. Foram incluídas 504 mulheres com endometriose, entre 20 a 65 anos de idade, com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia e 504 controles com idade entre 20 e 61 anos, admitidas no mesmo hospital que foi recrutado o caso com patologias não-ginecológicas, não neoplásicas e que não tinha relação com hormônios. Quinhetos e quatro controles foram pareados com os casos na proporção de 1:1. As mulheres foram questionadas sobre a frequência do consumo por semana (ou seja, em 14 refeições) das porções de itens alimentares selecionados (PARAZZINI et al., 2004).

Comparando o nível de ingestão dos alimentos foi observada uma redução significativa no risco de endometriose quando existia alta ingestão de vegetais verdes (OR = 0,3; IC 95% = 0,2-0,5) e frutas frescas (OR = 0,6; IC 95% = 0,4-0,8). Nesse mesmo estudo foi observado um aumento do risco associado com alto consumo de carne principalmente vermelhas (OR = 2,0; IC 95% = 1,4-2,8) e presunto (OR = 1,8; IC 95% = 1,3-2,5)(Parazzini et al. 2004). Uma possível

explicação para esses achados poderia ser o fato de que a fibra atuaria no aumento da peristalse intestinal, que levaria ao aumento da excreção de gordura e, conseqüente, uma redução dos níveis séricos de gordura disponíveis para a produção de estrogênio (KANEDA et al., 1997a; ROSE; LUBIN; CONNOLLY, 1997). Por outro lado, alguns estudos mostram que as dietas vegetarianas poderiam aumentar os níveis séricos de ligantes e proteínas carreadoras de hormônios sexuais, diminuindo, assim, a concentração disponível de estrogênio (ARMSTRONG et al., 1981; PARAZZINI et al., 2004). Além disso, uma dieta baseada em vegetais, vitaminas, ômega 3 e magnésio acaba diminuindo a ingestão de proteína animal, diminuindo o excesso de gordura corporal e a produção periférica de estrogênio (SESTI et al., 2007).

Apesar do viés de informação ser pouco provável, já que a possível relação entre dieta e endometriose não era conhecida pelos entrevistadores e pelas entrevistadas, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação desses resultados. Por exemplo, as informações foram limitadas ao número de porções por semana de uma lista restrita de itens alimentares e não ter sido feita nenhuma estimativa do tamanho da porção. Outra limitação é o fato dos autores não controlarem as análises pela atividade física, já que se acredita que pessoas que fazem atividade física cuidam melhor da dieta, e ingerindo menos carne vermelha e consumindo mais frutas e legumes, portanto a atividade física pode ter sido uma variável de confundimento nos resultados (PARAZZINI et al., 2004).

Em 2011, Trabert *et al.* realizaram um estudo caso-controle de base populacional com o objetivo de investigar os fatores de risco alimentares para endometriose. Foram incluídos no estudo 284 casos de endometriose confirmados cirurgicamente e 660 controles sem história de endometriose, essas mulheres tinham entre 18-49 anos. Os nutrientes e grupos de alimentos selecionados foram avaliados por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA). O aumento do consumo de β -caroteno e porções de frutas estava estatisticamente associados ao risco aumentado de ter endometriose (OR=1,7, IC 95% 1,1-2,6; OR=1,5, IC 95% 1,0-2,3, respectivamente). Entretanto, não foi observada associação com a endometriose entre o alto consumo de gordura (OR=0,5, IC 95% 0,2-1,0) e de produtos lácteos (OR=0,7, IC 95% 0,4-1,2) (TRABERT et al., 2011a). Esses achados controversos podem ser explicados pelo fato de que a variável “consumo de frutas” não fazia distinção entre a fruta fresca e enlatada. Assim, especula-se que esses resultados podem estar relacionados tanto ao processo de industrialização dos produtos enlatados, quanto ao aumento do consumo de pesticidas através das frutas (TRABERT et al., 2011a). Sabe-se que algumas classes de pesticidas apresentam efeitos anti-androgênico e que podem permanecer em níveis detectáveis após a colheita e processamento, e mais comumente em frutas do que em vegetais (GARCÍA-REYES et al., 2008; KATZ;

WINTER, 2009). O risco aumentado de endometriose, com um aumento do consumo β -caroteno também pode estar relacionado com o aumento que foi observado no alto consumo das frutas (TRABERT et al., 2011a).

Um estudo de coorte foi realizado com 70.556 mulheres norte-americanas com o intuito de investigar uma possível ligação entre a ingestão de alimentos lácteos e seus nutrientes e a endometriose. Durante 737.712 pessoas-ano de follow-up ao longo de um período de 14 anos (1991-2005), 1.385 casos de endometriose foram relatados e confirmados por laparoscopia. A dieta foi avaliada utilizando um questionário de frequência alimentar. Os resultados obtidos nesse estudo mostraram que as mulheres que consomem mais de 3 porções de qualquer alimento lácteo por dia tiveram 18% menos risco de serem diagnosticadas com endometriose do que aqueles que relataram duas porções por dia (OR=0,82, IC 95% 0,71-0,95, P (tendência) = 0,03) (HARRIS et al., 2013). Esses resultados sugerem que os níveis mais elevados de consumo de alimentos lácteos estão associados com um risco diminuído de endometriose. Esses achados podem ser explicados pelo fato de que os laticínios e alguns de seus nutrientes podem modular fatores inflamatórios e imunológicos, que são alterados em mulheres com endometriose (ZEMEL; SUN, 2008).

Outro estudo de coorte realizado, entre 1991 até 2005, em mulheres dos EUA examinou a relação entre a ingestão de vitaminas C, E e vitaminas do complexo B, a partir de fontes alimentares e de suplementos vitamínicos e o diagnóstico de endometriose. Dentre 70.617 mulheres incluídas foram observadas um total de 1.383 mulheres com diagnósticos incidentes de endometriose durante 735.286 pessoas-anos de follow-up. Os dados foram coletados por meio de um questionário de frequência alimentar. Os autores observaram que ingestão de tiamina (B1) (OR=0,84, IC 95% 0,72-0,99), ácido fólico (B9) (OR=0,79, IC 95% 0,66-0,93), vitamina C (OR=0,81, IC 95% 0,68-0,95) e vitamina E (OR=0,70, IC 95% 0,59-0,83), exclusivamente a partir de fontes de alimento, foram inversamente relacionadas ao diagnóstico da endometriose. No entanto, a ingestão desses nutrientes a partir de suplementos alimentares não foi relacionada com a endometriose. A disparidade entre os resultados da ingestão dos micronutrientes a partir de alimentos e com base em suplementos sugere que as associações observadas com estes micronutrientes antioxidantes não podem estar relacionadas com os nutrientes em si, mas sim a outros fatores presentes nos padrões alimentares ricos nesses nutrientes que não puderam ser identificados neste estudo (DARLING et al., 2013).

Não existem ainda recomendações claras sobre a dieta no sentido de reduzir o risco de doença ou dos sintomas da endometriose. Apesar da semelhança com outras doenças estrogênio-dependente, até o momento as evidências de estudos controlados são insuficientes

para tirar conclusões quanto à utilização de dietas como fatores preventivos ou mesmo adjuvantes no tratamento da endometriose.

2.3.5 *Prática de exercícios físicos*

A atividade física tem sido levantada como um fator de proteção para endometriose (DHILLON; HOLT, 2003; HEILIER et al., 2007; SIGNORELLO et al., 1997), uma das explicações sugeridas para esta associação seria o fato de que a atividade física reduziria os ciclos ovulatórios da mulher (HENDERSON et al., 1985; MITRUNEN; HIRVONEN, 2003), o que reduz o estrogênio biodisponível (STOLL, 2000; VERKASALO et al., 2001). Um estudo caso-controle realizado em Boston, Massachusetts, foi executado para identificar fatores de risco para endometriose. O grupo de casos foi composto por 50 mulheres com endometriose associada à infertilidade. O grupo de controles foi composto por dois tipos de voluntárias, mulheres férteis sem endometriose (n=89) e mulheres inférteis sem endometriose (n=47). O risco de endometriose esteve inversamente associado com o peso (OR=0,7 por 10 kg de aumento IC 95% 0,5-1,0) e com índice de massa corporal (OR=0,7 por 5 kg/m² de aumento, IC 95% 0,4-1,1). Foi observado ainda uma associação inversa com o exercício físico de mais de 4h por semana (OR=0,4; 95% CI, 0,2-1,2) (SIGNORELLO et al., 1997). O índice de massa corporal (IMC) tem sido relacionado a níveis mais altos de estrogênio endógenos, portanto pode aumentar o risco de endometriose especialmente em mulheres na pós-menopausa que têm a maior parte de seu estrogênio circulante derivado da conversão de androgênio em estrogênio no tecido adiposo (HUNTER; WILLETT, 1993; MITRUNEN; HIRVONEN, 2003).

Vitonis et al. (2010) desenvolveram um estudo prospectivo em uma coorte de enfermeiras americanas, com o objetivo de avaliar o efeito da prática de exercícios físicos e o risco de endometriose. Foram selecionadas 102.197 mulheres na pré-menopausa, que contribuíram com um total de 996.422 pessoas-anos de follow-up. Os autores observaram uma incidência de 2.703 casos de endometriose confirmados por laparoscopia. Na comparação feita entre os níveis de atividade física das enfermeiras observou-se apenas uma ligeira redução na incidência de endometriose (OR=0,89; IC 95%: 0,77-1,03) para as mulheres com maior nível de atividade (> ou = 42 horas / semana) comparadas àquelas com o menor nível (<3 horas / semana). No entanto, nesta análise não foi considerado que as mulheres que experimentam sintomas antes do diagnóstico efetivo acabaram praticando menos exercícios físicos que as

mulheres saudáveis, o que possivelmente pode ter sido um fator confundidor que pode ter levado à subestimação da magnitude da associação observada (VITONIS et al., 2010).

2.3.6 *História familiar de endometriose*

Estudos sobre o papel do meio ambiente e de fatores genéticos em mulheres com endometriose sugerem que a endometriose surge da interação entre variantes genéticas e fatores ambientais. Vários genes parecem produzir uma suscetibilidade para o desenvolvimento da endometriose, e à medida que novos genes candidatos são descobertos, caminhos hereditários podem ser identificados e a possibilidade de prevenção e tratamento torna-se mais tangível para milhões de mulheres afetadas pela endometriose (FALCONER; D'HOOGHE; FRIED, 2007; MONTGOMERY et al., 2008; NOURI et al., 2010).

Em 1980, Simpson et al. publicaram o primeiro estudo genético formal sobre mulheres com endometriose com comprovação histológica, mostrando que o risco para a endometriose em parentes de primeiro grau de pacientes com endometriose é sete vezes maior em comparação com a população normal (SIMPSON et al., 1980). Depois disso, vários estudos foram publicados sugerindo que existe uma forte base genética e hereditária da endometriose (BELLELIS et al., 2010; DUN; TAYLOR; WIESER, 2010; NOURI et al., 2010; STEFANSSON et al., 2002a).

Em 2010, Bellelis *et al.* publicaram um estudo de série de casos em 892 pacientes submetidas a videolaparoscopia com confirmação histológica do diagnóstico de endometriose. A análise dos fatores epidemiológicos e clínicos permitiu verificar que aproximadamente 5,3% das pacientes apresentavam antecedentes familiares de primeiro grau com história de endometriose (BELLELIS et al., 2010).

Nouri et al (2010) desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo com objetivo de examinar os aspectos hereditários da endometriose e avaliou a influência destes sobre o risco de desenvolvimento da doença. Os autores avaliaram a incidência de endometriose entre parentes de primeiro, segundo e terceiro grau de pacientes com endometriose e comparou com a incidência entre os parentes de primeiro, segundo e terceiro grau de pacientes sem endometriose. Oitenta pacientes com endometriose confirmada por laparoscopia e por biópsia e 60 pacientes que durante a laparoscopia não foi encontrado endometriose foram incluídas no estudo. O número total de parentes de primeiro, segundo e terceiro grau era 425 no grupo endometriose e 749 no grupo controle. O estudo revelou uma maior incidência de endometriose

em parentes de primeiro grau de pacientes com endometriose (9,6%, 13/136) do que em parentes de primeiro grau de controles (3,0%, 4/134) (OR=3,46, IC 95% 1,01-13,00) (NOURI et al., 2010). Esses achados sustentam a teoria de que a predisposição genética é um fator de risco que contribui para o desenvolvimento da endometriose, mas não é suficiente para explicar totalmente o risco de desenvolvimento da endometriose.

Recentemente, na literatura é observado um número crescente de estudos que tem como objetivo descrever genes que estejam envolvidos com a susceptibilidade ao desenvolvimento da endometriose (BIANCO et al., 2012; PAINTER et al., 2011; SZCZEPAŃSKA et al., 2013; TROVÓ DE MARQUI, 2012). Estes estudos podem levar a novas estratégias de diagnósticos não invasivos, bem como a possíveis novos tratamentos e ainda poderiam melhorar a compreensão da etiologia da endometriose (NOURI et al., 2010).

2.4 Fatores Genéticos relacionados à Endometriose

Acredita-se que a diversidade do perfil de suscetibilidade genética das mulheres de diferentes populações, seja responsável pelos diferentes sítios e estadiamentos de endometriose. Assim, o estudo das vias moleculares ligadas ao metabolismo do estrogênio, que estão envolvidos na patogênese da endometriose, poderiam contribuir para a determinação de grupos de mulheres que estariam sob maior risco de desenvolvimeto desta doença. Isso permitira a implementação de medidas precoces de vigilância e investigação diagnóstica mais acuradas para a endometriose (MAY et al., 2010).

Uma vez que os genes que codificam enzimas do citocromo P450 (CYP450) estão diretamente envolvidos no metabolismo do estrogênio (CRIBB et al., 2006; GUO, 2006), existe grande interesse no estudo dos efeitos dos polimorfismos desses genes no desenvolvimento da endometriose. O citocromo P450 é um conjunto de enzimas de primeira fase, que junto com cofatores apropriados, tais como NADPH, que fornece elétrons por via da redutase do citocromo P450, metaboliza compostos químicos pela quebra de moléculas de oxigênio. O composto a ser metabolizado recebe um grupamento hidroxila, enquanto o outro átomo de oxigênio é inserido em uma molécula de água (KRAU, 2013; MCKINNON; SORICH; WARD, 2008; WARD; SORICH; MCKINNON, 2008).

Todos os genes da família *CYP* apresentam polimorfismos genéticos que levam a uma grande variabilidade fenotípica na atividade destas enzimas (MCKINNON; SORICH; WARD, 2008). A variação genética mais comum é o polimorfismo que envolve a substituição de um

único nucleotídeo (SNP) em uma localização precisa dentro do genoma. Os SNPs dentro de regiões codificantes podem alterar o aminoácido e provocar mudanças na atividade da proteína. As variações polimórficas fora da região de codificação podem afetar os níveis de expressão do gene e a atividade da enzima. Cada variante distinta do gene é referida como um alelo. O alelo mais comum é tido como o tipo selvagem (**1*), enquanto os com menor frequência são conhecidos como alelo variante (GRIFFITHS et al., 2006).

As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são coletivamente responsáveis pela maioria das biotransformações de fármacos e outros xenobióticos no fígado humano. Já as famílias CYP4 a CYP57 estão envolvidas no metabolismo de compostos endógenos como esteróides, ácidos graxos, prostaglandinas, entre outros (SIM; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

A formação de metabólitos do estrogênio (2-hidroxiestrone, 4-hidroxiestrone e 16 α -hidroxiestrone) é catalisada predominantemente pelas enzimas CYP1A1, CYP1B1 e CYP2C19 (CRIBB et al., 2006). Já o *CYP17* medeia duas etapas iniciais da biossíntese de estrogênio, enquanto o *CYP19* codifica a aromatase, uma enzima esteroidogênica chave que catalisa a fase final da biossíntese de estrogênios (GUO et al., 2006).

A primeira etapa do metabolismo dos estrogênios inclui a oxidação (principalmente hidroxilação) que é mediada pelo citocromo P450 (MARTUCCI; FISHMAN, 1993; TSUCHIYA; NAKAJIMA; YOKOI, 2005; ZANGER; SCHWAB, 2013). Especialmente as famílias CYP1, CYP2, e CYP3 catalisam o metabolismo oxidativo de compostos exógenos e endógenos (SIM; INGELMAN-SUNDBERG, 2006). Algumas isoformas nestas famílias de CYP também são responsáveis pelo metabolismo de hormônios que é regulado por vários fatores no fígado e nos tecidos de destino (TSUCHIYA; NAKAJIMA; YOKOI, 2005; XING et al., 2013). Portanto, o metabolismo dos estrogênios não só altera a intensidade da sua ação, mas também pode alterar o perfil dos efeitos fisiológicos em tecidos-alvo (KRISTENSEN; BORRESEN-DALE, 2000; TSUCHIYA; NAKAJIMA; YOKOI, 2005).

A influência de polimorfismos genéticos em genes que codificam enzimas responsáveis pelo metabolismo do estrogênio e o risco de desenvolvimento da endometriose pode esclarecer o papel do estrogênio nesta doença.

2.4.1 *CYP2C19*

A CYP2C19 é uma proteína codificada pelo gene *CYP2C19*, composta por 490 aminoácidos e com peso molecular aproximado de 55 KDa (kilodalton) (XIE et al., 2001). Além de estar envolvida no metabolismo de diversos fármacos e no catabolismo de hormônios (LI-

WAN-PO et al., 2010; PAINTER et al., 2011), o *CYP2C19* também é conhecido por estar envolvido na detoxificação de potenciais agentes cancerígenos (KAPPERS et al., 2001; XIE et al., 2013), ou na bio-ativação de alguns pró-carcinogênicos ambientais (FUJITA; KAMATAKI, 2001a, 2001b; YAMAZAKI et al., 2004).

Polimorfismos no gene *CYP2C19* humano têm sido extensamente estudados quanto aos seus impactos funcionais e relevância clínica, sendo considerados como o principal fator explicativo de variabilidade interindividual da resposta aos seus substratos de *CYP2C19* (GOLDSTEIN, 2001). Dentre os mais de 30 polimorfismos genéticos de *CYP2C19* já descritos (www.cypalleles.ki.se), os mais frequentes são os alelos *CYP2C19*2*, que difere do tipo selvagem *CYP2C19*1* devido a substituição de guanina por adenina (19154G>A), o que insere um sítio de *splicing* alternativo (DE MORAIS et al., 1994; ZHOU et al., 2011), no alelo *CYP2C19*3* ocorre uma substituição de guanina por adenina (636G>A) (DE MORAIS et al., 1994) e o *CYP2C19*17* que é caracterizado pela substituição de uma citosina por uma timina nas posições -806 e -3402, o que acarreta no aumento da transcrição do gene *CYP2C19* de 2-4 vezes (FUKUSHIMA-UESAKA et al., 2005; JUSTENHOVEN et al., 2009; RUDBERG et al., 2008; SIBBING et al., 2010; SIM; INGELMAN-SUNDBERG, 2006).

De acordo com o genótipo, os indivíduos homocigotos para o alelo selvagem (*CYP2C19*1/*1*) são classificados como metabolizadores rápidos, indivíduos heterocigotos portadores do alelo selvagem são classificados como metabolizadores intermediários (*CYP2C19*1/*2* e **1/*3*) e indivíduos portadores de dois alelos não funcionais (*CYP2C19*2/*2* e **3/*3*) são classificados como metabolizadores lentos (FURUTA et al., 2006). Já indivíduos portadores do alelo *CYP2C19*17* são classificados como metabolizadores ultrarrápidos (SIBBING et al., 2010).

Alguns estudos indicam que polimorfismos em genes que codificam enzimas de detoxificação poderiam aumentar a susceptibilidade à endometriose, na presença de exposições ambientais (Treloar et al. 2002). Assim, tem sido investigado se as alterações genéticas estariam associadas ao aumento da susceptibilidade à endometriose (DE CARVALHO et al., 2007; MITRUNEN; HIRVONEN, 2003), juntamente com as influências hormonais e alterações imunológicas (BULUN et al., 2002a, 2002b, 2005).

Em 2009, Cayan et al. para investigar a associação de genótipos *CYP2C19* com a endometriose, desenvolveram um estudo caso-controle com mulheres que se submeteram à laparotomia ou laparoscopia: 50 casos diagnosticados com endometriose com laudo histopatológico e 50 controles que não tinham evidência de endometriose durante a laparotomia exploratória ou laparoscopia. O DNA genômico dessas mulheres foi extraído de sangue total e

a genotipagem dos polimorfismos *CYP2C19* foi realizada por PCR em tempo real. Através da análise de regressão logística foi observado que o genótipo heterozigótico *CYP2C19*2* foi associado com um aumento significativo do risco de endometriose de 3,165 ($p = 0,023$) em comparação com o grupo controle sugerindo que mulheres com o alelo *CYP2C19*2* tem maior risco de desenvolver endometriose (CAYAN et al., 2009).

Ainda não há estudos que avaliem a associação entre a variante do alelo *CYP2C19*17* e a endometriose, entretanto este polimorfismo vem sendo associados como câncer de mama (JUSTENHOVEN et al., 2009). Um estudo foi realizado com o intuito de analisar a associação dos polimorfismos *CYP2C19*2*, **3* e **17* com suscetibilidade ao câncer de mama. Foram genotipados 1.015 casos de câncer de mama e 1.021 controles de base populacional. Como resultado perceberam que o risco de câncer de mama diminuiu para os portadores do alelo *CYP2C19*17* (OR=0,77, IC 95% 0,65-0,93, p-valor=0,005) quando comparados com o genótipo selvagem. Quando foi estudada a interação da terapia hormonal por dez anos ou mais nas portadoras do alelo *CYP2C19*17* foi observado uma proteção ainda maior no desenvolvimento de câncer de mama (OR=0,57, IC 95% 0,39-0,83). Como o *CYP2C19*17* define um fenótipo metabolizador ultra-rápido, acreditasse que o aumento do metabolismo de estrógenos pelo *CYP2C19* pode levar à diminuição dos níveis de estrogênio e, portanto, reduz o risco de câncer de mama, cuja etiologia é sabidamente influenciada pelo estrogênio (JUSTENHOVEN et al., 2009).

Estudos sobre a associação entre a endometriose e o *CYP2C19* têm produzido resultados inconsistentes, mas isso pode ser explicado por vários fatores como, as diferenças étnicas das populações estudadas (BABU et al., 2005), desenhos de estudos não ideais, um exemplo é o uso de controles de base hospitalar, e não de mulheres saudáveis com base na população (ZENDRON et al., 2014), diferentes exposições ambientais. Além disso, alguns estudos avaliaram o risco, sem fazer os devidos ajustes para outros fatores de risco como história familiar de câncer de mama, idade da menarca, o índice de massa corpórea (IMC) e paridade, ou não dispunha de um poder estatístico devido a um número relativamente pequeno de casos e controles (BOZDAG et al., 2010; PAINTER et al., 2011). Em função dos dados controversos é necessário esclarecer se os polimorfismos no gene *CYP2C19* estão realmente associados com o desenvolvimento da endometriose.

2.4.2 Distribuição dos polimorfismos *CYP2C19*2* e *CYP2C19*17* no mundo e no Brasil

Diversos estudos populacionais de genotipagem do *CYP2C19* têm sido realizados a fim de caracterizar a distribuição dos múltiplos genótipos entre indivíduos de diferentes origens étnicas, inclusive no Brasil (SUAREZ-KURTZ et al., 2012). Na tabela 1 é apresentado um resumo da frequência no mundo e no Brasil dos três principais polimorfismos do gene *CYP2C19* (*2, *3 e *17).

Tabela 1 - Distribuição populacional dos polimorfismos de *CYP2C19* entre diferentes etnias. Os dados estão representados em percentagem (%), com a maior e a menor frequência encontrada.

População	N	*2 (%)	*3(%)	*17(%)	Referências
Norte-Americanos	284	14	0	20	(MYRAND et al., 2008)
Afro-americanos	922	17,3	0,4	15	(XIE et al., 1999)
Chineses	200	24,7	3,3	1,2	(CHEN et al., 2008)
Japoneses	265	27,9	12,8	1,3	(SUGIMOTO et al., 2008)
Colombianos	189	8,7	0	-	(ISAZA et al., 2007)
Etíopes	190	-	-	18	(SIM et al., 2006)
Etíopes	114	14	2	-	(PERSSON et al., 1996)
Brasileiros	1034	13	0,05	17	(SUAREZ-KURTZ et al., 2012)

N, número de indivíduos genotipados; - polimorfismo não investigado.

Fonte: A autora.

O estudo realizado por Suarez-Kurtz et al (2012) mostrou que aproximadamente um terço da população brasileira apresenta pelo menos um alelo variante *CYP2C19**2 ou *17. Este foi o primeiro estudo a avaliar a frequência dos alelos *2, *3 e *17 em brasileiros saudáveis (homens e mulheres) de quatro diferentes regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sul e Sudeste) (SUAREZ-KURTZ et al., 2012). O alelo *CYP2C19**3 aparece quase que exclusivamente entre asiáticos (BRAVO-VILLALTA et al., 2005, p.) e no Brasil foi encontrado com uma frequência de 0,05% (SUAREZ-KURTZ et al., 2012). No estudo de Suarez-Kurtz et al. (2012) foi utilizada uma classificação que estima a contribuição ancestral dos brasileiros, com base em polimorfismos de inserção e deleção já validados anteriormente (PARRA et al., 2003). Assim, os indivíduos foram divididos em três categorias (A, B e C) de acordo com as proporções individuais de influência europeia ou africana, ou seja, categoria A: > 80% de ascendência africana, categoria B: 40-60% de ascendência europeia e categoria C: > 80% de ascendência europeia. Essa categorização não é equivalente ao auto-relato de classificação de cor adotada pelo Censo Brasileiro. Neste estudo, os componentes europeus e africanos, juntos,

responderam por 89% da diversidade da contribuição ancestral dos brasileiros. O polimorfismo *17 continuou sendo o mais frequente nas três categorias A (20,8% IC 95% 13.8-27.7), B (18.5% IC 95% 14.2-21.9) e C (18.5% IC 95% 14.9-22.0), seguido pelo *2 que as frequências foram A (12,3% IC 95% 6.7-17.9), B (15,9% IC 95% 11.8-19.0) e C (12,1% IC 95% 9.2-15.1) e o polimorfismo *3 não foi encontrado nos indivíduos com mais de 80% de ascendência africana ou europeia, só foi encontrado na categoria B (0.4% IC 95% 0-1.0) (SUAREZ-KURTZ et al., 2012).

Os polimorfismos investigados no presente estudo serão o *CYP2C19**2 e *17, pois além de serem frequentes na população brasileira, 13 e 17%, respectivamente (SUAREZ-KURTZ et al., 2012), também afetam de forma significativa a atividade da enzima *CYP2C19* (FUKUSHIMA-UESAKA et al., 2005; JUSTENHOVEN et al., 2009; RUDBERG et al., 2008; SIBBING et al., 2010).

2.5 Abordagem Metodológica no delineamento de estudos etiológicos na Endometriose

A endometriose tem sido estudada por meio de vários delineamentos de estudos epidemiológicos, em especial o caso-controle. Este tipo de desenho se refere ao estudo observacional analítico, em que um grupo de casos com diagnóstico de endometriose é comparado a um grupo de indivíduos sem a doença, quanto à exposição a um ou mais potenciais fatores de risco. Um dos critérios para a seleção dos controles é que os mesmos pertençam à mesma base de estudo de onde os casos foram selecionados e que expressem a exposição aos fatores de risco da população-base de onde vieram os casos (GIUDICE; KAO, 2004).

Apesar do delineamento do tipo caso-controle parecer indicado para o estudo endometriose, por ser ideal para o estudo de doenças com longo período de latência, este desenho apresenta a vantagem da dificuldade para selecionar um grupo controle adequado. Esta dificuldade se dá pelo fato de que a seleção inadequada dos controles pode introduzir viés de seleção, que podem comprometer as estimativas das medidas de associação (BRESLOW; DAY, 1980).

Os estudos da endometriose feitos com o delineamento caso-controle, geralmente utilizam quatro tipos de controles principais: Controle cirúrgico ginecológico, que incluem várias doenças ginecológicas, diagnosticadas por laparoscopia (ZENDRON et al., 2014); Controle cirúrgico geral, que incluem pacientes que passaram por laparoscopia, realizada por cirurgias gerais (LEE et al., 2011); controle cirúrgico de laqueadura, incluindo somente mulheres que passaram por procedimento de ligadura de trompas e não tinham focos de

endometriose (WANG et al., 2012); e controles comunitários saudáveis (vizinhas, visitantes hospitalares, acompanhantes hospitalares, etc.), que incluem mulheres que não foram operadas e não apresentam sintomas típicos da endometriose (PENG et al., 2003; WANG et al., 2011).

Os controles cirúrgicos ginecológicos (incluindo ooforectomias, miomas, câncer cervical, etc.) estão limitados pelo fato de que os fatores que levam a estas cirurgias geralmente estão também ligados ao uso de contraceptivos orais (e hormônios injetáveis) e número de filhos, que são investigados como possíveis fatores associados à endometriose. Isso poderia distorcer (para mais ou para menos) as associações entre esses fatores de risco com a endometriose, devido à seleção equivocada deste tipo de controle (ZENDRON et al., 2014). Os controles de laqueadura apresentam limitação semelhante, uma vez que as mulheres que se submetem à laqueadura em geral são múltiparas (“Art. 10 da Lei 9263/96”, [s.d.]); portanto, elas não estão sob o risco de exposição à nuliparidade, podendo levar a um aumento artificial da chance de nuliparidade entre os casos (WANG et al., 2012).

Já os controles cirúrgicos gerais estariam limitados pelo fato de que os cirurgiões gerais geralmente não estão atentos aos sinais e apresentações clínicas da endometriose, como estaria um cirurgião ginecológico (LEE et al., 2011). Isso poderia levar a uma menor sensibilidade e especificidade no diagnóstico da endometriose entre os controles, podendo ocasionar um erro de classificação dos controles como tal; especialmente se estes apresentarem um quadro de endometriose assintomática e/ou atípica, que pode não ser diagnosticada por um cirurgião sem experiência com endometriose (DENNY; MANN, 2008; FERRERO et al., 2010; QUIBEL et al., 2013).

O uso de controle comunitário (melhor amiga, parente, vizinha ou visitantes hospitalar) poderia reduzir a probabilidade do viés de seleção e os controles então expressariam a frequência da exposição da base de estudo de onde vieram os casos. No entanto, nesse tipo de controle, as variáveis sócio-demográficas e de hábitos de vida podem ser muito similares nos grupos de casos e controles limitando a avaliação dessas exposições (BRESLOW; DAY, 1980). Além disso, este tipo de controle é mais suscetível ao viés de memória, pois podem diferir sistematicamente dos casos, na capacidade de se lembrar do histórico de exposição (BRESLOW; DAY, 1980; PENG et al., 2003).

Por outro lado, a maioria dos estudos ou têm focado no efeito independente dos fatores de risco ambientais no risco de endometriose (CHAPRON et al., 2011a; HARRIS et al., 2013; PARAZZINI et al., 2013a; TRABERT et al., 2011b; WOLFF et al., 2013) ou na associação independente dos fatores genéticos a esta doença (BELLELIS et al., 2010; GOVATATI et al., 2014; NOURI et al., 2010). A interação entre fatores de risco ambientais e genéticos no

desenvolvimento da endometriose tem recebido pouca atenção tanto na investigação epidemiológica, quanto no exame dessa relação no que diz respeito à agressividade da doença. Além disso, os resultados têm sido conflitantes, devido, em parte, às diferenças na seleção dos casos, mas principalmente na seleção de controles (BABU et al., 2005; LEE et al., 2011; PENG et al., 2003; WANG et al., 2012; ZENDRON et al., 2014).

O estudo da interação gene-ambiente é importante para melhorar a exatidão e precisão na avaliação da interação de ambas as influências, genéticas e ambientais (VANDERWEELE; HERNANDEZ-DIAZ; HERNAN, 2010). Dessa forma, o estudo só de casos (case-only study) se torna uma opção prática na investigação do efeito dos fatores genéticos e ambientais no risco de endometriose, quando a intenção é avaliar o efeito conjunto desses fatores (genéticos e ambientais) (HAMAJIMA et al., 1999; HODGSON et al., 2012).

Vários autores têm destacado as vantagens do estudo só de casos na detecção de interações gene-ambiente em estudos observacionais (HAMAJIMA et al., 1999; HODGSON et al., 2012, p.; VANDERWEELE; HERNANDEZ-DIAZ; HERNAN, 2010; WEINBERG; UMBACH, 2000; YANG et al., 2005, 2008, 2009; YANG; KHOURY; FLANDERS, 1997). Ainda assim é preciso cautela, já que as inferências feitas com o estudo só de casos podem não identificar a independência da exposição ambiental e do marcador genético. Porém quando os pressupostos do estudo são cumpridos, o estudo só de casos apresenta estimativas mais eficientes e maior poder estatístico do que em um estudo de caso-controle, mesmo que tenha um número semelhante de casos (VANDERWEELE; HERNANDEZ-DIAZ; HERNAN, 2010).

3 JUSTIFICATIVA

A endometriose é um problema de saúde pública no Brasil e no mundo, acometendo mulheres entre 15 a 45 anos. Além disso, esta doença apresenta sinais e sintomas imprecisos dificultando o diagnóstico e tratamento precoces. Esta doença carrega fortes consequências sociais em função da infertilidade, dismenorreia e das fortes dores abdominais que ela causa, mesmo sendo assintomática em aproximadamente de 11% da população Americana e Inglesa.

Embora seja considerada uma doença da modernidade por estar fortemente associada a um estilo de vida que envolve o uso de contraceptivos hormonais, dieta rica em gorduras e sedentarismo, a endometriose ainda não tem uma etiologia clara. No entanto, diversas teorias têm sido propostas para explicar o desenvolvimento da endometriose, apoiadas em observações clínicas e resultados científicos, mas nenhuma isoladamente conseguiu esclarecer totalmente a origem da doença até o momento. Por isso, acredita-se que a endometriose seja uma doença de origem multicausal.

Alguns estudos têm mostrado que o histórico familiar de endometriose em parentes de primeiro grau está fortemente associado ao risco de endometriose, sugerindo que possam existir fatores genéticos que, interagindo com os fatores ambientais, poderiam modular o risco de endometriose nessas mulheres. Neste contexto, os polimorfismos dos genes envolvidos na síntese dos hormônios femininos como as CYPs assumem grande relevância, pois poderiam explicar, em parte, os diferentes graus de suscetibilidade para o desenvolvimento da endometriose. Assim, o estudo dos polimorfismos do *CYP2C19* *2 e *17 e sua interação com os fatores ambientais são importantes para entender como eles atuam no metabolismo de diversos xenobióticos e hormônios endógenos, uma vez que as enzimas da *CYP2C19* estão envolvidas na detoxificação de potenciais agentes cancerígenos e na bio-ativação de alguns pró-carcinógenos ambientais, além de alguns estudos mostrarem uma associação entre as essas enzimas e algumas neoplasias hormônio-dependente.

Além disso, existem poucos estudos no mundo que avaliaram o efeito dos polimorfismos do *CYP2C19* na etiologia da endometriose. Desta forma, estudos que avaliem a distribuição dos fatores epidemiológicos e o efeito da interação dos fatores ambientais e os polimorfismos do *CYP2C19* *2 e *17 na etiologia da endometriose são importantes, pois podem contribuir para a compreensão da origem desta doença em nosso meio, além de permitir intervenções em saúde pública sobre os fatores ambientais modificáveis, que podem estar interagindo com os polimorfismos genéticos e modulando o risco de endometriose na população brasileira.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

1. Avaliar o efeito da interação entre fatores ambientais selecionados e os polimorfismos no gene *CYP2C19*, em uma série de casos de endometriose, em mulheres do Rio de Janeiro, entre Março/2011 a Outubro/2015.

4.2 Objetivos Específicos

1. Descrever os fatores sócio-demográficos (idade, cor da pele, escolaridade, estado civil), ambientais (uso de contraceptivo oral, tabagismo, consumo de álcool e fatores nutricionais), clínicos (fatores reprodutivos, história clínica, estadiamento) e moleculares (polimorfismos do gene *CYP2C19* *2 e *17) em casos de endometriose.
2. Estimar as razões de chances de interação entre os polimorfismos do gene *CYP2C19* (*2 e *17) e os fatores ambientais no risco de endometriose na série de casos estudada.
3. Explorar a distribuição dos fatores ambientais e clínicos nos diferentes níveis de gravidade de uma série de casos endometriose.

5 METODOLOGIA

O presente estudo é derivado de um projeto maior denominado “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose”, que foi desenvolvido no Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) e na Universidade Estadual da Zona Oeste do Rio de Janeiro (UEZO).

5.1 Delineamento do estudo

Para cumprir com os objetivos específicos propostos neste projeto foi efetuado um estudo observacional exploratório em uma série de casos de endometriose, composta de mulheres diagnosticadas em hospitais localizados no estado do Rio de Janeiro (Hospital Federal dos Servidores do Estado, Hospital Federal da Lagoa e Hospital Moncorvo Filho) e de mulheres associadas a um Grupo de Apoio as Portadoras de Endometriose e Infertilidade (GAPENDI). As voluntárias foram recrutadas no período de Março de 2011 a Outubro de 2015. Visando atingir os objetivos específicos foi realizado um estudo só de casos (case-only study).

5.2 População do estudo

A população do estudo foi composta por todas as mulheres com diagnóstico de endometriose, confirmados cirurgicamente (por laparotomia ou laparoscopia) e laudo histopatológico da biópsia ou que tinham resultados do exame de ressonância magnética confirmatório da presença de aderências endometrióticas com diagnóstico clínico definitivo feito por um ginecologista.

As voluntárias oriundas de instituições hospitalares foram recrutadas no momento da internação para a realização do procedimento cirúrgico ou na consulta do pré ou pós-operatório. As sujeitas de pesquisa, *portadoras de Endometriose, residentes na cidade do Rio de Janeiro*, pertencentes ao *Grupo de Apoio GAPENDI*, foram recrutadas em um encontro realizado no dia 02 de agosto de 2014, na *Escola Nacional de saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) / Fiocruz*. Neste encontro, as participantes, bem como seus acompanhantes (maridos, amigos e familiares) puderam assistir a uma palestra com os responsáveis pela pesquisa Dr. Plínio Tostes Berardo, Dra. Jamila Perini e Dr. Daniel Escorsim Machado, em que foi abordado sobre a pesquisa que vem sendo realizada na UEZO, e que tem como foco auxiliar no diagnóstico e

tratamento da endometriose. Ao final da palestra, as portadoras foram convidadas a participar como voluntária deste estudo.

Após a confirmação diagnóstica foram incluídas as mulheres com idade acima de 18 anos. Todas as mulheres com suspeita ou confirmação de neoplasia maligna de natureza estrogênica foram excluídas do estudo.

As pacientes em que não foi possível efetuar a coleta da amostra ou que a amostra não amplificou na análise de PCR e os casos em que ocorreu algum impedimento na aplicação do questionário foram consideradas como perda.

5.3 Plano amostral

O cálculo do tamanho amostral do presente estudo foi realizado com base no modelo de regressão logística dominante descrito por (CLARKE; MORRIS, 2010). Para este cálculo assumiu-se que o fator genético (G) e a exposição ambiental (E) são independentes entre os casos, de forma que o β_{EG} seja um estimador consistente da interação entre os parâmetros para medir o efeito conjunto de E e G_{dom} de razões de chances multiplicativos (CHENG, 2006). O teste de razão de verossimilhança assume que $\beta_{EG} \equiv 0$, sob a hipótese nula de ausência de interação e tem 1 grau de liberdade. Este teste assume um padrão de herança dominante no locus genético (CHENG, 2006; CLARKE; MORRIS, 2010; GAUDERMAN, 2002).

Assim, o tamanho amostral foi calculado considerando uma frequência do alelo *CYP2C19*2* de 34% (CAYAN et al., 2009) em mulheres com a doença, uma prevalência do fator ambiental de 20%, uma prevalência de doença na população de 10% (BIANCO et al., 2012; SCHRAGER; FALLERONI; EDGOOSE, 2013) e uma OR de interação de 3,4 (CAYAN et al., 2009), um grau de significância de 0,05 (teste bicaudal) e um poder de estudo de 80%, em um modelo de herança dominante do gene ($G_D E$) (CLARKE; MORRIS, 2010; GAUDERMAN, 2002). Dessa forma, assumindo esses parâmetros serão necessárias 141 mulheres com diagnóstico de endometriose na cidade do Rio de Janeiro.

5.4 Coleta de Dados

Foi utilizado o banco de dados do projeto maior intitulado “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose”, realizado no Estado do Rio de Janeiro, no HFSE, Hospital Federal da Lagoa

(HFL), Hospital Moncorvo Filho e no grupo de apoio GAPENDI, com aprovação pelo comitê de ética do HFSE e da Maternidade-Escola da UFRJ ligado ao Hospital Moncorvo Filho.

Neste estudo maior, os entrevistadores fizeram contato com cada paciente explicando sobre o estudo, os procedimentos que seriam feitos (preenchimento do questionário e coleta de amostra biológica), e orientaram cada voluntária a fazer a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO I e II). Após o consentimento da paciente foi dado início a aplicação do questionário, por entrevistadores treinados, visando garantir a uniformidade das informações fornecidas pelas voluntárias.

O instrumento de coleta de dados tinha como finalidade a obtenção de informações sociodemográficas, ambientais, história familiar de endometriose e de câncer, além da história ginecológica. Este instrumento de coleta foi elaborado com base em diferentes estudos epidemiológicos cujos resultados tem se mostrado consistentes ao longo do tempo. A versão final do instrumento de coleta de dados possuía 73 perguntas que foram divididas em 12 itens, sendo a maioria de múltipla escolha para o fácil e rápido preenchimento (ANEXO III).

As informações clínicas das voluntárias provenientes de instituições hospitalares foram coletadas a partir do prontuário físico nos hospitais de recrutamento, já as voluntárias provenientes do Grupo de Apoio GAPENDI, as informações clínicas foram coletadas por meio de exames de diagnóstico apresentados pelas pacientes no momento do recrutamento. Cada questionário foi identificado com o número do prontuário da voluntária no Hospital de captação, nome e data de nascimento.

5.5 Genotipagemdo *CYP2C19*

A extração do DNA genômico de cada participante foi realizada previamente para as análises de alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da endometriose do estudo maior, conforme procedimentos já padronizados no Laboratório de Pesquisa Farmacêutica (*LaPesF*) da UEZO (PERINI et al., 2014).

Os polimorfismos estudados, *CYP2C19*2* e *CYP2C19*17*, foram selecionados com base nas repercussões funcionais significativas e também de acordo com frequência dos polimorfismos na população estudada, segundo a revisão de literatura (FUKUSHIMA-UESAKA et al., 2005; SUAREZ-KURTZ et al., 2012; YIN et al., 2004).

Os polimorfismos *CYP2C19*2* e *CYP2C19*17* foram identificados pela técnica de PCR em tempo real, utilizando ensaios com oligos e sondas específicas (tabela 2) obtidas da empresa Applied Biosystems. Para todos os ensaios, as reações de PCR em tempo real foram realizadas

em um volume final de 8 μ l, com 30 ng de DNA, 1x Taqman Universal Master Mix (AppliedBiosystems), 1x de cada ensaio de oligo e sonda, e H₂O q.s.p.

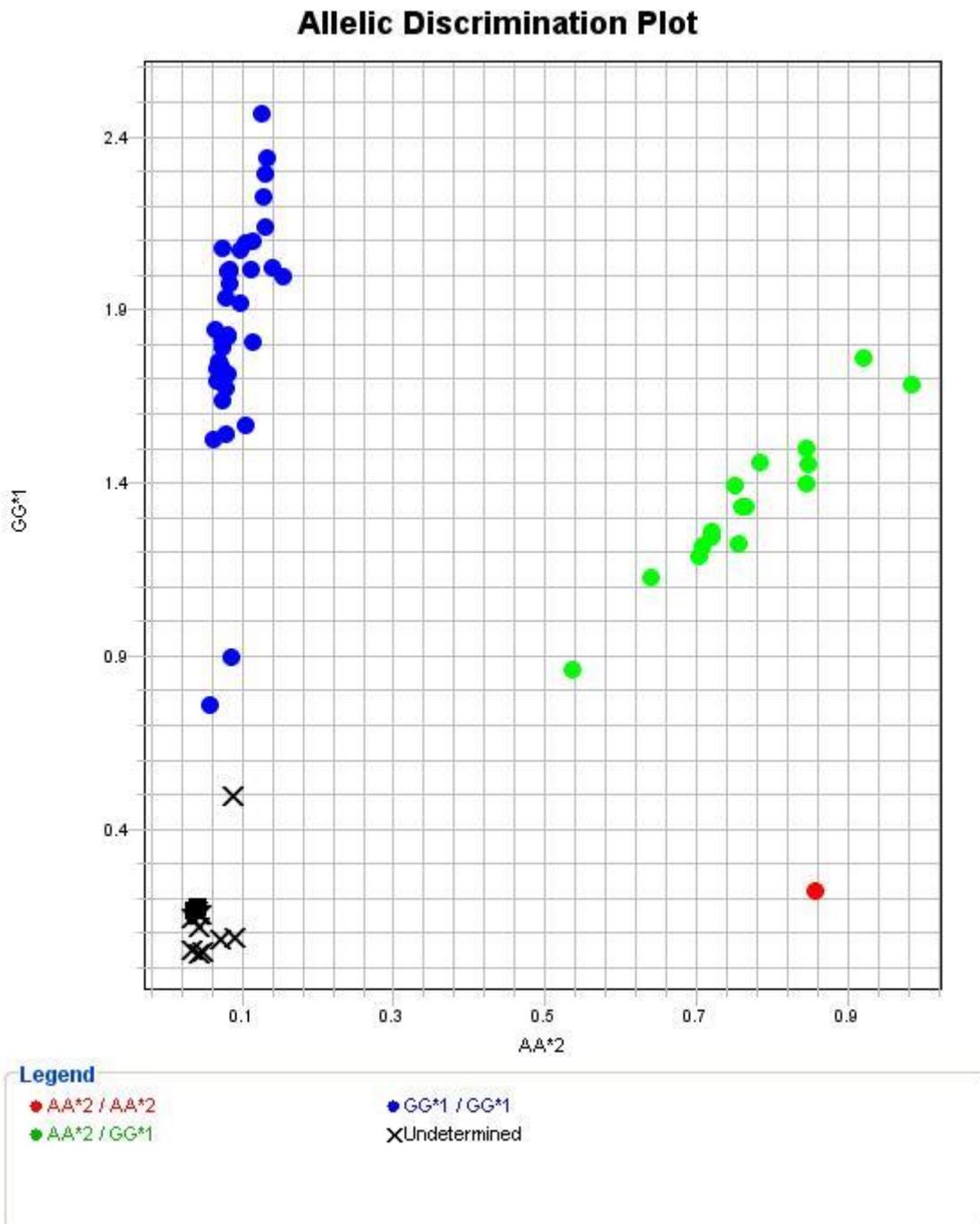
As condições da PCR foram: 95°C por 10 minutos, acompanhados de 40 ciclos de desnaturação a 92°C por 15 segundos e anelamento a 60°C por 1 minuto. A detecção dos alelos foi realizada após 1 minuto a 60°C no aparelho 7500 Real-Time System (AppliedBiosystems), e, em seguida, os genótipos foram determinados diretamente, conforme ilustrado na figura 1. Foram incluídas amostras em duplicado e controles negativos para garantir a precisão de genotipagem.

Figura 1 - Sondas específicas para técnica de PCR em tempo real.

<i>CYP2C19</i>		
Alelos	*2	*17
Substituição	681G>A	-806 C>T
Polimorfismos	rs4244285	rs12248560
EnsaioTaqMan	C_25986767_70	C_469857_10
Sonda	TTCCCACTATCATTGATTATTTCCC[A/ G]GGAACCCATAACAAATTACTTAAAA	AAATTTGTGTCTTCTGTTCTCAAAG[C/T]ATCTCTGATGTAAGAGATAATGCGC

Fonte: A autora.

Figura 2 - Exemplo da determinação dos genótipos *CYP2C19**2 por PCR em tempo real. Em azul (□), estão os indivíduos com genótipo homocigoto variante *CYP2C19**2/*2; em verde (□), os heterocigotos *CYP2C19**1/*2 e, em vermelho (●), os homocigotos selvagens *CYP2C19**2/*2. Em preto (□), é mostrado o controle negativo e o X indicam as amostras que não amplificaram.



Fonte: Laboratório de Pesquisa Farmacêutica – UEZO.

A frequência alélica e genotípica dos genes investigados foi determinada por contagem direta dos alelos.

5.6 Variáveis de Estudo

As informações sócio-demográficas coletadas foram idade, escolaridade, estado civil e cor da pele auto-referida. As variáveis de história ginecológica coletadas foram história menstrual (idade da menarca, padrão menstrual, duração da menstruação, dismenorreia, a volume do sangramento menstrual, duração do ciclo menstrual), características reprodutivas (número de gestações, tipo de parto realizado, gravidez ectópica e aborto, tipo de fertilidade, dor pélvica, dispáurenia, alteração intestinal e urinária cíclica, uso de método contraceptivo), histórico familiar de endometriose e histórico familiar de câncer.

Os domínios do questionário referentes ao consumo de álcool e tabaco, e histórico familiar de câncer, e de frequência de consumo alimentar foram construídos com base nos questionários desenvolvidos e validados pela IARC (IARC, 2010).

As informações clínicas coletadas a partir do prontuário foram: sítio da endometriose, profundidade do implante, método de diagnóstico utilizado e estadiamento Endometriose.

A endometriose foi estadiada em dois graus de acordo com a classificação da American Society for Reproductive Medicine (ASRM) de 1985: Estágio I e II (endometriose mínima e leve) e Estágio III e IV (endometriose moderada e grave). (“Revised American Fertility Society classification of endometriosis”, 1985; WANG et al., 2013).

Também foi considerada para classificação da Endometriose três tipos de doença distintos: peritoneal ou superficial (SUP), ovariana ou endometrioma ovariano (OMA) e de septo-retovaginal ou endometriose infiltrativa profunda (DIE), segundo Nisolle & Donnez, em 1997. No primeiro caso, foram incluídas as pacientes com implantes peritoneais; no segundo os cistos ovarianos típicos da doença; e no terceiro caso a endometriose infiltrativa que acomete a região retrocervical e fórnice vaginal posterior, além dos tratos gastrointestinal e urinário (Nisolle & Donnez 1997). Depois disso essa variável foi categorizada novamente considerando a gravidade da lesão endometriótica, da seguinte forma: pacientes com endometriose infiltrativa profunda (DIE) e pacientes que não apresentaram endometriose infiltrativa profunda (NotDIE), essa categoria foi composta por pacientes que haviam sido inicialmente definidas como SUP e OMA, formas menos graves da doença (PERINI et al., 2014).

Devido aos impactos funcionais e de relevância clínica foram avaliados neste estudo os polimorfismos *CYP2C19* mais frequentes na população brasileira, assim, as pacientes foram divididas da seguinte forma:

As mulheres que não apresentaram nenhum dos SNPs estudados (*CYP2C19**2 ou *17) foram consideradas com genótipo *CYP2C19**1/*1.

Foram feitas algumas recategorizações:

1. Homozigotas para o alelo selvagem (*CYP2C19**1/*1), pelo menos um alelo com perda de função (*CYP2C19**1/*2 e *2/*2) e, pelo menos, um alelo com aumento de função (*CYP2C19**1/*17 e *17/*17), sendo o fenótipo com função ainda indefinida (*CYP2C19**2/*17) considerado como *Missing*.
2. Pelo menos um alelo com perda de função (*CYP2C19**1/*2 e *2/*2) e não ter nenhum alelo de perda de função (*CYP2C19**1/*1, *1/*17 e *17/*17), sendo o fenótipo com função ainda indefinida (*CYP2C19**2/*17) considerado como *Missing*.
3. Pelo menos um alelo com aumento de função (*CYP2C19**1/*17 e *17/*17), e não ter nenhum alelo de aumento de função (*CYP2C19**1/*1, *CYP2C19**1/*2 e *2/*2), sendo o fenótipo com função ainda indefinida (*CYP2C19**2/*17) considerado como *Missing*.

As definições e classificações das variáveis de exposição, de desfecho, dos fatores etiológicos e associados estão descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Definições e classificações das variáveis de exposição, de desfecho, etiológicas e associadas

Variável	Definição	Contínua	Categórica	Referência
<i>Variável desfecho (pré-diagnóstico)</i>				
Endometriose	Essa variável foi categorizada considerando a gravidade da lesão endometriótica, em três tipos de doença distintos: peritoneal ou superficial (SUP), ovariana ou endometrioma ovariano (OMA) e de septo-retovaginal ou endometriose infiltrativa profunda (DIE).	-	- SUP - OMA - DIE	(NISOLLE; DONNEZ, 1997; PERINI et al., 2014)
<i>Variáveis de exposição</i>				
<i>CYP2C19*2</i>	Difere do tipo selvagem <i>CYP2C19*1</i> devido a substituição de guanina por adenina (19154G>A), o que insere um sítio de <i>splicing</i> alternativo.	-	- <i>CYP2C19*1/1</i> - <i>CYP2C19*1/2</i> - <i>CYP2C19*2/2</i>	(CAYAN et al., 2009)
<i>CYP2C19*17</i>	Caracterizado pela substituição de uma citosina por uma timina nas posições -806 e -3402, o que acarreta no aumento da transcrição do gene <i>CYP2C19</i> de 2-4 vezes.	-	- <i>CYP2C19*1/1</i> - <i>CYP2C19*1/17</i> - <i>CYP2C19*17/17</i>	(JUSTENHOVEN et al., 2009)
<i>Fatores</i>				
Menarca	As participantes do estudo foram questionadas a respeito da Idade da menarca	Anos	-	
<i>Fatores associados</i>				
Cor da pele	Participantes deste estudo foram classificadas em três grupos, de acordo com a cor da pele auto-	-	- Brancas - Pretas - Pardas	
Tempo de uso do Contracetivo oral	Somatório do tempo decorrido entre a data do início do uso de CO e data de término de uso. Foi considerado o número de trocas de CO realizadas pela paciente e o tempo total de uso.	Meses	- Nunca usou - N° de trocas	
IMC	Este cálculo é uma forma simples e de grande importância para detectar se a pessoa apresenta um grau de desnutrição, se está no padrão de normalidade, sobrepeso, obesidade ou obesidade mórbida com relação ao seu peso e estatura.	Kg/m ²	- Baixo peso (IMC <18,5) - Peso normal (18,5 ≤ IMC ≤ 24,9) - Sobrepeso (25 ≤ IMC ≤ 29,9) - Obesidade (30 ≤ IMC < 40)	(OMS, 1986)
Idade Diagnóstico	Idade com que a paciente foi diagnosticada com Endometriose	Anos	-	
Idade da Primeira procura pelo mé	Idade da primeira ida ao médico, antes do diagnóstico ou tratamento.	Anos	-	
Características do Tabagismo	Somatório do tempo decorrido entre a data do início do tabagismo e data de término.	- Idade de início - N° de cigarros fumados por dia (média) - Duração do tabagismo (anos)	- Não fumante - Ex-fumante - Fumante atual	

Tabagismo passivo	Inalação da fumaça de derivados do tabaco por indivíduos não-fumantes, que convivem com fumantes em ambientes fechados.	- Idade de início da exposição - N° de anos de exposição	-	
Consumo de bebida alcoólica	Foram questionadas quanto a ingestão de bebidas com álcool pelo menos 1 vez por mês no presente ou no passado. Em caso afirmativo, foram também questionadas quanto a idade de início, e quantos anos duraram o consumo da bebida.	-	- Nunca - Só no passado - Sim, ainda bebe	
Frequência do consumo de bebida alcoólica	Número (média) de vezes que consome por semana	-	- Semanalmente - Quinzenalmente - Em eventos e festas	
Padrão de consumo alimentar	Avaliada utilizando uma lista com mais de 30 itens de alimentos individuais, coletadas em unidades de porções diárias/semana e no final de semana. As participantes serão questionadas quanto à frequência, em média, que consumiram cada tipo de alimento ou bebida por dia durante o ano anterior.	-	- Nunca - N° de vezes no mês - N° de vezes na semana - N° de vezes ao dia	IARC, 1993

Fonte: A autora.

5.7 Plano de Análise de Dados

Foi efetuada uma avaliação qualitativa da coleta das informações através de uma revisão criteriosa de 10% dos questionários coletados selecionados aleatoriamente.

As variáveis contidas no questionário de padrão de consumo alimentar foram submetidas à análise fatorial com o objetivo de identificar o conjunto de fatores que resumisse as informações de padrão de consumo alimentar.

A frequência alélica e genotípica do gene *CYP2C19* foi determinada por contagem direta dos alelos, e em seguida foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE).

A abordagem case-only é aquela onde a população amostral, composta por pessoas com a doença (casos), é classificada para a “presença” e “ausência” para um fator genético e um fator ambiental (HODGSON et al., 2012; VANDERWEELE; HERNANDEZ-DIAZ; HERNAN, 2010). Em seguida é feita a distribuição na tabela 2x2 visando observar a existência de uma possível interação multiplicativa entre o fator genético e o fator ambiental na causa da doença (GATTO et al., 2004). Esta análise foi feita de forma estratificada para um ou mais fatores de confundimento.

5.8 Análise estatística

Foi efetuada uma análise descritiva das variáveis sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas da população do estudo, em que as diferenças entre as médias das variáveis contínuas foram avaliadas usando o teste *t-student*, enquanto as diferenças entre as proporções das variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado (X^2). Foi considerado um grau de significância de 5%.

Análise Fatorial: padrão de consumo alimentar

Foram analisados os itens do questionário de frequência alimentar aplicando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. Como nenhuma das variáveis de consumo apresentavam distribuição normal, foi realizado o agrupamento dos alimentos consumidos pela amostra do estudo, segundo os grupos do Guia Alimentar da população Brasileira (BRASIL, 2005) em: laticínios (leite, iogurte e queijo), carboidrato (pão, Arroz e massas), Grãos e derivados (feijão, ervilha, lentilha + grão de bico + cereal de milho + derivados de soja), Carne vermelha (Boi, porco e outras carnes), Carne Branca (frango, galinha caipira e peixe), Embutidos (presunto, salsicha, salame, mortadela), Verduras (Folhas e crucíferas), Legumes (mandioca, batata, cenoura e outros legumes), frutas (Suco de fruta fresca, maçã/pera, banana, frutas cítricas e outras frutas), sobremesas (bolos, doces e cafés), Manteiga, Ovo, Alho.

Em seguida foi efetuada a análise fatorial com as variáveis agrupadas e verificou-se que a multicolinearidade não era muito alta, já que a *Determinant* = 0,083 (ou seja, > 0,00001). A matriz de correlação entre as variáveis foi examinada, visando avaliar as forças das correlações observadas. As variáveis que apresentavam coeficientes de correlação de Pearson menores que 0,3 foram excluídas da análise, por apresentarem correlação fraca com as demais. Não foi observada nenhuma variável altamente correlacionada com a outra ($R > 0,8$). Após as exclusões, computou-se nova matriz de correlação apenas com as variáveis que permaneceram no estudo. Através do teste estatístico de esfericidade de Bartlett, foi observado que o tamanho amostral foi adequado (teste de KMO=0,586) e que os dados do presente estudo não é uma matriz de identidade (teste de Bartlett *p-valor* = 0,000), ou seja existem algumas relações entre as variáveis. A *Anti-imagecorrelationmatrix* mostrou que na diagonal principal todas as variáveis apresentaram um $R \geq 0,5$ (exceto Laticínios, Manteiga e Embutidos).

Os fatores que melhor representariam o grupo de alimentos do questionário foram identificados através da análise de Componentes Principais. O percentual da variância total

explicada por cada fator foi examinado, visando determinar o número de fatores adequado para representar os dados. As comunalidades mostrou que 57,3% da variância associada com a primeira questão é comum, sendo retidos aqueles aos quais correspondiam autovalores maiores que a unidade. Procedeu-se então à plotagem da variância total associada a cada fator (*screeplot*), com o objetivo de inspecionar visualmente a adequação dos fatores selecionados. O *Scree-Plot* sugeriu que se pode extrair de 3 a 4 fatores, antes de atingir o platô. Foram selecionados três fatores que melhor representariam o padrão de consumo alimentar da amostra de pacientes deste estudo, que são: **Fator-1 (Saudável)**, cujas variáveis com alta carga neste fator foram *grãos, legumes, verduras, frutas e ovos*; **Fator-2 (Cholesterol)**, cujas variáveis com alta carga neste fator foram *Carboidratos, carne vermelha e manteiga*; **Fator-3 (Supérfluo)**, cujas variáveis com alta carga neste fator incluem *Sobremesa, café e Embutidos*.

As correlações entre os fatores e as variáveis do modelo foram estimadas para fins de comparação com os valores observados, sendo efetuado o cálculo dos respectivos resíduos. Como critério para considerar que o modelo selecionado se ajustava adequadamente aos dados, foi utilizado como critério o número de resíduos com valor absoluto maior que 0,05 e menor que 0,5.

Para melhor explorar as relações entre os indicadores analisados, foram realizados procedimentos de rotação, utilizando o método de rotação ortogonal *Varimax*. Para cada um dos fatores retidos na análise, foi atribuído um escore correspondente aos indivíduos da amostra. Todos os resultados da análise fatorial estão apresentados no **ANEXO VII**.

Estimativas das razões de chances

Foi realizada a análise univariada para determinar a associação entre as variáveis independentes e as variáveis dependentes. Para as variáveis contínuas e categóricas com 3 categorias a análise univariada foi realizada através da logística binária e para as variáveis categóricas o crosstable. Para avaliar a associação foi utilizada a OddsRatio, sendo levado em consideração o nível de significância estatística. Foi realizada a análise bivariada por meio da regressão binária logística. As variáveis independentes foram testadas uma a uma a partir da mais fortemente significativa, observada na univariada. O ponto de corte para entrada no modelo bivariado foi uma significância $\leq 0,20$. Foram incluídas no modelo multivariado as variáveis que apresentaram significância estatística ($p\text{-valor} \leq 0,05$) na análise bivariada. As variáveis foram inseridas uma por vez na modelagem estatística multivariada.

Para análise de interação, as mulheres diagnosticadas com endometriose foram classificadas para a “presença” e “ausência” de um fator genético e um fator ambiental. Foi

feita a distribuição na tabela 2x2 visando observar a existência de uma possível interação multiplicativa entre o fator genético e o fator ambiental na causa da doença. Em seguida, para avaliar a interação entre a combinação de polimorfismos no gene *CYP2C19* e fatores ambientais foi estimada a OR de interação e seus respectivos IC:95%, entre os polimorfismos *CYP2C19**2 e *17 e as variáveis ambientais usando uma abordagem *case-only-study*.

Em seguida, procedeu-se a regressão logística para estimar as razões de chances de interações, e seus respectivos intervalos de confiança 95%, entre os escores dos padrões de consumo alimentar e os polimorfismos do *CYP2C19* no risco de endometriose. Os escores dos padrões de consumo alimentar foram analisados tanto na forma contínua quanto categorizada. Foi tomado como ponto de corte dos escores de cada um dos fatores analisados o percentil 33,3 e percentil 66,7, permitindo a categorização dos escores dos padrões de consumo alimentar em *consumobaixo*, *intermediário* e *alto*, representado por cada fator.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS, versão 20.

5.9 Aspectos Éticos

O estudo maior cumpre as recomendações da Resolução 196/96, revista na Resolução CNS/MS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, sobre as pesquisas envolvendo seres humanos. Assim, todas as mulheres convidadas a participar do presente estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e foram orientadas a lê-lo cuidadosamente e a tirar qualquer dúvida relacionada ao projeto, antes de serem submetidas ao protocolo do estudo. As participantes que concordaram em assinar o TCLE levaram uma cópia original deste documento assinada pelo pesquisador principal. O projeto original foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital dos Servidores do Estado (ANEXO II) e recebeu a autorização da direção do Hospital Federal da Lagoa (ANEXO III) para sua realização.

O presente projeto conta com uma autorização formal para a utilização do banco de dados do projeto maior, fornecida pelos investigadores principais do estudo (Anexo IV). O projeto atual foi submetido e aprovado pelo CEP da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) (ANEXO V), em 16 de janeiro de 2015 (Número do Parecer:934.147).

5.10 Financiamento do projeto

Os custos referentes à coleta de sangue, o transporte das amostras bem como das genotipagens de polimorfismos nos genes de interesse foram financiados pela Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), nº processo E-26 110.175/2010, sob a coordenação da pesquisadora Jamila Perini.

6 RESULTADOS

Foram recrutadas para o estudo 157 mulheres com diagnóstico de endometriose, sendo que duas destas mulheres foram excluídas do estudo por apresentarem câncer associado ao estrogênio. Das 155 pacientes que permaneceram no estudo, 54 (34,8%) foram recrutadas no Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), 31 (20,0%) no Hospital Federal da Lagoa (HFL), 20 (12,9%) no Hospital Moncorvo Filho (HMF) e 50 (32,3%) no Grupo de Apoio GAPENDI (Tabela 1). Foram consideradas perdas do estudo 13 participantes em função da ausência de material biológico (N = 4), impedimento da aplicação do questionário (N = 5) e falha na identificação do genótipo do *CYP2C19* (N = 4).

A tabela 1 descreve a distribuição das características epidemiológicas, sociodemográficas e de recrutamento da população do estudo. A média da idade no momento do recrutamento foi de 36 anos, 45,3% das mulheres apresentaram grau de escolaridade elevado, com nível superior ou pós-graduação, 40,3% estudaram até o ensino médio; 73,2% tinham companheiro e 65% autodeclararam ter a cor da pele não branca (pardas ou negras).

Embora as médias de peso ($69,6\text{Kg} \pm 13,2$) e altura ($1,63 \pm 0,07$) não tenham sido elevadas, a maioria das mulheres deste estudo apresentavam sobrepeso e obesidade (56,3%).

Tabela 1 - Distribuição das características epidemiológicas, sociodemográficas e de recrutamento de mulheres com diagnóstico de endometriose no estado do Rio de Janeiro.

Característica	Média (DP)	N (%)	MIN – MÁX
Local de recrutamento			
HFSE		54 (34,8)	
HFL		31 (20,0)	
HMF		20 (12,9)	
GAPENDI		50 (32,3)	
Idade na entrevista (anos)	36,01 (7.06)		19 – 54
Estado Nascimento			
Rio de Janeiro		125 (83,9)	
Outros Estados		24 (16,1)	
Endereço atual Município			
Rio de Janeiro		116 (77,9)	
Outras cidades do estado RJ		33 (22,1)	
Estado Civil			
União Estável		101 (73,2)	
Sem companheiro		37 (26,8)	

Nível de Instrução			
	Fundamental	20 (14,4)	
	Médio	56 (40,3)	
	Superior e/ou Pós-Graduação	63 (45,3)	
Cor de Pele Autoreferida			
	Branca	50 (35,0)	
	Preta	28 (19,6)	
	Parda	65 (45,5)	
Cor da Pele Autoreferida			
	Branca	50 (35,0)	
	Não Branca	93 (65,0)	
IMC		26,35 (4.6)	16.6 – 42.5
	Baixo (IMC<18,5)	5 (3,4)	
	Normal (18,5<=IMC<=24,9)	60 (40,3)	
	Sobrepeso (25<=IMC<=29,9)	51 (34,2)	
	Obesidade (IMC>=30)	33 (22,1)	
Peso (kg)		69,60 (13.16)	44 – 120
Altura (m)		1,63 (0.07)	1.45 – 1.80

Legendas: N: Número de voluntárias; DP: Desvio Padrão; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo

Fonte: A autora.

Em relação às características de história ginecológica e gestacional deste grupo de casos de endometriose (Tabela 2) foi observado que a média de idade da primeira menstruação das voluntárias foi de $12,46 \pm 1,7$ anos. Em relação ao ciclo menstrual 50,7% das pacientes relataram ter ciclos menstruais regulares e a média de dias do intervalo entre as menstruações foi de $27,88 \pm 10,31$ dias. Quando questionadas quanto à intensidade do fluxo 59,3% pacientes relataram fluxo menstrual aumentado, ao passo que apenas 8,3% apresentaram fluxo menstrual diminuído. A média de dias de fluxo menstrual foi de $6,93 \pm 4,76$ dias.

Foi observado que em relação à fertilidade 17,1% não possuía filhos e nunca tinha tentado engravidar (não tinham vida sexual ativa ou usavam método contraceptivo). A infertilidade primária e secundária foi constatada em 36,2% e 9,2% das voluntárias, respectivamente. No geral, quando considerada apenas as pacientes que tentaram engravidar foi visto que mais da metade das pacientes apresentou algum grau de infertilidade (54,8%). Foi verificado ainda que 14,6% das voluntárias conseguiram engravidar, mas não conseguiram levar a gestação adiante, resultando em abortamentos espontâneos.

Tabela 2 - Distribuição das características de história ginecológica e gestacional de mulheres com diagnóstico de endometriose no estado do Rio de Janeiro.

Característica	Média (DP)	N (%)	MIN - MÁX
Menarca (anos)	12,46 (1.71)		7 – 16
<= 12		72 (49,0)	
> 12		75 (51,0)	
Fluxo menstrual (dias)	6,93 (4.76)		2 – 30
Normal		47 (32,4)	
Diminuído		12 (8,3)	
Aumentado		86 (59,3)	
Intervalo entre as menstruações (dias)	27,88 (10.31)		5 – 90
Ciclo Menstrual			
Regular		77 (50,7)	
Irregular		75 (49,3)	
Menopausa			
Não		137 (95,1)	
Sim		7 (4,9)	
Idade que entrou na menopausa (anos)	37,71 (5.94)		32 – 47
Idade de início Contraceptivo Oral (anos)	22,97 (8.07)		11 – 47
Total de Contraceptivos usados	1,98 (1.2)		1 – 6
Tempo total de uso de Contraceptivos (meses)	80,73 (68.47)		1 – 264
Idade de início Contraceptivo Injetável (anos)	28,36 (5.83)		17 – 39
Fertilidade			
Não Fértil		69 (54,8)	
Fértil		57 (45,2)	
Grau de Fertilidade			
Infertilidade Primária		55 (36,2)	
Infertilidade Secundária		14 (9,2)	
Fértil		57 (37,5)	
Sem Tentativa		26 (17,1)	
Idade da Primeira Gestação (anos)	22,04 (5.59)		13 – 37
Paridade (Nº Filhos)	0,75 (0.98)		0 – 5
Fez aborto		30 (19,9)	
Tipo de Aborto			
Aborto Espontâneo	0,19 (0.48)	22 (14,6)	0 – 2
Aborto Induzido	0,07 (0.27)	8 (5,3)	0 – 2
Idade do Primeiro aborto espontâneo (anos)	26,19 (6.98)		15 – 37
Amamentou		67 (97,1)	
Tempo de Amamentação (meses)	19,87 (22.70)		1 – 108

Legendas: N: Número de voluntárias; DP: Desvio Padrão; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo

Fonte: A autora.

Em relação às características clínicas todas as pacientes foram diagnosticadas com endometriose após realização de procedimento cirúrgico, com comprovação histopatológica da doença ou por meio de exame de ressonância magnética da pelve (Tabela 3).A média de idade

no momento do diagnóstico da endometriose foi de $31,23 \pm 7,40$ anos. Contudo, com o objetivo de avaliar o tempo até o diagnóstico da doença, as voluntárias foram questionadas também quanto à idade no momento da primeira procura pelo médico devido aos sintomas relacionados à endometriose. Assim, a média de tempo entre o início dos sintomas e a confirmação do diagnóstico da doença foi de $7,01 \pm 6,99$ anos.

Considerando o estadiamento da doença, 136 pacientes (87,7%), haviam sido classificadas segundo a ASRM, sendo que cerca de 66% apresentavam estágio III ou IV. A distribuição das pacientes de acordo com a pior lesão de endometriose mostrou que 64% apresentaram endometriose infiltrativa profunda (DIE). Das 50 pacientes que foram diagnosticadas com a forma menos grave da doença, 10,8% apresentaram implantes peritoneais (SUP) e 25,2% apresentaram cistos ovarianos típicos da doença (OMA). Os locais mais frequentemente acometidos com focos de endometriose foram os ovários (60,4%), a região retrocervical (23%), os ligamentos uterossacos (30,2%) e o intestino (22,3%), conforme listado na Tabela 3.

Em relação aos sintomas relacionados com a endometriose encontramos como queixas de maior prevalência: dismenorrea (94,7%), dor pélvica (73,5%) e dispareunia (62,3%). Nos casos mais avançados pode-se observar alteração intestinal cíclica (49,3%) e alteração urinária cíclica (28,2%). Em média, as voluntárias do estudo apresentaram $3,41 \pm 1,24$ dos sintomas descritos anteriormente.

Tabela 3 - Distribuição das características clínicas de mulheres com diagnóstico de endometriose no estado do Rio de Janeiro.

Característica	Média (DP)	N (%)	MÍN - MÁX
Tipo de Diagnóstico			
Laparoscopia		106 (68,4)	
Laparotomia		20 (12,9)	
Ressonância Magnética		29 (18,7)	
Idade do Diagnóstico (anos)	31,23 (7.40)		15 – 49
Idade da primeira procura pelo médico (anos)	25,91 (8.81)		9 – 47
Demora do diagnóstico (tempo entre a procura do médico e o diagnóstico efetivo) (anos)	7,01 (7.00)		1 – 35
Tratamento medicamentoso anterior à Endometriose		57 (37,5)	
Tipo Tratamento anterior Endometriose			
Anticoncepcional		52 (91,2)	
Medicamento		5 (8,8)	

Cirurgias no abdômen sem ser para endometriose	62 (43,1)	
Número de cirurgias no abdômen		
0	82 (56,9)	
1	45 (31,3)	
>=2	17 (11,8)	
Classificação da doença		
SUP	15 (10,8)	
OMA	35 (25,2)	
DIE	89 (64,0)	
Classificação da doença		
Não DIE	50 (36,0)	
DIE	89 (64,0)	
Estadiamento		
1 e 2	46 (33,8)	
3 e 4	90 (66,2)	
Local dos focos de Endometriose		
Ovários	84 (60,4)	
Trompa	22 (15,8)	
Invasão de Foco para outros órgãos além de ovário e trompa	101 (72,7)	
Peritônio	17 (12,2)	
Bexiga	25 (18,0)	
Ureter	7 (5,0)	
Retosigmoide/Retrocervical	32 (23,0)	
Intestino	31 (22,3)	
Septo Reto-vaginal	11 (7,9)	
Útero Sacro	42 (30,2)	
Apêndice	6 (4,3)	
Íleo	5 (3,6)	
Outros	19 (13,7)	
Quantidade de sintomas (dor) apresentados	3,41 (1.24)	0 – 5
Sintomatologia		
Dismenorreia	143 (94,7)	
Dor pélvica	111 (73,5)	
Dispareunia	94 (62,3)	
Alteração Intestinal	70 (49,3)	
Alteração Urinária	40 (28,2)	

N: Número de voluntárias; DP: Desvio Padrão; Mín: Valor mínimo; Máx: Valor máximo

Fonte: A autora.

As distribuições das variações estudadas no gene *CYP2C19* estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg e foram apresentadas na tabela 4. Das 155 participantes foram obtidos resultados do genótipo para 146 mulheres (94,2%), dessas 26,7% eram portadoras de, pelo menos, um alelo de perda de função (*CYP2C19**2), sendo classificados com perfil de

metabolizadores lentos (*CYP2C19**2/*2) ou metabolizadores intermediários (*CYP2C19**1/*2), 21,2% das pacientes apresentaram genótipos *CYP2C19**1/*17 e *17/*17 com perfil de metabolizadores ultrarrápidos e 4,8% das voluntárias apresentaram genótipo final com função ainda indefinida (*CYP2C19**2/*17). As mulheres (47,3%) que não apresentaram nenhum dos polimorfismos estudados (*CYP2C19**2 ou *17) foram consideradas com genótipo *CYP2C19**1/*1. Com base na distribuição dos alelos, foi encontrada uma frequência de 18,2% do alelo *CYP2C19**2, 14% do alelo *CYP2C19**17 e de 67,8% do alelo *CYP2C19**1.

Tabela 4 - Distribuição da frequência dos alelos e genótipos da *CYP2C19*^a em mulheres portadoras de endometriose, Rio de Janeiro, RJ.

Variável	N ^b (%)
<i>CYP2C19</i>	
*1/*1	69 (47,3)
*1/*2	32 (21,9)
*1/*17	28 (19,2)
*2/*2	7 (4,8)
*17/*17	3 (2,1)
*2/*17	7 (4,8)
<i>CYP2C19</i> - 1^a Categorização	
<i>CYP2C19</i> *1/*1	69 (47,3)
<i>CYP2C19</i> *1/*2 e *2/*2	39 (26,7)
<i>CYP2C19</i> *1/*17 e *17/*17	31 (21,2)
<i>CYP2C19</i> *2/*17	7 (4,8)
<i>CYP2C19</i> - 2^a Categorização	
<i>CYP2C19</i> *1/*1, *1/*17 e *17/*17	100 (71,9)
<i>CYP2C19</i> *1/*2 e *2/*2	39 (28,1)
<i>CYP2C19</i> *2/*17	7 (4,8)
<i>CYP2C19</i> - 3^a Categorização	
<i>CYP2C19</i> *1/*1, *1/*2 e *2/*2	108 (77,7)
<i>CYP2C19</i> *1/*17 e *17/*17	31 (22,3)
<i>CYP2C19</i> *2/*17	7 (4,8)
Alelos	
*1	198 (67,8)
*2	53 (18,2)
*17	41 (14,0)

^a As mulheres que não apresentaram nenhum dos SNPs estudados (*CYP2C19**2 ou *17) foram consideradas com genótipo *CYP2C19**1/*1. ^b N é o número de amostras examinadas para cada SNP. A diferença na dimensão das amostras é devido aos dados disponíveis na amplificação por PCR para cada SNP.

Fonte: A autora.

Nas tabelas 5 e 6 são apresentadas as frequências dos polimorfismos da *CYP2C19* de acordo com as características epidemiológicas, sociodemográficas, hábitos de vida, história ginecológica, gestacional e clínica das mulheres com endometriose. A tabela 5 apresenta a distribuição das características epidemiológicas, clínicas e ambientais, segundo a presença de pelo menos um alelo *2 (*CYP2C19**1/*2 + *2/*2), e de pelo menos, um alelo *17 (*CYP2C19**1/*17 + *17/*17), comparados a não ter nenhum dos SNPs estudados (*CYP2C19**1/*1). De acordo com esta tabela, houve diferença estatisticamente significativa nas distribuições das proporções das variáveis dismenorrea ($p=0,037$) e prática de atividade física ($p=0,022$), enquanto as diferenças das proporções das variáveis em relação ao consumo de álcool (pelo menos 1 vez por mês), tipo de consumo de álcool e idade de início à exposição ao fumo passivo apresentaram significância *borderline*.

Tabela 5 - Distribuição genotípica dos SNPs da *CYP2C19* em pacientes com endometriose, de acordo com as características epidemiológicas, sociodemográficas, hábitos de vida, história ginecológica, gestacional e clínica.

Variável		Total	<i>CYP2C19</i>			P-Valor
			*1/*1 ^a	*2 ^b	*17 ^c	
Cor da Pele	Branca	44 (34,4)	23 (35,4)	12 (33,3)	9 (33,3)	0,971
	Não Branca	84 (65,6)	42 (64,6)	24 (66,7)	18 (66,7)	
Cirurgia anterior Endometriose	Não	59 (43,7)	33 (48,5)	18 (46,2)	8 (28,6)	0,188
	Sim	76 (56,3)	35 (51,5)	21 (53,8)	20 (71,4)	
Grau de Fertilidade	Não Fértil	63 (55,8)	31 (51,7)	21 (70,0)	11 (47,8)	0,177
	Fértil	50 (44,2)	29 (48,3)	9 (30,0)	12 (52,2)	
Reposição Hormonal	Não	123 (93,2)	63 (94,0)	36 (97,3)	24 (85,7)	0,172
	Sim	9 (6,8)	4 (6,0)	1 (2,7)	4 (14,3)	
Endometriose na Família	Não	94 (72,9)	51 (77,3)	26 (72,2)	17 (63,0)	0,369
	Sim	35 (27,1)	15 (22,7)	10 (27,8)	10 (37,0)	
IMC	Baixo/Normal	59 (44,4)	29 (42,6)	18 (48,6)	12 (42,9)	0,826
	Sobrepeso/Obesidade	74 (55,6)	39 (57,4)	19 (51,4)	16 (57,1)	
Menarca	≤ 12	61 (46,2)	26 (38,2)	22 (61,1)	13 (46,4)	0,084
	> 12	71 (53,8)	42 (61,8)	14 (38,9)	15 (53,6)	
Número de parentes com Câncer	Nenhum	62 (48,1)	26 (39,4)	21 (60,0)	15 (53,6)	0,115
	Pelo menos um	67 (51,9)	40 (60,6)	14 (40,0)	13 (46,4)	
EVA ^d Dismenorrea	Leve/Moderada	25 (18,4)	11 (15,9)	12 (30,8)	2 (7,1)	0,037

	Intensa	111 (81,6)	58 (84,1)	27 (69,2)	26 (92,9)	
EVA Dor Pélvica	Leve/Moderada	74 (54,4)	36 (52,2)	22 (56,4)	16 (57,1)	0,867
	Intensa	62 (45,6)	33 (47,8)	17 (43,6)	12 (42,9)	
EVA Dispareunia	Leve/Moderada	85 (62,5)	45 (65,2)	22 (56,4)	18 (64,3)	0,646
	Intensa	51 (37,5)	24 (34,8)	17 (43,6)	10 (35,7)	
EVA Alteração Intestinal	Leve/Moderada	88 (67,7)	49 (73,1)	21 (58,3)	18 (66,7)	0,307
	Intensa	42 (32,3)	18 (26,9)	15 (41,7)	9 (33,3)	
EVA Alteração Urinária	Leve/Moderada	110 (84,6)	57 (85,1)	30 (83,3)	23 (85,2)	0,969
	Intensa	20 (15,4)	10 (14,9)	6 (16,7)	4 (14,8)	
Tabagismo	Não	110 (81,5)	54 (79,4)	35 (89,7)	21 (75,0)	0,254
	Sim	25 (18,5)	14 (20,6)	4 (10,3)	7 (25,0)	
Fumo Passivo	0 (Zero) anos	47 (59,5)	21 (48,8)	15 (68,2)	11 (78,6)	0,089
	> 0 anos	32 (40,5)	22 (51,2)	7 (31,8)	3 (21,4)	
Bebida Alcoólica	Não	42 (32,1)	26 (39,4)	7 (18,9)	9 (32,1)	0,067
	Passado	23 (17,6)	10 (15,2)	5 (13,5)	8 (28,6)	
	Ainda bebe	66 (50,4)	30 (45,5)	25 (67,6)	11 (39,3)	
Bebida Alcoólica	Não	42 (32,1)	26 (39,4)	7 (18,9)	9 (32,1)	0,102
	Sim	89 (67,9)	40 (60,6)	30 (81,1)	19 (67,9)	
Tipo de Consumo Alcoólico	Não bebe	42 (32,1)	26 (39,4)	7 (18,9)	9 (32,1)	0,076
	Bebedor Leve	52 (39,7)	19 (28,8)	21 (56,8)	12 (42,9)	
	Bebedor Moderado/Pesado	37 (28,2)	21 (31,8)	9 (24,3)	7 (25,0)	
Idade Do Início do consumo de bebida alcoólica	< 18 Anos	27 (30,3)	15 (37,5)	5 (16,7)	7 (36,8)	0,135
	>= 18 Anos	62 (69,7)	25 (62,5)	25 (83,3)	12 (63,2)	
Exercício Físico	Não	44 (33,6)	16 (24,2)	13 (35,1)	15 (53,6)	0,022
	Sim	87 (66,4)	50 (75,8)	24 (64,9)	13 (46,4)	

^a As mulheres que não apresentaram nenhum dos SNPs estudados (*CYP2C19**2 ou *17) foram consideradas com genótipo *CYP2C19**1/*1. ^b Mulheres que apresentaram pelo menos um alelo *2 (*CYP2C19**1/*2 e *2/*2); ^c Mulheres que apresentaram pelo menos um alelo *17 (*CYP2C19**1/*17 e *17/*17). ^dEVA escala visual analógica para dor, Leve (0 – 2); Moderada (3 – 7); Intensa (8 – 10).

Fonte: A autora.

Já a tabela 6 apresenta a distribuição das frequências das variáveis epidemiológicas, ambientais e clínicas, segundo o fenótipo de metabolização dos polimorfismos da *CYP2C19*. Primeiro foi analisado mulheres que tinham genótipos com perfil de metabolizadores lentos (*CYP2C19**2/*2) ou metabolizadores intermediários (*CYP2C19**1/*2), comparados a mulheres que não tinham nenhum alelo que reduzia a função (*CYP2C19**1/*1, *1/*17 e *17/*17). Depois foram analisadas as mulheres que possuíam pelo menos um alelo de ganho de função (*CYP2C19**1/*17 e *17/*17), comparados a mulheres que não tinham nenhum alelo de ganho

de função (*CYP2C19**1/*1, *1/*2 e *2/*2). Foi observado diferença estatisticamente significativa entre as distribuições das variáveis: (i) consumir bebida alcoólica pelo menos uma vez por mês, e (ii) o sintoma dismenorreia, comparando metabolizadores lentos ou intermediários (*CYP2C19**2/*2 e *CYP2C19**1/*2) com àquelas sem nenhum alelo de perda de função. Entretanto, quando comparados entre as mulheres com, pelo menos, um alelo de ganho de função (*CYP2C19**1/*17 e *17/*17), comparadas àquelas sem nenhum alelo de ganho de função, a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa foi na distribuição da prática de atividade física.

Tabela 6 - Distribuição genotípica dos SNPs da *CYP2C19*^a em pacientes com endometriose, de acordo com as características epidemiológicas, sociodemográficas, hábitos de vida, história ginecológica, gestacional e clínica.

Variável	<i>CYP2C19</i> *			<i>CYP2C19</i> *			
	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	*1/*2 e *2/*2	P-valor	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	*1/*17 e *17/*17	P-valor	
Cor da Pele	Branca	32 (34,8)	12 (33,3)	0,877	35 (34,7)	9 (33,3)	0,898
	Não Branca	60 (65,2)	24 (66,7)		66 (65,3)	18 (66,7)	
Cirurgia anterior Endometriose	Não	41 (42,7)	18 (46,2)	0,715	51 (47,7)	8 (28,6)	0,070
	Sim	55 (57,3)	21 (53,8)		56 (52,3)	20 (71,4)	
Grau de Fertilidade	Não Fértil	42 (50,6)	21 (70,0)	0,067	52 (57,8)	11 (47,8)	0,391
	Fértil	41 (49,4)	9 (30,0)		38 (42,2)	12 (52,2)	
Reposição Hormonal	Não	87 (91,6)	36 (97,3)	0,242	99 (95,2)	24 (85,7)	0,077
	Sim	8 (8,4)	1 (2,7)		5 (4,8)	4 (14,3)	
Endometriose na Família	Não	68 (73,1)	26 (72,2)	0,918	77 (75,5)	17 (63,0)	0,193
	Sim	25 (26,9)	10 (27,8)		25 (24,5)	10 (37,0)	
IMC	Baixo/Normal	41 (42,7)	18 (48,6)	0,537	47 (44,8)	12 (42,9)	0,857
	Sobrepeso/Obesidade	55 (57,3)	19 (51,4)		58 (55,2)	16 (57,1)	
Menarca	<= 12	39 (40,6)	22 (61,1)	0,036	48 (46,2)	13 (46,4)	0,979
	> 12	57 (59,4)	14 (38,9)		56 (53,8)	15 (53,6)	
Número de parentes com Câncer	Nenhum	41 (43,6)	21 (60,0)	0,098	47 (46,5)	15 (53,6)	0,510
	Pelo menos um	53 (56,4)	14 (40,0)		54 (53,5)	13 46,4	
EVA ^b Dismenorreia	Leve/Moderada	13 (13,4)	12 (30,8)	0,018	23 (21,3)	2 (7,1)	0,085
	Intensa	84 (86,6)	27 (69,2)		85 (78,7)	26 (92,9)	
	Leve/Moderada	52 (53,6)	22 (56,4)	0,767	58 (53,7)	16 (57,1)	0,745

EVA Dor Pélvica	Intensa	45 (46,4)	17 (43,6)		50 (46,3)	12 (42,9)	
EVA Dispareunia	Leve/Moderada	63 (64,9)	22 (56,4)	0,352	67 (62,0)	18 (64,3)	0,827
	Intensa	34 (35,1)	17 (43,6)		41 (38,0)	10 (35,7)	
EVA Alteração Intestinal	Leve/Moderada	67 (71,3)	21 (58,3)	0,158	70 (68,0)	18 (66,7)	0,898
	Intensa	27 (28,7)	15 (41,7)		33 (32,0)	9 (33,3)	
EVA Alteração Urinária	Leve/Moderada	80 (85,1)	30 (83,3)	0,802	87 (84,5)	23 (85,2)	0,927
	Intensa	14 (14,9)	6 (16,7)		16 (15,5)	4 (14,8)	
Tabagismo	Não	75 (78,1)	35 (89,7)	0,115	89 (83,2)	21 (75,0)	0,321
	Sim	21 (21,9)	4 (10,3)		18 (16,8)	7 (25,0)	
Fumo Passivo	0 (Zero) anos	32 (56,1)	15 (68,2)	0,328	36 (55,4)	11 (78,6)	0,109
	> 0 anos	25 (43,9)	7 (31,8)		29 (44,6)	3 (21,4)	
Bebida Alcoólica	Não	35 (37,2)	7 (18,9)	0,043	33 (32,0)	9 (32,1)	0,189
	Passado	18 (19,1)	5 (13,5)		15 (14,6)	8 (28,6)	
	Ainda bebe	41 (43,6)	25 (67,6)		55 (53,4)	11 (39,3)	
Bebida Alcoólica	Não	35 (37,2)	7 (18,9)	0,043	33 (32,0)	9 (32,1)	0,992
	Sim	59 (62,8)	30 (81,1)		70 (68,0)	19 (67,9)	
Tipo de Consumo Alcoólico	Não bebe	35 (37,2)	7 (18,9)	0,033	33 (32,0)	9 (32,1)	0,895
	Bebedor Leve	31 (33,0)	21 (56,8)		40 (38,8)	12 (42,9)	
	Bebedor Moderado/Pesado	28 (29,8)	9 (24,3)		30 (29,1)	7 (25,0)	
Idade Do início do consumo de bebida alcoólica	< 18 Anos	22 (37,3)	5 (16,7)	0,045	20 (28,6)	7 (36,8)	0,487
	>= 18 Anos	37 (62,7)	25 (83,3)		50 (71,4)	12 (63,2)	
Exercício Físico	Não	31 (33,0)	13 (35,1)	0,814	29 (28,2)	15 (53,6)	0,012
	Sim	63 (67,0)	24 (64,9)		74 (71,8)	13 (46,4)	

^a Ter pelo menos, um alelo *17 ou, pelo menos, um alelo *2. ^bEVA escala visual analógica para dor, Leve (0 – 2); Moderada (3 – 7); Intensa (8 – 10).

Fonte: A autora.

As interações entre os polimorfismos da *CYP2C19* e as exposições ambientais selecionadas estão apresentadas na tabela 7. Observa-se que mulheres com menarca até 12 anos no máximo e que tinham um fenótipo de metabolização lento ou intermediário (*CYP2C19**1/*2 e *2/*2) apresentaram uma estimativa de risco 2,54 vezes maior de ter endometriose, comparadas às mulheres com menarca após os 12 anos de idade e não apresentaram nenhum dos polimorfismos estudados (consideradas com genótipo *CYP2C19**1/*1) (IC 95% 1.11 – 5.82).

Na tabela 7 observa-se ainda que houve interação positiva entre a presença de pelo menos um alelo de perda de função (*CYP2C19**2) e o consumo de álcool, de modo que as

mulheres que atualmente consomem álcool pelo menos 1 vez por mês e tem pelo menos 1 alelo de perda de função apresentam um risco 3,09 vezes maior de desenvolverem endometriose, comparadas às mulheres que não consomem álcool pelo menos 1x por mês e com genótipo *CYP2C19*1/*1*. Além disso, verificou-se que comparada às mulheres que não consomem álcool e com genótipo *CYP2C19*1/*1*, aquelas que consomem álcool em qualquer grau (leve/moderado/pesado), tem um risco 2,79 vezes maior de ter endometriose (IC:95% = 1.07 – 7.27).

Observou-se que houve uma interação negativa entre ter praticado atividade física e a presença de, pelo menos, um alelo de metabolização ultrarrápida (*CYP2C19*1/*17 e *17/*17*), de modo que foi encontrada uma $OR_{interação}$ de 0,28 (IC 95% 0.11 – 0.70) entre a presença de ambos atividade física e *CYP2C19*1/*17 e *17/*17*, quando comparadas às mulheres com genótipo *CYP2C19*1/*1* e que nunca praticaram atividade física.

Tabela 7 - Razões de chances da interação entre os polimorfismos da *CYP2C19* e fatores ambientais no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Variável	<i>CYP2C19*</i>	$OR_{interação}$	IC:95%
Cor da pele			
Branca	<i>*1/1</i>	1	
Não Branca	<i>*1/2 e *2/2</i>	1.1	0.46 – 2.59
	<i>*1/17 e *17/17</i>	1.09	0.42 – 2.83
	<i>*2/*17</i>	0.55	0.10 – 2.94
Idade da menarca			
> 12 anos	<i>*1/1</i>	1	
≤ 12 anos	<i>*1/2 e *2/2</i>	2.54	1.11 – 5.82
	<i>*1/17 e *17/17</i>	1.40	0.57 – 3.41
	<i>*2/*17</i>	3.23	0.55 – 18.90
Atividade Física			
Nunca	<i>*1/1</i>	1	
Sim	<i>*1/2 e *2/2</i>	0.59	0.24 – 1.42
	<i>*1/17 e *17/17</i>	0.28	0.11 – 0.70
	<i>*2/*17</i>	0.21	0.03 – 1.39
Parentes com câncer			
Não	<i>*1/1</i>	1	
Sim	<i>*1/2 e *2/2</i>	0.43	0.19 – 1.00
	<i>*1/17 e *17/17</i>	0.56	0.23 – 1.37
	<i>*2/*17</i>	0.97	0.15 – 6.24

Reposição Hormonal				
	Não	<i>*1/1</i>	1	
	Sim	<i>*1/2 e *2/2</i>	0.44	0.05 – 4.07
		<i>*1/17 e *17/17</i>	2.62	0.61 – 11.34
		<i>*2/*17</i>	1.00	-
Consumo de Álcool pelo menos 1x/mês				
	Não	<i>*1/1</i>	1	
	Passado	<i>*1/2 e *2/2</i>	1.86	0.48 – 7.23
		<i>*1/17 e *17/17</i>	2.31	0.70 – 7.67
		<i>*2/*17</i>	1.73	0.25 – 11.97
	Atualmente	<i>*1/2 e *2/2</i>	3.09	1.15 – 8.32
		<i>*1/17 e *17/17</i>	1.06	0.38 – 2.95
		<i>*2/*17</i>	0.00	-
Grau de consumo alcoólico-DIC				
	Não	<i>*1/1</i>	1	
	Leve/Moderado/Grave	<i>*1/2 e *2/2</i>	2.79	1.07 – 7.27
		<i>*1/17 e *17/17</i>	1.37	0.54 – 3.49
		<i>*2/*17</i>	0.43	0.07 – 2.77
Início consumo de álcool				
	≥ 18 anos	<i>*1/1</i>	1	
	<18 anos	<i>*1/2 e *2/2</i>	0.33	0.10 – 1.06
		<i>*1/17 e *17/17</i>	0.97	0.31 – 3.01
		<i>*2/*17</i>	0.00	-
Início fumo passivo				
	> 0 anos de idade	<i>*1/1</i>	1	
	0 anos de idade	<i>*1/2 e *2/2</i>	2.24	0.76 – 6.60
		<i>*1/17 e *17/17</i>	0.26	0.06 – 1.01
		<i>*2/*17</i>	0.00	-

Fonte: A autora.

As interações entre a presença de, pelo menos, um alelo de perda de função dos polimorfismos da *CYP2C19* e exposições ambientais selecionadas estão apresentadas na tabela 8. Observa-se que houve interação positiva entre a presença de, pelo menos, um alelo de perda de função e o consumo de álcool, de modo que as mulheres que atualmente consomem álcool pelo menos 1 vez por mês e tem pelo menos 1 alelo de perda de função apresentam um risco 3,05 vezes maior de terem endometriose, comparadas às mulheres que não consomem álcool

pelo menos 1x por mês e não tem nenhum alelo de perda de função. Além disso, verificou-se que comparada às mulheres que não consomem álcool e não apresentem nenhum alelo de perda de função, aquelas que consomem álcool em qualquer grau (leve/moderado/pesado), tem um risco 2,54 vezes maior de ter endometriose (IC:95% = 1,01 – 6,40). Observou-se ainda que o início precoce do consumo de álcool (< 18 anos) e a presença de, pelo menos, um alelo de perda de função (*1/*2 e *2/*2) interagiu significativamente com o risco de ter endometriose (OR_{interação} = 2,97; IC:95% = 0,99 – 8,89).

A tabela 8 mostra ainda que mulheres com menarca até 12 anos no máximo e que tinham um fenótipo de metabolização lento ou intermediário (*1/*2 e *2/*2) apresentaram uma estimativa de risco 2,30 vezes maior de ter endometriose, comparadas às mulheres com menarca após os 12 anos de idade e não apresentaram nenhum alelo *CYP2C19**2 (IC 95% 1,05 – 5,03).

Tabela 8 - Razões de chances da interação da *CYP2C19* (pelo menos um alelo *2) e fatores ambientais no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Variável	<i>CYP2C19</i> *	OR _{interação}	IC:95%
Cor da pele			
Branca	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	
Não Branca	*2/*17	0,53	0,10 – 2,80
	*1/*2 e *2/*2	1,07	0,47 – 2,41
Idade da menarca			
> 12 anos	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	
<12 anos	*2/*17	0,34	0,60 – 1,96
	*1/*2 e *2/*2	2,3	1,05 – 5,03
Atividade Física			
Nunca	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	
Sim	*2/*17	0,33	0,52 – 2,07
	*1/*2 e *2/*2	0,91	0,41 – 2,02
Parentes com câncer			
Não	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	
Sim	*2/*17	1,16	0,18 – 7,27
	*1/*2 e *2/*2	0,52	0,23 – 1,14
Reposição Hormonal			
Não	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	
Sim	*2/*17	0	-
	*1/*2 e *2/*2	0,3	0,04 – 2,50
Consumo de Álcool pelo menos 1x/mês			
Não	*1/*1, *1/*17 e *17/*17	1	

Passado	<i>*2/*17</i>	1,29	0,20 – 8,47
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,39	0,39 – 5,00
Atualmente	<i>*2/*17</i>	0	-
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	3,05	1,18 – 7,90
Grau de consumo alcoólico			
Não	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
Leve/Moderado/pesado	<i>*2/*17</i>	0,39	0,06 – 2,48
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	2,54	1,01 – 6,40
Início consumo de álcool			
≥18 anos	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
<18 anos	<i>*2/*17</i>	0	
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	2,97	0,99 – 8,89
Início fumo passivo			
> 0 anos de idade	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
0 anos de idade	<i>*2/*17</i>	0	
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,67	0,59 – 4,73

^a *CYP2C19*: (**1/*1, *1/*17 e *17/*17*); (**2/*17*) e (**1/*2 e *2/*2*).

Fonte: A autora.

As interações entre as exposições ambientais selecionadas e a presença de, pelo menos, um alelo de metabolização ultrarrápida (*CYP2C19*1/*17 e *17/*17*), estão apresentadas na tabela 9. Observou-se que houve uma interação negativa entre a prática de atividade física e a presença de pelo menos um alelo de metabolização ultrarrápida (*CYP2C19*1/*17 e *17/*17*) na amostra do estudo, de modo que foi verificada uma $OR_{interação}$ de 0,34 (IC 95% 0.14 – 0.80) na presença simultânea de a prática de atividade física e a e de pelo menos um alelo de metabolização ultrarrápido (**1/*17 e *17/*17*), quando comparado à ausência de ambos (atividade física e do alelo **17*).

Tabela 9 - Razões de chances da interação da *CYP2C19* (pelo menos um alelo **17*) e fatores ambientais no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Variável	<i>CYP2C19</i> ^a	$OR_{interação}$	IC:95%
Cor da Pele			
Branca	<i>*1/*1, *1/*2 e *2/*2</i>	1	
Não Branca	<i>*2/*17</i>	0.53	0.10 – 2.77
	<i>*1/*17 e *17/*17</i>	1.06	0.43 – 2.61
Idade da menarca			
> 12 anos	<i>*1/*1, *1/*2 e *2/*2</i>	1	
≤ 12 anos	<i>*2/*17</i>	2.33	0.41 – 13.30
	<i>*1/*17 e *17/*17</i>	1.00	0.43 – 2.28

Atividade Física				
	Nunca	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	Sim	*2/*17	0.26	0.04 – 1.64
		*1/*17 e *17/*17	0.34	0.14 – 0.80
Parentes com câncer				
	Não	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	Sim	*2/*17	0.77	0.21 – 8.15
		*1/*17 e *17/*17	0.75	0.33 – 1.75
Reposição Hormonal				
	Não	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	Sim	*2/*17	0.00	-
		*1/*17 e *17/*17	3.33	0.82 – 13.23
Consumo de Álcool pelo menos 1x/mês				
	Não	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	Passado	*2/*17	1.47	0.22 – 9.72
		*1/*17 e *17/*17	1.69	0.63 – 6.06
	Atualmente	*2/*17	0.00	-
		*1/*17 e *17/*17	0.73	0.28 – 1.96
Grau de consumo alcoólico				
	Não	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	Leve/Moderado/Pesado	*2/*17	0.31	0.05 – 1.97
		*1/*17 e *17/*17	0.99	0.41 – 2.43
Início consumo de álcool				
	≥ 18 anos	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	<18 anos	*2/*17	0.00	-
		*1/*17 e *17/*17	0.69	0.24 – 1.99
Início fumo passivo				
	> 0 anos de idade	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	0 anos de idade	*2/*17	0.00	-
		*1/*17 e *17/*17	0.34	0.09 – 1.33

^a*CYP2C19*: (*1/*1; *1/*2 e *2/*2); (*2/*17) e (*1/*17 e *17/*17).

Fonte: A autora.

As interações entre os polimorfismos da *CYP2C19* e os padrões dietéticos analisados nesse estudo estão apresentadas na tabela 10. Verificou-se uma interação negativa entre o escore do padrão de consumo alimentar saudável e o genótipo *CYP2C19**1/*17 e *17/*17, de tal forma que foi observada uma $OR_{interação}$ de 0,59 para cada unidade de aumento no escore de consumo de alimentos saudáveis entre as mulheres com pelo menos um alelo de metabolização ultrarrápida. Assim, foi observada uma interação negativa entre o padrão de consumo alimentar saudável moderado na presença dos genótipos *CYP2C19**1/*17 e *17/*17, comparado ao baixo consumo de alimentos saudáveis e na presença do genótipo *CYP2C19**1/*1 ($OR_{interação}$ =

0,30; IC:95%: 0.36 – 0.97), sugerindo uma interação menor que a multiplicativa entre esses fatores.

Por outro lado, parece existir uma interação positiva estatisticamente significativa entre o consumo de alimentos ricos em colesterol e a presença dos genótipos **1/*17* e **17/*17*, de modo que para cada unidade de aumento do escore de consumo de alimentos ricos em colesterol houve um aumento de 52% (IC95%: 1.00 – 2.30) no risco de endometriose, comparadas às mulheres com genótipo *CYP2C19*1/*1*. Foram observadas interações positivas entre o consumo moderado e alto e a presença dos genótipos **1/*17* e **17/*17* e **2/*17*, embora sem significância estatística (Tabela 10).

Tabela 10 - Razões de chances da interação entre os polimorfismos da *CYP2C19* e *padrões dietéticos* no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Padrão de consumo dietético		<i>CYP2C19*</i>	OR _{interação}	IC:95%
		<i>*1/*1</i>	1	
Saudável (Fator-1)		<i>*1/*2</i> e <i>*2/*2</i>	1.05	0.72 – 1.52
		<i>*1/*17</i> e <i>*17/*17</i>	0.59	0.36 – 0.97
		<i>*2/*17</i>	0.63	0.26 – 1.53
			<i>*1/*1</i>	1
Colesterol (Fator-2)		<i>*1/2</i> e <i>*2/*2</i>	1.11	0.74 – 1.66
		<i>*1/17</i> e <i>*17/*17</i>	1.52	1.00 – 2.30
		<i>*2/*17</i>	1.08	0.49 – 2.35
			<i>*1/*1</i>	1
Supérfluo (Fator-3)		<i>*1/*2</i> e <i>*2/*2</i>	1.01	0.71 – 1.44
		<i>*1/*17</i> e <i>*17/*17</i>	0.81	0.51 – 1.28
		<i>*2/*17</i>	1.03	0.54 – 1.95
			<i>*1/*1</i>	1
Padrão Saudável				
Baixo		<i>*1/*1</i>	1	
	Moderado	<i>*1/*2</i> e <i>*2/*2</i>	1.68	0.60 – 4.73
Alto		<i>*1/*17</i> e <i>*17/*17</i>	0.30	0.10 – 0.90
		<i>*2/*17</i>	0.20	0.02 – 1.92
		<i>*1/*2</i> e <i>*2/*2</i>	1.19	0.41 – 3.43
		<i>*1/*17</i> e <i>*17/*17</i>	0.36	0.13 – 1.03
	<i>*2/*17</i>	0.36	0.06 – 2.20	
Padrão Colesterol				
Baixo		<i>*1/*1</i>	1	
	Moderado	<i>*1/*2</i> e <i>*2/*2</i>	0.78	0.28 – 2.17
		<i>*1/*17</i> e <i>*17/*17</i>	2.10	0.71 – 6.16

		<i>*2/*17</i>	3.39	0.33 – 34.91
	Alto	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1.60	0.63 – 4.08
		<i>*1/*17 e *17/*17</i>	1.86	0.60 – 5.74
		<i>*2/*17</i>	3.90	0.38 – 40.37
Padrão				
Supérfluo				
	Baixo	<i>*1/*1</i>	1	
	Moderado	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	2.72	0.98 – 7.54
		<i>*1/*17 e *17/*17</i>	1.99	0.72 – 5.55
		<i>*2/*17</i>	1.53	0.20 – 11.02
	Alto	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1.44	0.53 – 3.96
		<i>*1/*17 e *17/*17</i>	0.70	0.23 – 2.12
		<i>*2/*17</i>	1.50	0.23 – 9.73

Fonte: A autora.

As interações entre ter, pelo menos, um alelo que reduz a metabolização do estrogênio (*CYP2C19*1/*2 e *2/*2*) e os padrões dietéticos analisados nesse estudo estão apresentadas na tabela 11. Apesar da ausência de significância estatística, foram observadas interações positivas entre o padrão de consumo moderado ($OR_{interação}=2,75$) e alto ($OR_{interação}=3,3$) de alimentos ricos em colesterol e o genótipo *CYP2C19*2/*17*. Já o consumo de supérfluos parece ter interagido positivamente com a presença dos genótipos *CYP2C19*1/*2 e *2/*2*, aumentando em 2,13 vezes o risco de endometriose entre as mulheres com consumo moderado de alimentos supérfluos que apresentavam pelo menos 1 alelo de perda de função.

Tabela 11: Razões de chances da interação da *CYP2C19* (pelo menos um alelo **2*) e padrões dietéticos no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Variável	<i>CYP2C19^a</i>	$OR_{interação}$	IC:95%
Saudável (Fator-1)	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
	<i>*2/*17</i>	0,74	0,32 – 1,73
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,2	0,84 – 1,71
Colesterol (Fator-2)	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
	<i>*2/*17</i>	0,93	0,43 – 2,02
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	0,96	0,66 – 1,39
Supérfluo (Fator-3)	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
	<i>*2/*17</i>	1,09	0,57 – 2,09
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,07	0,76 – 1,52
Padrão Saudável			

Baixo	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
Moderado	<i>*2/*17</i>	0,29	0,03 – 2,75
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	2,47	0,94 – 6,55
Alto	<i>*2/*17</i>	0,51	0,09 – 3,00
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,67	0,62 – 4,54
Padrão Colesterol			
Baixo	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
Moderado	<i>*2/*17</i>	2,75	0,27 – 27,76
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	0,63	0,24 – 1,68
Alto	<i>*2/*17</i>	3,30	0,32 – 33,46
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,35	0,56 – 3,27
Padrão Supérfluo			
Baixo	<i>*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	1	
Moderado	<i>*2/*17</i>	1,2	0,16 – 9,04
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	2,13	0,82 – 5,51
Alto	<i>*2/*17</i>	1,64	0,26–10,41
	<i>*1/*2 e *2/*2</i>	1,58	0,60 – 4,20

^a *CYP2C19*: (**1/*1, *1/*17 e *17/*17*); (**1/*2 e *2/*2*)e(**2/*17*).

Fonte: A autora.

As interações entre os padrões dietéticos e a presença de pelo menos, um alelo de metabolização ultrarrápida (*CYP2C19*1/*17 e *17/*17*) estão apresentados na tabela 12. Verificou-se uma interação negativa entre o padrão de consumo saudável e o genótipo *CYP2C19*1/*17 e *17/*17* ($OR_{interação} = 0.57$; $IC95\%: 0.36 – 0.92$). Semelhantemente, dentre as mulheres com os genótipos **1/*17 e *17/*17*, aquelas que tiveram um padrão de consumo alimentar saudável moderado ou alto, apresentaram uma $OR_{interação}$ de respectivamente 0.25 ($IC95\%: 0.09 – 0.71$) e 0.35 ($IC95\%: 0.13 – 0.92$), comparadas àquelas com baixo consumo de alimentos saudáveis e sem nenhum alelo de metabolização ultrarrápida.

Por outro lado, parece existir uma interação positiva estatisticamente significativa entre o consumo de alimentos ricos em colesterol e a presença dos genótipos **1/*17 e *17/*17*, de modo que para cada unidade de aumento do escore de consumo de alimentos ricos em colesterol houve um aumento de 48% ($IC95\%: 1.01 – 2.18$)no risco de endometriose, comparadas às mulheres sem nenhum alelo de metabolização ultrarrápida (Tabela 12).

Tabela 12 - Razões de chances da interação da CYP2C19 (pelo menos um alelo *17) e padrões dietéticos no risco de endometriose em mulheres do Rio de Janeiro.

Padrão de consumo dietético	CYP2C19 ^a	OR _{interação}	IC:95%
Saudável (Fator-1)	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	0.61	0.25 – 1.48
	*1/*17 e *17/*17	0.57	0.36 – 0.92
Colesterol (Fator-2)	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	1.04	0.47 – 2.78
	*1/*17 e *17/*17	1.48	1.01 – 2.18
Supérfluo (Fator-3)	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	1.03	0.52 – 2.04
	*1/*17 e *17/*17	0.79	0.50 – 1.25
Padrão Saudável			
Baixo	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	0.16	0.02 – 1.55
	*1/*17 e *17/*17	0.25	0.09 – 0.71
Moderado	*2/*17	0.35	0.06 – 2.03
	*1/*17 e *17/*17	0.35	0.13 – 0.92
Alto	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	3.66	0.36 – 36.87
	*1/*17 e *17/*17	2.26	0.81 – 6.35
Moderado	*2/*17	3.25	0.32 – 32.68
	*1/*17 e *17/*17	1.55	0.53 – 4.50
Alto	*1/*1, *1/*2 e *2/*2	1	
	*2/*17	1.06	0.14 – 7.97
	*1/*17 e *17/*17	1.38	0.53 – 3.57
Moderado	*2/*17	1.35	0.21 – 8.53
	*1/*17 e *17/*17	0.63	0.22 – 1.83

^aCYP2C19: (*1/*1; *1/*2 e *2/*2); (*2/*17) e (*1/*17 e *17/*17).

Fonte: A autora.

Na tabela 13 estão apresentadas as características sociodemográficas das mulheres com endometriose categorizadas de acordo com a gravidade da doença (DIE e não DIE). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos grupos analisados.

Tabela 13 -Características sociodemográficas das mulheres com diagnóstico de endometriose, de acordo com a gravidade da doença, no estado do Rio de Janeiro.

Variável	Total	Gravidade		P-Valor	
		Não DIE	DIE		
Estado Civil	Com companheiro	91 (73,4)	25 (62,5)	66 (78,6)	0,058
	Sem companheiro	33 (26,6)	15 (37,5)	18 (21,4)	
Nível de Instrução	Fundamental	18 (14,4)	9 (22,5)	9 (10,6)	0,158
	Médio	49 (39,2)	16 (40,0)	33 (38,8)	
	Superior e/ou Acima	58 (46,4)	15 (37,5)	43 (50,6)	
Cor de Pele	Branca	44 (34,1)	13 (28,3)	31 (37,3)	0,055
	Negra	24 (18,6)	5 (10,9)	19 (22,9)	
	Parda	61 (47,3)	28 (60,9)	33 (39,8)	
IMC	Baixo	4 (3,0)	1 (2,1)	3 (3,4)	0,933
	Normal	55 (40,7)	21 (43,8)	34 (39,1)	
	Sobrepeso	46 (34,1)	16 (33,3)	30 (34,5)	
	Obesidade	30 (22,2)	10 (20,8)	20 (23,0)	
IMC	Baixo/Normal	59 (43,7)	22 (45,8)	37 (42,5)	0,711
	Sobrepeso/Obesidade	76 (56,3)	26 (54,2)	50 (57,5)	

*IMC é o índice de massa corporal, Baixo ($IMC < 18,5$); Normal ($18,5 \leq IMC \leq 24,9$); Sobrepeso ($25 \leq IMC \leq 29,9$) e ($IMC \geq 30$).

Fonte: A autora.

A distribuição das características ginecológicas, gestacionais e clínicas das participantes do estudo estão apresentadas na tabela 14, de acordo com gravidade da doença (DIE e não DIE). Foi observada diferença estatística quando avaliada a idade da primeira procura pelo médico, sendo que 68% das voluntárias consultou o médico pela primeira vez a partir dos 21 anos de idade. Também foi visto que 59% das voluntárias já tinham realizado cirurgia anterior para endometriose, e entre essas mulheres 68,5% tinham endometriose DIE (p-valor: 0,002).

Cerca de 94% das pacientes relataram ter feito uso de um método contraceptivo prévio, sendo que 91% usaram contraceptivo oral (87,3%) ou injetável (31,6%) como contraceptivo principal. Quando analisado o número de contraceptivos usados pelas voluntárias foi visto que 53,0% usaram pelo menos dois contraceptivos orais diferentes até a data do recrutamento, sendo que 61,5% tinham endometriose infiltrativa profunda, enquanto que das 47% que usaram apenas um tipo de contraceptivo ao longo de toda a vida somente 38,5% tiveram DIE (p-valor: 0,009).

Em relação a presença de outras comorbidades, observamos maior prevalência de mioma (31,1%) e doenças ovarianas (47,8%). Não encontramos diferenças estatisticamente

significativas na presença de outras comorbidades e a gravidade da doença (DIE e não DIE). Os resultados referentes à presença de outras comorbidades foram informados pelas voluntárias, sem a realização de testes de diagnóstico ou exames médicos.

Tabela 14 - Características de história ginecológica, gestacional e clínica das mulheres com diagnóstico de endometriose, de acordo com a gravidade da doença, no estado do Rio de Janeiro.

Variável		Total	Gravidade		P-Valor
			Não DIE	DIE	
Idade da primeira procura pelo médico	De 9 a 20 anos	36 (31,6)	6 (17,6)	30 (37,5)	0,037
	A partir de 21 anos	78 (68,4)	28 (82,4)	50 (62,5)	
Motivo da primeira procura pelo médico	Exame de Rotina	4 (3,1)	1 (2,4)	3 (3,4)	0,705
	Dor	99 (76,7)	29 (70,7)	70 (79,5)	
	Incapacidade de Gestar	13 (10,1)	5 (12,2)	8 (9,1)	
	Hemorragia	10 (7,8)	5 (12,2)	5 (5,7)	
	Outros	3 (2,3)	1 (2,4)	2 (2,3)	
Idade do Diagnóstico	Até 30 anos	65 (50,8)	23 (56,1)	42 (48,3)	0,409
	Mais que 30 anos	63 (49,2)	18 (43,9)	45 (51,7)	
Cirurgia anterior Endometriose		79 (59,0)	18 (40,0)	61 (68,5)	0,002
Número de Cirurgia anterior Endometriose	0	55 (41,0)	27 (60,0)	28 (31,5)	0,005
	1	61 (45,5)	15 (33,3)	46 (51,7)	
	>=2	18 (13,4)	3 (6,7)	15 (16,9)	
Tratamento medicamentoso anterior à Endometriose		53 (38,4)	11 (22,4)	42 (47,2)	0,004
Tipo Tratamento anterior Endometriose	Anticoncepcional	48 (90,6)	10 (90,9)	38 (90,5)	0,965
	Medicamento	5 (9,4)	1 (9,1)	4 (9,5)	
Fluxo	Normal	43 (32,8)	16 (34,8)	27 (31,8)	0,091
	Diminuído	9 (6,9)	6 (13,0)	3 (3,5)	
	Aumentado	79 (60,3)	24 (52,2)	55 (64,7)	
Dias em média de fluxo menstrual	<= 5 dias	69 (51,5)	28 (59,6)	41 (47,1)	0,169
	>5 dias	65 (48,5)	19 (40,4)	46 (52,9)	
Ciclo Menstrual	Regular	68 (51,9)	20 (43,5)	48 (56,5)	0,155
	Irregular	63 (48,1)	26 (56,5)	37 (43,5)	

Intervalo entre as menstruações	<= 25 dias	35 (28,0)	6 (14,6)	29 (34,5)	0,067
	26 - 28 dias	59 (47,2)	23 (56,1)	36 (42,9)	
	>= 29 dias	31 (24,8)	12 (29,3)	19 (22,6)	
Método Contraceptivo Prévio		130 (94,2)	46 (93,9)	84 (94,4)	0,903
Contraceptivo Oral		117 (87,3)	39 (86,7)	78 (87,6)	0,873
Tipo de Contracepção Principal					
	Nenhum	7 (5,2)	2 (4,4)	5 (5,6)	0,918
	Oral e/ou Injetável	122 (91,0)	41 (91,1)	81 (91,0)	
	Outros	5 (3,7)	2 (4,4)	3 (3,4)	
Tabelinha		4 (3,0)	0 (0,0)	4 (4,5)	0,153
Diu		13 (9,8)	6 (13,6)	7 (7,9)	0,292
Camisinha		39 (29,3)	14 (31,8)	25 (28,1)	0,657
Contraceptivo Injetável		42 (31,6)	13 (29,5)	29 (32,6)	0,723
Número de CO usados					
	1	55 (47,0)	25 (64,1)	30 (38,5)	0,009
	2 ou mais	62 (53,0)	14 (35,9)	48 (61,5)	
Motivo do início do uso de contraceptivo oral ou injetável	Contracepção	62 (50,4)	23 (57,5)	39 (47,0)	0,171
	Distúrbios Menstruais	45 (36,6)	15 (37,5)	30 (36,1)	
	Dismenorreia	16 (13,0)	2 (5,0)	14 (16,9)	
Grau de Fertilidade	Infertilidade Primária	47 (34,1)	18 (36,7)	29 (32,6)	0,904
	Infertilidade Secundária	13 (9,4)	4 (8,2)	9 (10,1)	
	Fértil	52 (37,7)	17 (34,7)	35 (39,3)	
	Sem Tentativa	26 (18,8)	10 (20,4)	16 (18,0)	
Fez aborto	Sim	26 (19,0)	9 (18,8)	17 (19,1)	0,960
Tipo de Aborto	Não fez aborto	111 (81,0)	39 (81,3)	72 (80,9)	0,416
	Aborto Espontâneo	21 (15,3)	6 (12,5)	15 (16,9)	
	Aborto Induzido	5 (3,6)	3 (6,3)	2 (2,2)	
Motivo de não conseguir engravidar	Endometriose	32 (53,3)	9 (40,9)	23 (60,5)	0,281
	Desconhecido	20 (33,3)	10 (45,5)	10 (26,3)	
	Outros	8 (13,3)	3 (13,6)	5 (13,2)	
Tratamento Engravidar	Não	38 (62,3)	12 (54,5)	26 (66,7)	0,368
	FIV/Inseminação	12 (19,7)	4 (18,2)	8 (20,5)	
	Indução	11 (18,0)	6 (27,3)	5 (12,8)	
Amamentou		62 (96,9)	19 (95,0)	43 (97,7)	0,561
Cirurgias no abdômen sem ser para endometriose		54 (41,5)	15 (35,7)	39 (44,3)	0,352
Entrou na menopausa		7 (5,4)	0 (0,0)	7 (8,0)	0,060
Reposição Hormonal		10 (7,5)	3 (6,7)	7 (8,0)	0,790

Endometriose na Família		35 (27,1)	10 (22,7)	25 (29,4)	0,418
Parentes com Câncer	Nenhum	62 (48,4)	26 (60,5)	36 (42,4)	0,053
	Pelo menos um	66 (51,6)	17 (39,5)	49 (57,6)	
EVA Dismenorreia	Leve/Moderada	24 (17,5)	12 (25,0)	12 (13,5)	0,091
	Intensa	113 (82,5)	36 (75,0)	77 (86,5)	
EVA Dor Pélvica	Leve/Moderada	75 (54,7)	29 (60,4)	46 (51,7)	0,327
	Intensa	62 (45,3)	19 (39,6)	43 (48,3)	
EVA Dispaurenia	Leve/Moderada	84 (61,3)	31 (64,6)	53 (59,6)	0,564
	Intensa	53 (38,7)	17 (35,4)	36 (40,4)	
EVA Alteração Intestinal	Leve/Moderada	83 (64,8)	37 (86,0)	46 (54,1)	0,000
	Intensa	45 (35,2)	6 (14,0)	39 (45,9)	
EVA Alteração Urinária	Leve/Moderada	106 (82,8)	38 (88,4)	68 (80,0)	0,236
	Intensa	22 (17,2)	5 (11,6)	17 (20,0)	
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*1/*1, *1/*17 e *17/*17</i>	89 (72,4)	32 (76,2)	57 (70,4)	0,494
	<i>CYP2C19*1/*2 e *2/*2</i>	34 (27,6)	10 (23,8)	24 (29,6)	
<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19*1/*1, *1/*2 e *2/*2</i>	94 (76,4)	34 (81,0)	60 (74,1)	0,394
	<i>CYP2C19*1/*17 e *17/*17</i>	29 (23,6)	8 (19,0)	21 (25,9)	

EVA escala visual analógica para dor, Leve (0 – 2); Moderada (3 – 7); Intensa (8 – 10).

Fonte: A autora.

Na tabela 15 estão apresentadas as características de hábitos de vida das mulheres com endometriose categorizadas de acordo com a gravidade da doença (DIE e não DIE). Quando foi observado o consumo alcoólico não foi vista diferença estatisticamente significativa entre consumir ou não bebida alcoólica, porém foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, quando avaliado o tipo de consumo alcoólico (não consome, consumo leve, moderado e pesado) e a frequência que consumiam (eventos e festas, semanalmente e com intervalos de 15 dias ou mais).

Tabela 15 - Características de hábitos de vida das mulheres com diagnóstico de endometriose, de acordo com a gravidade da doença, no estado do Rio de Janeiro.

Variável	Total	Gravidade		P-Valor	
		Não DIE	DIE		
Fumou por pelo menos 1 ano	Não	112 (82,4)	39 (81,3)	73 (83,0)	0,188
	Passado	16 (11,8)	4 (8,3)	12 (13,6)	
	Ainda fuma	8 (5,9)	5 (10,4)	3 (3,4)	

Fumo Passivo		82 (65,6)	24 (60,0)	58 (68,2)	0,366
Local do Fumo Passivo	Casa	73 (89,0)	21 (87,5)	52 (89,7)	0,776
	Trabalho	9 (11,0)	3 (12,5)	6 (10,3)	
Frequência do uso das vitaminas	Diária	42 (82,4)	10 (76,9)	32 (84,2)	0,552
	Ocasionalmente	9 (17,6)	3 (23,1)	6 (15,8)	
Bebida Alcoólica pelo menos 1 vez por mês	Não	44 (33,8)	17 (37,0)	27 (32,1)	0,852
	Passado	26 (20,0)	9 (19,6)	17 (20,2)	
	Ainda bebe	60 (46,2)	20 (43,5)	40 (47,6)	
Tipo de Consumo Alcoólico	Não consumia	44 (34,6)	17 (39,5)	27 (32,1)	0,000
	Consumo Leve	49 (38,6)	12 (27,9)	37 (44,0)	
	Consumo Moderado	23 (18,1)	4 (9,3)	19 (22,6)	
	Consumo Pesado	11 (8,7)	10 (23,3)	1 (1,2)	
Frequência que bebe ou bebia	Eventos e Festas	49 (59,0)	12 (46,2)	37 (64,9)	0,035
	Semanalmente	29 (34,9)	10 (38,5)	19 (33,3)	
	Com intervalos de 15 dias ou mais	5 (6,0)	4 (15,4)	1 (1,8)	
Bebida Alcoólica	Não	44 (33,8)	17 (37,0)	27 (32,1)	0,579
	Sim	86 (66,2)	29 (63,0)	57 (67,9)	
Tipo de Consumo Alcoólico	Não bebe	44 (34,6)	17 (39,5)	27 (32,1)	0,000
	Bebedor Leve/Moderado	72 (56,7)	16 (37,2)	56 (66,7)	
	Bebedor Pesado	11 (8,7)	10 (23,3)	1 (1,2)	
Idade Do Início do consumo de bebida alcoólica	< 19 Anos	40 (48,2)	14 (53,8)	26 (45,6)	0,669
	Entre 19 e 21 Anos	21 (25,3)	5 (19,2)	16 (28,1)	
	> 21 Anos	22 (26,5)	7 (26,9)	15 (26,3)	
Usa ou usou Vitaminas (fármaco) nos últimos 2 anos		52 (39,7)	14 (31,1)	38 (44,2)	0,146
Tipo de Vitamina que usa ou usou	Acido Fólico e Sulfato Ferroso	13 (28,9)	3 (30,0)	10 (28,6)	0,967
	Vitamina Complexo B	6 (13,3)	1 (10,0)	5 (14,3)	
	Vitamina D, E, Cálcio e ômega 3	7 (15,6)	2 (20,0)	5 (14,3)	
	Vitamina C	1 (2,2)	0 (0,0)	1 (2,9)	
	Polivitamínico	18 (40,0)	4 (40,0)	14 (40,0)	
Exercício Físico	Não	43 (33,1)	17 (37,0)	26 (31,0)	0,378

Passado	50 (38,5)	14 (30,4)	36 (42,9)
Atualmente	37 (28,5)	15 (32,6)	22 (26,2)

Fonte: A autora.

7 DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença que afeta o bem-estar físico e emocional de muitas mulheres no Brasil e no mundo (BASSI et al., 2009; BELLELIS; PODGAEC; ABRÃO, 2011; VERCELLINI et al., 2009c). Essa doença permanece bastante controversa quanto à sua etiologia, patogênese e evolução natural (ABRÃO, 2000; FERGUSON; BENNINGTON; HABER, 1969; HARB et al., 2013; SAMPSON, 1927; STEELE; DMOWSKI; MARMER, 1984; VINATIER et al., 2001). A dificuldade na compreensão a respeito da sua etiologia não permite que sejam estabelecidas medidas de prevenção primária. O que se sabe até o momento é que existem fatores ambientais e moleculares, como os polimorfismos dos genes *CYP2C19*, por exemplo, que estão envolvidos no metabolismo do estrogênio e, por isso, parecem estar associados ao risco da endometriose (BELLELIS; PODGAEC; ABRÃO, 2011; BONOCHER et al., 2014; BOZDAG et al., 2010; CAYAN et al., 2009; CHAPRON et al., 2011b; GRANDI et al., 2015; PAINTER et al., 2011).

Sabe-se que os estrógenos estão associados ao risco de endometriose (DESSOLE; MELIS; ANGIONI, 2012; GIUDICE; KAO, 2004; KENNEDY et al., 2005), sugerindo que os polimorfismos que afetam os níveis de estrogênio poderiam ter um efeito sobre o risco de endometriose. A função fisiológica principal das enzimas do citocromo P450 é o metabolismo de esteroides endógenos, como o catabolismo de estrogênios (BEELEN et al., 2013; LEE et al., 2003). *ACYP2C19* é uma enzima que afeta o metabolismo de estrona (E1), que é o segundo estrogênio predominante na circulação na mulher, e estradiol (E2), principal hormônio sexual feminino, participando do catabolismo destes hormônios (BEELEN et al., 2013). A literatura sugere que em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa, polimorfismos nos genes *CYP2C19* afetam os níveis de estrona (BEELEN et al., 2013; GJERDE et al., 2010). Os mais altos níveis de estrona foram encontrados em pacientes que eram heterozigotos ou homozigotos para o alelo *CYP2C19*2*, enquanto a variante associada a atividade ultrarrápida desta enzima, *CYP2C19*17*, foi associada com baixos níveis de estrona (BEELEN et al., 2013) e diminuição do risco de desenvolvimento do câncer de mama (JUSTENHOVEN et al., 2009).

No presente estudo foi investigada a interação entre os dois principais polimorfismos funcionalmente relevantes do gene *CYP2C19* (*CYP2C19*2* e *CYP2C19*17*) e os fatores ambientais selecionados. Estes polimorfismos ocorrem em frequência relativamente alta na população brasileira (13,0% *CYP2C19*2* e 17,0% *CYP2C19*17*), conforme já descrito

anteriormente por (SUAREZ-KURTZ et al., 2012), após analisar 1.034 indivíduos saudáveis de ambos os sexos. A escolha por investigar os polimorfismos do gene *CYP2C19* se baseia no fato da literatura disponível indicar que o seu potencial de contribuição para a susceptibilidade da endometriose ainda não foi suficientemente abordado e concluído (BOZDAG et al., 2010; CAYAN et al., 2009; PAINTER et al., 2011, 2014). No nosso estudo de série de casos de endometriose foi observada uma frequência de 18,2% e 14,0% para o alelo *CYP2C19**2 e *17, respectivamente.

Os resultados do presente estudo sugerem uma interação positiva e estatisticamente significativa entre a presença de pelos menos um alelo de perda de função (genótipos *CYP2C19**1/*2 e *2/*2) e a menarca precoce (≤ 12 anos) na estimativa de risco da endometriose ($OR_{\text{interação}} = 2,54$; IC:95%: 1.11 – 5.82). Isto poderia ser explicado pelo fato de que os genótipos *CYP2C19**1/*2 e *2/*2 definidos, respectivamente, como metabolizadores intermediários e lentos, estão associados com aumento dos níveis de estrogênio circulante (TERVASMÄKI et al., 2014), o que poderia elevar o risco de desenvolvimento da endometriose (CAYAN et al., 2009). Além disso, a menarca anterior aos 12 anos de idade poderia aumentar o número de ciclos menstruais ao longo da vida, aumentando o tempo de exposição ao estrogênio, numa fase em que o endométrio poderia não estar totalmente amadurecido (LINOS et al., 2008; MARUTI et al., 2008). Portanto, a presença de maior número de ciclos menstruais somada ao metabolismo lento do estrogênio, poderia explicar o aumento no risco de endometriose.

Em um estudo caso-controle realizado por (CAYAN et al., 2009) na Turquia, em que mulheres diagnosticadas histologicamente com endometriose durante a laparotomia ou laparoscopia foram comparadas às mulheres que não tinham evidência de endometriose durante a laparotomia exploratória ou laparoscopia. Os autores observaram uma associação positiva entre o genótipo heterozigótico *CYP2C19**1/*2 e a endometriose de 3,12 (IC 95% 1,17 – 8,51) em comparação com o grupo controle, sugerindo que mulheres com o alelo *CYP2C19**2 tem maior risco de desenvolver endometriose (CAYAN et al., 2009), mostrando o efeito isolado do *CYP2C19**2 sobre a endometriose.

Não foi encontrado na literatura estudos que tenham avaliado a associação entre a variante do alelo *CYP2C19**17 e a endometriose. No entanto, nossos achados sugerem que pode existir uma interação negativa estatisticamente significativa, entre ter um alelo de metabolização ultrarrápida (*1/*17 e *17/*17) e a prática de atividade física ($OR_{\text{interação}}=0,28$)

ou o padrão de consumo de alimentos saudáveis ($OR_{\text{interação}}=0,59$). Esses resultados sugerem a existência de uma interação menor que a explicativa entre a prática de atividade física e a presença de pelo menos um alelo de metabolização ultrarrápida ($*17$), comparadas à ausência de atividade física e um genótipo *CYP2C19*1/*1*.

Embora os estudos só de casos não permita verificar o efeito na redução no risco de doenças, a literatura mostra que a presença do alelo *CYP2C19*17* somado à prática da atividade física, que tem um reconhecido efeito na redução da produção estrogênica (BONOCHE et al., 2014), sugere uma possível interação negativa na presença desses fatores. Outros estudos também têm encontrado associações inversas entre a atividade física e o risco de endometriose, com riscos relativos que variaram de 0,2 - 0,6 (CRAMER et al., 1986; DHILLON; HOLT, 2003; HEILIER et al., 2007; SIGNORELLO et al., 1997). Em um estudo caso-controle realizado por (SIGNORELLO et al., 1997), foi observada uma associação inversa entre exercícios físicos vigorosos e endometriose ($OR = 0,6$; $IC\ 95\% 0,3-1,5$), embora sem significância estatística. Os autores também apontaram que é possível que o efeito protetor do exercício em pacientes com endometriose resulte do fato de que as mulheres que sofrem de endometriose geralmente não se sentem bem o suficiente para praticar exercício. Assim, decidiram avaliar apenas os grupos de casos e controle que praticaram exercício, e foi visto que as mulheres que se exercitaram 4 horas por semana ou mais tiveram redução de 60% do risco de endometriose em comparação com mulheres que se exercitavam menos de 4 horas por semana ($OR, 0,4$; $IC\ 95\% 0,2-1,2$) (SIGNORELLO et al., 1997). (VITONIS et al., 2010) chama a atenção para a possibilidade da dor influenciarem negativamente a prática de exercício físico em mulheres com endometriose (VITONIS et al., 2010). No entanto, sabe-se que o exercício físico regular parece ter efeito protetor contra doenças que envolvem processos inflamatórios, uma vez que induz um aumento dos níveis sistêmicos de citocinas com propriedades anti-inflamatórias (FEBBRAIO, 2007) e também atua reduzindo os níveis de estrogênio (BONOCHE et al., 2014). Além disso, o exercício físico regular está associado com um efeito de redução do fluxo menstrual, com a estimulação ovariana e com a ação estrogênica (WARREN; PERLROTH, 2001). Evidências sugerem que os sintomas da endometriose resultam de uma reação inflamatória peritoneal local provocada pelos implantes endometriais ectópicos (LEBOVIC; MUELLER; TAYLOR, 2001).

Em nosso estudo também foi observada uma interação negativa entre as mulheres com alto grau de consumo alimentar saudável e as pacientes com genótipos que conferem um fenótipo de metabolização ultrarrápido ($*1/*17$ e $*17/*17$). Quando considerado o grau desse

consumo foi visto que um consumo moderado e alto, também apresentaram interação negativa com a presença de, pelo menos, um alelo *17. Esses resultados sugerem a existência de uma interação menor que a explicativa entre o padrão de consumo alimentar saudável e a presença de, pelo menos, um alelo de metabolização ultrarrápida (*17).

A literatura tem mostrado que a presença do metabolizador ultrarrápido (*17), diminui os níveis de estrogênio (JUSTENHOVEN et al., 2009), apesar disso as mulheres do presente estudo com padrão de consumo de alimentos ricos em colesterol (dieta principalmente rica em gorduras) e um genótipo de metabolização ultrarrápido (*1/*17 e *17/*17), tiveram uma estimativa do risco 1,52 vezes maior de ter endometriose (IC 95% 1.00 – 2.30). Em outras palavras, isto poderia sugerir que o efeito da presença do alelo *17 apresenta uma interação positiva com a dieta rica em colesterol aumentando o risco de endometriose. Por outro lado, foi observada uma interação negativa entre o padrão de consumo elevado de alimentos saudáveis em geral, e a presença do genótipo de metabolização ultrarrápido (*1/*17 e *17/*17), sugerindo uma interação menor que a multiplicativa no risco de endometriose. Alguns estudos sugerem que a dieta parece ter um papel na etiologia da endometriose considerando os seus efeitos sobre os níveis de hormônios esteroides (Parazzini et al. 2013); no entanto, poucos estudos examinaram o efeito da dieta no risco de endometriose (PARAZZINI et al., 2004, 2013a; TRABERT et al., 2011a).

Parazzini et al., (2004) combinaram dados de dois estudos caso-controle realizados no norte da Itália, com delineamentos e métodos com concepção geral e de coleta de dados semelhantes, que compararam mulheres com diagnóstico confirmado de endometriose por laparoscopia e mulheres sem doenças ginecológicas. Os autores observaram uma relação entre a ingestão de alguns alimentos e o risco de endometriose. Em comparação com as mulheres com menor ingestão dos alimentos selecionados foi visto uma redução significativa no risco de endometriose com a alta ingestão de vegetais verdes (OR = 0,3; IC 95% 0,2-0,5) e frutas frescas (OR = 0,6; IC 95% 0,4-0,8), e um aumento do risco foi associado com alto consumo de carnes vermelhas (OR = 2,0; IC 95% 1,4-2,8) e presunto (OR = 1,8; IC 95% 1,3-2,5) (PARAZZINI et al., 2004).

A dieta pode ter um papel na etiologia da endometriose por meio da sua influência sobre os níveis de concentrações de estrogênios circulante (TRABERT et al., 2011a). Alguns estudos observacionais têm mostrado que dietas ricas em fibras e à base de vegetais diminui as concentrações de estrogênio biodisponível e, portanto, pode reduzir o risco de

endometriose (ARMSTRONG et al., 1981; KANEDA et al., 1997b; TRABERT et al., 2011a). O efeito protetor da dieta saudável, rica em verduras e frutas, pode ser explicado pelos altos níveis de vitamina C, carotenoides, ácido fólico, licopeno, micronutrientes que podem ajudar a proteger contra a proliferação celular (BOSETTI; ALTIERI; LA VECCHIA, 2002; PARAZZINI et al., 2004).

Em termos biológicos, o consumo das gorduras pode influenciar nas concentrações de prostaglandina, o que pode afetar a função do ovário (PARAZZINI et al., 2004; SMITH, 1986). Além disso, dietas ricas em gordura têm sido associados com o aumento da estrona e do estradiol (KANEDA et al., 1997b; LONGCOPE et al., 1987; PARAZZINI et al., 2004, 2013a, 2013a), sugerindo que dietas pobres em gordura e ricas em vegetais podem modificar o risco de endometriose, alterando o metabolismo de hormônios esteroides. Fatores dietéticos têm uma potencial ligação com os estrogênios, e uma vez que o risco de endometriose pode aumentar caso ocorra uma maior exposição a estrogênios, e uma dieta rica em gordura aumenta estrogênio disponível no organismo, a dieta pode estar modulando o desenvolvimento da endometriose (GOLDIN et al., 1982; GORBACH; GOLDIN, 1987; PARAZZINI et al., 2004).

Pouca atenção tem sido dada ao efeito que as exposições ao álcool poderiam ter sobre a capacidade reprodutiva (GRODSTEIN; GOLDMAN; CRAMER, 1994; VIGANÒ et al., 2004). No presente estudo foi observado que a presença do polimorfismo *CYP2C19*2*, que reduz a função da enzima envolvida no metabolismo do estrogênio, somado ao hábito de consumo alcoólico, aumentou a estimativa de risco da endometriose, em comparação as mulheres que não tinham alelo de redução de função e que nunca consumiram bebidas alcoólicas. As mulheres que eram ou já tinham sido consumidoras de bebida alcoólica tiveram uma estimativa de risco 2,54 vezes maior de ter endometriose e quando avaliado separadamente o consumo atual, as que ainda bebiam tiveram 3,05 vezes mais risco de ter a doença, comparadas as mulheres com genótipo **1/*1* e que nunca beberam. Também foi visto que começar a consumir bebidas alcoólicas com menos de 18 anos, combinado a presença do alelo **2* aumentou em 2,97 vezes a estimativa do risco de endometriose, comparadas às mulheres que iniciaram o consumo mais velhas (≥ 18 anos) e que apresentam o genótipo **1/*1*. Na literatura, os dados sobre a relação entre o consumo de álcool e o risco de endometriose é limitado e controverso (CAYAN et al., 2009; GRODSTEIN; GOLDMAN; CRAMER, 1994; PARAZZINI et al., 2004). Alguns pesquisadores sugerem que o uso de álcool pode estar associado a um maior risco de endometriose, por causa de sua associação com o aumento do nível de estrogênios (GRODSTEIN; GOLDMAN; CRAMER, 1994; PARAZZINI et al., 2004).

Apesar da associação entre o consumo de álcool e o risco de endometriose, os mecanismos fisiopatológicos ainda permanecem obscuros. Uma explicação possível é o efeito do álcool sobre os níveis de estrogênio (LIU; NGUYEN; COLDITZ, 2015), uma vez que tem sido observado que o álcool pode aumentar os níveis circulantes dos hormônios sexuais por meio de um aumento no estado redox hepático e da inibição da atividade da sulfotransferase e da 2-hidroxilase, resultando numa diminuição da degradação de esteroides (EAGON, 2010; SARKOLA et al., 1999). Outra explicação é o aumento da atividade da aromatase devido ao consumo crônico de álcool, o que conduz a uma conversão aumentada de testosterona em estrogênios (GAVALER; VAN THIEL, 1992; LIU; NGUYEN; COLDITZ, 2015; SARKOLA et al., 2000). Estudos epidemiológicos em mulheres pré-menopáusicas adultas, sugerem que a ingestão de álcool tem sido associada a elevados níveis circulantes de estradiol e estrona (DORGAN et al., 1994; LIU; NGUYEN; COLDITZ, 2015; MENDELSON et al., 1988). Um estudo com dieta controlada relatou que o consumo de 30g de etanol (~2,5 bebidas) por dia, durante três ciclos menstruais foi associado com um aumento de 28% nos níveis de estradiol no plasma e um aumento de 21% da estrona plasmática entre mulheres com idades entre 21-40 anos (REICHMAN et al., 1993). Além disso, um ciclo menstrual mais curto foi relatado por mulheres com consumo moderado de álcool em comparação com as não consumidoras, sugerindo um aumento da exposição a estrogênios endógenos (COOPER et al., 1996; LIU; NGUYEN; COLDITZ, 2015; SARKOLA et al., 2000).

O aumento da exposição aos estrogênios é um elo comum entre os diversos fatores de risco conhecidos para a endometriose. A produção de estrogênio local, juntamente com o estrogênio circulante estimula a proliferação de tecido endometrial ectópico conduzindo a endometriose (BULUN, 2009; KITAWAKI et al., 2002). No que diz respeito às características do ciclo menstrual, existe a hipótese de que o aumento da exposição ao sangramento menstrual é um fator de risco para a endometriose (MEHEDINTU et al., 2014; MISSMER et al., 2004b; MUÑOZ-HERNANDO et al., 2015; SIGNORELLO et al., 1997; SOAVE et al., 2015), implicando que a menarca precoce, ciclos curtos, maior tempo de duração do sangramento menstrual, e menor número de gestações são fatores de risco para a endometriose (BURGHAUS et al., 2011; MEHEDINTU et al., 2014; MUÑOZ-HERNANDO et al., 2015; TRELOAR et al., 2010).

Quanto ao estado civil, o senso comum poderia destacar o fato de haver predominância de pacientes com vida conjugal estável (que sejam casadas ou em vida consensual amigável) com diagnóstico de endometriose por influência de possível procura a serviços médicos por

infertilidade, queixa que obviamente é mais frequente em mulheres com parceiros estáveis (ABRÃO, 2000; MORADI et al., 2014). No nosso estudo foi observado que apenas 26,8% da amostra não tinham companheiro estável, mas esse resultado pode estar apenas confirmando o fato das mulheres sem vida conjugal estável procurarem menos o serviço de saúde, e dessa forma se torna mais difícil a identificação da DIE.

O nível educacional entre mulheres com endometriose tende a ser mais elevado, assim como o nível socioeconômico (HEMMINGS et al., 2004b; STEFANSSON et al., 2002b). Neste sentido nós também observamos que 85,6% das mulheres tinham, pelo menos, ensino médio e 45,3% estudaram até o nível universitário ou acima. Isto pode ser explicado pelo fato de que mulheres com maior nível educacional teriam maior acesso aos cuidados médicos e por maior preocupação com a saúde individual (PARAZZINI et al., 2004; STEFANSSON et al., 2002b; VAN LANGENDONCKT; CASANAS-ROUX; DONNEZ, 2002) ou porque atualmente as mulheres priorizam primeiramente suas vidas profissionais, estudando e trabalhando por muitos anos, antes de ter o primeiro filho. Assim, durante esse período elas acabam fazendo uso contínuo de contraceptivo oral que podem estar mascarando o aparecimento dos sintomas. Além disso, o tempo de exposição ao estrogênio endógeno pode favorecer o aparecimento de focos de endometriose (SOAVE et al., 2015; ZHENG et al., 2015). Existe concordância no meio científico de que o período de exposição estrogênica que a mulher se submete tem vínculo direto com a presença de endometriose (MATORRAS et al., 1995; SOAVE et al., 2015; ZHENG et al., 2015).

A relação entre o uso de CO e a endometriose ainda é polêmica, pois existem estudos que encontraram aumento de risco (CHAPRON et al., 2011b; VERCELLINI et al., 2011), e outros que indicam a redução ou ausência de efeito (BURGHAUS et al., 2011; FELIX WONG; DANFORN LIM, 2011; HUDELIST et al., 2012; MCKINNON et al., 2014b). Como alguns COs são utilizados por mulheres que apresentam cólicas menstruais (dismenorreia primária), a medicação é muitas vezes prescrita para mulheres que têm a doença, até mesmo sem que se tenha descoberto a patologia. No presente estudo foi visto que as mulheres usaram pelo menos um tipo de CO, ao longo da vida até o diagnóstico. Os COs são extensamente administrados para diminuição da dor pélvica e dismenorreia (HARADA et al., 2008), o que sugere que o maior número de trocas possa ocorrer devido à presença dos sintomas, mesmo antes do diagnóstico efetivo. Chapron et al. em 2011, observaram que usuárias de CO tinham 2,79 mais risco de endometriose (IC 95% 1,74-5,12, p-valor = 0,002). As mulheres que tinham anteriormente utilizado CO para dismenorreia primária grave tiveram mais risco de ser

diagnosticada com endometriose (OR ajustado = 5,6; IC 95% 3,2-9,8), especialmente DIE (OR ajustado = 16,2, IC 95% 7,8-35,3). As mulheres que tinham anteriormente utilizado CO por outras razões também tiveram um risco aumentado de endometriose, mas em menor grau (OR ajustado = 2,6, IC 95% 1,8-4,1) (CHAPRON et al., 2011b). Os COs são comumente prescritos para mulheres com sintomas típicos de endometriose (VERCELLINI et al., 2009a), embora os dados a respeito dos mecanismos de ação dos COs no desenvolvimento da endometriose seja escasso, a investigação inicial sugere que eles suprimem a proliferação e induzem a apoptose de células endometriais (MEHEDINTU et al., 2014).

Finalmente, observamos que os alelos *CYP2C19*2* e *CYP2C19*17*, do gene *CYP2C19*, comportou-se como um gene candidato para a avaliação de pacientes com endometriose, principalmente quando associados à menarca precoce, consumo de bebidas alcoólicas, alimentação saudável ou rica em colesterol e prática de exercícios físicos. No entanto, em função do pequeno tamanho amostral, são necessários outros estudos mais abrangentes com casuísticas maiores e diferentes delineamentos epidemiológicos, para que se possa confirmar o efeito dos polimorfismos do gene *CYP2C19*, em conjunto com as exposições ambientais selecionadas (dieta, menarca e consumo de álcool) na modulação do risco de endometriose.

O presente estudo apresenta a vantagem de ser o primeiro estudo com uma abordagem *case only* para avaliar as interações gene-ambiente na endometriose, verificando a interação dos polimorfismos da *CYP2C19* (*2 e *17) com fatores ambientais selecionados. Esta abordagem tem se mostrado uma metodologia eficaz e confiável na investigação da interação dos fatores ambientais e genéticos no risco de doenças complexas (HODGSON et al., 2012; VANDERWEELE; HERNANDEZ-DIAZ; HERNAN, 2010; WEINBERG; UMBACH, 2000; YANG et al., 2005, 2009), desde que haja independência entre as exposições genéticas e ambientais, sendo mais eficiente para verificar interações gene-ambiente do que os estudos caso-controle. Além disso, este foi o primeiro estudo a verificar o efeito do polimorfismo da *CYP2C19*17* relacionado à endometriose, sugerindo que haja uma possível interação entre este polimorfismo e padrão de consumo alimentar saudável e atividade física, ainda que menor que a interação multiplicativa. No entanto, pelo fato de se tratar de um estudo só de casos, não foi possível verificar o efeito isolado dos polimorfismos da *CYP2C19* (*2 e *17) e dos fatores ambientais selecionados. Além disso, em função do pequeno tamanho amostral não foi possível realizar análises de interação ajustadas para possíveis variáveis de confundimento. Soma-se a isso, o fato de que os estudos com abordagem *case-only* permitem apenas a verificação de uma

interação multiplicativa entre os fatores genéticos e ambientais, não sendo possível explorar a existência de interações aditivas.

8 CONCLUSÃO

Nossos resultados sugerem uma importante interação entre os alelos *CYP2C19*2* e *CYP2C19*17* e fatores como menarca precoce, consumo de bebida alcoólica, atividade física e padrão alimentar no risco da endometriose. O genótipo *CYP2C19*17*, que confere um fenótipo de metabolização ultrarrápido apresentou interação negativa com o padrão de consumo saudável e com a prática de atividade física, sugerindo a existência de uma interação menor que a multiplicativa. Já o alelo *CYP2C19*2*, que pode ser definido como metabolizador intermediário (*CYP2C19*1/*2*) ou lento (*CYP2C19*2/*2*) parece interagir com a menarca precoce (< 12 anos) e com o consumo de álcool (pelo menos 1x/mês, consumo leve/moderado/alto, e idade de início de consumo <18 anos de idade) no risco da endometriose. Esses achados sugerem uma redução do catabolismo de estrogênios pela enzima CYP2C19, podendo levar ao aumento dos níveis de estrogênio e, conseqüentemente, elevar a estimativa de risco de endometriose.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma doença multifatorial e complexa, e tem se tornado um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Os principais sintomas que afligem as mulheres com endometriose incluem a dor e a infertilidade, pois estas exercem um impacto direto na vida conjugal, social, profissional e capacidade reprodutiva das mulheres afetadas. Essa doença crônica tem um efeito considerável na vida da paciente e traz um impacto econômico para a sociedade, em virtude do atraso no diagnóstico, infertilidade, quadros frequentes de dor, necessidade de tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos, risco de recorrência da doença, redução na qualidade de vida, função sexual e produtividade no trabalho.

As limitações relacionadas à compreensão da história natural e dos processos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento desta doença tem impossibilitado que medidas de prevenção sejam estabelecidas. Muitas hipóteses têm sido levantadas, baseadas no fato da endometriose ser conhecida como uma doença estrogênio-dependente. Assim, o objetivo desta investigação foi avaliar o efeito da interação entre fatores ambientais selecionados e os polimorfismos no gene *CYP2C19*, que é um gene com funções ligadas às vias de metabolismo e catabolismo do estrogênio, em uma série de casos de endometriose utilizando a abordagem *case-only*, em mulheres do Rio de Janeiro.

Dessa forma, a observação de uma interação gene-ambiente na investigação do efeito dos fatores genéticos e ambientais no risco de endometriose, possibilitou levantar a hipótese de que o polimorfismo *CYP2C19*2* interagindo com a menarca precoce (≤ 12 anos), o consumo de álcool e o consumo de alimentos ricos em colesterol estaria aumentando o risco de endometriose. Além disso, foi possível verificar que o polimorfismo da *CYP2C19*17*, interagindo negativamente com a prática de atividade física e padrão de consumo de alimentos saudáveis, sugerindo uma interação menor que a multiplicativa.

Portanto, esses achados podem servir de base para estudos futuros, visando confirmar o efeito conjunto de polimorfismos da *CYP2C19* com fatores ambientais, modulando o risco de endometriose. Uma vez confirmada a possível interação entre esses fatores genéticos e ambientais, medidas de prevenção primária poderão ser tomadas reduzindo o risco desta doença na população.

REFERÊNCIAS

- ABRÃO, M. S. et al. Endometriosis in the presacral nerve. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 64, n. 2, p. 173–175, 1 fev. 1999.
- ABRÃO, M. S. **Endometriose: uma visão contemporânea**. [s.l.] Revinter, 2000.
- ABRAO, M. S. et al. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 82, n. 1, p. 31–40, jul. 2003.
- ABRAO, M. S. et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. **Fertility and Sterility**, v. 86, n. 3, p. 543–547, set. 2006.
- ABRAO, M. S. et al. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. **Human Reproduction**, v. 22, n. 12, p. 3092–3097, 1 dez. 2007.
- ABRÃO, M. S. et al. Endometriosis at several sites, cyclic bowel symptoms, and the likelihood of the appendix being affected. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 3, p. 1099–1101, ago. 2010.
- ABRÃO, M. S.; DIAS, J. A.; PODGAEC, S. **Histórico e aspectos epidemiológicos da endometriose: Uma doença prevalente e de conhecimento antigo**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
- ABRÃO, M. S.; NEME, R. M.; AVERBACH, M. Rectovaginal septum endometriosis: a disease with specific diagnosis and treatment. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 40, n. 3, p. 192–197, set. 2003.
- AKHMEDKHANOV, A.; ZELENIUCH-JACQUOTTE, A.; TONIOLO, P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 943, p. 296–315, set. 2001.
- ANASTASI, E. et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. **Journal of Ovarian Research**, v. 6, p. 44, 1 jul. 2013.
- ANDERSON, K.; NISENBLAT, V.; NORMAN, R. Lifestyle factors in people seeking infertility treatment – A review. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 50, n. 1, p. 8–20, 2010.
- ARMSTRONG, B. K. et al. Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 67, n. 4, p. 761–767, out. 1981.
- ARRUDA, M. DE S. et al. Endometriose profunda: aspectos ecográficos; Deep endometriosis: ultrasonographic aspects. **Femina**, v. 38, n. 7, jul. 2010.
- ARRUDA, M. S. et al. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. **Human Reproduction**, v. 18, n. 4, p. 756–759, 1 abr. 2003.
- Art. 10 da Lei 9263/96**. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/topicos/12079378/artigo-10-da-lei-n-9263-de-12-de-janeiro-de-1996>>. Acesso em: 17 mar. 2014.

- BABU, K. A. et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and their relationship with advanced stages of endometriosis in South Indian women. **Pharmacogenetics and genomics**, v. 15, n. 3, p. 167–172, mar. 2005.
- BAGNARDI, V. et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 2, p. 301–308, 1 fev. 2013.
- BASSI, M. A. et al. Bowel endometriosis: a benign disease? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 5, p. 611–616, 2009.
- BAZOT, M. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 24, n. 2, p. 180–185, 2004.
- BAZOT, M.; DARAÏ, E. Sonography and MR imaging for the assessment of deep pelvic endometriosis. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 12, n. 2, p. 178–185, 186, abr. 2005.
- BEELEN, K. et al. CYP2C19*2 predicts substantial tamoxifen benefit in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen and no systemic treatment. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 139, n. 3, p. 649–655, jun. 2013.
- BELLELIS, P. et al. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis: series of cases. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 4, p. 467–471, 2010.
- BELLELIS, P.; PODGAEC, S.; ABRÃO, M. S. Environmental factors and endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 4, p. 456–461, ago. 2011.
- BERBIC, M. et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. **Human Reproduction**, v. 24, n. 2, p. 325–332, 1 fev. 2009.
- BEREK, J. S.; TAYLOR, P. T.; NICODEMUS, C. F. CA125 velocity at relapse is a highly significant predictor of survival post relapse: results of a 5-year follow-up survey to a randomized placebo-controlled study of maintenance oregovomab immunotherapy in advanced ovarian cancer. **Journal of immunotherapy (Hagerstown, Md.: 1997)**, v. 31, n. 2, p. 207–214, mar. 2008.
- BEZERRA, M. R. L. et al. Magnetic resonance imaging identification of muscular and ligamentous structures of the female pelvic floor. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 6, p. 323–326, dez. 2001.
- BIANCO, B. et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. **Human immunology**, v. 73, n. 3, p. 306–315, mar. 2012.
- BIRNBAUM, L. S. State of the Science of Endocrine Disruptors. **Environmental Health Perspectives**, v. 121, n. 4, p. a107, abr. 2013.
- BONOCHE, C. M. et al. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 12, p. 4, 6 jan. 2014.
- BOSETTI, C.; ALTIERI, A.; LA VECCHIA, C. Diet and environmental carcinogenesis in breast/gynaecological cancers. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 14, n. 1, p. 13–18, fev. 2002.
- BOZDAG, G. et al. CYP17 and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with endometriosis. **Reproductive biomedicine online**, v. 20, n. 2, p. 286–290, fev. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. Guia alimentar para a população brasileira: Promovendo a alimentação saudável / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição – Brasília: Ministério da Saúde.(Série A. Normas e Manuais Técnicos), , 236p 2005.

BRAVO-VILLALTA, H. V. et al. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. **European journal of clinical pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 179–184, maio 2005.

BRESLOW, N. E.; DAY, N. E. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. **IARC scientific publications**, n. 32, p. 5–338, 1980.

BROSENS, I. et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 18, n. 2, p. 285–303, abr. 2004.

BUCK LOUIS, G. M. et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO Study. **Fertility and sterility**, v. 96, n. 2, p. 360–365, ago. 2011.

BULUN, S. E. et al. Estrogen production and metabolism in endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 955, p. 75-85-88, 396–406, mar. 2002a.

BULUN, S. E. et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. **Journal of reproductive immunology**, v. 55, n. 1–2, p. 21–33, jun. 2002b.

BULUN, S. E. et al. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 95, n. 1–5, p. 57–62, maio 2005.

BULUN, S. E. Endometriosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 3, p. 268–279, 15 jan. 2009.

BURGHHAUS, S. et al. Risk Factors for Endometriosis in a German Case–Control Study. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 71, n. 12, p. 1073–1079, dez. 2011.

CASERTA, D. et al. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. **Human Reproduction Update**, v. 14, n. 1, p. 59–72, 1 jan. 2008.

CAYAN, F. et al. Role of CYP2C19 polymorphisms in patients with endometriosis. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 25, n. 8, p. 530–535, ago. 2009.

CHAPRON, C. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. **Human Reproduction**, v. 26, n. 8, p. 2028–2035, 1 ago. 2011a.

CHAPRON, C. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. **Human Reproduction**, v. 26, n. 8, p. 2028–2035, 1 ago. 2011b.

CHEN, L. et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. **Pharmacogenomics**, v. 9, n. 6, p. 691–702, jun. 2008.

CHENG, K. F. A maximum likelihood method for studying gene–environment interactions under conditional independence of genotype and exposure. **Statistics in Medicine**, v. 25, n. 18, p. 3093–3109, 30 set. 2006.

CHUNG, S. H. et al. Clinical efficacy of serum human epididymis protein 4 as a diagnostic biomarker of ovarian cancer: A pilot study. **Obstetrics & Gynecology Science**, v. 56, n. 4, p. 234–241, jul. 2013.

CIRSTOIU, M. et al. Case study of a rare form of endometriosis. **Journal of Medicine and Life**, v. 6, n. 1, p. 68–71, 15 mar. 2013.

CLARKE, G. M.; MORRIS, A. P. A Comparison of Sample Size and Power in Case-Only Association Studies of Gene-Environment Interaction. **American Journal of Epidemiology**, v. 171, n. 4, p. 498–505, 15 fev. 2010.

COOPER, G. S. et al. Association of physical and behavioral characteristics with menstrual cycle patterns in women age 29-31 years. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 7, n. 6, p. 624–628, nov. 1996.

CRAMER, D. W. et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 255, n. 14, p. 1904–1908, 11 abr. 1986.

CRAMER, D. W.; MISSMER, S. A. The epidemiology of endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 955, p. 11-22-36, 396–406, mar. 2002.

CRIBB, A. E. et al. Role of Polymorphic Human Cytochrome P450 Enzymes in Estrone Oxidation. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 15, n. 3, p. 551–558, 1 mar. 2006.

DARLING, A. M. et al. A prospective cohort study of Vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. **Journal of endometriosis**, v. 5, n. 1, p. 17–26, 1 jan. 2013.

DE CARVALHO, C. V. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 23, n. 1, p. 29–33, jan. 2007.

DE MORAIS, S. M. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. **The Journal of biological chemistry**, v. 269, n. 22, p. 15419–15422, 3 jun. 1994.

DE OLIVEIRA, M. A. P. et al. Risk factors for abdominal scar endometriosis after obstetric hysterotomies: a case-control study. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 86, n. 1, p. 73–80, 2007.

DENNY, E.; MANN, C. H. Endometriosis and the primary care consultation. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 139, n. 1, p. 111–115, jul. 2008.

DESSOLE, M.; MELIS, G. B.; ANGIONI, S. Endometriosis in Adolescence. **Obstetrics and Gynecology International**, v. 2012, 2012.

DHILLON, P. K.; HOLT, V. L. Recreational Physical Activity and Endometrioma Risk. **American Journal of Epidemiology**, v. 158, n. 2, p. 156–164, 15 jul. 2003.

D’HOOGHE, T. M.; DEBROCK, S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. **Human Reproduction Update**, v. 8, n. 1, p. 84–88, 1 jan. 2002.

- DORGAN, J. F. et al. The relation of reported alcohol ingestion to plasma levels of estrogens and androgens in premenopausal women (Maryland, United States). **Cancer causes & control: CCC**, v. 5, n. 1, p. 53–60, jan. 1994.
- DUN, E. C.; TAYLOR, R. N.; WIESER, F. Advances in the genetics of endometriosis. **Genome Medicine**, v. 2, n. 10, p. 75, 14 out. 2010.
- EAGON, P. K. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 11, p. 1377–1384, 21 mar. 2010.
- EGGERT, J.; THEOBALD, H.; ENGFELDT, P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 2, p. 379–383, fev. 2004.
- FALCONER, H.; D’HOOGHE, T.; FRIED, G. Endometriosis and genetic polymorphisms. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 62, n. 9, p. 616–628, set. 2007.
- FAUCONNIER, A.; CHAPRON, C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. **Human Reproduction Update**, v. 11, n. 6, p. 595–606, 1 nov. 2005.
- FEBBRAIO, M. A. Exercise and inflammation. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, n. 1, p. 376–377, 1 jul. 2007.
- FELIX WONG, W. S.; DANFORN LIM, C. E. Hormonal treatment for endometriosis associated pelvic pain. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v. 9, n. 3, p. 163–170, 2011.
- FERGUSON, B. R.; BENNINGTON, J. L.; HABER, S. L. Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium. **Obstetrics and gynecology**, v. 33, n. 5, p. 617–625, maio 1969.
- FERRERO, S. et al. Prevalence of newly diagnosed endometriosis in women attending the general practitioner. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 110, n. 3, p. 203–207, set. 2010.
- FRANCISCO, V. V. et al. Prevalence of artifacts in abdominal magnetic resonance imaging using GRASE sequence: a comparison with TSE sequences. **Radiologia Brasileira**, v. 38, n. 5, p. 323–328, set. 2005.
- FREOUR, T. et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. **Reproductive biomedicine online**, v. 16, n. 1, p. 96–102, jan. 2008.
- FUJITA, K.; KAMATAKI, T. Predicting the mutagenicity of tobacco-related N-nitrosamines in humans using 11 strains of *Salmonella typhimurium* YG7108, each coexpressing a form of human cytochrome P450 along with NADPH-cytochrome P450 reductase. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 38, n. 4, p. 339–346, 2001a.
- FUJITA, K.; KAMATAKI, T. Role of human cytochrome P450 (CYP) in the metabolic activation of N-alkylnitrosamines: application of genetically engineered *Salmonella typhimurium* YG7108 expressing each form of CYP together with human NADPH-cytochrome P450 reductase. **Mutation research**, v. 483, n. 1–2, p. 35–41, 1 nov. 2001b.
- FUKUSHIMA-UESAKA, H. et al. Genetic variations and haplotypes of CYP2C19 in a Japanese population. **Drug metabolism and pharmacokinetics**, v. 20, n. 4, p. 300–307, ago. 2005.

FURUTA, T. et al. Hydroxylation of lansoprazole in poor metabolizers of CYP2C19. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 361, mar. 2006.

GAO, X. et al. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. **Current medical research and opinion**, v. 22, n. 9, p. 1787–1797, set. 2006.

GARCÍA-REYES, J. F. et al. Determination of pesticide residues in fruit-based soft drinks. **Analytical chemistry**, v. 80, n. 23, p. 8966–8974, 1 dez. 2008.

GATTO, N. M. et al. Further development of the case-only design for assessing gene–environment interaction: evaluation of and adjustment for bias. **International Journal of Epidemiology**, v. 33, n. 5, p. 1014–1024, 1 out. 2004.

GAUDERMAN, W. J. Sample Size Requirements for Association Studies of Gene-Gene Interaction. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 5, p. 478–484, 1 mar. 2002.

GAVALER, J. S.; VAN THIEL, D. H. The association between moderate alcoholic beverage consumption and serum estradiol and testosterone levels in normal postmenopausal women: relationship to the literature. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 16, n. 1, p. 87–92, fev. 1992.

GIUDICE, L. C.; KAO, L. C. Endometriosis. **The Lancet**, v. 364, n. 9447, p. 1789–1799, nov. 2004.

GJERDE, J. et al. Associations between tamoxifen, estrogens, and FSH serum levels during steady state tamoxifen treatment of postmenopausal women with breast cancer. **BMC cancer**, v. 10, p. 313, 2010.

GOLDIN, B. R. et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. **The New England Journal of Medicine**, v. 307, n. 25, p. 1542–1547, 16 dez. 1982.

GOLDSTEIN, J. A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 52, n. 4, p. 349–355, out. 2001.

GORBACH, S. L.; GOLDIN, B. R. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. **Preventive Medicine**, v. 16, n. 4, p. 525–531, 1 jul. 1987.

GOVATATI, S. et al. Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case-control study. **Human reproduction (Oxford, England)**, v. 29, n. 2, p. 324–336, fev. 2014.

GRANDI, G. et al. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. **Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 22, n. 5, p. 626–632, maio 2015.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à Genética**. 8º ed. [s.l.] Editora Guanabara Koogan S. A., 2006.

GRODSTEIN, F.; GOLDMAN, M. B.; CRAMER, D. W. Infertility in women and moderate alcohol use. **American Journal of Public Health**, v. 84, n. 9, p. 1429–1432, set. 1994.

GUO, S.-W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 124, n. 2, p. 134–143, 1 fev. 2006.

GUO, S.-W. et al. Reassessing the evidence for the link between dioxin and endometriosis: from molecular biology to clinical epidemiology. **Molecular Human Reproduction**, v. 15, n. 10, p. 609–624, 1 out. 2009.

GUO, Y. et al. Polymorphisms of estrogen-biosynthesis genes CYP17 and CYP19 may influence age at menarche: a genetic association study in Caucasian females. **Human molecular genetics**, v. 15, n. 16, p. 2401–2408, 15 ago. 2006.

HADFIELD, R. et al. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. **Human Reproduction**, v. 11, n. 4, p. 878–880, 1 abr. 1996.

HAMAJIMA, N. et al. Detection of Gene—Environment Interaction by Case-only Studies. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 490–493, 1 out. 1999.

HARADA, T. et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. **Fertility and Sterility**, v. 90, n. 5, p. 1583–1588, nov. 2008.

HARADA, T.; IWABE, T.; TERAKAWA, N. Role of cytokines in endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 76, n. 1, p. 1–10, jul. 2001.

HARB, H. et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 120, n. 11, p. 1308–1320, 2013.

HARRIS, H. R. et al. Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, n. 5, p. 420–430, 1 mar. 2013.

HEILLIER, J.-F. et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. **Environmental research**, v. 103, n. 1, p. 121–129, jan. 2007.

HEMMINGS, R. et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 6, p. 1513–1521, jun. 2004a.

HEMMINGS, R. et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 81, n. 6, p. 1513–1521, jun. 2004b.

HENDERSON, B. E. et al. Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk? **Cancer**, v. 56, n. 5, p. 1206–1208, 1985.

HENNIG, B. et al. PCB-induced oxidative stress in endothelial cells: modulation by nutrients. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 205, n. 1–2, p. 95–102, mar. 2002.

HIRATA, T. et al. Interleukin (IL)-17A Stimulates IL-8 Secretion, Cyclooxygenase-2 Expression, and Cell Proliferation of Endometriotic Stromal Cells. **Endocrinology**, v. 149, n. 3, p. 1260–1267, mar. 2008.

HODGSON, M. E. et al. The case-only independence assumption: associations between genetic polymorphisms and smoking among controls in two population-based studies. **International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics**, v. 3, n. 4, p. 333–360, 15 nov. 2012.

HOMBACH-KLONISCH, S. et al. Molecular actions of polyhalogenated arylhydrocarbons (PAHs) in female reproduction. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 5, p. 599–616, 2005.

HUANG, J. et al. Effects of cigarette smoke on fertilization and embryo development in vivo. **Fertility and sterility**, v. 92, n. 4, p. 1456–1465, out. 2009.

HUDELIST, G. et al. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 37, n. 4, p. 480–487, 2011a.

HUDELIST, G. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 37, n. 3, p. 257–263, 1 mar. 2011b.

HUDELIST, G. et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. **Human Reproduction**, v. 27, n. 12, p. 3412–3416, 1 dez. 2012.

HUNTER, D. J.; WILLETT, W. C. Diet, body size, and breast cancer. **Epidemiologic reviews**, v. 15, n. 1, p. 110–132, 1993.

ISAZA, C. et al. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 7, p. 6, 11 jul. 2007.

JIANG, Q.-Y.; WU, R.-J. Growth mechanisms of endometriotic cells in implanted places: a review. **Gynecological Endocrinology**, v. 28, n. 7, p. 562–567, jul. 2012.

JONES, C. J. P. et al. Ultrastructure of Ectopic Peritoneal Lesions From Women With Endometriosis, Including Observations on the Contribution of Coelomic Mesothelium. **Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)**, v. 16, n. 1, p. 43–55, jan. 2009.

JUSTENHOVEN, C. et al. CYP2C19*17 is associated with decreased breast cancer risk. **Breast cancer research and treatment**, v. 115, n. 2, p. 391–396, maio 2009.

KANEDA, N. et al. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. **Nutrition and cancer**, v. 27, n. 3, p. 279–283, 1997a.

KANEDA, N. et al. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. **Nutrition and Cancer**, v. 27, n. 3, p. 279–283, 1997b.

KAPPERS, W. A. et al. Diazinon is activated by CYP2C19 in human liver. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 177, n. 1, p. 68–76, 15 nov. 2001.

KASHIMA, K. et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. **International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics**, v. 84, n. 1, p. 61–64, jan. 2004.

KATZ, J. M.; WINTER, C. K. Comparison of pesticide exposure from consumption of domestic and imported fruits and vegetables. **Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 47, n. 2, p. 335–338, fev. 2009.

KECKSTEIN, J. et al. [Laparoscopic therapy of intestinal endometriosis and the ranking of drug treatment]. **Zentralblatt für Gynäkologie**, v. 125, n. 7–8, p. 259–266, ago. 2003.

KEITH; MOORE; PERSAUND. **Embriologia Clínica**. 9ª ed. [s.l.] Elsevier, 2004.

KENNEDY, S. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 20, n. 10, p. 2698–2704, 1 out. 2005.

KEY, T. J.; PIKE, M. C. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. **British Journal of Cancer**, v. 57, n. 2, p. 205–212, fev. 1988.

KHO, R. M.; ABRAO, M. S. Ovarian remnant syndrome: etiology, diagnosis, treatment and impact of endometriosis. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 24, n. 4, p. 210–214, ago. 2012.

KINKEL, K. et al. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. **Human Reproduction**, v. 14, n. 4, p. 1080–1086, 1 abr. 1999.

KITAWAKI, J. et al. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 83, n. 1–5, p. 149–155, dez. 2002.

KOGA, K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. **Human Reproduction**, v. 21, n. 8, p. 2171–2174, 1 ago. 2006a.

KOGA, K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. **Human Reproduction**, v. 21, n. 8, p. 2171–2174, 1 ago. 2006b.

KOVACIC, P. Unifying mechanism for addiction and toxicity of abused drugs with application to dopamine and glutamate mediators: electron transfer and reactive oxygen species. **Medical hypotheses**, v. 65, n. 1, p. 90–96, 2005.

KRAU, S. D. Cytochrome p450 part 3: drug interactions: essential concepts and considerations. **The Nursing clinics of North America**, v. 48, n. 4, p. 697–706, dez. 2013.

KRISTENSEN, V. N.; BORRESEN-DALE, A. L. Molecular epidemiology of breast cancer: genetic variation in steroid hormone metabolism. **Mutation research**, v. 462, n. 2–3, p. 323–333, abr. 2000.

KVASKOFF, M. et al. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 24, n. 2, p. 261–269, mar. 2013.

LA MARCA, A. et al. Prediction of Age at Menopause from Assessment of Ovarian Reserve May Be Improved by Using Body Mass Index and Smoking Status. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, p. e57005, 7 mar. 2013.

LAUFER, M. R. Premenarcheal Endometriosis Without an Associated Obstructive Anomaly: Presentation, Diagnosis, and Treatment. **Fertility and Sterility**, v. 74, n. 3, p. S15–S15, set. 2000.

LEBOVIC, D. I.; MUELLER, M. D.; TAYLOR, R. N. Immunobiology of endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 75, n. 1, p. 1–10, jan. 2001.

LEE, A. J. et al. Characterization of the oxidative metabolites of 17beta-estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms. **Endocrinology**, v. 144, n. 8, p. 3382–3398, ago. 2003.

LEE, J. H. et al. Laparoscopic incidental appendectomy during laparoscopic surgery for ovarian endometrioma. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 204, n. 1, p. 28.e1-5, jan. 2011.

LI, Y. Z. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms contribute to the risk of endometriosis: an updated systematic review and meta-analysis of 14 case-control studies. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 2, p. 1035–1044, 2013.

LINOS, E. et al. Red Meat Consumption during Adolescence among Premenopausal Women and Risk of Breast Cancer. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 17, n. 8, p. 2146–2151, ago. 2008.

LITTMAN, A. J.; BERESFORD, S. A.; WHITE, E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). **Cancer causes & control: CCC**, v. 12, n. 8, p. 691–702, out. 2001.

LIU, Y.; NGUYEN, N.; COLDITZ, G. A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence. **Women's health (London, England)**, v. 11, n. 1, p. 65–77, jan. 2015.

LI-WAN-PO, A. et al. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 222–230, mar. 2010.

LONGCOPE, C. et al. The effect of a low fat diet on estrogen metabolism. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 64, n. 6, p. 1246–1250, jun. 1987.

LOUIS, G. M. B.; HEDIGER, M. L.; PEÑA, J. B. Intrauterine exposures and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 22, n. 12, p. 3232–3236, 1 dez. 2007.

MACER, M. L.; TAYLOR, H. S. Endometriosis and Infertility: A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 39, n. 4, p. 535–549, dez. 2012.

MARTUCCI, C. P.; FISHMAN, J. P450 enzymes of estrogen metabolism. **Pharmacology & therapeutics**, v. 57, n. 2–3, p. 237–257, mar. 1993.

MARUTI, S. S. et al. A Prospective Study of Age-Specific Physical Activity and Premenopausal Breast Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 10, p. 728–737, 21 maio 2008.

MATORRAS, R. et al. Epidemiology of endometriosis in infertile women. **Fertility and Sterility**, v. 63, n. 1, p. 34–38, jan. 1995.

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

MAY, K. E. et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 6, p. 651–674, 1 nov. 2010.

MCKINNON, B. D. et al. Hormonal Contraceptive Use and the Prevalence of Endometriotic Lesions at Different Regions within the Peritoneal Cavity. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014a.

MCKINNON, B. D. et al. Hormonal Contraceptive Use and the Prevalence of Endometriotic Lesions at Different Regions within the Peritoneal Cavity. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014b.

MCKINNON, R. A.; SORICH, M. J.; WARD, M. B. Cytochrome P450 Part 1: Multiplicity and Function. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 38, n. 1, p. 55, mar. 2008.

MEBRATU, Y. A. et al. Cigarette Smoke Suppresses Bik To Cause Epithelial Cell Hyperplasia and Mucous Cell Metaplasia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 11, p. 1531–1538, 1 jun. 2011.

- MEHEDINTU, C. et al. Endometriosis still a challenge. **Journal of Medicine and Life**, v. 7, n. 3, p. 349–357, 15 set. 2014.
- MELIN, A. et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. **Human Reproduction**, v. 21, n. 5, p. 1237–1242, 1 maio 2006.
- MENDELSON, J. H. et al. Acute alcohol effects on plasma estradiol levels in women. **Psychopharmacology**, v. 94, n. 4, p. 464–467, 1988.
- MISSMER, S. A. et al. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. **American Journal of Epidemiology**, v. 160, n. 8, p. 784–796, 15 out. 2004a.
- MISSMER, S. A. et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. **Obstetrics and Gynecology**, v. 104, n. 5 Pt 1, p. 965–974, nov. 2004b.
- MISSMER, S. A.; CRAMER, D. W. The epidemiology of endometriosis. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 1–19, vii, mar. 2003.
- MITRUNEN, K.; HIRVONEN, A. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. **Mutation research**, v. 544, n. 1, p. 9–41, set. 2003.
- MOAWAD, N. S.; CAPLIN, A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. **International Journal of Women's Health**, v. 5, p. 753–763, 8 nov. 2013.
- MODESTO, W. O.; BAHAMONDES, L. Relationship between chronic pelvic pain and functional constipation in women of reproductive age. **The Journal of reproductive medicine**, v. 56, n. 9–10, p. 425–430, out. 2011.
- MOK-LIN, E. Y. et al. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Complete Uterine Agenesis: Evidence to Support the Theory of Coelomic Metaplasia. **Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology**, v. 23, n. 1, p. e35–e37, fev. 2010.
- MONTGOMERY, G. W. et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. **Human Reproduction Update**, v. 14, n. 5, p. 447–457, 1 set. 2008.
- MOORE, J. et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 20, n. 6, p. 630–634, 2002.
- MORADI, M. et al. Impact of endometriosis on women's lives: a qualitative study. **BMC Women's Health**, v. 14, 4 out. 2014.
- MUÑOZ-HERNANDO, L. et al. Endometriosis: alternative methods of medical treatment. **International Journal of Women's Health**, v. 7, p. 595–603, 11 jun. 2015.
- MYRAND, S. P. et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 84, n. 3, p. 347–361, set. 2008.
- NÁCUL, A. P.; SPRITZER, P. M. Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 6, p. 298–307, jun. 2010.

NEAL, M. S. et al. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. **Human Reproduction**, v. 20, n. 9, p. 2531–2535, 1 set. 2005.

NISOLLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertility and Sterility**, v. 68, n. 4, p. 585–596, 1 out. 1997.

NOMELINI, R. S. et al. Frequency of endometriosis and adenomyosis in patients with leiomyomas, gynecologic premalignant, and malignant neoplasias. **Clinical and experimental obstetrics & gynecology**, v. 40, n. 1, p. 40–44, 2013.

NOMINATO, N. S. et al. Caesarean section greatly increases risk of scar endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 152, n. 1, p. 83–85, set. 2010.

NOURI, K. et al. Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 8, p. 85, 11 jul. 2010.

OLIVE, D. L.; SCHWARTZ, L. B. Endometriosis. **The New England journal of medicine**, v. 328, n. 24, p. 1759–1769, 17 jun. 1993.

OZKAN, S.; MURK, W.; ARICI, A. Endometriosis and Infertility. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1127, n. 1, p. 92–100, 2008.

OZKAYA, E. et al. Ultrasonographic endometrial thickness measurement is predictive for treatment response in simple endometrial hyperplasia without atypia. **Journal of the Turkish German Gynecological Association**, v. 14, n. 1, p. 19–22, 1 mar. 2013.

PAINTER, J. N. et al. Genome-wide association study identifies a locus at 7p15.2 associated with endometriosis. **Nature genetics**, v. 43, n. 1, p. 51–54, jan. 2011.

PAINTER, J. N. et al. Common variants in the CYP2C19 gene are associated with susceptibility to endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 102, n. 2, p. 496–502.e5, ago. 2014.

PARAZZINI, F. et al. Selected food intake and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 19, n. 8, p. 1755–1759, 1 ago. 2004.

PARAZZINI, F. et al. Diet and endometriosis risk: a literature review. **Reproductive biomedicine online**, v. 26, n. 4, p. 323–336, abr. 2013a.

PARAZZINI, F. et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 209, n. 2, p. 106.e1-106.e10, ago. 2013b.

PARAZZINI, F. et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 0, n. 0, 30 abr. 2016.

PARRA, F. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 1, p. 177–182, 7 jan. 2003.

PENG, D. et al. [Association between gene mutation of cytochrome P450 1A1 in exon 7 A4889G locus and susceptibility to endometriosis]. **Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics**, v. 20, n. 4, p. 284–286, ago. 2003.

PERINI, J. A. et al. Role of vascular endothelial growth factor polymorphisms (-2578C > A, -460 T > C, -1154G > A, +405G > C and +936C > T) in endometriosis: a case-control study with Brazilians. **BMC Women's Health**, v. 14, 26 set. 2014.

PERSSON, I. et al. S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. **Pharmacogenetics**, v. 6, n. 6, p. 521–526, dez. 1996.

PETTA, C. A. et al. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. **Human Reproduction**, v. 22, n. 10, p. 2693–2697, 1 out. 2007.

PETTA, C. A. et al. Natural killer cells and telomerase in the endometrium of patients with endometriosis. **Journal of Endometriosis**, n. Vol. 2 Issue 4 (October-December 2010), p. 182–188, 29 dez. 2010.

PICKAR, J. H. et al. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate: two-year substudy results. **Fertility and sterility**, v. 80, n. 5, p. 1234–1240, nov. 2003.

PODGAEC, S. Immune response patterns in patients with endometriosis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 7, p. 379–379, jul. 2007.

PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Endometriosis and infertility. **Fertility and sterility**, v. 86, n. 5 Suppl 1, p. S156-160, nov. 2006.

Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 9, n. 6, p. 1158–1162, jun. 1994.

QUIBEL, A. et al. [General practitioners and the challenge of endometriosis screening and care: results of a survey]. **Gynécologie, obstétrique & fertilité**, v. 41, n. 6, p. 372–380, jun. 2013.

REDWINE, D. B. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. **Fertility and sterility**, v. 56, n. 4, p. 628–634, out. 1991.

REESE, K. A.; REDDY, S.; ROCK, J. A. Endometriosis in an Adolescent Population: The Emory Experience. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 9, n. 3, p. 125–128, ago. 1996.

REICHMAN, M. E. et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 9, p. 722–727, 5 maio 1993.

Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. **Fertility and sterility**, v. 43, n. 3, p. 351–352, mar. 1985.

ROSE, D. P.; LUBIN, M.; CONNOLLY, J. M. Effects of diet supplementation with wheat bran on serum estrogen levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 13, n. 6, p. 535–539, jun. 1997.

RUDBERG, I. et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 83, n. 2, p. 322–327, fev. 2008.

RUDER, E. H.; HARTMAN, T. J.; GOLDMAN, M. B. Impact of oxidative stress on female fertility. **Current opinion in obstetrics & gynecology**, v. 21, n. 3, p. 219–222, jun. 2009.

RUSSO, J. et al. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 87, n. 1, p. 1–25, out. 2003.

SADEU, J. C. et al. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. **Critical reviews in toxicology**, v. 40, n. 7, p. 633–652, ago. 2010.

SAMARAWICKREMA, N. et al. Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. **Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)**, v. 46, n. 6, p. 489–495, jul. 2008.

SAMPSON, J. A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. **The American Journal of Pathology**, v. 3, n. 2, p. 93–110.43, mar. 1927.

SANTOS, T. M. V. et al. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 1, p. 39–43, mar. 2012.

SARKOLA, T. et al. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 23, n. 6, p. 976–982, jun. 1999.

SARKOLA, T. et al. Acute effect of alcohol on androgens in premenopausal women. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 35, n. 1, p. 84–90, jan. 2000.

SCHRAGER, S.; FALLERONI, J.; EDGOOSE, J. Evaluation and treatment of endometriosis. **American family physician**, v. 87, n. 2, p. 107–113, 15 jan. 2013.

SEO, S. K. et al. Expression and possible role of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 (NAG-1) in the human endometrium and endometriosis. **Human Reproduction**, v. 25, n. 12, p. 3043–3049, 1 dez. 2010.

SESTI, F. et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. **Fertility and sterility**, v. 88, n. 6, p. 1541–1547, dez. 2007.

SHARARA, F. I. et al. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. **Fertility and sterility**, v. 62, n. 2, p. 257–262, ago. 1994.

SHERIF, K. Benefits and risks of oral contraceptives. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 180, n. 6 Pt 2, p. S343-348, jun. 1999.

SIBBING, D. et al. Cytochrome 2C19*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. **Circulation**, v. 121, n. 4, p. 512–518, 2 fev. 2010.

SIGNORELLO, L. B. et al. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. **Annals of epidemiology**, v. 7, n. 4, p. 267–741, maio 1997.

SIM, S. C. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. **Clinical pharmacology and therapeutics**, v. 79, n. 1, p. 103–113, jan. 2006.

SIM, S. C.; INGELMAN-SUNDBERG, M. The human cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee Web site: submission criteria, procedures, and objectives. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 320, p. 183–191, 2006.

SIMPSON, J. L. et al. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 137, n. 3, p. 327–331, 1 jun. 1980.

SINAI, N. et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. **Fertility and sterility**, v. 89, n. 3, p. 538–545, mar. 2008.

SMITH, M. F. Recent advances in corpus luteum physiology. **Journal of Dairy Science**, v. 69, n. 3, p. 911–926, mar. 1986.

SOAVE, I. et al. Environment and Endometriosis: a toxic relationship. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 11, p. 1964–1972, jun. 2015.

STEELE, R. W.; DMOWSKI, W. P.; MARMER, D. J. Immunologic aspects of human endometriosis. **American journal of reproductive immunology: AJRI: official journal of the American Society for the Immunology of Reproduction and the International Coordination Committee for Immunology of Reproduction**, v. 6, n. 1, p. 33–36, ago. 1984.

STEFANSSON, H. et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. **Human Reproduction**, v. 17, n. 3, p. 555–559, 1 mar. 2002a.

STEFANSSON, H. et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. **Human Reproduction**, v. 17, n. 3, p. 555–559, 1 mar. 2002b.

STERN, R. C. et al. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. **International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists**, v. 20, n. 2, p. 133–139, abr. 2001.

STOLL, B. A. Adiposity as a risk determinant for postmenopausal breast cancer. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 24, n. 5, p. 527–533, maio 2000.

SUAREZ-KURTZ, G. et al. Global pharmacogenomics: Impact of population diversity on the distribution of polymorphisms in the CYP2C cluster among Brazilians. **The pharmacogenomics journal**, v. 12, n. 3, p. 267–276, jun. 2012.

SUGIMOTO, K. et al. Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 65, n. 3, p. 437–439, mar. 2008.

SZCZEPAŃSKA, M. et al. Polymorphic variants of CYP17 and CYP19A and risk of infertility in endometriosis. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 10, p. 1188–1193, 2013.

SZUBERT, M. et al. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results. **Archives of Medical Science : AMS**, v. 8, n. 3, p. 504–508, 4 jul. 2012.

TARIVERDIAN, N. et al. Intraperitoneal immune cell status in infertile women with and without endometriosis. **Journal of reproductive immunology**, v. 80, n. 1–2, p. 80–90, jun. 2009.

TERVASMÄKI, A. et al. Recurrent CYP2C19 deletion allele is associated with triple-negative breast cancer. **BMC Cancer**, v. 14, 2 dez. 2014.

TRABERT, B. et al. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. **The British Journal of Nutrition**, v. 105, n. 3, p. 459–467, fev. 2011a.

TRABERT, B. et al. Genetic variation in the sex hormone metabolic pathway and endometriosis risk: an evaluation of candidate genes. **Fertility and sterility**, v. 96, n. 6, p. 1401–1406.e3, dez. 2011b.

TRELOAR, S. et al. The International Endogene Study: a collection of families for genetic research in endometriosis. **Fertility and sterility**, v. 78, n. 4, p. 679–685, out. 2002.

TRELOAR, S. A. et al. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 202, n. 6, p. 534.e1-6, jun. 2010.

TROVÓ DE MARQUI, A. B. Genetic polymorphisms and endometriosis: contribution of genes that regulate vascular function and tissue remodeling. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 5, p. 620–632, out. 2012.

TSUBURA, A. et al. Dietary factors modifying breast cancer risk and relation to time of intake. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 10, n. 1, p. 87–100, jan. 2005.

TSUCHIYA, Y.; NAKAJIMA, M.; YOKOI, T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. **Cancer letters**, v. 227, n. 2, p. 115–124, 28 set. 2005.

UPSON, K. et al. Organochlorine Pesticides and Risk of Endometriosis: Findings from a Population-Based Case-Control Study. **Environmental health perspectives**, 5 nov. 2013.

Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 64, n. 6, p. 929–941, 1986.

VAN LANGENDONCKT, A.; CASANAS-ROUX, F.; DONNEZ, J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 77, n. 5, p. 861–870, maio 2002.

VAN VOORHIS, B. J. et al. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. **Obstetrics and gynecology**, v. 88, n. 5, p. 785–791, nov. 1996.

VANDERWEELE, T. J.; HERNANDEZ-DIAZ, S.; HERNAN, M. A. Case-only gene-environment interaction studies: when does association imply mechanistic interaction? **Genetic epidemiology**, v. 34, n. 4, p. 327–334, maio 2010.

VERCELLINI, P. et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. **Human Reproduction**, v. 22, n. 1, p. 266–271, 1 jan. 2007.

VERCELLINI, P. et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. **Drugs**, v. 69, n. 6, p. 649–675, 2009a.

VERCELLINI, P. et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. **Human Reproduction Update**, v. 15, n. 2, p. 177–188, 1 mar. 2009b.

- VERCELLINI, P. et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. **Human Reproduction Update**, v. 15, n. 2, p. 177–188, 1 mar. 2009c.
- VERCELLINI, P. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 17, n. 2, p. 159–170, 1 mar. 2011.
- VERKASALO, P. K. et al. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer: a cross-sectional study in 1092 pre- and postmenopausal women (United Kingdom). **Cancer causes & control: CCC**, v. 12, n. 1, p. 47–59, jan. 2001.
- VERNET-TOMÁS, M. DEL M. et al. The endometria of patients with endometriosis show higher expression of class I human leukocyte antigen than the endometria of healthy women. **Fertility and sterility**, v. 85, n. 1, p. 78–83, jan. 2006.
- VIGANÒ, P. et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 18, n. 2, p. 177–200, abr. 2004.
- VIGNALI, M. et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. **Fertility and sterility**, v. 78, n. 4, p. 665–678, out. 2002.
- VINATIER, D. et al. Theories of endometriosis. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 96, n. 1, p. 21–34, maio 2001.
- VITONIS, A. F. et al. Adult physical activity and endometriosis risk. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 21, n. 1, p. 16–23, jan. 2010.
- WANG, H.-S. et al. Functional Analyses of Endometriosis-Related Polymorphisms in the Estrogen Synthesis and Metabolism-Related Genes. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, 6 nov. 2012.
- WANG, W. et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 11, p. 112, 11 dez. 2013.
- WANG, Y. et al. [No association of AhR gene 1661G/A and ARNT gene 567G/C polymorphisms with endometriosis in southern Han Chinese women]. **Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics**, v. 28, n. 2, p. 195–198, abr. 2011.
- WARD, M. B.; SORICH, M. J.; MCKINNON, R. A. Cytochrome P450 Part 2: Genetics of Inter-individual Variability. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, v. 38, n. 3, p. 226, set. 2008.
- WARREN, M. P.; PERLROTH, N. E. The effects of intense exercise on the female reproductive system. **The Journal of Endocrinology**, v. 170, n. 1, p. 3–11, jul. 2001.
- WEINBERG, C. R.; UMBACH, D. M. Choosing a Retrospective Design to Assess Joint Genetic and Environmental Contributions to Risk. **American Journal of Epidemiology**, v. 152, n. 3, p. 197–203, 1 ago. 2000.
- WITZ, C. A. Interleukin-6: another piece of the endometriosis-cytokine puzzle. **Fertility and sterility**, v. 73, n. 2, p. 212–214, fev. 2000.
- WOLFF, E. F. et al. IN UTERO EXPOSURES AND ENDOMETRIOSIS, THE ENDO STUDY. **Fertility and sterility**, v. 99, n. 3, p. 790–795, 1 mar. 2013.

WOODWARD, P. J.; SOHAHEY, R.; MEZZETTI, T. P. Endometriosis: Radiologic-Pathologic Correlation. **RadioGraphics**, v. 21, n. 1, p. 193–216, 1 jan. 2001.

WU, L.; WU, Q.; LIU, L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. **Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 10, p. 883–890, out. 2013.

WYKES, C. B.; CLARK, T. J.; KHAN, K. S. REVIEW: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 111, n. 11, p. 1204–1212, 1 nov. 2004.

XIE, H. G. et al. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4[?]-hydroxylation in populations of African descent. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 48, n. 3, p. 402–408, set. 1999.

XIE, H. G. et al. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 41, p. 815–850, 2001.

XIE, X. et al. CYP2C19 Phenotype, Stent Thrombosis, Myocardial Infarction, and Mortality in Patients with Coronary Stent Placement in a Chinese Population. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, 12 mar. 2013.

XING, Y. et al. Estrogen associated gene polymorphisms and their interactions in the progress of Alzheimer's disease. **Progress in neurobiology**, v. 111, p. 53–74, dez. 2013.

YAMAZAKI, Y. et al. Establishment of ten strains of genetically engineered Salmonella typhimurium TA1538 each co-expressing a form of human cytochrome P450 with NADPH-cytochrome P450 reductase sensitive to various promutagens. **Mutation research**, v. 562, n. 1–2, p. 151–162, 8 ago. 2004.

YANG, C.-X. et al. Gene–environment interactions between alcohol drinking and the MTHFR C677T polymorphism impact on esophageal cancer risk: results of a case–control study in Japan. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 7, p. 1285–1290, 1 jul. 2005.

YANG, Q.; KHOURY, M. J.; FLANDERS, W. D. Sample Size Requirements in Case-Only Designs to Detect Gene-Environment Interaction. **American Journal of Epidemiology**, v. 146, n. 9, p. 713–720, 1 nov. 1997.

YANG, Y. et al. Case-only study of interactions between DNA repair genes (hMLH1, APEX1, MGMT, XRCC1 and XPD) and low-frequency electromagnetic fields in childhood acute leukemia. **Leukemia & lymphoma**, v. 49, n. 12, p. 2344–2350, dez. 2008.

YANG, Y. et al. A case-only study of interactions between metabolic enzyme polymorphisms and industrial pollution in childhood acute leukemia. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 28, n. 2, p. 161–166, set. 2009.

YIN, B. W. T.; DNISTRAN, A.; LLOYD, K. O. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. **International Journal of Cancer**, v. 98, n. 5, p. 737–740, 2002.

YIN, O. Q. P. et al. Omeprazole as a CYP2C19 Marker in Chinese Subjects: Assessment of Its Gene-Dose Effect and Intrasubject Variability. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 582–589, 2004.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103–141, abr. 2013.

ZEMEL, M. B.; SUN, X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. **The Journal of nutrition**, v. 138, n. 6, p. 1047–1052, jun. 2008.

ZENDRON, C. et al. Increased expression of the leptin receptor in human ovaries affected by endometrioma and detection of high levels of leptin in the ovarian endometriomal fluid. **Journal of Ovarian Research**, v. 7, p. 2, 8 jan. 2014.

ZHENG, Q.-M. et al. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. **Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E**, v. 13, 17 set. 2015.

ZHONG, Y. et al. Immediate Consequences of Cigarette Smoking: Rapid Formation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Diol Epoxides. **Chemical research in toxicology**, v. 24, n. 2, p. 246–252, 18 fev. 2011.

ZHOU, Y. et al. Cigarette Smoke Increases Progesterone Receptor and Homeobox A10 Expression in Human Endometrium and Endometrial Cells: A Potential Role in the Decreased Prevalence of Endometrial Pathology in Smokers. **Biology of Reproduction**, v. 84, n. 6, p. 1242–1247, jun. 2011.

ZOMER, M. T. et al. Correlation between serum Ca-125 levels and surgical findings in women with symptoms evocative of endometriosis. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 6, p. 262–267, jun. 2013.

ANEXO I

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento,
Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde
no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias
HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

=====

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose

Pesquisador Responsável: Dr. Plinio Tostes Berardo

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ.

Introdução:

Esta pesquisa visa estudar melhor uma doença chamada endometriose que significa a presença de um tumor benigno feito de tecido endometrial (o mesmo que existe dentro do útero) que pode causar dor e dificuldade para engravidar, e desta maneira muitas vezes deve ser retirado através de cirurgia. O objetivo desta pesquisa é tentar entender por que algumas mulheres desenvolvem endometriose e outras não. Para isso, nós iremos estudar o perfil genético de mulheres com endometriose.

Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Durante o acompanhamento clínico no HFSE, após o diagnóstico da endometriose, você deverá ter visitas ambulatoriais trimestrais, depois de um ano sem sintomas as visitas serão semestrais por mais um ano quando deverá estar apta para alta do HFSE para acompanhamento de rotina ginecológica em unidade primária ou secundária de saúde com encaminhamento detalhado feito em guia de contra-referência segundo as normas de funcionamento do Serviço de Ginecologia do HFSE. No caso de falha do tratamento inicial ou retorno dos sintomas a frequência de visitas e procedimentos adicionais será individualizada de acordo com o seu caso, sendo assegurado todas as medidas necessárias para o tratamento de sua doença.

Se você concordar em participar deste estudo, uma pequena e única quantidade de sangue (3ml) será coletada para se obter o seu DNA (material genético de características únicas

de cada pessoa) e identificar as características dos genes relacionados com o desenvolvimento da endometriose. Desta maneira, os objetivos deste projeto incluem: (a) Determinar se existem alterações genéticas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da endometriose em mulheres diagnosticadas com a doença, tendo o benefício de saber se você ou sua família tem maior risco de desenvolver a doença e com isso poder definir condutas de prevenção e diagnóstico precoce; (b) Avaliar se estas alterações têm relações com a idade, tipo dos sintomas ou agressividade da doença.

Descrição dos procedimentos:

A sua participação no estudo é VOLUNTÁRIA, e caso você concorde em participar do estudo você deverá passar pelas seguintes etapas: (a) entrevista com um profissional da saúde da equipe de pesquisa que lhe explicará as etapas e procedimentos do estudo e poderá esclarecer as suas dúvidas em relação a este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ao Questionário Clínico-Demográfico; (b) assinatura deste Termo de Consentimento; (c) preenchimento do Questionário Clínico-Demográfico, que visa a obtenção de informações clínicas e demográficas das pacientes envolvidas no estudo (Anexo II), tais informações destinam-se a assegurar a abrangência e restringir eventuais tendências da amostra populacional; (d) coleta de uma única amostra de sangue que será utilizada para a análise de alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da endometriose as quais serão realizadas no Laboratório de Pesquisa Farmacêutica (LaPesF) da Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO).

Segurança do voluntário e Benefícios do estudo

O Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE aprovou este estudo, considerando-o ético e seguro. A sua participação no estudo é voluntária e mesmo que concorde em participar, você tem o direito de desistir e interromper a sua participação a qualquer momento, sem necessidade de justificar esta decisão e neste caso você não terá nenhum prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento na Instituição. No caso de desistência o seu material biológico (sangue) armazenado assim como os seus dados pessoais será prontamente descartado de forma definitiva. Este estudo não trará nenhum benefício imediato para você assim como não receberá qualquer tipo de recompensa pela sua participação.

Confidencialidade:

É garantida a confidencialidade das informações obtidas, não sendo divulgados seus dados pessoais em momento algum. Seus dados pessoais somente serão conhecidos pelos médicos e demais profissionais que participam deste estudo. Os resultados de suas análises serão do seu conhecimento caso manifeste esta vontade. Qualquer publicação que seja feita com os resultados desta pesquisa não incluirá nome ou outros identificadores dos participantes da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisas relacionadas à endometriose, assim o material que não for utilizado ficará estocado para estudos futuros por um período de cinco anos no Laboratório de Pesquisa Farmacêutica (LaPesF) da Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO) o qual tem todas as condições adequadas para estocagem de material biológico. Caso manifeste desejo de desistência em participar do estudo, em qualquer momento poderá retirar seu consentimento para armazenamento de amostra biológica (sangue) bem como de seus dados pessoais.

Despesas e compensações:

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo. Não há compensação financeira relacionada à sua participação. Você não está abrindo mão de qualquer direito legal ao participar deste estudo.

Com quem devo entrar em contato em caso de dúvidas?

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Você pode entrar em contato com um dos pesquisadores deste estudo, Jamila Perini, pelos telefones: (021) 2335-7535 ramal: 171 ou 8825-0115. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HSE, situado no 5º andar do prédio dos ambulatórios do mesmo hospital, que é o órgão responsável em avaliar a parte ética das pesquisas com seres humanos além de assegurar o bem estar e os direitos dos sujeitos da pesquisa durante o desenvolvimento da mesma.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 201 .

Tostes Berardo - Pesquisador responsável

Dr. Plinio

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG _____,
CPF _____, Prontuário nº _____,
Matrícula nº _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador Plínio Tostes Berardo sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Rio de Janeiro ____ de _____ de 201

Nome e Assinatura do sujeito:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO II

MINISTÉRIO DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE GESTÃO HOSPITALAR/RJ HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose

Pesquisador Responsável: Dr. Plinio Tostes Berardo

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizada de forma alguma. Em caso de dúvida você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Federal dos Servidores do Estado - RJ.

Introdução:

Esta pesquisa visa estudar melhor uma doença chamada endometriose que significa a presença de um tumor benigno feito de tecido endometrial (o mesmo que existe dentro do útero) que pode causar dor e dificuldade para engravidar, e desta maneira muitas vezes deve ser retirado através de cirurgia. O objetivo desta pesquisa é tentar entender por que algumas mulheres desenvolvem endometriose e outras não. Para isso, nós iremos estudar o perfil genético de mulheres com endometriose.

Desenho do estudo e objetivo(s):

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Durante o acompanhamento clínico no HFL, após o diagnóstico da endometriose, você deverá ter visitas ambulatoriais trimestrais, depois de um ano sem sintomas as visitas serão semestrais por mais um ano quando deverá estar apta para alta do HFL para acompanhamento de rotina ginecológica em unidade primária ou secundária de saúde com encaminhamento detalhado feito em guia de contra-referência segundo as normas de funcionamento do Serviço de Ginecologia do HFL. No caso de falha do tratamento inicial ou retorno dos sintomas a frequência de visitas e procedimentos adicionais será individualizada de acordo com o seu caso, sendo assegurado todas as medidas necessárias para o tratamento de sua doença.

Se você concordar em participar deste estudo, uma pequena e única quantidade de sangue (3ml) será coletada para se obter o seu DNA (material genético de características únicas de cada pessoa) e identificar as características dos genes relacionados com o desenvolvimento da endometriose. Desta maneira, os objetivos deste projeto incluem: (a) Determinar se existem alterações genéticas que podem estar relacionadas ao desenvolvimento da endometriose em mulheres diagnosticadas com a doença, tendo o benefício de saber se você ou sua família tem maior risco de desenvolver a doença e com isso poder definir condutas de prevenção e diagnóstico precoce; (b) Avaliar se estas alterações têm relações com a idade, tipo dos sintomas ou agressividade da doença.

Descrição dos procedimentos:

A sua participação no estudo é VOLUNTÁRIA, e caso você concorde em participar do estudo você deverá passar pelas seguintes etapas: (a) entrevista com um profissional da saúde da equipe de pesquisa que lhe explicará as etapas e procedimentos do estudo e poderá esclarecer as suas dúvidas em relação a este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ao

Questionário Clínico-Demográfico; (b) assinatura deste Termo de Consentimento; (c) preenchimento do Questionário Clínico-Demográfico, que visa a obtenção de informações clínicas e demográficas das pacientes envolvidas no estudo (Anexo II), tais informações destinam-se a assegurar a abrangência e restringir eventuais tendências da amostra populacional; (d) coleta de uma única amostra de sangue que será utilizada para a análise de alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da endometriose as quais serão realizadas no Laboratório de Pesquisa Farmacêutica (LaPesF) da Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO).

Segurança do voluntário e Benefícios do estudo

O Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE aprovou este estudo, considerando-o ético e seguro. A sua participação no estudo é voluntária e mesmo que concorde em participar, você tem o direito de desistir e interromper a sua participação a qualquer momento, sem necessidade de justificar esta decisão e neste caso você não terá nenhum prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento na Instituição. No caso de desistência o seu material biológico (sangue) armazenado assim como os seus dados pessoais será prontamente descartado de forma definitiva. Este estudo não trará nenhum benefício imediato para você assim como não receberá qualquer tipo de recompensa pela sua participação.

Confidencialidade:

É garantida a confidencialidade das informações obtidas, não sendo divulgados seus dados pessoais em momento algum. Seus dados pessoais somente serão conhecidos pelos médicos e demais profissionais que participam deste estudo. Os resultados de suas análises serão do seu conhecimento caso manifeste esta vontade. Qualquer publicação que seja feita com os resultados desta pesquisa não incluirá nome ou outros identificadores dos participantes da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisas relacionadas à endometriose, assim o material que não for utilizado ficará estocado para estudos futuros por um período de cinco anos no Laboratório de Pesquisa Farmacêutica (LaPesF) da Universidade Estadual da Zona Oeste (UEZO) o qual tem todas as condições adequadas para estocagem de material biológico. Caso manifeste desejo de desistência em participar do estudo, em qualquer momento poderá retirar seu consentimento para armazenamento de amostra biológica (sangue) bem como de seus dados pessoais.

Despesas e compensações:

Não haverá despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo. Não há compensação financeira relacionada à sua participação. Você não está abrindo mão de qualquer direito legal ao participar deste estudo.

Com quem devo entrar em contato em caso de dúvidas?

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Você pode entrar em contato com um dos pesquisadores deste estudo, Jamila Perini, pelos telefones: (021) 2335-7535 ramal: 171 ou 8825-0115. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE, situado no 5º andar do prédio dos ambulatórios do mesmo hospital, que é o órgão responsável em avaliar a parte ética das pesquisas com seres humanos além de assegurar o bem estar e os direitos dos sujeitos da pesquisa durante o desenvolvimento da mesma.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 201 .

Dr. Plinio Tostes Berardo - Pesquisador responsável

**MINISTÉRIO DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE GESTÃO HOSPITALAR/RJ
HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA**

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG _____
CPF _____, Prontuário nº _____,
Matrícula nº _____, abaixo assinado, concordo em participar do
estudo Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do
desenvolvimento da endometriose, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo
pesquisador Plínio Tostes Berardo sobre a pesquisa e os procedimentos nela envolvidos. Foi-
me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a
qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento.

Rio de Janeiro ____ de _____ de 201_.

Nome e Assinatura da voluntária:

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito
em participar.

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO III

Pesquisa: “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose”

Amostra de Sangue	
Nº da Caixa:	__ __
Freezer:	_____
Quantidade Total de Sangue:	__ __ ml
Quantidade de Tubos:	__ __

ID da voluntária: _____
 Hospital de captação: **(1) HFSE (2) HFL**
 Data da entrevista: |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_|
 Entrevistador: _____

Amostra de DNA	1ª Extração	2ª Extração	3ª Extração
Nº da Caixa:	__ __	__ __	__ __
Freezer:	_____	_____	_____
Quantidade de DNA:	__ __ µl	__ __ µl	__ __ µl
Data:	__ _ - __ _ - __ _ _ _ _	__ _ - __ _ - __ _ _ _ _	__ _ - __ _ - __ _ _ _ _
Rubrica Técnico:	_____	_____	_____

ENTREVISTA INICIAL

A - Critérios de Elegibilidade

A1 - Nome da voluntária: _____
A2 - Data nascimento: |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_| **A3 - Local de nascimento (estado):** |__|_|
A4 - Sujeito potencial para:
 (1) Endometriose () Controle. Se “Controle”, qual tipo?
 (2) Ginecológico – Tipo de cirurgia e/ou doença ginecológica _____
 (3)Laqueadura (4)Acompanhante – Não cirúrgico (5)Excluídas. **Motivo:** _____
A5 - Endereço Atual: _____ **Nº:** _____
A6 - Bairro: _____ **A7 -Cidade:** _____ **A8 - Estado:** |__|_|
A9 - CEP: |__|_|_|_|_|-|__|_|_|_| **A10 - Telefones de contato:** (|__|_|)|__|_|_|_|_|-|__|_|_|_|_|
A11 -E-mail: _____

B - Identificação (dados do prontuário)

B1 - Prontuário: |__|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
B2 -Tipo de cirurgia realizada: (1)Laparoscopia (2)Laparotomia
B3 - Data do Laudo Histopatológico: |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_|
B4 - Estadiamento Endometriose: (1) I (2) II (3) III (4) IV
B5 - Local/Órgão da Endometriose:
 (1) Ovários (2) Peritônio (3) Bexiga (4) Ureter
 (5) Retosigmoide/Retrocervical (6) Intestino (7) Septo Reto-vaginal (8) Útero Sacro
 (9) Apêndice (10) Íleo (11) Infiltrativa/Profunda (12) Outros.
 Especifique: _____

B6 - Fez dosagem do CA125?

(0)Não (1)Sim, 1 vez. **Valor:** _____ **Data:** |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_|
 (2)Sim, 2 vezes. **Valor:** _____ **Data:** |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_| **Valor:** _____ **Data:** |__|_|-|__|_|-|__|_|_|_|_|

C - Características da voluntária

C1 - Peso: _____ kg **C2 -Altura:** _____ m

C3 - Estado civil: (1) Estável – casada ou companheira (2)Divorciada / separada (3)Viúva (4)Solteira (9) sem informação

C4 - Nível de Instrução (Anos de estudos completos)

(0) Analfabeto
 (1) Ensino Fundamental (1º Grau) INCOMPLETO
 (2) Ensino Fundamental (1º Grau) COMPLETO
 (3) Ensino Médio (2º Grau) INCOMPLETO
 (4) Ensino Médio (2º Grau) COMPLETO
 (5) Ensino Superior INCOMPLETO
 (6) Ensino Superior COMPLETO
 (7) Mestrado
 (8) Doutorado

C5 - Em sua opinião, qual é a sua cor de pele ou etnia?

(1) Branca (2) Amarela (3) Parda (4) Indígena (5) Negra (6) Outros – especificar: _____

C6 - Cor da Pele segundo o Entrevistador:

(1) Branca (2) Amarela (3) Parda (4) Indígena (5) Negra (6) Outros – especificar: _____

D - História Clínica Pacientes com Endometriose (características iniciais da doença)**D1 - Já realizou procedimentos cirúrgicos para remoção dos focos de endometriose?** (0) Não (1) Sim **(SE “NÃO”, VÁ PARA D5)****D2 - Se sim, qual foi o número de vezes que realizou procedimentos cirúrgicos para remoção dos focos de endometriose?** |_|_|**D3 - Fez algum tipo de tratamento antes do procedimento cirúrgico para remoção dos focos de endometriose?** (0) Não (1) Sim**D4 - Se sim, Qual o tratamento?** _____**D5 - Com que idade você foi diagnosticada com Endometriose?** |_|_| (anos)**E - História Clínica Geral (características iniciais da doença)****E1 - Você já passou por alguma cirurgia no abdômen?** (0) Não (1) Sim **Se sim, quantas?** ____ // E quais? _____**E2 - E outra cirurgia, já realizou?** (0) Não (1) Sim. **Se sim especificar** _____**E3 - Idade da menarca:** ____ (anos)**E4 - Você considera seu fluxo:** (1) Diminuído (2) Normal (3) Aumentado**E5 - Ciclo menstrual:** (1) Regular (2) Irregular**E6 - Quantos dias duram a sua menstruação?** _____ (dias)**E7 - Com que idade seus ciclos se tornaram regulares?** _____**E8 - Idade da primeira gestação:** _____ (anos)**E9 - Idade do primeiro aborto:** _____ (anos)**E10 - Quantos dias duravam os seus ciclos a 2 anos atrás?** _____ (média)**E11 - Quantos dias duravam os seus ciclos nos últimos 6 meses?** _____ (média)**E12 - Em relação a sua fertilidade, você:****(SE “(3)”, VÁ PARA E18)(SE “(1)”, VÁ PARA E14)**

(1) Nunca conseguiu engravidar (Primária)

(2) Possui filhos, mas atualmente não consegue engravidar (Secundária)

(3) Não possui filhos, e não tenta engravidar (não tem vida sexual ativa, usa método anticoncepcional, etc.)

(4) Já possui filhos, e não deseja mais engravidar

E13 - Em relação as suas gestações, Quantas foram?

Partos Normais: ____

Partos Cesárea: ____

Gravidez Ectópica: ____

Abortos: ____ (Espontâneos: ____ Induzidos: ____)

E14 - Se não consegue ou conseguia engravidar, isso se deve à:

(1) Motivo desconhecido (2) Fator Masculino (3) Tubário (4) Insuficiência Ovariana (5) Outros: _____

E15 - Você já fez algum tratamento para engravidar?

(0) Não (1) Indução Ovulatória (2) Inseminação Intra-uterina (3) Fertilização In Vitro

E16 - Você já amamentou? (0) Não (1) Sim.**E17 - Quanto tempo você amamentou? (soma de todos os filhos)** ____ anos e ____ meses**E18 - Você utiliza, ou utilizou na vida, algum Método Anticoncepcional Prévio?**

(0) Não (1) Contraceptivo Oral (2) Tabela (3) Diu (4) Camisinha (5) Contraceptivo injetável

Nome da pílula anticoncepcional ou do contraceptivo injetável	Dose	Idade ao início	Idade ao término	Tempo de uso em anos
		_ _	_ _	
		_ _	_ _	
		_ _	_ _	

(Nordette, Diane 35, Femiane, Triquilar, Microdiol, Trinordiol, Gynera, Selene, Yasmin, Yas, Qlaira, Perlutan/Mesygina, Depo-provera, Mirena, Nuvaring)

E19 - Uso de reposição hormonal:

(0) Não

(1) Sim, alopática Qual? _____

(2) Sim, fitoterápica Qual? _____

(3) Sim, sem informação.

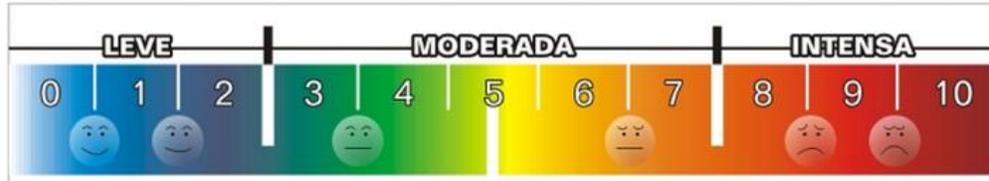
E20 - Tempo de usode reposição hormonal ____ (anos)**E21 - Qual foi o Motivo da sua procura pelo médico?**

Motivo	Sim ou Não?	Observação
Dor? Se sim especificar onde.	(0) Não (1) Sim	
Incapacidade de Gestar?	(0) Não (1) Sim	
Outra? Especificar qual.	(0) Não (1) Sim	

E22 - Com que idade foi sua primeira ida ao médico, pelo motivo acima citado, antes dessa cirurgia para o diagnóstico ou tratamento?

__ __ (anos)

Baseado na seguinte escala visual analógica de dor:



E23	Você sente ou sentia cólicas menstruais (dismenorréia)? Escala de dor n° _____	(0) Não (1) Sim, e não necessita de medicação. (2) Sim, e necessita de medicação para aliviá-las. (3) Sim, e necessita de medicação para aliviá-las, no entanto não melhoram. (4) Sim, e necessita de medicação, no entanto elas não melhoram e já precisou ir ao Pronto Socorro, ou faltar ao trabalho em decorrência das mesmas.
E24	Você sente cólicas que não apresentam relação nenhuma com o seu ciclo menstrual (Dor Pélvica)? Escala de dor n° _____	(0) Não (1) Sim, e não necessita de medicação. (2) Sim, e necessita de medicação para alivia-las. (3) Sim, e necessita de medicação para alivia-las, no entanto não melhoram (4) Sim, e necessita de medicação, no entanto elas não melhoram e já precisou ir ao Pronto Socorro, ou faltar ao trabalho em decorrência das mesmas.
E25	Você sente ou sentia dor durante o ato sexual (dispareunia)? Escala de dor n° _____	(0) Não (1) Na penetração (2) De profundidade (Dor no fundo da vagina) -
E26	Você sente alterações intestinais relacionadas com a menstruação?	(0) Não (1) Dor - Escala de dor n° _____ (2) Sangramento (3) Intestino Solto (4) Intestino Preso
E27	Você sente alterações urinárias relacionadas com a menstruação?	(0) Não (1) Dor - Escala de dor n° _____ (2) Sangramento (3) Aumento da frequência
E28	Qual o principal sintoma que a incomoda?	(0) Nenhum (1) Dismenorreia (2) Dor Pélvica (3) Dispareunia (4) Infertilidade (5) Alteração Intestinal Cíclica (6) Alteração Urinária Clínica

F - História de Endometriose na família

F1 - Algum familiar em 1 grau apresentou Endometriose?

(0) Não (1) Sim (Se, Sim especificar) (2) Não sabe

(SE 'NÃO'/'NÃO SABE', PULE SESSÃO "G")

F2 - Tipo de familiar:

(1) mãe (2) irmã (3) filha (4) Tia Materna sanguínea (5) Tia Paterna sanguínea (6) Avó Paterna (7) Avó Materna

G - História de Câncer na família

G1 - Algum familiar em 1 grau apresentou Câncer?

(0) Não (1) Sim (Se, Sim especificar) (2) Não sabe

(SE 'NÃO'/'NÃO SABE', PULE SESSÃO "H")

G2 - Tipo de familiar:

(1) Mãe (3) irmã (5) filha (7) Tia Materna sanguínea (9) Tia Paterna sanguínea (11) Avó Paterna (13) Avó Materna
(2) Pai (4) irmão (6) filho (8) Tio Materno sanguínea (10) Tio Paterno sanguínea (12) Avó Paterno (14) Avó Materno

Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer	Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer	Tipo de familiar	Local ou tipo de câncer
__		__		__	
__		__		__	

H - Alguma vez o seu médico disse que você teve algumas das doenças abaixo?

H1 - Hipertensão

(0) Não (1) Sim

H2 - Diabetes

(0) Não (1) Sim.

H3 - Obesidade

(0) Não (1) Sim.

H4 - Mioma

(0) Não (1) Sim.

Tratou?

(0) Não

(1) Sim. Qual? _____

H5 - Doença Ovariana

(0) Não (1) Sim.

Qual? _____

Tratou?

(0) Não (1) Sim.

Qual? _____

H6 - Cisto de mama

(0) Não (1) Sim.

Qual? _____

H7 - Hiper ou Hipotireoidismo

(0) Não (1) Sim.

Qual? _____

H8 - Algum tipo de câncer:

(0) Não

(1) Sim. Qual? _____

H9 - Outra Comorbidade:

(0) Não (1) Sim.

Qual? _____

I - Hábitos do Fumo

I1 - Já fumou pelo menos por 1 ano? (0) Nunca fumou (1) Somente no passado (2) Sim, ainda fuma **(SE "NUNCA", VÁ PARA I2)**

A Sra. fumou cigarro, charuto, cachimbo ou maconha?	N ^o de vezes que fumava por dia ou maços ao dia	Idade ao início	Idade ao término	Tempo de fumo em anos	Observação
(1) Cigarro (2) Charuto (3) Cachimbo		□□□	□□□		
(1) Cigarro (2) Charuto (3) Cachimbo		□□□	□□□		
(1) Cigarro (2) Charuto (3) Cachimbo		□□□	□□□		
(1) Cigarro (2) Charuto (3) Cachimbo		□□□	□□□		

I2 - Já morou junto com um fumante (pai, irmão, mãe, marido, filhos, avos) ou trabalhou em um lugar fechado onde as pessoas fumassem?

(0) Não (1) Sim, em casa. (2) Sim, no trabalho.

I3 - Tempo em anos de exposição: □□□ Anos

Sua idade quando essa pessoa iniciou o fumo	Sua idade quando essa pessoa parou o fumo
□□□	□□□

J - Hábitos Alimentares

J1 - Qual a frequência com que come os seguintes alimentos e bebidas?

Unidade	Alimento	Nunca	Quantas vezes ao mês?	Quantas vezes por semana?	Quantas vezes ao dia?
1 copo	Leite		□□□	□	□□□
1 pote	Iogurte		□□□	□	□□□
1 porção	Manteiga		□□□	□	□□□
1 porção	Pão		□□□	□	□□□
1 porção	Arroz		□□□	□	□□□
1 porção	Massa		□□□	□	□□□
1 porção	Cereal de milho (Sucrilhos e etc.)		□□□	□	□□□
1 porção	Produtos de Soja		□□□	□	□□□
1 porção	Mandioca		□□□	□	□□□
1 porção	Carne bovina		□□□	□	□□□
1 porção	Porco		□□□	□	□□□
1 porção	Galinha Industrializada		□□□	□	□□□
	Galinha caipira		□□□	□	□□□
1 porção	Outra carne (ovelha)		□□□	□	□□□
1 porção	Peixe		□□□	□	□□□
1 porção	Presunto ou salame ou salsicha		□□□	□	□□□
1	Ovo		□□□	□	□□□
1 porção	Queijo		□□□	□	□□□
1 média	Batata		□□□	□	□□□
1 porção	Vegetais verdes não cozidos (saladas)		□□□	□	□□□
1 porção	Crucíferas (brócoli, repolho, etc)		□□□	□	□□□
1 média	Cenoura		□□□	□	□□□
1 média	Tomate (fresco da estação)		□□□	□	□□□
1 porção	Grãos (ervilha, feijão, lentilha)		□□□	□	□□□

1 porção	Em resumo, quantas vezes o(a) Sr(a) come uma porção de qualquer tipo de vegetal (exceto batata e cenoura)?		___	___	___
1 copo	Suco de frutas frescas		___	___	___
1 média	Maçã ou Pera		___	___	___
1 média	Fruta cítrica (laranja, limão, lima) na época de colheita		___	___	___
1 média	Banana		___	___	___
1 média	Em resumo, quantas vezes você come 1 fruta de qualquer tipo, fresca, por semana ?		___	___	___
1 fatia ou taça	Bolo e sobremesa		___	___	___
1 copo	Café		___	___	___
1 porção	Grão de Bico		___	___	___
1 porção	Alho		___	___	___

J2 - Qual o tipo de gordura usa predominantemente: Coloque (A) usa para cozinhar, (B) usa para temperar os vegetais e (C) usa para pães, torradas e biscoitos.

(1) azeite de oliva ___	(5) margarina ___	(9) girassol ___	(13) outra gordura animal ___
(2) azeite dendê ___	(6) não usa gordura ___	(10) óleo de soja ___	(99) não sabe ___
(3) azeite de coco ___	(7) óleo de uva ___	(11) outro óleo de semente ___	
(4) manteiga ___	(8) óleo de milho ___	(12) banha de porco ___	

J3 - Nos últimos dois anos tem tomado vitaminas (fármaco)? (0) Não (1) Sim (3) Não sabe **(SE 'NÃO'/'NÃO SABE', PULE SESSÃO "K")**

J4 - Com que frequência toma estas vitaminas?

- (0) Nunca
 (1) Ocasionalmente
 (2) Uma vez por semana
 (3) Uma vez por mês
 (4) Diariamente
K - Hábitos de bebida

K1 - Já ingeriu bebidas com álcool pelo menos 1 vez por mês?

- (0) Nunca (1) Só no passado (2) Sim, ainda bebe **(SE "NUNCA", PULE PARA SESSÃO "L")**

K2 - Com que frequência bebe ou bebia? (1) Diariamente (2) Semanalmente (3) Quinzenalmente (4) Mensalmente (5) Em eventos e festas

Tipo de Bebida	Idade de início	Tempo de uso em anos
(1)Cerveja (2)Vinho (3)Cachaça (4)Licores (5)Whisky ou Vodca	___	___
(1)Cerveja (2)Vinho (3)Cachaça (4)Licores (5)Whisky ou Vodca	___	___
(1)Cerveja (2)Vinho (3)Cachaça (4)Licores (5)Whisky ou Vodca	___	___
(1)Cerveja (2)Vinho (3)Cachaça (4)Licores (5)Whisky ou Vodca	___	___

L - Exercício Físico

L1 - Você pratica esporte ou exercício físico?

- (0) Não (1) Sim, Atualmente. (2) Sim, No passado. **(SE "NÃO", O QUESTIONÁRIO TERMINA AQUI)**

L2 - Qual esporte ou exercício físico você praticou mais frequentemente?	Horas Praticadas (por dia)	Frequência por semana	Tempo em anos
	___:___h	___	___
	___:___h	___	___
	___:___h	___	___

Historia Ocupacional

Ocupação/ Cargo	Tipo de companhia	Idade ao início	Idade ao término	Se há um período sem ocupação antes do trabalho 2, anote a razão
		□□□□	□□□□	
		□□□□	□□□□	
		□□□□	□□□□	
		□□□□	□□□□	

Exposições Ambientais

Você sabe nos informar se no seu ambiente de trabalho ou no seu domicílio (em razão de armazenamento) você manteve contato (exposição) a produtos químicos ou agentes físicos – no período ate seus 18 anos de idade e/ou durante a vida adulta.

(1) até os 18 anos (2) na vida adulta (3) ambos os períodos

Produto	Tempo de exposição em anos	Idade ao início	Idade ao término
		□□□□	□□□□
		□□□□	□□□□
		□□□□	□□□□
		□□□□	□□□□

OBRIGADA POR SUA PARTICIPAÇÃO EM NOSSA PESQUISA

Rubrica da voluntária: _____

Rubrica da Entrevistadora: _____

ANEXO IV



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE
HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

Rio de Janeiro, 25 de março de 2011.

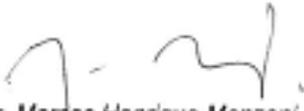
Do: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Federal dos Servidores do Estado (CEP-HFSE).

Ao Ilmo Sr. Dr. Plínio Tostes Berardo Carneiro da Cunha.

Assunto: Aprovação do Protocolo CEP: 000.414.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HFSE, após analisar as respostas as pendências ao parecer consubstanciado do CEP de 13.09.10 e as respostas à carta do CEP-HFSE de 22.11.10, considerou aprovado com recomendação, o protocolo de pesquisa intitulado: "Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose", na Versão 10.08.10, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido, na versão 2.0 de 10.03.2011, cujo pesquisador principal é o Dr. Plínio Tostes Berardo Carneiro da Cunha, médico desta instituição, estando o mesmo de acordo com o que preconiza as Resoluções 196/96, 340/04 e 347/05 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), devendo o pesquisador principal:

- 1- atentar para as recomendações contidas no Parecer Consubstanciado do CEP-HFSE;
- 2- observar que qualquer outra nova pesquisa utilizando o material biológico armazenado ou os dados obtidos dos sujeitos de pesquisa, necessitarão da elaboração de um novo protocolo de pesquisa com aprovação do CEP-HFSE, conforme o item III.12 da Resolução 340/04 do CNS;
- 3- comunicar ao CEP imediatamente em casos de eventos adversos ocorridos com os sujeitos de pesquisa, mesmo não se tratando de pesquisa com o envolvimento de fármacos;
- 4- comunicar ao CEP em casos de emenda ao protocolo de pesquisa ou ao TCLE e
- 5- enviar os relatórios da pesquisa nas datas estabelecidas na folha de rosto e segundo os critérios que se façam necessários pelo Comitê ou pelo pesquisador, assim como os termos de consentimento livre e esclarecidos, assinados pelos sujeitos de pesquisa, até a data do primeiro relatório parcial.


Dr. Marcos Henrique Manzoni
Coordenador do Comitê de Ética em
Pesquisa em Seres Humanos do HFSE

ANEXO V



SIPAR - Ministério da Saúde
 Registro número
 33408.006386 /2013-18

MINISTÉRIO DA SAÚDE
 SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
 DEPARTAMENTO DE GESTÃO HOSPITALAR NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
 HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA

Ofício nº 0800/GABDIR/HL/RJ

Rio de Janeiro, 15 de julho de 2013.

À

Unidade de Pesquisa Clínica

Instituto Fernandes Figueiras

Av. Rui Barbosa, nº 716 – Flamengo – Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22.250-020.

A/C Dra. Ilce Ferreira da Silva

Pesquisadora do Instituto Fernandes Figueira

Assunto: *Encaminhamento de projeto*

Em atenção à solicitação em carta de 04 de junho de 2013, para inclusão de pacientes do Hospital Federal da Lagoa no projeto “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com predisposição do desenvolvimento de endometriose” apresentamos nossa concordância, nos moldes do projeto de pesquisa apresentado por V. S.

Solicitamos que sejam substituídos os cabeçalhos dos documentos “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” e “Consentimento da Participação da Pessoa como Sujeito” para – Ministério da Saúde – Departamento de Gestão Hospitalar/RJ – Hospital Federal da Lagoa.

Atenciosamente,

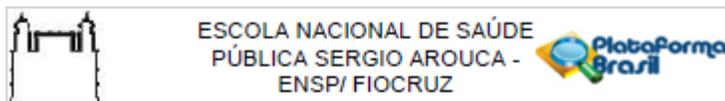

Roberli Helena Bicharra Pinto

Diretora Geral do Hospital Federal da Lagoa

Rua Jardim Botânico, nº 501
 Jardim Botânico - Rio de Janeiro
 CEP: 22470-050
 Tel: (21) 3111-5103 Fax (21) 3111-5105

Roberli H. Bicharra Pinto
 Hospital da Lagoa - Diretora
 CRM 52.033/12-1
 Mat. 0.828.319

ANEXO VI



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A interação dos fatores epidemiológicos e moleculares em mulheres com endometriose atendidas em hospitais federais da rede pública do Rio de Janeiro.

Pesquisador: Aline Cristina Silva de Jesus

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32365014.8.0000.5240

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 934.147

Data da Relatoria: 07/12/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de parecer de análise de respostas às pendências apresentadas no parecer consubstanciado do CEP/ENSP de número 742.896, de 07/08/2014.

Projeto da aluna Aline Cristina Silva de Jesus, orientado pela Prof. Ilse Ferreira e coorientada por Jamilya Alessandra Perini, qualificado em 31/03/2014 e com financiamento próprio de R\$1.100,00.

A hipótese do trabalho segundo a pesquisadora é:

"Polimorfismos em genes que codificam enzimas de detoxificação, como a CYP2C19, podem estar envolvidos na susceptibilidade de desenvolver endometriose, na presença de exposições ambientais. Desta forma, avaliar a distribuição dos fatores epidemiológicos e o efeito da interação dos fatores ambientais e os polimorfismos da CYP2C19 *2 e *17 na etiologia da endometriose é importantes, pois pode contribuir para a compreensão da origem desta doença, além de permitir intervenções em saúde pública sobre os fatores ambientais modificáveis, que podem estar interagindo com os polimorfismos genéticos e modulando o risco de endometriose na população brasileira".

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2883 Fax: (21)2598-2883 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br

ANEXO VII

Autorização formal para a utilização do banco de dados fornecida pelos investigadores principais do estudo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias
HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

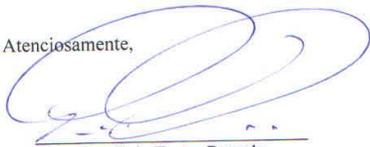
Ao: Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)

Prezado (a) Coordenador(a) do CEP-ENSP,

Visando dar continuidade ao projeto "*Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com a predisposição do desenvolvimento da endometriose*", aprovado pelo comitê do Hospital Federal dos Servidores do Estado-RJ com o número de protocolo 000.414, autorizamos a utilização do banco de dados deste projeto pela mestranda da Pós-Graduação em saúde pública e meio ambiente **Aline Cristina Silva de Jesus** para o desenvolvimento do subprojeto "*A interação dos fatores epidemiológicos e moleculares no risco de endometriose em mulheres atendidas em hospitais federais da rede pública do Rio de Janeiro*".

Colocamo-nos à disposição para o esclarecimento de quaisquer dúvidas que porventura ocorram por meio dos telefones (021) 2335-7535 ramal: 171 ou 98825-0115 ou do correio eletrônico: plinioberardo@gmail.com ou jamilaperini@uezo.rj.gov.br.

Atenciosamente,


Dr. Plínio Tostes Berardo
Especialista em Ginecologia e Obstetrícia
Doutor em Ciências Morfológicas/UFRJ
HFSE-RJ


Dra. Jamilya Alessandra Perini
Professora Adjunta UEZO
Doutora em Química Biológica/UFRJ
Centro Universitário Estadual da Zona Oeste

ANEXO VIII

Análise Fatorial

Anti-image Matrices

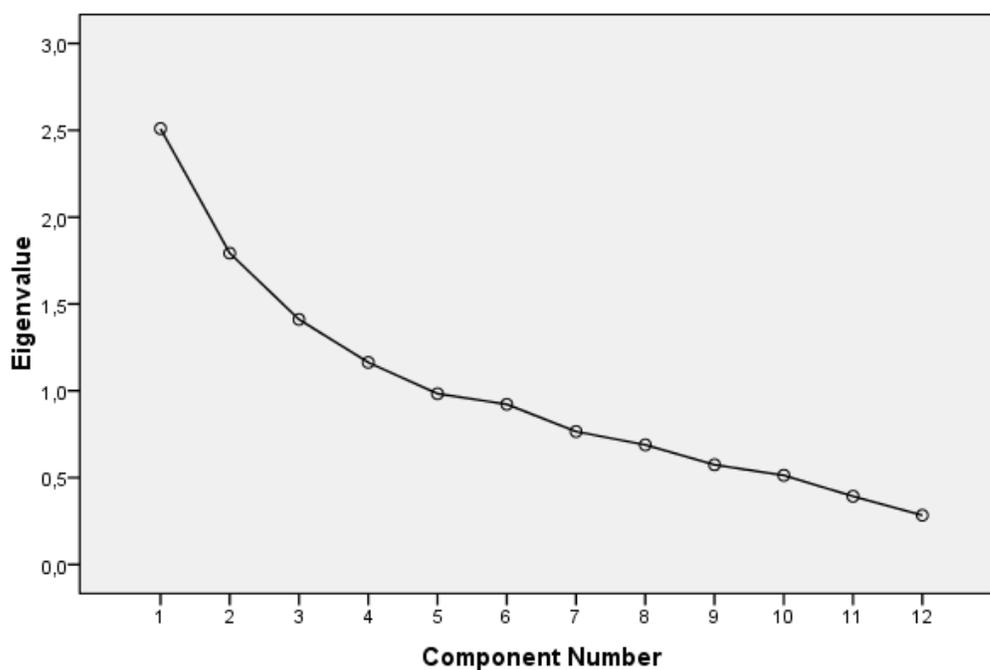
	Laticínios	Carboidratos	Grãos	Carne_Vermelha	Verduras	Legumes	Frutas	Sobremesas	ManteigaMês	EmbutidosMês	Ovo/Mês	AlhoMês
Laticínios	,480 ^a	0,078	0,14	-0,025	-0,03	0,029	-0,314	0,124	-0,239	-0,265	-0,261	0,104
Carboidratos	0,078	,552 ^a	-0,07	-0,139	0,123	-0,017	-0,06	-0,194	-0,367	-0,185	0,087	-0,249
Grãos	0,14	-0,07	,673 ^a	-0,032	-0,113	-0,111	-0,091	0,109	-0,135	0,051	-0,077	-0,163
Carne_Vermelha	-0,025	-0,139	-0,032	,603 ^a	-0,109	0,045	0,006	0,082	-0,174	-0,166	0,012	0,009
Verduras	-0,03	0,123	-0,113	-0,109	,626 ^a	-0,585	-0,029	-0,019	0,116	0,086	0,058	-0,088
Legumes	0,029	-0,017	-0,111	0,045	-0,585	,633 ^a	-0,254	-0,11	-0,064	-0,206	-0,162	0,086
Frutas	-0,314	-0,06	-0,091	0,006	-0,029	-0,254	,662 ^a	-0,021	0,155	0,173	-0,058	-0,167
Sobremesas	0,124	-0,194	0,109	0,082	-0,019	-0,11	-0,021	,588 ^a	-0,065	-0,144	-0,168	-0,048
ManteigaMês	-0,239	-0,367	-0,135	-0,174	0,116	-0,064	0,155	-0,065	,447 ^a	0,265	0,115	0,093
EmbutidosMês	-0,265	-0,185	0,051	-0,166	0,086	-0,206	0,173	-0,144	0,265	,454 ^a	-0,03	-0,028
OvoMês	-0,261	0,087	-0,077	0,012	0,058	-0,162	-0,058	-0,168	0,115	-0,03	,704 ^a	0,023
AlhoMês	0,104	-0,249	-0,163	0,009	-0,088	0,086	-0,167	-0,048	0,093	-0,028	0,023	,563 ^a

Total Variance Explained

Component	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings			Rotation Sums of Squared Loadings		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	2,51	20,913	20,913	2,51	20,913	20,913	2,327	19,39	19,39
2	1,792	14,936	35,849	1,792	14,936	35,849	1,63	13,584	32,974
3	1,411	11,758	47,607	1,411	11,758	47,607	1,462	12,186	45,16
4	1,163	9,695	57,302	1,163	9,695	57,302	1,457	12,142	57,302
5	0,983	8,195	65,497						
6	0,922	7,687	73,184						
7	0,765	6,379	79,563						
8	0,689	5,74	85,303						
9	0,574	4,785	90,088						
10	0,514	4,279	94,367						
11	0,393	3,272	97,639						
12	0,283	2,361	100						

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Scree Plot

Rotated Component Matrix^a

	Component			
	Saudável	Colesterol	Supérfluo	4
Laticínios				-0,722
Carboidratos		0,659		
Grãos	0,517			
Carne_Vermelha		0,628		
Verduras	0,781			
Legumes	0,8			
Frutas	0,681			
Sobremesas			0,731	
ManteigaMês_Imputado		0,787		
EmbutidosMês_Imputado			0,708	
OvoMês_Imputado	0,408			
AlhoMês_Imputed				0,608

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.

a. Rotation converged in 7 iterations.