



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE MESTRADO EM GENÉTICA



Maria Gabriela Machado Junqueira

**Polimorfismo genético em endometriose: tendências na produção científica**

GOIÂNIA, GO - BRASIL

2015

Maria Gabriela Machado Junqueira

**Polimorfismo genético em endometriose: tendências na produção científica**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Genética da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientadora: Dra. Flávia Melo Rodrigues

Co-orientadora: Katia Karina V. de O. Moura

GOIÂNIA, GO – BRASIL

2015

J95p

Junqueira, Maria Gabriela Machado

Polimorfismo genético em endometriose : tendências na produção científica / Maria Gabriela Machado Junqueira.-- 2015.

80 f.: il.

Texto em português, com resumo em inglês

Dissertação (mestrado) -- Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2015

Inclui referências: f. 67-80

1. Polimorfismo (Genética). 2. Endometriose. 3. Marcadores genéticos. I.Rodrigues, Flávia Melo. II.Moura, Katia Karina Verolli de Oliveira. III.Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Programa de Pós-Graduação em Genética - 19/06/2015. IV. Título.

CDU: Ed. 2007 -- 575(043)

**ATA COMPLEMENTAR Nº 108/2015**

**MESTRADO EM GENÉTICA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**DISCENTE: MARIA GABRIELA MACHADO JUNQUEIRA**

**DEFENDIDA EM 19 DE JUNHO DE 2015 E APROVADA COM CONCEITO A**

O título foi alterado  não ( ) sim \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

  
Profa. Dra. Flávia Melo Rodrigues  
PUC Goiás (Presidente)

  
Profa. Dra. Katia Karina Verolli de Moura  
PUC Goiás (Co-Orientadora)

  
Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz  
PUC Goiás

  
Prof. Dr. Rui Gilberto Ferreira  
Membro externo-UFG

*Aos meus alunos e pacientes,  
ofereço.*

*À minha família:*

*Meu pai, Túlio*

*Minha mãe, Roberta*

*Minhas irmãs, Isabela e Mariela*

*Meu esposo, Raphael*

*dedico*

## **Agradecimentos**

Quando olho para trás e sinto o que vivi, nestes dois anos, vem-me a vontade de agradecer:

a Deus, que sempre guiou meus caminhos e acompanhou todos os desafios e vitórias que conquistei.

ao Rapha, que sonhou comigo com este dia tão especial. Sem você tudo seria muito mais difícil;

aos meus pais, que sempre me apoiaram e, muitas vezes, renunciaram aos seus sonhos para a realização dos meus;

as minhas irmãs, amor incondicional;

a professora Dra. Flávia Melo Rodrigues, pela atenciosa orientação, por todas as instruções e ensinamentos. Muito obrigada por nunca ter desistido de mim;

aos professores do Mestrado em Genética da PUC-GO, em especial: Dra. Katia Karina V. De O. Moura e Dr. Aparecido Divino da Cruz, pela confiança e apoio nos momentos em que mais precisei. A todos devo minha formação e respeito.

ao professor Dr. Rui Gilberto, por aceitar participar da minha banca de defesa;

a Andreia Luiza, pela contribuição na coleta de dados deste trabalho e amizade em todos os momentos.

Mesmo quando tudo parece desabar,  
cabe a mim decidir  
entre rir ou chorar,  
ir ou ficar,  
desistir ou lutar;  
porque descobri, no caminho incerto da vida,  
que o mais importante é o decidir.

Cora Coralina

## Resumo

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial localizado fora da cavidade uterina. A prevalência gira em torno de 6 a 10%. Em relação à etiopatogenia, várias teorias são aceitas, porém alterações na biologia molecular do endométrio parecem ser fundamentais para o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose. Mulheres com a doença podem ser assintomáticas ou apresentar queixas de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica e/ou infertilidade. Embora o diagnóstico definitivo necessite de uma intervenção cirúrgica, preferencialmente por videolaparoscopia, diversos achados nos exames físico, de imagem e laboratoriais já podem prever, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta endometriose. A tendência atual é a busca de estratégias que possam identificar genes potenciais causadores da doença. A análise de polimorfismos tem contribuído para o melhor entendimento quanto ao cunho genético da endometriose. Assim sendo, torna-se importante abordar, por meio de análise quantitativa, o desenvolvimento do conhecimento em torno da endometriose. Para tanto, existem metodologias que permitem avaliar a produção científica em uma determinada área, como as análises cienciométricas. O objetivo deste estudo foi caracterizar a produção científica sobre endometriose e polimorfismos até 2013 a fim de avaliar as tendências e perspectivas do desenvolvimento no campo da genética com o uso desta instrumentação, por meio da análise cienciométrica. Para isso foi realizado um levantamento bibliográfico no sítio *Scopus*, utilizando as palavras “polymorphism\* genetic\* AND endometriosis\* OR molecular\* marker\* AND endometriosis\*”. Foram realizadas diferentes abordagens de avaliação sobre os artigos: tipo de publicação, número de artigos/ano, autores, áreas, revistas, fator de impacto das revistas que mais publicaram, dentre outras. Como resultado, constatou-se um aumento no número de publicações em endometriose e polimorfismos no decorrer dos anos, principalmente nos países desenvolvidos. Observou-se relevante associação com infertilidade, câncer de ovário e endometrioma. Muitas pesquisas avaliaram genes como GSTM1 e PROGINS.

**Palavras-chave:** endometriose, polimorfismos genéticos, marcadores moleculares.

## **Abstract**

Endometriosis is characterized by the presence of endometrial tissue, localized outside the uterine cavity. The prevalence is about 6 to 10%. Concerning the etiopathogenesis, several theories are accepted although disruption in endometrial molecular biology seems to be fundamental to the development of endometriosis ectopic foci. Women with the disease may be asymptomatic or may present complaints of dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain and/or infertility. Although the definitive diagnosis needs a surgical intervention, mainly by laparoscopy, many findings obtained by physical examination, imaging and laboratory tests can predict, with a high degree of reliability, that the patient has endometriosis. The current trend is the search for strategies that can identify potential genes causing the disease. The analysis of polymorphisms has contributed to a better understanding about the genetic nature of endometriosis. Thus, it becomes important to address, by quantitative analysis, the development of knowledge about endometriosis. In order to do so, there are methodologies for assessing scientific production in a certain field, such as scientometrics analysis. The purpose of this study was to characterize the scientific literature on endometriosis and polymorphisms by 2013 in order to assess trends and development prospects in the field of genetics with the use of this instrumentation, through scientometric analysis. A literature survey was conducted on the site Scopus, using the words “polymorphism\* genetic\* AND endometriosis\* OR molecular\* marker\* AND endometriosis\*”. We used different approaches to assess the articles: publication type, number of articles/year, authors, field, scientific magazines, and the impact factor of journals among other factors. As a result, there was an increase in the number of publications in endometriosis and polymorphism over the years, especially in developed countries. There was significant association with infertility, ovarian cancer and endometrioma. Much research assessed genes such as GSTM1 and PROGINS.

**Key words:** endometriosis, polymorphism genetic, molecular marker.

## **SUMÁRIO**

1.	INTRODUÇÃO		16	
.....				
2.	OBJETIVOS		18	
.....				
.				
2.1	Objetivo	geral	18	
.....				
2.2	Objetivos	específicos	18	
.....				
3.	REVISÃO	BIBLIOGRÁFICA	19	
.....				
3.1	Endometriose		19	
.....				
.				
3.2	Cienciometria		44	
.....				
4.	MATERIAIS	E	MÉTODOS	49
.....				
5.	RESULTADOS	E	DISCUSSÃO	51
.....				
6.	CONCLUSÕES			66
.....				
	REFERÊNCIAS			67
.....				

## LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

Sigla	Significado
A1	Alelo selvagem do gene receptor de progesterona
A2	Alelo polimórfico PROGINS
Arg	Arginina
CA-125	Do inglês <i>cancer antigen 125</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CYP	Citocromo P450
CYP1	Citocromo P450, família 1

CYP1A1	Citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídio 1
CYP2	Citocromo P450, família 2
CYP2D6	Citocromo P450, família 2, subfamília D, polipeptídio 6
CYP2E1	Citocromo P450, família 2, subfamília E, polipeptídio 1
CYP3	Citocromo P450, família 3
CYP19	Citocromo P450, família 19
DBA	Domínio de ligação ao DNA
DNA	Ácido dextrorribonucleico ( <i>Desoxirribonucleic Acid</i> )
ER $\alpha$	Receptor estrogênico alfa
ER $\beta$	Receptor estrogênico beta
ESUS	Do inglês <i>Endometriosis Surgical-Ultrasonographic System</i>
EUA	Estados Unidos da América
FI	Fator de impacto
FIV	Fertilização in vitro
GALT	Galactose1-fosfato uridil transferase
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GST	Glutathione S-transferase

GSTM1	Glutathiona S-transferase M1
GSTT1	Glutathiona S-transferase T1
His	Histidina
HPA	Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos
IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
ICAM -1	Molécula solúvel de adesão intercelular-1
ISI	Do inglês <i>Institute for Scientific Information</i>
JCR	Do inglês <i>Journal Citation Reports</i>
kDa	Kilodalton
LDB	Domínio terminal de interação com o ligante
Leu	Leucina
LH	Hormônio Luteinizante
mRNA RNAm	ou Ácido ribonucleico mensageiro
MUC 16	Do inglês <i>mucin 16</i>
NATs	N-acetiltransferase
NAT 2	N-acetiltransferase 2
OMS	Organização Mundial da Saúde

pb	Par de bases
PCBs	Bifenilos policlorados
PR	Receptor de progesterona
PR-A	Receptor de progesterona A
PR-B	Receptor de progesterona B
Pro	Prolina
RM	Ressonância magnética
RNA	Ácido ribonucleico
SNP	Polimorfismos de nucleotídeo único
TCDD	Tetraclorodibenzo-p-dioxina
TSV	Tumor de saco vitelínico
URSS	União Soviética
USTV	Ultrassom transvaginal
Val	Valina
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
$\theta$	Theta

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Principais locais da endometriose dentro da pelve e do abdômen	19
Figura 2	Cisto endometriótico de ovário mostrando conteúdo achocolatado típico de lesões causadas por tumores de endometriose	28
Figura 3	Posição relativa ao PR, braço longo do cromossomo 11, nas bandas 22-23.	40
Figura 4	Estrutura das isoformas PR-A e PR-B do receptor de progesterona, sendo DBD o domínio de ligação, LDB o domínio terminal de interação com o ligante e h é uma região tipo “dobradiça” entre DBD e LDB	41
Figura 5	Localização da inserção <i>Alu</i> que caracteriza o complexo polimórfico PROGINS	42
Figura 6	Distribuição dos estudos sobre endometriose e polimorfismos na área da Genética de 1981 a 2013, segundo o tipo de publicação.	51

Figura 7	Número de artigos publicados, ao longo dos 32 anos, na área da Genética utilizando a endometriose e polimorfismos, indexados no <i>Scopus</i> ( $r = 0.9566$ , $p < 0.0001$ ).	53
Figura 8	Fator de Impacto (FI) e ano das revistas analisadas ( $r = -0,0694$ $p = 0,1174$ )	55
Figura 9	Nomes de onze autores principais que apresentam quinze ou mais publicações no tema pesquisado	56
Figura 10	Índice H dos autores de cada um dos trabalhos publicados.	58
Figura 11	Principais áreas científicas de publicação dos estudos relacionados à endometriose e polimorfismos entre 1981 e 2013.	59
Figura 12	Principais filiações institucionais dos autores que mais publicaram sobre endometriose e polimorfismos no período de 1981 a 2013.	60
Figura 13	Idiomas mais utilizados nas publicações sobre endometriose e polimorfismos.	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Revistas com frequência de publicação maior ou igual a 11 artigos.	54
Tabela 2	Descrição dos nove países que publicaram 32 ou mais artigos sobre endometriose e polimorfismos no período de 1981 a 2013.	61
Tabela 3	Associações com polimorfismos em endometriose entre 1981 e 2013.	64
Tabela 4	Genes estudados nos polimorfismos em endometriose entre 1981 e 2013.	65





## 1 Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido funcional semelhante ao endométrio localizado fora da cavidade uterina, mais comumente no peritônio pélvico, nos ovários e septo retovaginal e, mais raramente, no pericárdio, pleura e sistema nervoso central (NÁCUL e SPRITZER, 2010).

Os estudos apontam uma prevalência de até 20% das mulheres em idade reprodutiva (BRICOU et al., 2008) e de 30 a 50% das mulheres inférteis que apresentam endometriose (JACOBSON et al., 2002).

A etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, porém as evidências indicam que a combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos poderia contribuir para a formação e o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose (KENNEDY et al., 2005)

A teoria mais aceita para explicar o desenvolvimento da endometriose é a teoria da implantação, descrita por Sampson, em 1927. De acordo com este autor, ocorreria o refluxo de tecido endometrial através das trompas de falópio durante a menstruação, com subsequente implantação e crescimento no peritônio e ovário (NÁCUL e SPRITZER, 2010). Um estudo recente (BRICOU et al., 2008), confirmando a teoria de Sampson, verificou que a distribuição dos implantes endometrióticos é assimétrica e relacionada tanto com a anatomia abdominopélvica quanto com o fluxo do líquido peritoneal.

Um dos aspectos discutidos a respeito dessa teoria é que, embora 70 a 90% das mulheres apresentem menstruação retrógrada, apenas uma minoria irá desenvolver a doença (BRICOU et al., 2008). Isso sugere que outros fatores genéticos, hormonais ou ambientais poderiam determinar uma maior suscetibilidade para desenvolver a doença. A expressão aumentada de genes envolvidos com o mecanismo de apoptose celular pode aumentar a sobrevivência dessas células dentro da cavidade peritoneal que, interagindo com moléculas de adesão, irão se aderir à superfície peritoneal (MORSCH et al., 2009).

A tendência atual é a busca de estratégias que possam identificar genes potenciais causadores da doença. Os dados de incidência sobre a endometriose são consistentes com herança poligênica ou multifatorial; acredita-se que vários genes estão envolvidos ou múltiplos alelos existam em um mesmo locus. Outra evidência que apoia a herança poligênica é o aumento da severidade da doença nos casos de endometriose observados em mulheres da mesma família. A análise de polimorfismos tem contribuído para o melhor entendimento da doença quanto ao seu cunho genético. Esses polimorfismos estão

relacionados com enzimas que metabolizam drogas, fatores de crescimento e genes de receptores de hormônios. Não existe um gene específico para se investigar a endometriose, no entanto, existem algumas associações descritas na literatura (FREITAS e SILVA, 2013).

A fim de quantificar e qualificar as publicações geradas maciçamente, como publicações que usam a endometriose e polimorfismos, é cada vez maior o número de pesquisadores que buscam trabalhar com cienciometria (CARNEIRO et al, 2008; QUIXABEIRA et al, 2010). O termo surgiu na antiga União Soviética e tornou-se conhecido no final da década de 1970, com a publicação na revista “*Sciencometrics*”, na Hungria.

De acordo com Nonato (2003), a cienciometria foi definida por Prince em 1969 como “a pesquisa quantitativa de todas as coisas que dizem respeito à ciência, às quais podem ser atribuídos números”. Ou ainda a cienciometria pode ser definida como uma avaliação quantitativa das atividades científicas e tecnológicas tendo como principal objetivo focalizar o número de metodologias, ou mesmo a estrutura de vários centros de pesquisa (VANTI, 2011). Sua importância se deve ao fato de sua capacidade de analisar os aspectos quantitativos referentes à geração, propagação e utilização de informações científicas de um país, de uma comunidade científica, ou de uma instituição (GROESSER, 2012; GUPTA, 2012).

O avanço do conhecimento sobre endometriose é inquestionável. Assim, faz-se necessário uma análise cienciométrica para avaliar seu desenvolvimento, verificar as tendências de estudos e indicar o número de artigos em determinado período, países, tipos de periódicos, autores, entre outros.

## **2 Objetivos**

## 2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi caracterizar a produção científica sobre endometriose e polimorfismos de 1981 a 2013 para avaliar as tendências e perspectivas do desenvolvimento no campo da genética com o uso desta instrumentação.

## 2.2 Objetivos específicos

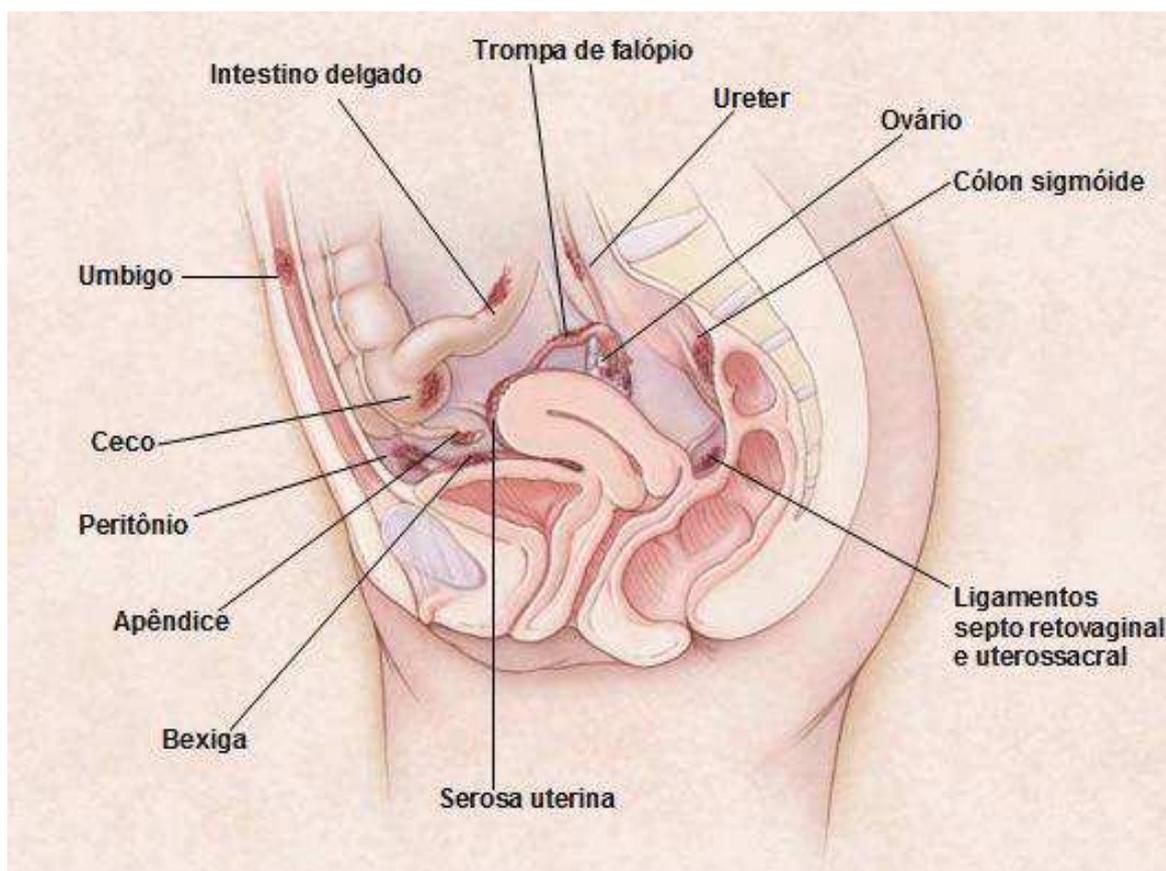
- Quantificar os trabalhos, na área da genética, que estudaram endometriose e polimorfismos.
- Verificar os anos em que foram feitas mais publicações;
- Verificar quais os autores que mais publicaram bem como seus índices H;
- Verificar as áreas do conhecimento envolvidas no tema estudado e as principais filiações institucionais que mais publicaram sobre o assunto;
- Quantificar os tipos de publicações (artigos experimentais, revisões);
- Verificar as revistas que mais publicaram sobre o assunto e o fator de impacto (FI) destes periódicos;
- Quantificar as principais palavras-chaves utilizadas nos artigos
- Verificar quais os principais países e idiomas nos artigos publicados;
- Levantar associações com endometriose (infertilidade, câncer de ovário);
- Levantar os principais genes abordados;

### 3 Revisão Bibliográfica

#### 3.1 Endometriose

O endométrio humano é o único tecido adulto que sofre constantemente a ação de esteroides hormonais e que possui a capacidade de se regenerar cerca de 400 vezes durante a vida reprodutiva de uma mulher. Embora, o real propósito biológico desta dinâmica característica do tecido endometrial, acompanhando as variações do ciclo menstrual, permaneça incerto, a etiologia de doenças do trato reprodutor feminino, geralmente, apresenta-se associada a estas alterações cíclicas (HERINGTON et al., 2011).

A endometriose, uma das desordens ginecológicas mais comuns, mas pouco compreendida, foi descrita pela primeira vez em 1891 por John Sampson. É caracterizada pela presença de implantes de tecido semelhante ao estroma endometrial, susceptíveis à resposta hormonal, dispersos em locais extrauterinos (REIS et al., 2013).



**Figura 1.** Principais locais da endometriose dentro da pelve e do abdômen. Fonte: Costa, 2010.

A prevalência da endometriose é estimada em 5-10% das mulheres em idade reprodutiva, mas cresce no grupo de mulheres sintomáticas, se tornando mais expressiva, em

torno de 30-50%, valor semelhante á prevalência de infertilidade entre as mulheres portadoras desta desordem (BUNGUM et al., 2014). Uma estimativa recente sobre esta comorbidade indica que no mundo existe cerca de 176 milhões de mulheres portadoras (NNOAHAM et al., 2011).

A endometriose está associada a vários tipos de dor pélvica (dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica) e infertilidade e carrega um fardo financeiro significativo na sociedade. Dados acumulados de 12 centros em 10 países estimaram o custo anual médio por mulher com endometriose em torno de €9,579 (IC 95%, €8,559 - €10,599). Dois terços deste montante são atribuídos á perda de produtividade e o restante aos custos relacionados aos cuidados com a saúde: tratamento cirúrgico (29%), testes de monitoramento (19%), hospitalização (18%) e consultas médicas (16%). Os custos aumentam de acordo com a severidade da doença, com a presença de dor pélvica e infertilidade, e é diretamente proporcional ao número de anos transcorridos até a data do diagnóstico. Para obtermos dados concretos sobre a importância da desordem em questão, o impacto financeiro estendido à endometriose diagnosticada cirurgicamente no Canadá, incluindo despesas médicas, ausência em dias de trabalho e perda de tempo de lazer, foi estimado em US\$ 1,8 bilhões/ano (IC 95%, \$ 1,3 – 2,4 bilhões de dólares) (VLAHOS et al., 2013).

A endometriose está associada ainda, a uma grande morbidade física e emocional também decorrente da dor crônica, da infertilidade, da redução das atividades, do isolamento social, do impacto econômico e da interferência nas relações afetivas e familiares. Dada à etiologia complexa da doença e da presença de aspectos multidimensionais, uma parcela das pacientes submetidas a intervenções medicamentosas e cirúrgicas não apresentam remissão satisfatória dos sintomas, permanecendo com dor, o que, em geral, contribui para a redução da qualidade de vida (MENGARDA et al., 2008).

Diversos fatores contribuem à intensidade da dor crônica (EVANS et al., 2007) associada à endometriose e para a redução da qualidade de vida dessas pacientes (STRATTON et al., 2011). A intensidade da dor não ocorre apenas em função do estadiamento da doença, do tempo de manifestação dos sintomas, mas é influenciada por diversas outras variáveis, como fatores psicossociais (MINSON et al., 2012).

A redução da qualidade de vida nessa população pode ser explicada pela complexidade da etiologia e manifestação dessa doença; não responsividade de alguns pacientes a intervenções; dor como um dos principais sintomas; interferência da endometriose na capacidade reprodutiva da mulher e existência de dor durante o intercuro (DUBERNARD et al., 2008).

Estudos recentes reforçam a importância de avaliar a qualidade de vida em pacientes com endometriose como indicador prognóstico da melhora clínica, pois nas pacientes com um comprometimento importante da qualidade de vida, a intervenção contribui para uma melhora, enquanto em pacientes com qualidade de vida mediana, a intervenção parece não contribuir (MINSON et al., 2012).

A partir de dados de literatura, podemos apresentar algumas evidências que permitem caracterizar as mulheres portadoras de endometriose (PODGAEC, 2014).

- Idade: Diversos estudos clínicos experimentais demonstram que os estrogênios são necessários para que haja desenvolvimento da endometriose (VERCELLINI et al., 1996) e por isso ela está associada ao período reprodutivo da mulher (ESKENASI e WARNER, 1997), exceto em casos isolados em que a moléstia ocorre em idades mais precoces ou avançadas.

- Grau de instrução: analisando a distribuição das pacientes segundo grau de instrução, estudos europeus (CANDIANI et al., 1995) mostram haver maior frequência de mulheres portadoras de endometriose com segundo grau (30%) e nível superior (27%), porém devemos considerar um viés nestes resultados, uma vez que o grau de instrução facilita a maior procura das mulheres pelos serviços de infertilidade e de dor pélvica.

- Raça e classe social: estudos tem reconsiderado o papel da raça como fator de risco, pois as conclusões são discutíveis. A dificuldade na determinação do fator racial é comparável á que se encontra ao se tentar definir a real prevalência da endometriose na população geral, pela presença de variáveis como acesso ao sistema de saúde, diferenças culturais e atitude da paciente frente aos sintomas da doença (PODGAEC, 2014). Tem sido reportada uma grande frequência de endometriose entre mulheres de classe social mais favorecida (NNOAHAM, 2011).

- Estado civil: quanto ao estado civil, o senso comum poderia destacar o fato de haver predominância de pacientes casadas 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, dificultando a real análise da extensão deste dado (PODGAEC, 2014).

- Antecedentes obstétricos e infertilidade: existe um consenso relacionando nuliparidade com maior incidência de endometriose, observando-se o maior tempo de exposição estrogênica na paciente nuligesta, sem a proteção progesterônica da gestação; adicionalmente, o fato de a paciente ter engravidado algumas vezes refletiria equilíbrio estro-progesterônico. Pacientes múltiparas apresentam menor incidência (SANGI-

HAGHPEYKAR e POINDEXTER, 1995). Na avaliação da esterilidade, estima-se que em 30% a 50% dos casos existe associação com endometriose (FEDELE et al., 1992), sem no entanto estar estabelecida a causa desta relação. Ao analisarmos pormenorizadamente este dado, devemos lembrar que mulheres que não referem tal queixa podem utilizar métodos contraceptivos ou mesmo não possuir vida sexual ativa.

- Uso de contraceptivos orais: os dados dos estudos são conflitantes. Em alguns deles, foi observado um risco menor de desenvolver endometriose entre usuárias de contraceptivos orais hormonais, porém tem sido sugerido que embora o uso de contraceptivos hormonais possa temporariamente suprimir os sintomas da endometriose, o uso prévio deles poderia aumentar o risco da doença por justamente suprimir os sintomas e não os focos da doença, e esses se reativariam após a interrupção do seu uso (NISOLLE et al., 1988).

- Antecedentes familiares: tem sido sugerido que o risco de desenvolver endometriose é maior em mulheres com parentes de primeiro grau com a doença (mãe e irmãs) e que a doença seria mais severa em mulheres com histórico familiar (MOEN, 1994). Entretanto, não podemos afastar a possibilidade de viés nestes estudos, pois casos de endometriose na família tendem a chamar mais atenção em busca do diagnóstico do que nos controles (VIGANÓ, 2004). A história familiar de endometriose pode ser explicada não só pela mesma herança genética, mas também por similaridades no estilo de vida.

- Exercícios físicos: Crammer et al., em 1986, relatam efeito protetor de exercícios, caso sejam praticados precocemente e durante ao menos duas horas semanais. Uma diminuição dos níveis séricos de estradiol em mulheres que praticam exercícios aeróbicos regularmente é a provável explicação para esse achado, às custas de liberação de beta endorfinas que inibiriam o GnRH e consequentemente o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. Atividade física regular poderia estar relacionada também a menores níveis de estrogênios e risco diminuído para endometriose (MISSMER e CRAMER, 2003). Tal fato é relevante também ao considerarmos que a atividade física regrada tem ação positiva na imunidade, o que pode ser altamente positivo para portadoras de endometriose que têm nas alterações imunológicas uma participação efetiva na etiopatogenia do processo.

Em uma revisão sistemática de 2014, Bonoche et al. concluiu que, com a literatura atualmente disponível, não é possível definir o real papel que a prática de exercícios físicos exerce na endometriose. Seriam necessários mais estudos controlados e randomizados para fazer a ponte com as evidências atuais.

- Dieta, tabagismo e índice de massa corporal: Parazzini et al., em 2013, publicou uma revisão sistemática da literatura sobre a influência dos fatores dietéticos na endometriose, e concluiu que até o presente momento qualquer associação é considerada equivocada por falta de evidências.

Alguns estudos têm sugerido que fumantes teriam risco diminuído para endometriose (CRAMER et al., 1986), podendo ser explicado em termos pelos efeitos antiestrogênicos do fumo, porém os dados existentes são limitados e controversos (VESSEY et al., 1993).

Índice de massa corporal maior tem sido relacionado a um menor risco de endometriose podendo estar associado a ciclos menstruais irregulares e ciclos anovulatórios.

Desde a primeira descrição sobre endometriose na literatura médica, há mais de 100 anos, várias hipóteses têm sido propostas na tentativa de esclarecer a verdadeira etiologia desta doença. Dentre elas: teoria da menstruação retrógrada, teoria da metaplasia celômica (desenvolvimento e crescimento de tecido ectópico a partir da ativação de células embrionárias previamente em repouso), teoria metastática (transporte hematogênico e linfático) e a teoria mais recente das células tronco adultas (HERINGTON et al., 2011).

Na tentativa de se estabelecer um diagnóstico não invasivo e, desta forma, um tratamento mais precoce, cada vez mais estudos têm sido conduzidos para se avaliar possíveis fatores indutores/desencadeadores dessa doença. Desses possíveis fatores desencadeadores da endometriose, estão alguns fatores ambientais. É sabido que a poluição pode desencadear inúmeras doenças, principalmente, as respiratórias. No entanto, cada vez mais tem se observado que os referidos poluentes podem causar outras doenças, ou ainda, funcionarem como fatores concausais (BELLELIS et al, 2014).

Considerado o poluente ambiental mais tóxico ao homem, o tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) tem sido amplamente estudado (ACIÉN e VELASCO, 2013). Entretanto, certos bifenilos policlorados (PCBs) apresentam toxicidade biológica similar ao TCDD e, portanto, também podem agir comprometendo a função reprodutiva.

Os PCBs foram amplamente utilizados em transformadores, capacitores e refrigerantes por décadas. Embora sua produção tenha sido proibida, os PCBs persistem no meio ambiente e têm se acumulado no tecido gorduroso de inúmeros animais por todo o planeta. Desta forma, os humanos continuam sendo expostos a eles em consequência do consumo de produtos de origem animal e laticínios (JACOBSON-DICKMAN e LEE, 2009).

Há, aproximadamente duas décadas, a relação entre a exposição humana aos PCBs e o desenvolvimento de doenças hormônio-dependentes tem sido objeto de pesquisa em

diversos estudos epidemiológicos. A maioria dos estudos de endometriose se concentra em uma forma de PCB, a dioxina, embora nenhuma associação tenha sido encontrada (JACOBSON-DICKMAN e LEE, 2009).

Tanto o TCDD quanto os PCBs são extremamente resistentes à degradação e se acumulam nos tecidos, devido à sua natureza lipofílica, magnificando sua concentração tecidual na cadeia alimentar (TRABERT et al., 2010).

Devido à reconhecida habilidade dos PCBs de alterarem a função endometrial, tanto em animais quanto em humanos, não é surpresa que se tentasse relacionar a atuação desses poluentes na etiopatogenia dessa doença. Entretanto, como a contaminação pode estar inclusive em nossos alimentos, mesmo em um estudo controlado, pode ser difícil excluir completamente outras fontes de exposição pela comida ou pela água (BELLELIS et al., 2011).

A perda da sensibilidade endometrial à progesterona é reconhecidamente um potencial fator causal da endometriose. Durante o ciclo menstrual, conforme os níveis de progesterona diminuem na fase secretória, percebemos um aumento de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, preparando o endométrio para o intenso processo inflamatório da menstruação (BRUNER-TRAN et al., 1999).

Além disso, complexos PCBs/TCDD podem ativar genes pró-inflamatórios de citocinas e quimiocinas, podendo propiciar um padrão crônico de sinalização pró-inflamatória que ocasionaria em uma interrupção da função endometrial normal. Além disso, a combinação do TCDD ao estradiol pode potencializar ainda mais esse efeito pró-inflamatório aumentando a capacidade de invasão das células estromais endometriais (BRUNER-TRAN et al., 2010).

Além de poluentes ambientais, alguns estudos têm tentado demonstrar a atuação de alguns fatores dietéticos na gênese dessa doença. Hoje em dia, sabemos que algumas doenças são conhecidamente influenciadas pela dieta (resistência insulínica, hipertensão, colecistopatia, doença celíaca, intolerância à lactose, etc) (YU et al., 2008).

Existem diversas teorias plausíveis relacionando a dieta à endometriose e à dismenorreia. A liberação de prostaglandinas parece ser um fator patogênico em ambos. Os ácidos graxos da dieta são precursores das prostaglandinas. Dependendo do alimento consumido, pode-se estimular ou inibir o desencadeamento da dismenorreia e da própria endometriose (LAUFER et al., 1997).

A ingestão de fibras pode aumentar a excreção de estrogênio (LITTMAN et al., 2001) e poderia, desta forma, desempenhar um papel inverso no risco de endometriose, assim como

a redução na ingestão de gorduras também poderia diminuir os níveis séricos de estrogênio. Dietas vegetarianas poderiam, supostamente, aumentar os níveis séricos de ligantes e proteínas carreadoras de hormônios sexuais, diminuindo, desta forma, a concentração disponível de estrogênio (ARMSTRONG et al., 1981).

Em uma revisão de 2004, Yap et al. puderam verificar que o consumo de vitaminas do complexo B, magnésio e a suplementação de ômega 3 podem exercer um papel anti-inflamatório em pacientes com endometriose. Foi proposto que os ácidos graxos ômega 3 e 6, magnésio e vitaminas do complexo B podem melhorar os sintomas algícos relacionados com a endometriose, modulando a biossíntese e a atividade bioquímica de prostaglandinas relacionadas à dor pélvica. Além disso, uma dieta rica nesses nutrientes acaba diminuindo a ingestão de proteínas animais e, portanto, diminuindo o excesso de gordura corporal e a produção periférica de estrogênio (YAP et al., 2004).

Condições adversas de vida e nutricionais intraútero e na primeira infância podem influenciar o risco do desenvolvimento de doenças na vida adulta, já que o crescimento fetal parece estar determinado por interações entre o genoma e o meio ambiente. Essas interações podem determinar o risco de doenças pós-natais, além da capacidade de reagir e se adaptar a esse meio ambiente. Já está provado que a exposição fetal massiva a alguns agentes tóxicos pode comprometer os resultados perinatais (BENAGIANO e BROSENS, 2014).

A exposição à microrganismos poderia estimular vias pró-inflamatórias e a resposta imune inata, sendo, desta forma, o ponto inicial para que a endometriose se instale e desenvolva (KOBAYASHI et al., 2014).

Poluentes ambientais a que estamos expostos, como a dioxina e seus similares (TCDD/PCBs), fatores dietéticos e radiações, poderiam ter papel importante nas mulheres grávidas, ocasionando um desbalanço hormonal, além é claro, da resposta endometrial, levando assim a uma maior chance de desenvolvimento dessa doença (BENAGIANO e BROSENS, 2014). No entanto, apesar das associações serem teoricamente bastante plausíveis, todos os estudos que tentaram estabelecer tais relações fracassaram.

O mecanismo pelo qual os fatores ambientais e nutricionais atuam na alteração da fisiologia endometrial permanece incerto e ainda é especulativa devido à dificuldade em se avaliar precisamente a exposição aos mesmos durante a vida intrauterina, infância e vida adulta, e suas reais consequências, além das limitações de sua reprodução *in vitro* (BELLELIS et al., 2014).

Novos estudos avaliando exposição, faixa etária e fatores concomitantes devem ser conduzidos em uma tentativa de se determinar como estes patógenos poderiam contribuir para a gênese da endometriose (BELLELIS et al., 2014).

Além disso, deve-se entender melhor o mecanismo de ação destes fatores ambientais, não só na saúde reprodutiva, mas na saúde em geral do indivíduo. Desta forma, promovendo, se possível, estratégias de prevenção, incluindo não só a educação populacional, mas também o estabelecimento de limites de exposição, técnicas menos poluentes e um melhor aproveitamento dos recursos naturais (BELLELIS et al., 2014).

### **Quadro clínico**

Os sintomas são muitas vezes inespecíficos, pois podem ser semelhantes a outros transtornos que causam dor pélvica crônica como: a síndrome do intestino irritável e a doença inflamatória pélvica (MAY et al., 2010).

A endometriose pode se apresentar de três maneiras distintas: a endometriose de ovário, a endometriose peritoneal e a endometriose profunda ou de septo reto-vaginal (MAY et al., 2010).

### **Endometriose de ovário**

A presença de um endometrioma de ovário está associada a um potencial de fertilidade diminuído, porém ainda não é bem esclarecido o verdadeiro mecanismo fisiopatológico. A tendência atual é que os casos diagnosticados de endometriomas ovarianos venham a aumentar já que mais e mais mulheres em todo mundo são submetidas a ciclos menstruais ovulatórios, regularmente, por um período cada vez mais longo. Durante estes ciclos ovulatórios, o refluxo de tecido endometriótico, através do provável mecanismo de menstruação retrógrada, pode atingir um corpo lúteo cístico transformando-o em um cisto revestido de endométrio. Esta pode ser a provável fisiopatologia que envolve esse complexo processo. O revestimento de um cisto endometriótico, eventualmente, se comporta semelhante ao endométrio eutópico, crescendo e descamando na cavidade do cisto em resposta a secreção de progesterona e estrógeno, compondo o conhecido e nomeado “cisto de chocolate” (PSAROUDAKIS et al., 2014).

A manifestação desta doença enigmática é em sua grande maioria relacionada à dor pélvica e infertilidade, porém os mecanismos responsáveis pelo aumento das taxas de infertilidade ainda não estão bem claros. As teorias prevalentes de subinfertilidade mediada

por endometriose incluem não apenas o comprometimento mecânico da função das trompas, como resultado de aderências pélvicas, mas também existe uma perda considerável; em relação ao mecanismo ovulatório, a qualidade dos oócitos e sobre a reserva ovariana, decorrente de um processo final de atrofia ovariana. Outros aspectos de semelhante influência estão relacionados aos déficits causados á circulação ovariana, em decorrência da expansão do endometrioma e ao início de uma intensa reação inflamatória acometendo toda a região do parênquima ovariano (PSAROUDAKIS et al., 2014).

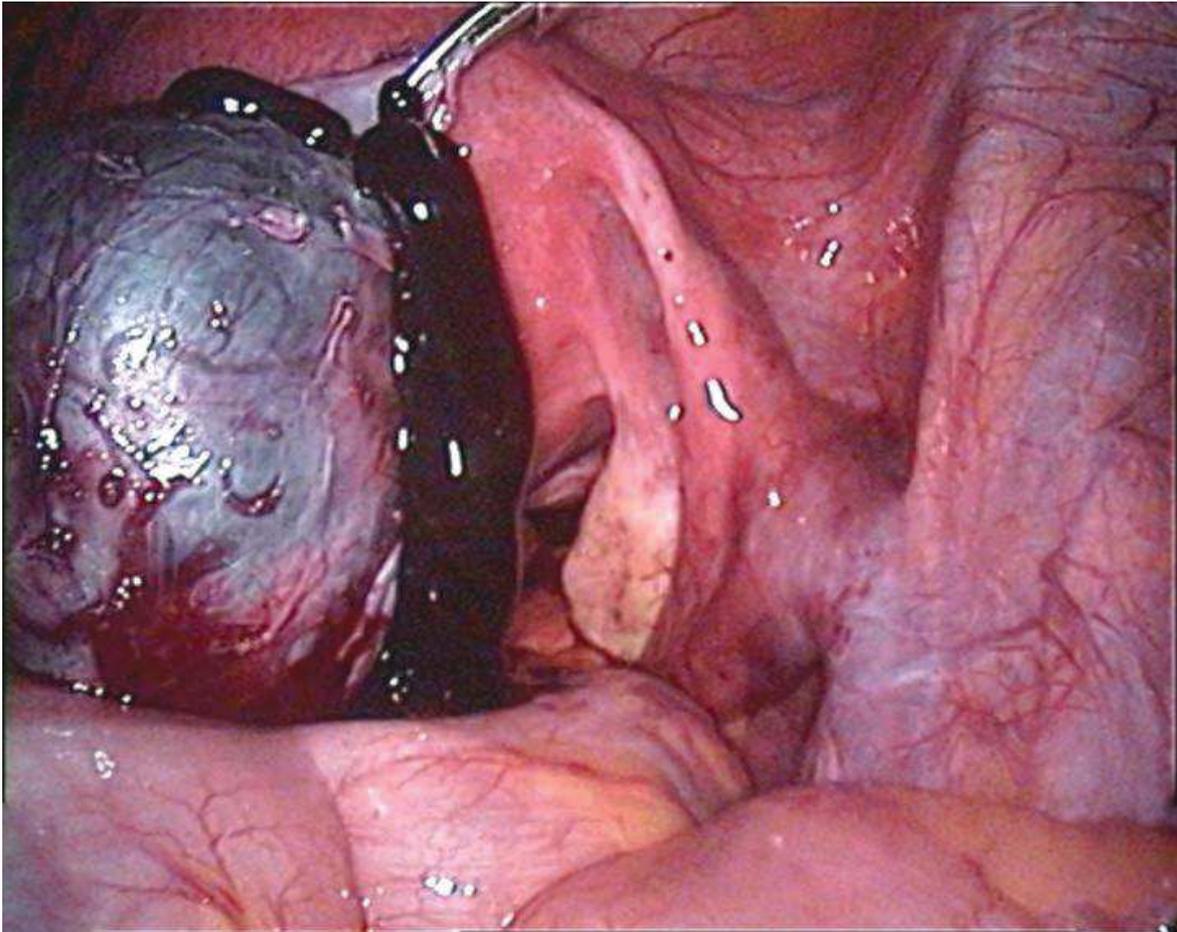
Os endometriomas ovarianos não respondem adequadamente ao tratamento medicamentoso, sendo a cirurgia indicada nos casos de endometriomas sintomáticos ou grandes (CHAPRON et al., 2002). A ooforectomia deve ser reservada para os casos de recidiva da dor, especialmente em mulheres na perimenopausa. A cirurgia conservadora deve ser realizada em mulheres jovens ou com desejo de gestar. As opções de cirurgia conservadora incluem a exérese da pseudocápsula, drenagem e ablação do cisto ou punção e esvaziamento. Nesses casos, recomenda-se enviar parte da pseudocápsula para análise histopatológica para confirmação do diagnóstico clínico e exclusão de malignidade, que é em torno de 0,7%. A cirurgia excisional está associada com menor recorrência dos sintomas de dismenorrea, dispareunia e dor não menstrual em relação à drenagem e ablação da cápsula. A cirurgia excisional também diminui a recorrência do endometrioma e da necessidade de reintervenção, assim como aumenta os índices de gestação espontânea nas pacientes com subfertilidade (HART et al., 2005). Parece haver uma melhor resposta folicular ovariana à estimulação com citrato de clomifeno e gonadotrofinas nas pacientes que realizaram cirurgia excisional (ALBORZI et al., 2007). Entretanto, não há evidências de qual a melhor abordagem cirúrgica dos endometriomas em relação aos índices de gestação após tratamento de reprodução assistida.

Assim sendo, o acompanhamento de um endometrioma é uma tarefa desafiadora para o endocrinologista reprodutivo já que a melhor opção para o correto tratamento, em se tratando de remover ou não o tumor, permanece ainda sem uma decisão clara e muito dependente do nível de conhecimento e habilidade do cirurgião e da extensão dos danos colaterais ao tecido ovariano sadio.

Uma hipótese interessante é que este ambiente desfavorável que é supostamente criado no ovário, onde existe um alto teor de estresse mecânico, rigidez, distorção da anatomia, oferta inadequada de suprimento sanguíneo e inervação, processo inflamatório intenso, infiltração celular de monócitos/citocinas e a produção excessiva de

prostaglandinas, possa finalmente levar a um enorme prejuízo a qualidade e ao desenvolvimento do oócito (PSAROUDAKIS et al., 2014).

Pesquisas recentes sugerem que o tratamento cirúrgico de endometriomas ovarianos também pode originar efeito adverso sobre a reserva ovariana, o que levou a uma mudança gradual de opinião, no sentido de uma abordagem mais conservadora, particularmente, no contexto da infertilidade (PSAROUDAKIS et al., 2014).



**Figura 2.** Cisto endometriótico de ovário mostrando conteúdo achocolatado típico de lesões causadas por tumores de endometriose. Fonte: Gonzaga, 2010.

### Endometriose profunda ou de septo reto-vaginal

A endometriose intestinal tem sua presença estimada em cerca de 5-12% das mulheres que apresentam lesões pélvicas de endometriose. Cerca de 75% das lesões intestinais estão localizadas no reto, o local mais comum, e também no reto-sigmoide, enquanto os 25% restantes, geralmente, estão localizadas na região ileocecal e no apêndice (FEDELE et al., 2014).

Endometriose de reto e sigmoide pode estar associada a sintomas específicos como dispareunia de profundidade, diarreia e nos casos mais graves hematoquesia permitindo uma

suspeita clínica precoce. Por outro lado, a endometriose ileocecal pode ser assintomática ou estar associada a sintomas inespecíficos, tais como: dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia o que a faz ser tardiamente diagnosticada, na maioria das vezes, após uma complicação aguda (FEDELE et al., 2014).

O diagnóstico da endometriose de reto-sigmoide pode muitas vezes ser obtido por meio de um exame simples de ultrassonografia transvaginal ou transretal, após um adequado preparo intestinal. Contudo, o diagnóstico de endometriose ileocecal requer procedimentos diagnósticos mais avançados com colonoscopia, enema opaco com duplo contraste, ressonância magnética ou tomografia computadorizada (FEDELE et al., 2014).

Os resultados da cirurgia nas pacientes que apresentaram endometriose infiltrativa das paredes posterior da vagina e anterior do reto foram avaliados, na maioria dos casos, por meio de estudos observacionais ou retrospectivos, não comparados e com um número limitado de pacientes. Existe apenas um ensaio clínico não randomizado comparando cirurgia laparotômica com manejo expectante. Após um seguimento de mais de dois anos, o tempo para recorrência da dor moderada à severa foi significativamente mais longo no grupo das pacientes operadas. Além disso, houve uma melhora significativa de dispareunia profunda, tenesmo e dismenorreia no grupo operado. Já em relação às taxas de gravidez, não houve diferença entre os grupos (VERCELLINI et al., 2006). Uma coorte retrospectiva demonstrou que a presença de endometriose intestinal piora ainda mais o prognóstico reprodutivo de pacientes inférteis com endometriose moderada e grave. Além disso, as pacientes que fizeram cirurgia completa com ressecção intestinal segmentar tiveram melhores taxas de gestação tanto espontânea quanto por fertilização in vitro (FIV) em relação às pacientes que fizeram cirurgia incompleta (STEPNIEWSKA et al., 2009). Os índices de complicações maiores e menores com a cirurgia cólon-retal na endometriose profunda variam amplamente, de 0 a 13% (VERCELLINI et al., 2009). A maioria das complicações graves desse tipo de cirurgia está associada especificamente com perfuração inadvertida ou ressecção incidental do reto. A segunda complicação mais frequente é a formação de fístula retovaginal, com um risco relatado de até 10%, mesmo em mãos experientes (DARAI et al., 2005). Um balanço entre os possíveis benefícios e os riscos potenciais desse tipo de procedimento deve ser realizado quando se considerar cirurgia para alívio da dor em mulheres com endometriose profunda. Os resultados obtidos com a cirurgia da endometriose infiltrativa são dependentes da habilidade do cirurgião. A cirurgia da endometriose do septo retovaginal deve ser considerada em pacientes altamente motivadas, após consentimento

detalhado e esclarecido, sempre tendo em mente que a tendência à progressão da doença do septo é limitada (NÁCUL e SPRITZER, 2010).

Assim, o tratamento cirúrgico da endometriose é uma alternativa para pacientes que não respondem ou não toleram o tratamento com associações estroprogestogênicas, ou que apresentam estreitamento da luz intestinal. Pacientes com dispareunia profunda ou tenesmo devem ser consideradas boas candidatas, pois a remoção dos nódulos nesses casos é mais efetiva do que a terapia medicamentosa para aliviar a dor do tipo orgânica. A cirurgia conservadora deve ser indicada para pacientes com dor intolerável e que desejam gestar. Entretanto, é importante que tanto o médico quanto a paciente estejam cientes de que a cirurgia conservadora implica índices elevados de recorrência da dor a médio e longo prazo. A histerectomia com salpingo-ooforectomia também pode ser considerada para pacientes com prole completa e falha dos tratamentos prévios, tendo-se a certeza de que todos os focos visíveis tenham sido ressecados juntamente (LEFEBVRE et al., 2002).

### **Avaliação diagnóstica da endometriose**

Apesar de grandes avanços, a endometriose ainda continua a ser uma doença significativamente sub-diagnosticada e sub-tratada com um intervalo de tempo entre o aparecimento da doença e o diagnóstico definitivo, variando em cerca de 8 a 12 anos (SIGNORILE e BALDI, 2014).

Até o presente momento, uma abordagem não invasiva, como exames laboratoriais e biomarcadores, ultrassonografia e ressonância magnética não produziram resultados suficientes e animadores para o diagnóstico definitivo da endometriose (SIGNORILE e BALDI, 2014). Conseqüentemente, recomenda-se ainda como padrão-ouro para o diagnóstico a avaliação cirúrgica laparoscópica com confirmação histológica (MAY et al., 2010). Desta forma, existe a necessidade de um método não cirúrgico confiável para diagnosticar esta doença altamente prevalente e até mesmo para determinar a extensão e localização da mesma em um contexto pré-operatório, para melhor planejamento da abordagem cirúrgica (EXACOUSTOS et al., 2014).

O primeiro exame de imagem a ser solicitado na paciente com história e exame físico sugestivo de endometriose é a ultrassonografia pélvica transvaginal, preferencialmente com preparo intestinal. Se o exame é normal, a paciente pode não ter endometriose ou ter doença inicial não-infiltrativa. Por outro lado, se o exame for conclusivo para endometriose ovariana, do septo retovaginal ou retossigmoide ou do trato urinário, o tratamento pode ser

indicado sem exames de imagem adicionais. A presença de massas ovarianas com hipótese diagnóstica duvidosa pode ser melhor avaliada com a ressonância magnética (RM). Alterações sugestivas de doença do septo retovaginal, ligamentos uterossacros ou do reto-sigmoide podem ser confirmadas por ecoendoscopia retal ou RM. Ultrassonografia sugestiva de endometriose vesical ou ureteral pode ser complementada com a urografia excretora, que poderá evidenciar estreitamentos ureterais. A uorressonância pode ser utilizada como método alternativo à urografia excretora para avaliação de dilatações do sistema coletor renal. Apesar dos exames de imagem disponíveis apresentarem boa acurácia no diagnóstico da endometriose, a videolaparoscopia com biópsia das lesões para análise anatomopatológica ainda é o padrão-ouro no diagnóstico da endometriose (NÁCUL e SPRITZER, 2010).

A utilização de biomarcadores como elementos diagnósticos, vem sendo amplamente estudada e testada nos estudos recentes e parece esboçar um futuro bem promissor na identificação da endometriose. No entanto, apesar de vários estudos estarem avaliando biomarcadores como teste diagnóstico, nenhum deles foi recomendado em atendimento clínico de rotina (MAY et al., 2010).

O antígeno CA-125 (*cancer antigen 125*), um biomarcador periférico, amplamente utilizado em endometriose é produzido por células do mesotélio e do endométrio e secretado na corrente sanguínea em resposta ao processo inflamatório. Não apresenta poder diagnóstico devido a sua baixa sensibilidade (FASSBENDER et al., 2013).

É uma proteína, antígeno de superfície da célula, membro da família das glicoproteínas mucinas, codificada pelo gene MUC 16 (*mucin 16*) conhecida desde os anos 80 (YIN et al., 2002). Serve como um marcador biológico do câncer de ovário (BEREK et al., 2008), mas outras neoplasias também podem apresentar sua elevação, entre elas os originários no endométrio, trompas, pulmões, mama e trato gastrointestinal. Em mulheres normais, as concentrações plasmáticas do CA-125 estão um pouco mais elevadas na ovulação e significativamente mais elevadas durante a menstruação (SZUBERT et al., 2012). Quando coletado no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual, pode ser útil para o diagnóstico da endometriose em estágio avançado, principalmente quando os valores são superiores a 100 UI/ml (ABRÃO et al., 1999). Embora concentrações normais não excluam a doença, casos com níveis elevados no pré-operatório podem auxiliar no acompanhamento da paciente e na suspeita clínica de recidiva da endometriose.

Outros exemplos bastante estudados são o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a molécula solúvel de adesão intercelular – 1 (ICAM-1) ou Glycodelin e a anexina V (FASSBENDER et al., 2013).

O VEGF, considerado como um dos principais estímulos para a angiogênese da endometriose vem sendo apontado como um causador de aumento da permeabilidade sanguínea, facilitando assim, o desenvolvimento das lesões. Contudo, não existe ainda consenso sobre o valor do VEGF como um único biomarcador de endometriose (FASSBENDER et al., 2013).

A ICAM-1, uma das principais moléculas de adesão que inibem a fitotoxicidade, mediada por células natural-killers, resultando em uma vigilância imunitária deficiente, também vindo sendo correlacionada com a implantação e desenvolvimento de lesões endometrióticas, porém resultados discrepantes em relação ao seu comportamento ainda impedem a sua real utilização (FASSBENDER et al., 2013).

Glycodelina, uma proteína derivada do endométrio, portadora de conhecidos efeitos imunossupressores e contraceptivos, também vem sendo apontada como facilitadora do processo de instalação dessa patologia e vem sendo demonstrado o seu aumento progressivo em mulheres portadoras de endometriose (FASSBENDER et al., 2013 ).

A anexina V, um marcador de apoptose, tem sido relatada com um futuro biomarcador endometrial semi-invasivo promissor para o diagnóstico de endometriose caracterizada como mínima a leve, mas encontra-se ainda com resultados inconclusivos apesar de já fazer parte de um painel de biomarcadores bastante estudado (FASSBENDER et al., 2013).

Um teste não invasivo para endometriose seria útil para a detecção precoce em mulheres que possuem dor pélvica e subinfertilidade com resultado de ultrassonografia normal, por exemplo (FASSBENDER et al., 2013).

Um teste de rastreamento não invasivo poderia ser desenvolvido para o soro, plasma, urina ou fluido menstrual que pode ser recuperado a partir do fórnix vaginal posterior ou através de um simples exame especular. Outra opção interessante seria desenvolver um teste semi-invasivo para o líquido peritoneal obtido através de uma biópsia transcervical. Seja qual for o método utilizado, o objetivo mais importante do teste é que sejam identificadas as pacientes que, realmente, se beneficiariam de um tratamento cirúrgico (FASSBENDER et al., 2013).

Um novo sistema de mapeamento, chamado de Endometriosis Surgical-Ultrasonographic System (ESUS) foi desenvolvido para avaliar a extensão da endometriose

profunda, descrevendo com precisão a localização das lesões da pelve e medindo o tamanho e a profundidade das lesões nos diferentes sítios pélvicos. Este sistema de mapeamento é baseado na localização anatômica onde a endometriose profunda é comumente encontrada e foi elaborado por cirurgiões e ultra-sonografistas com a finalidade de definir exatamente cada sítio de doença e obter informações úteis para a escolha entre tratamento clínico ou cirúrgico, podendo ser uma importante ferramenta para diagnóstico não invasivo da endometriose em um futuro bem próximo (EXACOUSTOS et al., 2014).

A disponibilidade de um método não invasivo evitando a necessidade da realização de uma laparoscopia poderia reduzir o atraso no diagnóstico desta comorbidade, bem como reduzir o número de mulheres que se submetem a cirurgia de forma desnecessária. Assim, de acordo com a declaração do último consenso sobre este tema, as prioridades de pesquisa em endometriose, serão direcionadas para identificação de métodos diagnósticos não invasivos, diminuindo assim os altos custos necessários para a abordagem invasiva e o sofrimento pessoal da paciente portadora desta moléstia (NNOAHAM t al., 2012).

### **Tratamento para endometriose**

Ao longo dos anos, a endometriose apresentou uma curva ascendente de conhecimento e de novas descobertas, mostrando uma evolução rápida e progressiva, principalmente, no campo da terapêutica. Portanto, existe uma lacuna enorme entre as primeiras terapêuticas iniciadas por Meigs em 1953, onde a única opção era recomendar a gravidez precoce como profilaxia, até os modernos tratamentos que hoje são experimentados em todo mundo.

Atualmente, disponibilizamos basicamente de duas vertentes de tratamento, o tratamento clínico que apresentou grande evolução nas últimas décadas e o tratamento cirúrgico, com uma tendência cada vez mais conservadora (PLATTEEUW e D'HOOGHE, 2014).

### **Genes associados à endometriose**

Durante mais de vinte anos observou-se uma forte ocorrência familiar de endometriose em parentes de primeiro grau, sustentando um papel genético. Inicialmente, descreveu-se a ocorrência em 7% das filhas e em 2% das netas de portadoras de endometriose (LAMB et al., 1986). Em 1995, Kennedy et al. analisaram 230 pacientes portadoras de endometriose e observaram 19 casos de mãe e filha portadoras, 16 pares de irmãs e um caso de irmãs gêmeas.

A associação entre a doença e os polimorfismos genéticos tem sido reconhecida há muito tempo e, recentemente, avanços tecnológicos na biologia molecular têm abastecido o interesse nos polimorfismos moleculares e sua influência na susceptibilidade e apresentação clínica das doenças (RIBEIRO JÚNIOR, 2009).

Existem provas clínicas que a endometriose pode ser hereditária, porém seus mecanismos não estão claros. Esclarecer a etiologia genética da endometriose implicaria no diagnóstico, na identificação de indivíduos em risco e no desenvolvimento de terapias específicas. Esta desordem tem sido foco de um grande número de estudos associados a investigar uma grande variedade de polimorfismos (TEMPFER et al., 2009).

Arvanitis et al, em 2001, argumentaram que o polimorfismo CYP1A1, CYP19 e GSTM1 aumentam o risco de endometriose. Os polimorfismos e as mutações pontuais têm sido associados a defeitos enzimáticos que contribuirão para evolução da endometriose (YÁNEZ e GONZÁLEZ, 2008).

O receptor beta de estrógeno (ER $\beta$ ) parece ser um dos fatores mais importantes no mecanismo de ação do estrógeno e alguns estudos têm mostrado associações entre polimorfismos do gene ER $\beta$  e a progressão da endometriose. Além disso, polimorfismos do gene do PROGINS estão também associados à susceptibilidade para a endometriose, uma vez que a progesterona atua aumentando as células que revestem a parede uterina, acentuando o espessamento do endométrio e fazendo com que ele seja intensamente invadido por vasos sanguíneos. Estudos demonstraram que a secreção anormal de hormônio luteinizante (LH), atribuída a polimorfismos na subunidade  $\beta$  do gene, induz a anovulação, maturação prematura do oócito, anormalidades menstruais, síndrome dos ovários policísticos, abortos recorrentes e infertilidade, particularmente aquela relacionada à endometriose (MAFRA et al., 2008).

A coexistência de múltiplos alelos em um locus é chamada de polimorfismo genético, ou seja, são sequências de DNA alternativas (alelos) encontradas em uma população na região homóloga do cromossomo, como um gene (LEWIN, 2004). Essas variações genéticas devem ser encontradas em pelo menos dois alelos que aparecem em mais de 1% dos indivíduos de uma amostra populacional aleatória, enquanto que as mutações constituem as variações presentes em menos de 1% dos indivíduos, sendo mais raras do que os polimorfismos. Tais definições estatísticas são independentes da presença de doença ou da predisposição a condições patológicas (PASTERNAK, 2007).

Os polimorfismos são variações genéticas herdadas, presentes em todas as células (germinativas ou somáticas, sadias ou doentes) com prevalência variável em diferentes populações (GOMES et al., 2006).

Um polimorfismo pode ser tanto simples como alternativo, diferença única em pares de bases no mesmo local do cromossomo entre os diferentes membros da população, ou diferenças no comprimento de uma sequência repetida de nucleotídeos simples (WATSON et al., 2004).

Uma população pode ter polimorfismo extensivo em nível de genótipo. Muitas variações de sequências podem existir em um determinado locus, algumas delas são evidentes, porque elas afetam o fenótipo, mas outras são escondidas porque não têm nenhum efeito visível. Podendo haver alterações contínuas em um locus, incluindo aquelas que mudam sequência de DNA, mas não mudam a sequência da proteína, aquelas que a sequência da proteína muda sem mudar a função, aquelas que criam proteínas com diferentes atividades e aquelas que criam proteínas mutantes que são não funcionais (LEWIN, 2004).

#### Gene receptor de estrógeno

O estrógeno regula o metabolismo celular em vários tecidos, desempenhando um papel importante no desenvolvimento, crescimento e diferenciação das características sexuais secundárias femininas, na reprodução e no metabolismo celular. Essas ações ocorrem através da interação dos hormônios com seus receptores. Duas isoformas da proteína receptora para o estrógeno foram encontradas, denominadas receptor estrogênico  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) e receptor estrogênico  $\beta$  (RE $\beta$ ) (CARVALHOSA, 2001).

Inúmeros autores demonstraram a expressão exagerada de receptores de estrogênio nos implantes de endometriose e também o que parece importante, defeitos no receptor de progesterona que são consequência da anormalidade do efeito progestacional sobre o endométrio tópico e ectópico. A maior secreção de colagenases, a menor expressão de seus fatores inibidores, a secreção de peptídeos angiogênicos, o controle do ciclo celular e a metabolização dos estrogênios nas células endometriais são, como se sabe, regulados pela progesterona. Alterações da sua função podem, portanto, facilitar o aparecimento da doença, porque, no sentido amplo, deixa de antagonizar os efeitos proliferativos dos estrogênios (CARVALHO et al., 2004).

#### Gene p53

O gene *p53* está localizado no cromossomo 17p13 (braço curto do cromossomo 17 na banda 13) e é um dos mais importantes genes supressores de tumor, controlando a

transcrição do DNA e a regulação do ciclo celular. A proteína *p53* induz apoptose ou bloqueia o ciclo celular em resposta a danos no DNA, permitindo que as células lesadas sejam destruídas ou reparadas antes de reiniciarem a síntese de DNA. A inativação funcional das vias *p53* através de eventos genéticos, que afetam o gene *p53* ocorre frequentemente em cânceres. Na verdade, as mutações desse gene estão associadas com a instabilidade no desenvolvimento celular e a progressão do ciclo (LATTUADA et al., 2004).

Recentemente tem-se prestado atenção para o possível papel das variantes genéticas do *p53*, em particular o polimorfismo do códon 72 e a endometriose. Este polimorfismo deriva de uma substituição de nucleotídeo único que resulta na presença de uma prolina (*p53*-Pro) ou arginina (*p53*-Arg) na sequência de aminoácidos. O aminoácido modificado afeta as propriedades bioquímicas e funcionais da *p53*: a variante prolina é um forte ativador transcripcional, sendo que a variante arginina é um forte indutor da apoptose (RIBEIRO JÚNIOR, 2009).

#### Polimorfismos de genes responsáveis pela metabolização de xenobióticos

Os xenobióticos são definidos como compostos estranhos aos sistemas vivos (ROSSIT et al., 2000). Podem ser compostos tóxicos, tanto de origem natural como antropogênica (FERNANDES, 2005). O termo é também aplicado a substâncias presentes em concentrações muito mais elevadas que o nível normal (CERICATO, 2009). A raiz da palavra xenobiótica (*xeno*) prove do grego, significando estranho (*xenofilia*, *xenofobia*). Segundo o Aurélio, xenobiótico é muito usado como sinônimo de medicamento, no sentido de substância estranha ao organismo, podendo ser uma substância química natural ou sintética não endógena, estranha ao organismo, mas que foi introduzida no sangue (SIMONETTI, 2000).

Possivelmente os polimorfismos genéticos em enzimas envolvidas na produção e eliminação de espécies reativas de oxigênio, bem como naquelas que participam da ativação e detoxificação de compostos exógenos (xenobióticos), modulam os níveis de biomarcadores de dano oxidativo (NAKATA et al., 2004).

O estresse oxidativo pode afetar seriamente a ovulação, a fertilização e a implantação sendo apontado como fator potencial envolvido na fisiopatologia da endometriose. A produção de espécies reativas de oxigênio pelo fluido peritoneal parece estar aumentada em mulheres com a doença e a expressão alterada de enzimas envolvidas na defesa contra o estresse oxidativo também já foi observada no endométrio de mulheres com esta condição. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio pode também ser

resultado da exposição a compostos ambientais que rompem o balanço entre pró-oxidantes e antioxidantes (YÁNEZ e GONZÁLEZ, 2008).

A maquinaria de metabolização xenobiótica possui dois tipos de enzimas: as de metabolismo oxidativo mediado, ou de fase I, e as enzimas conjugadas, ou de fase II. Muitos compostos são convertidos a metabólitos altamente reativos pelas enzimas oxidativas de fase I, principalmente enzimas da superfamília do citocromo P450 (CYPs). Em contraposição, as reações da fase II envolvem a conjugação com um substrato endógeno, por meio das glutatona S-transferase (GSTs), UDP glucoronil transferase e N-acetiltransferase (NATs), que agem como enzimas inativadoras dos produtos da fase I, tornando os metabólitos hidrofílicos e passíveis de excreção (NAKATA et al., 2004).

Desse modo, diferenças genéticas na regulação, expressão e atividade dos genes de fases I e II podem ser o fator crucial na susceptibilidade a certos tipos de doenças. Polimorfismos em genes do biometabolismo têm sido identificados em inúmeras populações e relacionados com neoplasias de pulmão, infertilidade, fibrose cística, bronquite crônica e endometriose (NAKATA et al., 2004).

As enzimas pertencentes às famílias GST e citocromo p450 (CYP) estão envolvidas no processo de desintoxicação de alguns pró-carcinogênicos, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), os quais estão presentes na fumaça do cigarro e em certos alimentos. Estas enzimas atuam metabolizando pró-carcinógenos em reativos carcinogênicos intermediários que são subsequentemente catalizados por enzimas como as glutatona S-transferases (GST), na fase II do processo de desintoxicação (COLOMBO e RAPHAL, 2009).

Estudos investigam a relação entre a endometriose e os polimorfismos em vários genes envolvidos na detoxificação xenobiótica. Os genes que codificam as enzimas glutatona S-transferase (GST) M1 e T1 e arilamina N-acetiltransferase 2 (NAT2) tem sido estudados pelos dados que sugerem que a exposição à poluentes ambientais, em particular dioxinas, podem estar envolvidos na ativação da doença (HADFIELD et al., 2001).

### Aromatase

O citocromo P450 é o termo genérico utilizado para designar uma família de enzimas que tem a terminologia 450 em sua nomenclatura. As enzimas P450 podem metabolizar uma série de substratos. Distintas enzimas P450 são identificadas no processo de esteroidogênese: P450<sub>scc</sub> faz a clivagem do colesterol; P450<sub>c11</sub> mediando a 11-hidroxilase e a 18-hidroxilase; P450<sub>c17</sub> mediando a 17-hidroxilase; P450<sub>c21</sub> mediando a

21-hidroxilase; e a P450arom intermediando a aromatização de androgênios em estrogênios (RIACHI, 2008).

A formação de estrógeno (estrona e estradiol) a partir de esteróides do C19 é catalisada por uma específica fração da P450 chamada de aromatase P450, um produto de gene CYP 19. O gene CYP 19 humano localizado no cromossomo 15q21.2 é formado por 123 kilobases (kb) e compreende 9 éxons codificadores (éxons II - X) que são comuns a outras isoformas da citocromo p450 (RIACHI, 2008).

A expressão aberrante da aromatase citocromo p450 tem sido descrita no endométrio eutópico e ectópico de algumas mulheres com endometriose. Esta enzima é responsável por catalisar a conversão de androstenediona em estrona em determinados tecidos humanos. Devido ao caráter hormônio-dependente da doença, a presença de aromatase e a consequente produção local de estrogênio contribui de forma importante para o estabelecimento da doença, sendo que no endométrio de mulheres sadias os níveis de aromatase p450 não são detectáveis (RIACHI, 2008).

A superfamília de genes do citocromo P450 codifica numerosas enzimas que catalisam uma variedade de reações químicas que metabolizam um grande número de substratos exógenos e endógenos, como lipídeos e esteróides. Consequentemente, é considerado o sistema biológico de metabolização mais versátil conhecido. Presume-se que no genoma humano existam em torno de 60 a 100 genes codificadores de enzimas P450, todos desta superfamília evoluíram a partir de um ancestral comum, há cerca de dois bilhões e meio de anos (GUEMBAROVSKI, 2007).

Divididas em famílias denominadas: CYP1, CYP2 e CYP3, as frequências das variantes alélicas da superfamília CYP diferem entre as etnias e, até o momento, as que parecem mais relevantes para a carcinogênese são as que envolvem os genes CYP1A1, CYP2E1 e CYP2D6. O CYP1A1 é considerado um gene chave no metabolismo de carcinógenos, constituindo-se num biomarcador de suscetibilidade ao câncer, particularmente naqueles tumores ligados ao hábito tabagista (GUEMBAROVSKI, 2007).

Em relação às enzimas CYPs, uma das mais extensivamente estudada é a CYP1A1. A expressão de CYP1A1 é induzida por HPA, e o produto gênico é responsável pelo primeiro passo de ativação de HPA. A transição de timina a citosina, na base 264, abaixo do sítio de poliadenilação de CYP1A1, gera um sítio de restrição para a enzima MspI e confere aumento da atividade catalítica do gene. Outro polimorfismo caracteriza-se pela transição da adenina pela citosina, gerando a substituição do aminoácido isoleucina pela valina (COLOMBO e RAPHAL, 2009).

### Gene Glutathione S-Transferase (GST)

Muitos dos substratos GST são xenobióticos e diferentes classes de enzimas são específicas para diferentes substratos. Os estudos publicados visando à identificação de suscetibilidade genética à endometriose e os polimorfismos do gene glutathione S-transferase (GST) GSTM1 e GSTT1 são os mais estudados e parecem ser importantes na desintoxicação dos produtos do estresse oxidativo (GUO, 2005). As Glutathionas S-transferases (GSTs) correspondem a uma superfamília envolvida na fase II e protegem a célula contra metabólitos endógenos e exógenos através da conjugação da glutathione endógena com compostos eletrofílicos, desativando assim sua citotoxicidade. Estas enzimas estão envolvidas no metabolismo de xenobióticos incluindo carcinógenos ambientais, espécies reativas de oxigênio e agentes terapêuticos (KVITKO et al., 2008).

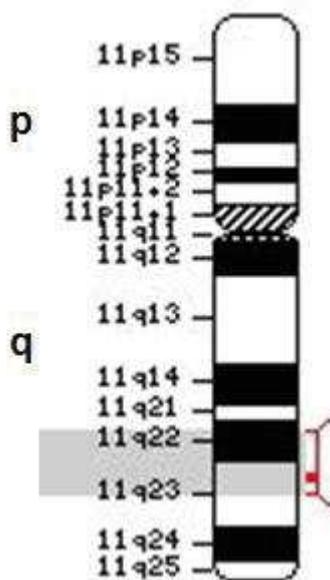
O gene GSTM1 localizado no cromossomo 1p13.3, codifica enzimas da classe GST mu ( $\mu$ ), está presente em dois alelos ativos: GSTM1 \* A, GSTM1 \* B e um alelo nulo (GSTM1 \* 0). Sua combinação corresponde aos genótipos ativos GSTM1A / A ou A / 0; GSTM1B / B ou B / 0 e GSTM1A / B e um genótipo não ativo, GSTM10 / 0, que não possui mRNA ou produto da proteína devido a uma deleção estendida (10Kb). Os homozigotos para o alelo GSTM1 nulo são considerados grupos de riscos, principalmente se expostos a elevados níveis de carcinógenos e compostos químicos, devido ao defeito enzimático em seu sistema de detoxificação. Assim como o gene GSTM1, o GSTT1, localizado no cromossomo 22q11.2, codifica a enzima da classe theta ( $\theta$ ) e também é polimórfico na população humana, podendo apresentar genótipo nulo por deleção. Porém existem controvérsias em torno da associação GSTM1/GSTT1 e a endometriose (GUO, 2005).

Estudos mostram que a enzima GSTM1 ativa é responsável pela detoxificação de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) presentes no cigarro em solventes como o benzeno, enquanto que a GSTT1 detoxifica pequenos hidrocarbonetos reativos, como o óxido de etileno (KVITKO et al., 2008).

### Gene receptor de progesterona

O receptor de progesterona é um receptor esteroide chave na regulação do crescimento da mama, lactação, ciclo menstrual, gravidez, suporte da gestação e embriogênese. Em humanos a progesterona possui papel fundamental na manutenção do endométrio e desenvolvimento alveolar lobular durante o ciclo menstrual feminino e gravidez (NUNES, 2006).

O gene do receptor de progesterona (PR) em humanos é único e localiza-se no braço longo do cromossomo 11, nas bandas 22-23 (11q22-23), sendo responsável pela produção de duas isoformas proteicas: PRA e PR-B (GOMES et al., 2006).



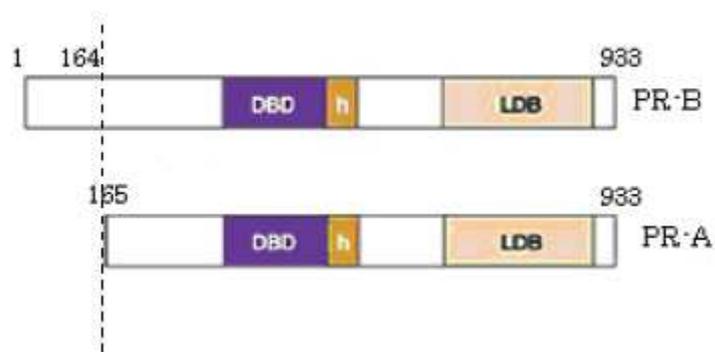
**Figura 3.** Posição relativa ao PR, braço longo do cromossomo 11, nas bandas 22-23. Fonte: National Center for Biotechnology Information (NCBI), 2010.

As ações fisiológicas da progesterona são mediadas pelas duas isoformas de seu receptor, respectivamente A com 79 kDa e B com 109 kDa. Em seres humanos os dois RNAs transcritos são gerados a partir de um único gene que tem, porém, regiões promotoras diferentes. Estruturalmente, as proteínas diferem apenas quanto à presença de 165 aminoácidos na região N-terminal do receptor B (SENISKI, 2008). As demais regiões são idênticas em ambas as proteínas e consistem em um domínio de ligação ao DNA (DBD), um domínio terminal de interação com o ligante (LDB) e uma região tipo “dobradiça” entre DBD e LDB (GIACOMAZZI, 2008).

Em tecidos normais, as células expressam as duas isoformas em níveis equivalentes. Nos tumores, há a predominância da expressão de uma isoforma, geralmente a PR-A. As anormalidades reprodutoras e no desempenho sexual normalmente estão ligadas ao PR-A, atuando como inibidor do PR-B (SENISKI, 2008). No endométrio ambos os subtipos do receptor de progesterona são expressos, e a sua concentração varia de acordo com a fase do ciclo menstrual. Os efeitos antiproliferativos da progesterona sobre o endométrio são mediados principalmente pela isoforma A do receptor de progesterona. A ativação da isoforma B, na ausência do receptor tipo A, leva a aumento da proliferação no epitélio.

Portanto, havendo a predominância da isoforma B, não há adequada ação da progesterona, especulando-se desse modo, que talvez essa alteração esteja relacionada à gênese da endometriose (CARVALHO et al., 2004).

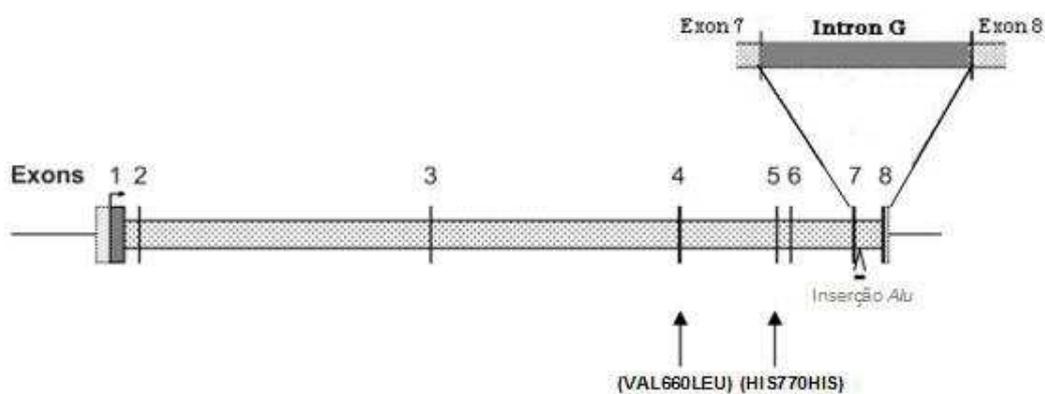
Inúmeras investigações atuais têm enfoque nos efeitos do receptor de progesterona no endométrio. O receptor de progesterona B (PR-B) prevalece nas células epiteliais endometriais e o receptor de progesterona A (PR-A) no estroma. A progesterona também reverte o crescimento estimulado pelos estrógenos, especificamente nas células do estroma e diminui a quantidade de receptores de estrógeno (YÁNEZ e GONZÁLEZ, 2008).



**Figura 4.** Estrutura das isoformas PR-A e PR-B do receptor de progesterona, sendo DBD o domínio de ligação, LDB o domínio terminal de interação com o ligante e h é uma região tipo “dobradiça” entre DBD e LDB. Fonte: Giacomazzi, 2008.

#### Polimorfismo do gene receptor de progesterona (PROGINS)

O polimorfismo PROGINS é um complexo de três alterações genéticas encontradas apenas em humanos. Este polimorfismo foi primeiramente descrito como uma inserção da subfamília *Alu* de 306 pb no íntron G entre os éxons 7 e 8, região codificante do domínio de ligação hormonal do gene receptor de progesterona humano (DONALDSON, 2002). Essa inserção levaria à transcrição anômala do gene, codificando uma forma variante do éxon 8. A codificação de um éxon alternativo, por sua vez, resultaria em perda da capacidade de ligação do hormônio ao receptor e da sua subsequente ativação, com queda da atividade final mediada pela progesterona (GOMES et al., 2006). O polimorfismo PROGINS também é marcado por uma mutação *missense* (substituição de um aminoácido por outro provocando a alteração da sequência da proteína) de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) no éxon 4 e uma mutação silenciosa (substituições de bases não alteram a sequência de aminoácidos na cadeia polipeptídica) SNP no éxon 5. A prevalência é alta (aproximadamente 15% em caucasianos) e modula o risco de várias desordens ginecológicas (ROCHA, 2007).



**Figura 5.** Localização da inserção *Alu* que caracteriza o complexo polimórfico PROGINS. Fonte: Costa, 2010.

Acredita-se que a mutação *missense* seja causada pela inserção do elemento móvel *Alu* no íntron G do PR, levando à substituição de uma Guanina para Timina, Val660Leu no éxon 4, causando a troca da valina pela leucina no ponto principal do PR no códon 660. Semelhante substituição da citosina pela timina, His770His no éxon 5, causa uma mutação silenciosa de uma histidina por uma histidina no códon 770 e há relatos em que é reportada com a inserção do elemento *Alu*. Esse complexo polimorfismo genético funcional denomina-se PROGINS (GIACOMAZZI, 2008).

Considerando as consequências possíveis das três alterações PROGINS, somente a inserção de *Alu* e a substituição dos aminoácidos Val660Leu são susceptíveis a afetar a função do receptor. Além disso, a mutação silenciosa (His770His) não deve alterar as propriedades da proteína PR (ROMANO et al., 2007).

Rowe et al., em 1995, observaram alterações fenotípicas decorrentes dos polimorfismos do gene desse receptor. O polimorfismo PROGINS tem sido estudado em associação com doenças que possuem relação com níveis de estrogênio (estrogênio-dependente) (DE VIVO, 2003).

O elemento *Alu* dentro do genoma humano é aquele com maior poder de mobilidade, existindo aproximadamente 1.200.000 cópias desse elemento. Cada repetição do *Alu* tem aproximadamente 300 nucleotídeos em seu comprimento (LINHARES et al., 2005). As sequências *Alu* replicam-se ocasionalmente e a cópia resultante insere-se aleatoriamente em uma nova posição do cromossomo original ou de outro cromossomo, em geral em uma localização que não exerce efeito sobre o funcionamento dos genes próximos. Cada inserção é um evento único e, uma vez inserida, a sequência de *Alu* permanece no genoma, sendo transmitida aos seus descendentes (GIACOMAZZI, 2008).

Wieser et al., em 2002, estudaram a frequência dessa mutação em mulheres com endometriose, encontraram-na em 28% dos casos e em apenas 14% das sadias. Todos os dados indicam que uma mutação no gene do receptor de progesterona, seja qualquer uma das mencionadas acima, contribui para o surgimento de doenças em tecidos hormônios dependentes, inclusive na endometriose (GIORDANO, 1998).

A isoforma “A” do receptor de progesterona é a proteína envolvida com o PROGINS; tal polimorfismo levará a um decréscimo de sua estabilidade, fazendo com que esta perca a sua capacidade de inibir a ativação dos receptores estrogênicos, causando inadequado controle desses receptores. Acredita-se que a isoforma “A”, sob ação do polimorfismo, levaria também a uma maior expressão da isoforma “B” (responsável pela ativação dos receptores estrogênicos), contribuindo para aumento da ação oncogênica do PROGINS (LINHARES, 2005).

O alelo selvagem do gene PR é denominado A1 e o alelo polimórfico PROGINS, denominado A2. Mulheres com o alelo A2 apresentam aumento do risco de desenvolverem patologias nos tecidos onde a exposição à progesterona tem efeito de proteção, como no ovário e no endométrio (GIACOMAZZI, 2008).

## VEGF

A endometriose exhibe características similares a neoplasias, tais como invasividade e neovascularização, essa última considerada um fenômeno importante na implantação de células endometriais em sítios ectópicos. Deste modo, fatores de crescimento e outros fatores angiogênicos, tal como o *VEGF*, poderiam estar relacionados ao desenvolvimento de endometriose (GARCÍA et al., 2009).

O VEGF induz a proliferação celular endotelial, migração, diferenciação e formação de capilares, que contribuem para a patogênese e progressão da endometriose. Além disso, estudos têm demonstrado níveis elevados de *VEGF* no fluido peritoneal, soro, expressão de RNAm e proteínas em pacientes com endometriose (PUPO-NOGUEIRA et al., 2007). Esses dados reforçam o papel do *VEGF* na patogênese da endometriose.

O gene *VEGF* está localizado em 6p21.3 (VINCENTI et al., 1996), consiste em oito éxons e exhibe *splicing* alternativo responsável por formar diversas proteínas. Pelo menos, 30 SNPs foram descritos nesse gene (WATSON et al., 2000) com a finalidade de determinar uma predisposição genética à endometriose.

O polimorfismo -460 C/T foi alvo de investigação em várias pesquisas, mas apenas um estudo associou o genótipo TT e o alelo T a risco elevado de endometriose (HSIEH et al., 2004).

### Galactose-1-fosfato uridil transferase

Esse é um gene de interesse para análises genéticas quantitativas. Um polimorfismo foi encontrado na galactose-1-fosfato uridil transferase (GALT) na população americana. Assim como o nome indica, essa enzima está associada ao metabolismo da galactose. Ela funciona como catalisador na formação de UDP-galactose e glicose-1-fosfato a partir de galactose-1-fosfato e UDPglicose. Alguns polimorfismos que levam à inatividade da enzima promovem o desenvolvimento da galactosemia, outras variantes estão associadas ao câncer de ovário, menopausa precoce, anormalidades Mülllerianas. O mesmo grupo que investigou sobre polimorfismos relacionados ao hormônio anti-Müllleriano, pesquisou sobre essa variante do polimorfismo devido à conhecida relação desse hormônio com a endometriose (CRAMER et al., 1996). A redução da atividade da enzima GALT associada ao polimorfismo pode ser um dos fatores etiológicos que leva ao desenvolvimento da endometriose. O locus do gene GALT (9p21 ou 9p13) está localizado em uma região onde a perda de heterozigotidade foi encontrada nas células endometriais de mulheres com a doença (KENNEDY, 1999). O polimorfismo nesse gene é caracterizado pela troca de adenina por guanina no códon 314 do éxon 10, e dessa forma o aminoácido aspartato é substituído pelo aminoácido asparagina, por isso a denominação do polimorfismo é dada por N314D (BISCHOFF e SIMPSON, 2004).

## **3.2 Cienciometria**

A ciência representa uma ferramenta social dotada de criticidade e dinamismo e que tem por objetivo gerar conhecimento a cerca de todos os aspectos da natureza (PINHEIRO e FERNEDA, 2007). Nas últimas décadas, tem-se observado cada vez mais a expansão acelerada da ciência e da tecnologia, o que alertou para a necessidade de se avaliar esses avanços, assim como os desenvolvimentos por eles alcançados dentro das inúmeras áreas do conhecimento. Para isso, iniciou-se uma mensuração das taxas de produtividade dos centros de pesquisa e de pesquisadores individuais, para que se pudesse identificar as instituições e áreas de maior potencialidade e para o estabelecimento de prioridades no momento de alocação de recursos públicos (VANTI, 2002).

Considerando-se a ciência como uma rede de produção de informação, mais especificamente, informação em forma de publicações, uma vez que é considerada uma publicação, qualquer informação que seja registrada e que esteja disponível para o uso comum, a ciência pode ser vista como uma empresa com insumos e resultados. Desta forma, a medição desses insumos e resultados gerados pela comunidade científica, constitui a base de indicadores científicos (SPINAK, 1998).

O registro e a divulgação de artigos tornam as revistas científicas bases de conhecimento para o sistema de ciência, tecnologia e inovação em que se inserem. O histórico de publicações em um periódico estabelece uma memória de conhecimentos, caracterizada tanto por seu conteúdo científico como pelo processo que levou à criação desse conteúdo (PACHECO et al., 2012).

Existem diversos medidores científicos voltados para avaliação da ciência e do fluxo da informação, entre os quais, está a cienciometria (BUFREM e PRATES, 2005).

A cienciometria ou cientometria é conhecida como a pesquisa quantitativa da produção científica que permite entender melhor a amplitude e a natureza das atividades de pesquisa desenvolvidas nas diferentes áreas do conhecimento, de diversos países, instituições e pesquisadores. Além dos aspectos quantitativos, tem por objetivo a compreensão dos mecanismos de pesquisa como atividade social. (NONATO, 2003).

Um dos primeiros artigos sobre cienciometria foi desenvolvido por Alfred James Lotka em 1926. Entretanto, foi a partir de 1955, que a análise cienciométrica passou a ser tema de estudo de muitos pesquisadores com a criação do “Institute for Scientific Information” (ISI), por Eugene Garfield, hoje conhecido como Thomsom ISI (CARVALHO et al., 2005).

O termo surgiu na antiga União Soviética, URSS, e Europa Oriental e alcançou notoriedade com o início da publicação, em 1977, da revista *Scientometrics*, editada originalmente na Hungria e atualmente Holanda (GRANOVSKY, 2010).

Na década de 1980, o “Institute for Scientific Information” (ISI), criou um banco de dados para as universidades, facilitando e promovendo o aumento pelo interesse em estudar cienciometria. Esse banco de dados contém informações sobre publicações de diversos periódicos, em diferentes abordagens e áreas do conhecimento (STREHL & SANTOS, 2002).

Também na União Soviética, em Kiev, no ano de 1996, surgiu a obra de Dobrov intitulada “A ciência sobre a ciência” (*Science about Science*) na qual o autor oferece uma

conceitualização da nova disciplina e trata a ciência como um processo de previsão, planejamento e gestão das atividades de pesquisa (GRANOVSKY, 2010).

No Brasil, os estudos cientiométricos começaram na década de 70 quando professores do curso de Pós-Graduação em Ciências da Informação, atualmente, Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT), convidaram cientistas internacionais para ministrarem, aos alunos do mestrado, disciplinas que abordavam o tema cienciometria. Durante as décadas de 80 e 90, pesquisadores de diferentes áreas começaram a colaborar com a IBICT em estudos cientiométricos (PINHEIRO e SILVA, 2008).

A cienciometria é, portanto, um dispositivo de medida, baseado em técnicas estatísticas, que tem por objetivo identificar e tratar as informações contidas nas publicações científicas e técnicas, disponíveis nos sistemas de informação, essencialmente, referências bibliográficas de artigos, de livros e de patentes. Por essa razão, torna-se importante analisar o papel destas diferentes publicações que apresentam uma vasta aplicação nas diferentes áreas que envolvem a produção científica. (NONATO, 2003).

Assim sendo, a cienciometria ao focalizar o número de citações que podem ser usadas identifica áreas emergentes, novas metodologias, ou mesmo a estrutura de vários centros de pesquisa (PACHECO et al., 2012).

Os métodos quantitativos e, principalmente, a análise dos dados constituem um elemento indispensável para o avanço na compreensão sobre os estudos da ciência como meio de produção e troca de conhecimentos (NONATO, 2003).

As abordagens cientiométricas, pelas quais a ciência pode ser retratada, têm por base a noção de que a essência da pesquisa científica é a produção do conhecimento e que a literatura científica é um componente desse conhecimento. Através da cienciometria, pode-se avaliar a importância de determinado assunto, autor e/ou trabalho, além de evidenciar as tendências e contribuições de uma determinada disciplina, pesquisador, instituição ou país em relação ao avanço científico mundial (LIMA-RIBEIRO et al., 2007).

Estima-se que circulem pelo mundo cerca de um milhão de periódicos científicos. Encontram-se indexados no banco de dados ISI, os periódicos que passam por rigorosa seleção qualificando essa fonte de dados como uma das mais conceituadas do mundo (CARVALHO et al., 2005).

A versão on-line do ISI contém mecanismos de busca disponibilizando, integralmente, os resumos dos artigos desde 1991, além de vários outros dados como: título, ano de publicação, autores, nacionalidade do autor principal, nome do periódico, entre outros (NONATO, 2003).

Segundo Vanti, em 2002, as possibilidades de aplicação da cienciometria são amplas: identificar as tendências e o crescimento do conhecimento em uma área; identificar as revistas do núcleo de uma disciplina; mensurar a cobertura das revistas secundárias; identificar os usuários de uma disciplina; prever as tendências de publicação; estudar a dispersão e a obsolescência da literatura científica; prever a produtividade de autores individuais, organizações e países; medir o grau e padrões de colaboração entre autores; analisar processos de citação e co-citação; determinar o desempenho dos sistemas de recuperação da informação; avaliar os aspectos estatísticos da linguagem, das palavras e das frases; avaliar a circulação e uso de documentos em um centro de documentação e medir o crescimento de determinadas áreas e o surgimento de novos temas.

Os indicadores cienciométricos isoladamente não substituem as análises especializadas ou um método analítico, entretanto, tornam os dados da pesquisa visíveis e analisáveis, fazendo com que estes dados estejam à disposição de todos os interessados. Além disso, a partir da cienciometria torna-se possível identificar quais áreas da ciência necessitam de mais preocupação e atenção (LAURINDO e MAFRA, 2010).

Sendo assim, as técnicas cienciométricas são importantes para, entre outras atividades, identificar as tendências e o desenvolvimento do conhecimento, avaliar a produção científica em uma área da ciência e extrair diversas informações a fim de conhecer o desenvolvimento científico e as tendências dentro do tema pesquisado.

### Cienciometria e genética

A área da genética humana vem despertando interesse nos estudiosos, desde a antiguidade, procurando buscar respostas que estabelecessem a semelhança entre descendentes e seus progenitores (MARTINS, 2002). Apesar desse fato passou a ter merecido destaque apenas a partir da década de 50. Com o término da segunda guerra mundial, com o desenvolvimento da genética bioquímica, viu-se necessário a retomada dos estudos sobre os erros inatos do metabolismo e ficou claro o polimorfismo humano e suas possíveis ligações com as doenças. Surgiu uma série de pesquisas na área e a genética humana ganhou grande destaque entre as áreas científicas que mais se desenvolveram (BEI-GUELMAN, 2000).

As técnicas de estudos e manipulação genética, desde então, tem alcançado conquistas inimagináveis, com o surgimento de novas técnicas laboratoriais e o aperfeiçoamento de instrumentos, resultando em desvelamentos de segredos intracelulares, ajudando na contribuição de novas pesquisas e descobertas nas áreas de genética humana e

médica, como por exemplo, na prevenção, tratamento e até mesmo na cura de doenças congênitas, surgimentos esses que contribuem para o desenvolvimento de toda a sociedade (PESSOA, 2009).

A área da genética gera muitos tipos diferentes de dados, o que faz com que a produção científica na área seja quanti e qualitativamente grande e diversificada. Existem diversos medidores científicos voltados para a avaliação da ciência e do fluxo da informação, entre os quais, cabe citar a cienciometria (BRUFREM; PRATES, 2005).

Quixabeira, em 2009, realizou um extenso levantamento cienciométrico de publicações na área da genética com o uso da citometria de fluxo, onde foram avaliados vários critérios em cada trabalho. Dessa forma, para o presente trabalho, as técnicas cienciométricas foram satisfatórias para demonstrar o “estado atual da arte” de estudos genéticos com o uso de citometria de fluxo.

Silva, em 2014, caracterizou a produção científica sobre a técnica de imunohistoquímica, no período de 1986 a 2013, a fim de avaliar as tendências e perspectivas do desenvolvimento no campo da genética com o uso desta instrumentação.

#### **4 Materiais e Métodos**

Para a análise quantitativa de estudos sobre endometriose e polimorfismos genéticos, foi utilizada a produção bibliográfica como indicador dos resultados obtidos nos últimos 32 anos. O levantamento dos estudos foi realizado por meio do banco de dados publicado no sítio do *Scopus*, utilizando as palavras-chave “polymorphism\* genetic\* AND

endometriosis\* OR molecular\* marker\* AND endometriosis\*”’. O uso do asterisco indica que qualquer terminação da palavra pode ser aceita, garantindo a busca de palavras no singular, plural e derivada. Utilizou-se somente a forma composta porque separadamente os termos podem indicar uma variedade enorme de trabalhos não relacionados aos assuntos interligados, que não se enquadram aos objetivos deste estudo. O período da pesquisa foi de 1981 a 2013, pois neste sítio só existem artigos publicados a partir de 1981. Foi utilizado o *Scopus* devido a sua abrangência quanto ao número de publicações e qualidade das revistas indexadas.

O *Scopus* é a maior base de dados de resumos e citações de literatura científica revisada por pares nas áreas de ciência, tecnologia, medicina, ciências sociais, artes e humanidade. Oferece uma visão abrangente da produção científica mundial. É atualizado diariamente e inclui 21.000 títulos de mais de 5.000 editoras internacionais. 20.000 revistas e jornais, incluindo 2.600 revistas de acesso aberto. Conta, ainda, com 390 publicações comerciais, 370 séries de livros, 5,5 milhões de documentos de conferências e “*Articles-in-Press*” de 3.850 periódicos e editoras como a *Cambridge University Press*, *Elsevier*, *Springer*, *Wiley-Blackwell*, *Nature* e *Publish Group*. São 29 milhões de registros, incluindo referências, desde 1995 (84% inclui abstracts) e 21 milhões de registros anteriores a 1996 até 1.823 (SCOPUS, 2013).

A partir das publicações selecionadas foram levantadas as seguintes informações:

1. Tipo de documento publicado (experimental, revisão);
2. Ano de publicação do artigo;
3. Periódico em que o artigo foi publicado;
4. Fator de impacto do periódico que publicou o artigo;
5. Nome dos autores do trabalho;
6. Índice H do autor principal;
7. Área do conhecimento em que se enquadra;
8. Instituição à qual estão filiados os autores;
9. Países onde foram realizados os estudos;
10. Idioma em que o artigo foi publicado;
11. Associações com endometriose (infertilidade, câncer de ovário);
12. Principais genes abordados.

O fator de impacto (FI) dos artigos utilizados nas análises foi obtido a partir do *Journal Citation Reports* (JCR) para o ano mais recente citado (IMPACT FACTOR

SEARCH, 2014). O FI é um indicador utilizado para calcular o número médio de citações recebidas por uma revista científica e é obtido por meio da relação entre o número de vezes que a revista foi citada e o número de artigos que ela publicou num determinado período de tempo, normalmente dois anos. A finalidade da utilização deste indicador é descobrir o impacto dos periódicos na comunidade científica (GROESSER, 2012; THOMAZ et al, 2011).

O índice H de um pesquisador é definido com o número de artigos publicados pelo pesquisador, os quais obtenham citações maiores ou iguais a esse número. Por exemplo, quando dizemos que o índice H de um pesquisador é dez, significa que ele tem, pelo menos, dez artigos publicados, cada um deles com, pelo menos, dez citações (THOMAZ et al, 2011). Atualmente, a base de dados *Scopus* calcula automaticamente o Índice H do pesquisador.

Informações tais como associações com endometriose (infertilidade, câncer de ovário) e principais genes abordados nos estudos foram obtidas através da leitura dos resumos (*abstracts*). Trinta e oito artigos não disponibilizam os mesmos e, por isso, foram excluídos nessas avaliações.

Dos 625 trabalhos científicos que apareceram na busca com as palavras-chave escolhidas 116 não abordavam o tema endometriose e, por isso, foram excluídos. Como por exemplo: “Diagnosing fibromyalgia and myofascial pain syndrome: A guide”.

Em seguida, os dados dos trabalhos foram tabulados e organizados em uma planilha de Excel de acordo com cada variável da pesquisa, conforme já mencionado. A partir de então, foram montadas as tabelas separadamente e utilizado estatística descritiva para apresentar os resultados.

Para avaliar a associação entre o número de publicações e ano e o FI e ano, utilizou-se a correlação de Spearman. Em todas as análises foi adotado um nível de significância de 0,05. O programa Bioestat 5.0 (AYRES et al, 2007) foi utilizado para fazer as análises estatísticas.

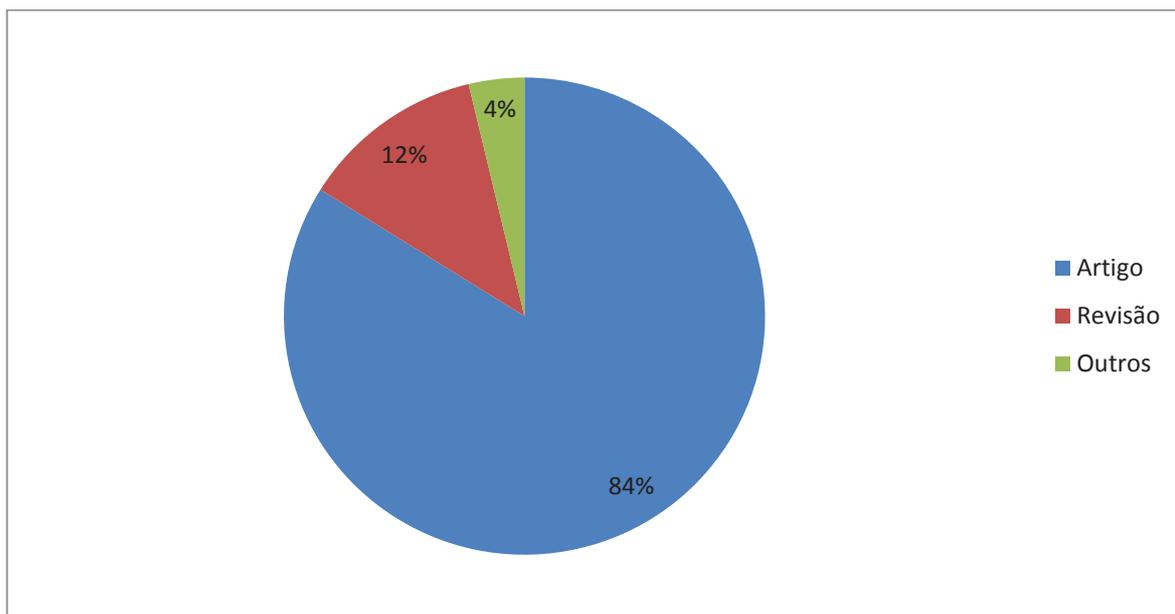
## **5 Resultados e Discussão**

De acordo com o levantamento realizado, foram encontrados 625 trabalhos publicados no período de 1981 a 2013 utilizando as palavras “polymorphism\* genetic\* AND endometriosis\* OR molecular\* marker\* AND endometriosis\*”. Destes, 116 foram excluídos, pois não abordavam, realmente, o tema.

Em um total de 509 artigos, 63 (12%) foram revisões e 427 (84%) foram artigos originais, perfazendo um total de 96% e demonstrando que houve interesse em estudar

endometriose aliada a polimorfismos. Os demais 19 artigos que representam 4% da pesquisa são carta, editorial, capítulo de livro, nota e artigo de imprensa (Figura 6).

Trabalhos em diferentes áreas demonstram que estudos de revisão tem menor frequência que estudos experimentais ou descritivos (QUIXABEIRA et al., 2010; CARNEIRO et al., 2008). Entretanto, apesar da baixa frequência de artigos de revisão esses são frequentemente os artigos com maior número de citações (LEIMU e KORICHEVA,2005).



**Figura 6.** Distribuição dos estudos sobre endometriose e polimorfismos na área da Genética de 1981 a 2013, segundo o tipo de publicação.

De acordo com a figura 7, o número de publicações cresceu de forma acentuada a partir do ano 2000, com um discreto declínio no ano de 2004 e pico no ano de 2013 (67 artigos). As análises mostraram forte correlação entre o ano e o número de publicações ( $r = 0.9566$ ,  $p < 0.0001$ ).

A despeito das inúmeras doenças complexas bem conhecidas hoje, resultado de século de observações clínicas e descobertas, a endometriose parece ter ficado a margem da história da medicina por um grande período de tempo. Muitas doenças ginecológicas podem ser reconhecidas nos escritos de Hipócrates (460 a.C. 370 a.C.) e de seguidores do deus grego, mas este não foi o caso da endometriose. A exiguidade de observações ou informações sobre a doença é tão marcante que não há referência sobre a endometriose em importantes enciclopédias de história da medicina como *Cambridge World History of Human Disease*, editada pela Cambridge University em 1993 (PODGAEC, 2014).

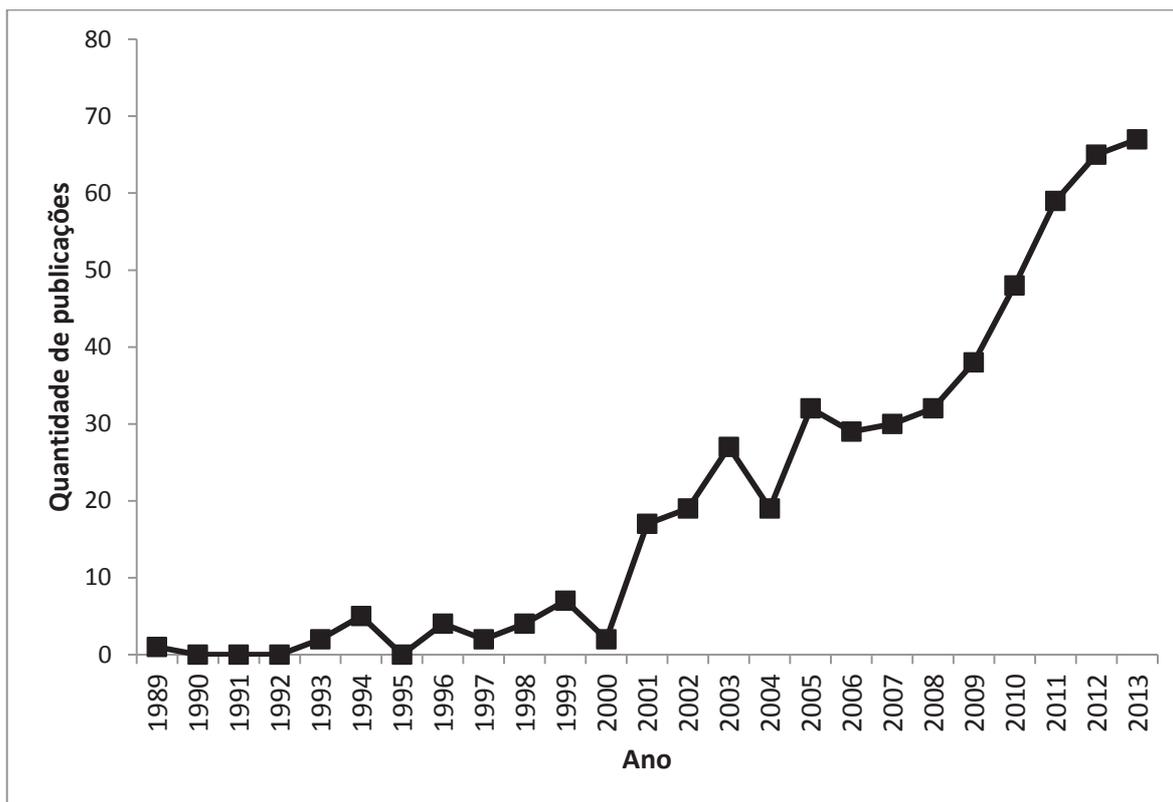
Nas décadas de 1980 e 1990, avanços nas áreas de imunologia e genética aprofundaram as pesquisas básicas sobre endometriose e se tornaram hoje uma fonte inesgotável de estudos, projetos e publicações (PODGAEC, 2014).

Em 1990, Cornillie introduz o conceito de endometriose profunda infiltrativa, diferenciando-a da endometriose superficial ovariana. A busca de marcadores moleculares para o diagnóstico da endometriose e para um melhor estadiamento da doença teve grande impulso neste período. O refinamento das técnicas cirúrgicas também evoluiu bastante, com a introdução de instrumentos cada vez mais delicados e introdução da robótica (CORNILLIE, 1990). Após a publicação por Vincent Knapp, em 1999, do artigo *How old is Endometriosis*, cujo intuito foi preencher o vazio da história da doença, houve um renovado interesse em determinar quando a endometriose foi identificada como uma doença distinta (PODGAEC, 2014).

Com o início do século XXI, ano 2001, veio a evolução no diagnóstico não cirúrgico das lesões de endometriose profunda e infiltrativa. Alguns grupos na Europa e na América desenvolveram importantes trabalhos no diagnóstico por imagem com ressonância magnética, ultrassom transvaginal (USTV) e ultrassonografia endorretal. O Brasil se destacou neste campo com publicações relevantes colocando a USTV como um método de alta acurácia no diagnóstico de lesões de endometriose profunda retrocervical e de retossigmóide (PODGAEC, 2014).

Recentemente, os irmãos Nezhad publicaram em 2012 o artigo *Endometriosis: ancient disease, ancient treatments*; um estudo muito aprofundado sobre a história da doença pelo qual foi possível mostrar, por meio de observações, relatos e imagens, a presença de sinais e sintomas sugestivos de endometriose que remontam há 2.500 anos (PODGAEC, 2014).

Em 2013, a Sociedade Mundial de Endometriose publicou o primeiro consenso sobre endometriose, procurando delinear os principais pontos em relação ao diagnóstico e à conduta, em frente das portadoras da doença (PODGAEC, 2014).



**Figura 7.** Número de artigos publicados, ao longo dos 32 anos, na área da Genética utilizando a endometriose e polimorfismos, indexados no *Scopus* ( $r = 0.9566$ ,  $p < 0.0001$ ).

Na avaliação do número de revistas e o total de artigos, observou-se que 160 diferentes revistas publicaram sobre o assunto estudado. Porém, somente oito revistas obtiveram um número de publicações igual ou superior a 11 trabalhos, perfazendo um total de 211 artigos, que corresponde a 42% das publicações (Tabela 1). Em estudos genéticos correlacionados a endometriose, das revistas com alta taxa de publicação observa-se que a *Fertility and Sterility* publicou 69 artigos, o que corresponde a um total de 33% das publicações.

*Fertility and Sterility* é uma revista internacional para obstetras, ginecologistas, esterileutas, urologistas e outros que tratam e investigam problemas de infertilidade e distúrbios humanos reprodutivos. A revista publica artigos científicos originais em pesquisas clínica e laboratorial relevantes para endocrinologia reprodutiva, urologia, andrologia, fisiologia, imunologia, genética, contracepção e menopausa. Incentiva e apoia a pesquisa básica e clínica, facilita e promove a excelência em educação profissional, no campo da medicina reprodutiva (FERTILITY AND STERILITY, 2015). Assim como as sete revistas ranqueadas, *Fertility and Sterility*, apresenta um enfoque multidisciplinar, o que confirma a importância da endometriose em diferentes áreas do conhecimento.

**Tabela 1.** Revistas com frequência de publicação maior ou igual a 11 artigos.

<b>Periódico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Fertility and Sterility	69	33
Human Reproduction	35	17
Molecular Human Reproduction	31	15
European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology	23	11
American Journal of Reproductive Immunology	17	8
Gynecological Endocrinology	13	6
Journal of the Society for Gynecologic Investigation	12	6
Archives of Gynecology and Obstetrics	11	5
<b>Total</b>	<b>211</b>	<b>42</b>
Outras	298	58
<b>Total Geral</b>	<b>509</b>	<b>100</b>

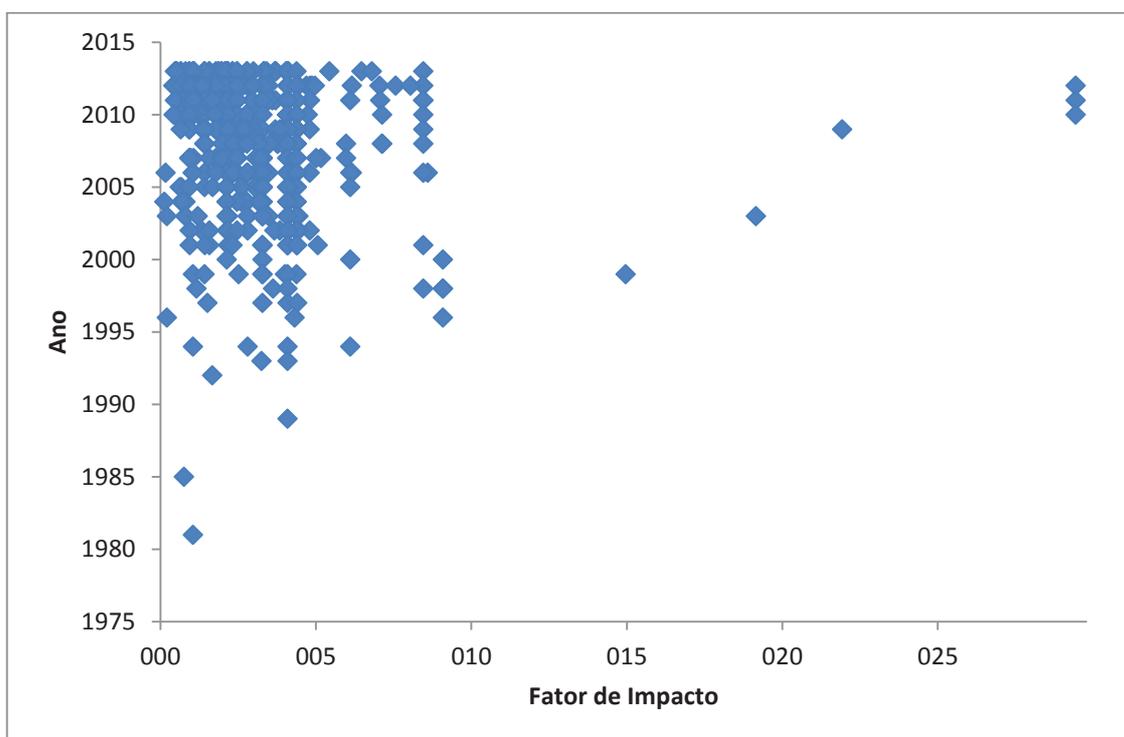
Quanto ao fator de impacto dos periódicos utilizados nas análises verificou-se um valor médio de 3,481 ( $\pm 2,916$ ), variando de 0,07 a 29,64. A revista com o maior número de publicações, a *Fertility and Sterility*, apresenta um FI de 4,29, o que é próximo do FI médio. Além dela, apenas dois dos periódicos que mais publicaram, o *Human Reproduction* e o *Molecular Human Reproduction* apresentam um alto FI, acima de três (Figura 8). Assim sendo, os resultados evidenciam um considerável impacto do assunto pesquisado na comunidade científica. Não houve correlação significativa entre o FI e o ano ( $r = -0,0694$  e  $p = 0,1174$ ).

A cienciometria visa o avanço do conhecimento e busca relacionar este com questões sociais e políticas públicas. Tem, portanto, um caráter multidisciplinar. Sua meta é gerar informações e discussões que contribuam para superação dos desafios característicos da ciência moderna (SHTOVBA e SHTOVBA, 2013).

Acima de qualquer definição ou conceito, sabe-se que a cienciometria tem um grande potencial de aplicação, despertando o interesse de governos e de instituições de pesquisa. Índices de revistas como fator de impacto (FI) vêm se tornando uma importante fonte de informação para historiadores, sociólogos e outros pesquisadores interessados na revolução da ciência (SILVA et al., 2001). São importantes uma vez que fazem parte dos critérios principais para escolher as revistas que compõem o banco de dados *Scopus* que, ainda, leva em consideração a periodicidade e acessibilidade de uma revista.

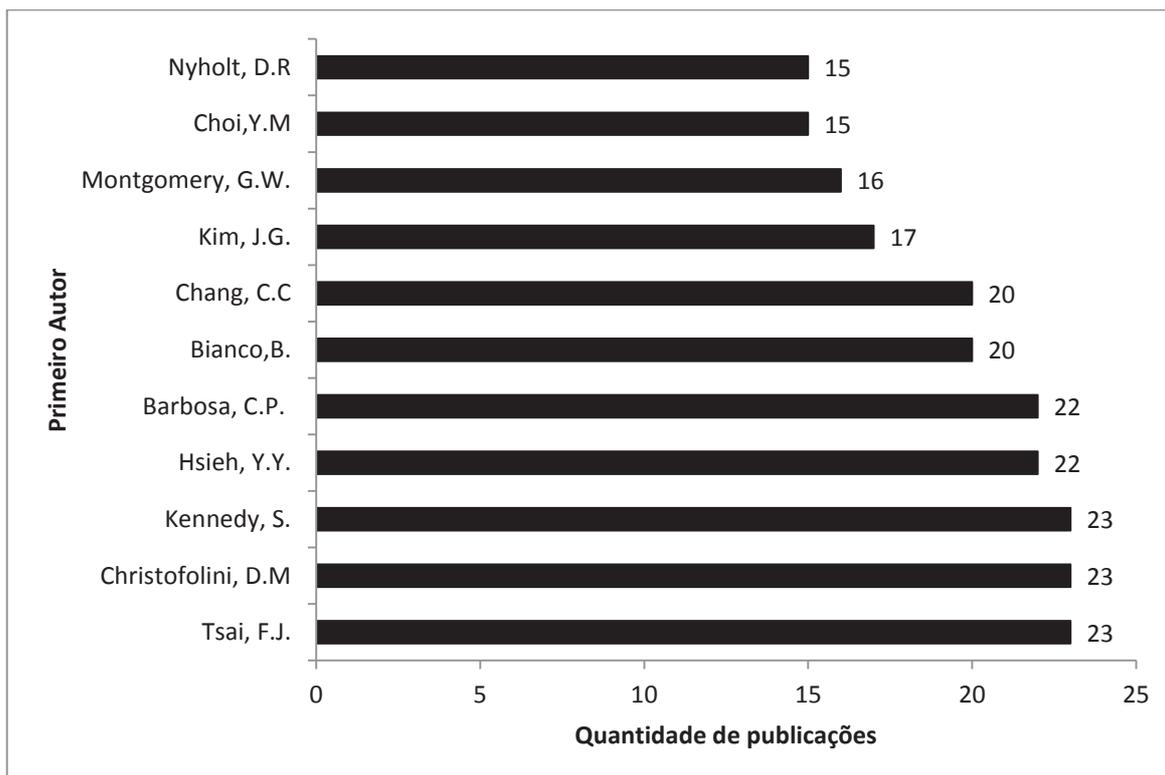
O conceito por trás da indexação de citações é muito simples: ao reconhecer que o valor da informação é determinado por aqueles que a usam, a melhor maneira de medir a visibilidade de um trabalho é calculando o impacto que ele tem sobre a comunidade científica. Ao utilizar ou citar determinada fonte, o pesquisador determina a influência da ideia daquele autor sobre um corpo de conhecimento (VANTI, 2011). Portanto, embora para alguns autores a quantidade de publicações, citações e suas combinações não seja indicador

da qualidade de um trabalho científico, o FI continua sendo um importante índice cienciométrico (GROESSER, 2012; TIRGAR et al., 2013).



**Figura 8.** Fator de Impacto (FI) e ano das revistas analisadas ( $r = -0,0694$   $p = 0,1174$ )

Dos 160 diferentes autores que publicaram os artigos analisados no presente levantamento, 11 publicaram quinze ou mais artigos sobre endometriose e polimorfismos entre 1981 e 2013. Estes 11, juntos, perfizeram um total de 20% de todas as publicações, sendo que Tsai, F.J., Christofolini, D.M. e Kennedy, S. publicaram 23 artigos, Hsieh, Y.Y. e Barbosa, C.P publicaram 22 artigos e Bianco, B. e Chang, C.C. publicaram 20 artigos (Figura 9). Portanto, nenhum autor se destacou quanto ao número de publicações.



**Figura 9.** Nomes de onze autores principais que apresentam quinze ou mais publicações no tema pesquisado.

Quanto ao índice H dos autores dos trabalhos publicados verificou-se um valor médio de 21,04 ( $\pm 15,30$ ), variando de 1 a 82 (Figura 10).

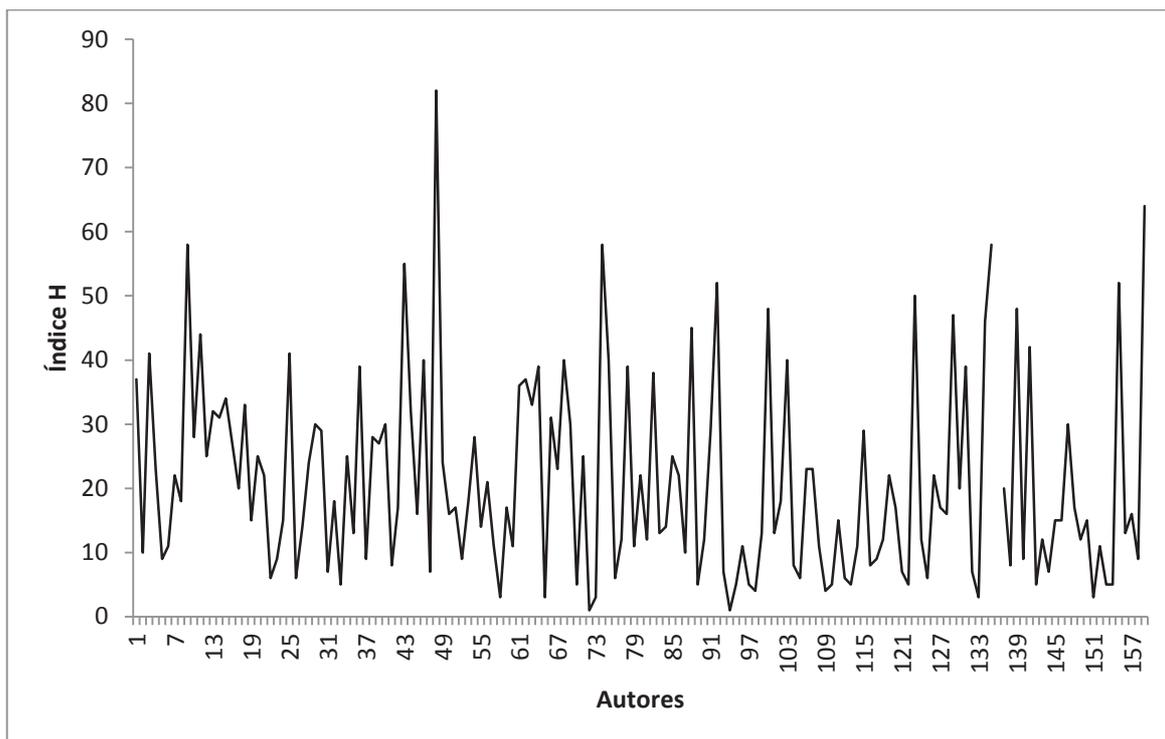
O autor *Martin, N.G.* apresentou o maior índice H dentre todos os autores que publicaram. Seu índice é de 82 e significa que ele tem, pelo menos, oitenta e dois artigos publicados, cada um deles, com pelo menos, oitenta e duas citações. Levando em consideração que quanto maior o número de artigos de grande interesse publicado pelo pesquisador, maior será o número de citações alcançadas e maior será seu índice H, concluímos que este pesquisador apresenta uma boa qualidade acadêmico-científica e capacidade produtiva (THOMAZ et al., 2011). *Martin, N.G.* é australiano e publicou apenas sete artigos dentre todos encontrados na pesquisa o que sugere que os mesmos sejam de grande interesse. Sua instituição é a Queensland Institute of Medical Research, a quarta em publicação na pesquisa.

Com a crescente demanda de insumos para financiamento de pesquisas científicas, tornou-se necessária a criação de mecanismos de avaliação da qualidade acadêmico-científica, como forma de prestigiar instituições e indivíduos capazes de produzirem pesquisas de ponta, garantindo, assim, um investimento profícuo das agências de fomento à pesquisa (BORNMANN e DANIEL, 2009). O índice H é um desses mecanismos e foi descrito em 2005 pelo físico Jorge E. Hirsch, da Universidade da Califórnia, como uma

ferramenta para determinar a qualidade relativa dos trabalhos de físicos teóricos (HIRSCH, 2005).

Rapidamente, o índice H ganhou destaque em outras disciplinas e passou a ser muito utilizado no meio científico, sendo, inclusive, incorporado à Plataforma Lattes do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (KELLNER e PONCIANO, 2008). Muitos autores consideram-no não somente a forma mais segura de mensurar a qualidade científica do pesquisador, como também uma boa ferramenta de avaliação da regularidade da produção e previsão do desempenho científico futuro, pois combina produtividade com impacto (KULASEGARAH e FENTON, 2010). Trata-se do número de artigos com citações maiores ou iguais a esse número. Assim, tem como proposta quantificar a produtividade e o impacto de cientistas baseando-se nos seus artigos mais citados.

Hirsch, em 2005, argumenta que indivíduos com índices H similares são também comparáveis em termos de impacto científico, mesmo quando o número de artigos ou número total de citações de ambos for muito diverso. Diferentemente, quando comparamos dois indivíduos (de idade científica igual), com números iguais de publicações ou citações e com índices H muito díspares, aquele com maior índice H é provavelmente um pesquisador mais talentoso. Entretanto, como toda tentativa simplista de se categorizar ou classificar a produção de um pesquisador por um único número, o índice H está longe de ser perfeito e enfrenta várias críticas (ENGQVIST e FROMMEN, 2008). Entre essas, além das usuais de que não se pode caracterizar um pesquisador por um número, estão: a autocitação, a indistinção entre cientistas ativos e inativos, a dependência da idade científica, as diferenças entre áreas, etc.

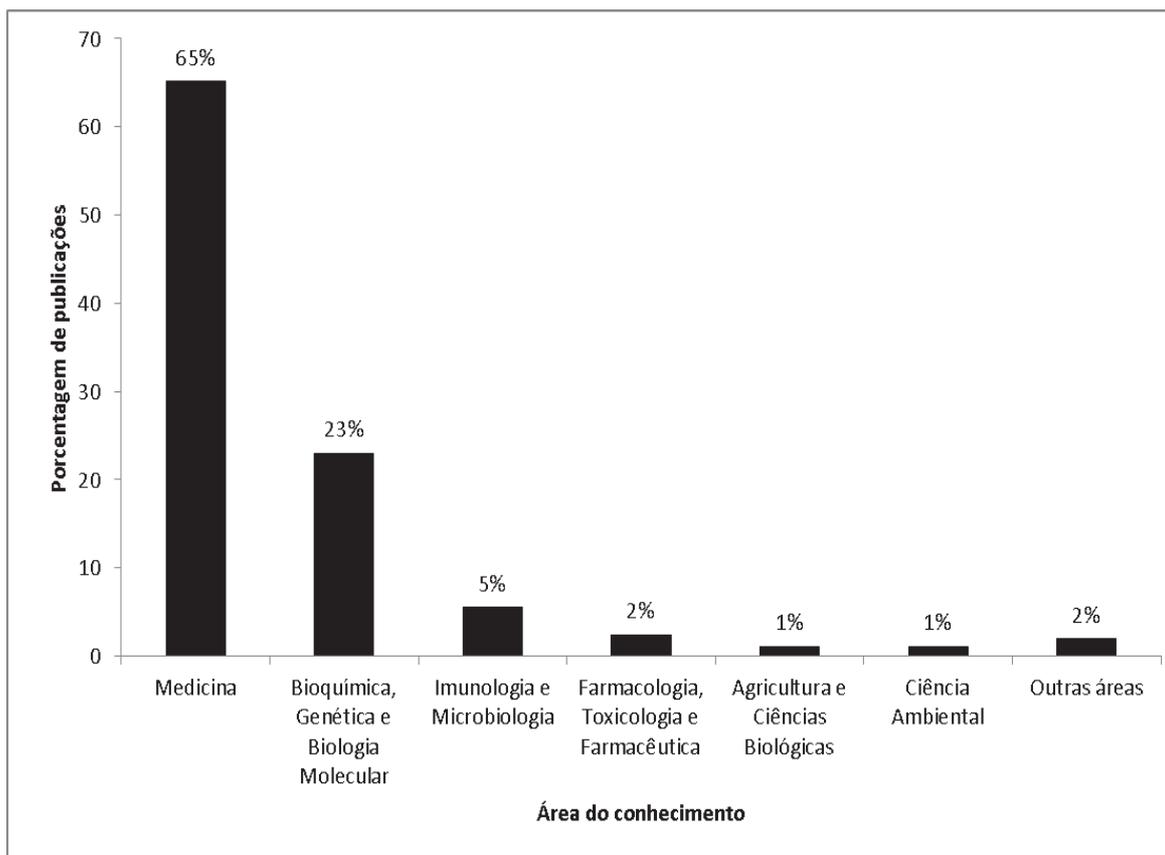


**Figura 10.** Índice H dos autores de cada um dos trabalhos publicados.

Os artigos foram publicados em sete áreas científicas diferentes segundo a classificação do SCOPUS, sendo que as que mais publicaram artigos relacionados à endometriose e polimorfismos, no período analisado, foram: Medicina (65%) e Bioquímica, Genética e Biologia Molecular (23%) (Figura 11). Isso sugere que, apesar do interesse multidisciplinar, a endometriose teve impacto, principalmente, no campo da Medicina e Bioquímica, Genética e Biologia Molecular que, juntas, representam 88% das publicações.

Na área da Medicina fica fácil entender o porquê da alta taxa. Apesar de ser uma das doenças mais estudadas em ginecologia, alguns aspectos continuam sendo alvo de pesquisa, destacando-se a busca pela sua etiopatogenia (ACIÉN, 2013).

Muitos estudos têm sido realizados na tentativa de se identificar as alterações imunológicas, genéticas, ou mesmo as respostas a contaminantes ambientais que podem estar presentes em pacientes com endometriose. Na tentativa de se estabelecer um diagnóstico não invasivo e, desta forma, um tratamento mais precoce, cada vez mais estudos têm sido conduzidos para se avaliar possíveis fatores indutores/desencadeadores dessa doença (BELLELIS et al., 2014).



**Figura 11.** Principais áreas científicas de publicação dos estudos relacionados à endometriose e polimorfismos entre 1981 e 2013.

Quanto à filiação institucional dos autores verifica-se uma grande diversidade com um total de 160 instituições diferentes. Entretanto, apenas seis destas instituições publicaram 15 ou mais artigos e equivalem a 24,75 % do total de publicações.

A *China Medical University Hospital Taichung* publicou 30 artigos que equivalem a 5,89% do total, a *Nuffield Department of Clinical Medicine* publicou 26 artigos que equivalem a 5,10% do total (Figura 12).

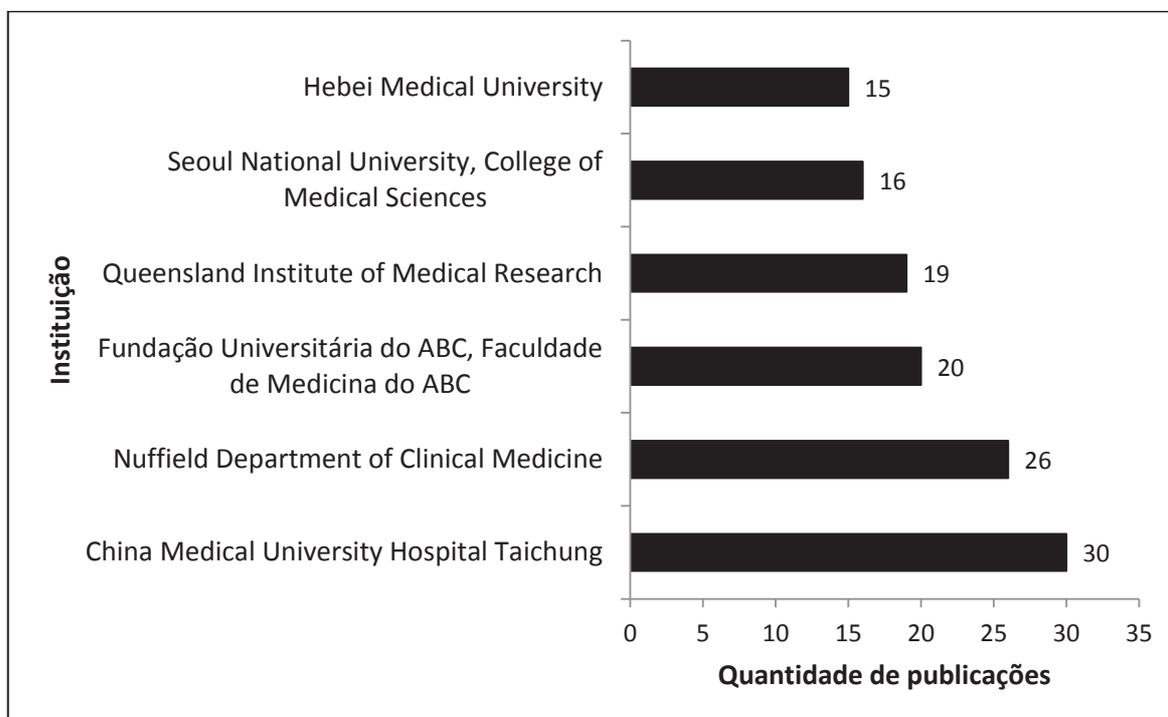
As instituições com maior e menor número de artigos publicados são chinesas. A segunda instituição do ranking, britânica; a terceira, brasileira; a quarta, australiana e a quinta sul-coreana. Isto demonstra que além da diversidade das instituições temos também uma diversidade de países que estudam endometriose, ou seja, além dos países tradicionais como os Estados Unidos, a União Européia e o Japão, incluem-se dados para a China e a Índia, que, com o Brasil, formam o trio de países emergentes com potencial de progredir na aplicação e geração de conhecimentos (CONTINI e SÉCHET, 2005).

Um dos indicadores para o progresso da ciência e tecnologia e suas perspectivas futuras é verificar quanto os países investem na área. São recursos financeiros para o

pagamento de recursos humanos qualificados, construção e manutenção de infra-estrutura, equipamentos de laboratórios e gastos operativos com insumos para a pesquisa, viagens técnicas, publicações e comunicação. Quanto a investimentos em pesquisa e desenvolvimento, as mudanças não são tão significativas. Os três grandes blocos (América do Norte, Europa e Sul da Ásia) continuam líderes absolutos, com 94% das despesas mundiais em pesquisa e desenvolvimento (CONTINI e SÉCHET, 2005).

Sabemos que a evolução recente da pesquisa científica mundial é marcada tanto pela transformação da geografia, rumo a uma extensa rede global, como pela intensificação das colaborações entre os pesquisadores. O Brasil insere-se de maneira determinante nesse contexto, com crescimento acelerado de sua produção científica acompanhado pela expansão das colaborações científicas domésticas (GROSSETI et al., 2012).

Embora ainda distante do padrão de crescimento da China, o Brasil adquire crescente relevância no cenário científico internacional, com crescimento da produção bastante superior à média mundial. No período entre 1996 e 2008, o Brasil foi o terceiro país no mundo que apresentou maior média anual de crescimento da produção científica. A intensificação dessa trajetória de crescimento deu-se entre 2002 e 2008, período em que o crescimento da produção brasileira foi de cerca de 110% (GROSSETI et al., 2012).



**Figura 12.** Principais filiações institucionais dos autores que mais publicaram sobre endometriose e polimorfismos no período de 1981 a 2013.

Observou-se que os nove países que mais publicaram artigos envolvendo endometriose e polimorfismos entre 1981 a 2013 (Tabela 2) equivalem a, aproximadamente,

80% do total de publicações. Verifica-se que os EUA aparecem com 77 artigos, o que equivale a 15% das publicações seguido, em ordem decrescente por Japão, China, Reino Unido, Brasil, Itália, Taiwan, Austrália e Coréia do Sul, com 56, 52, 48, 42, 41, 37, 32 e 32 artigos, respectivamente (Tabela 2).

Assim sendo, os EUA foi o país que mais publicou. Segundo Pinto e Andrade (1999) a situação financeira das instituições de pesquisa em outras partes do mundo é mais crítica do que a americana. Daí a dificuldade de instituições filiadas a países em desenvolvimento em promover atividades científicas. Outro aspecto importante é a migração dos cientistas para países desenvolvidos, devido a melhores vantagens financeiras aliadas a melhor infraestrutura em relação ao seu país de origem (CURRÁS e BARREIRO, 2008).

O Brasil aparece em quinto lugar. Acredita-se que aqui mais de seis milhões de mulheres sejam portadoras de endometriose, um distúrbio considerado um problema de saúde pública, independentemente, da cultura, raça ou etnia, como ocorre em alguns países (FOURQUET et al. 2010).

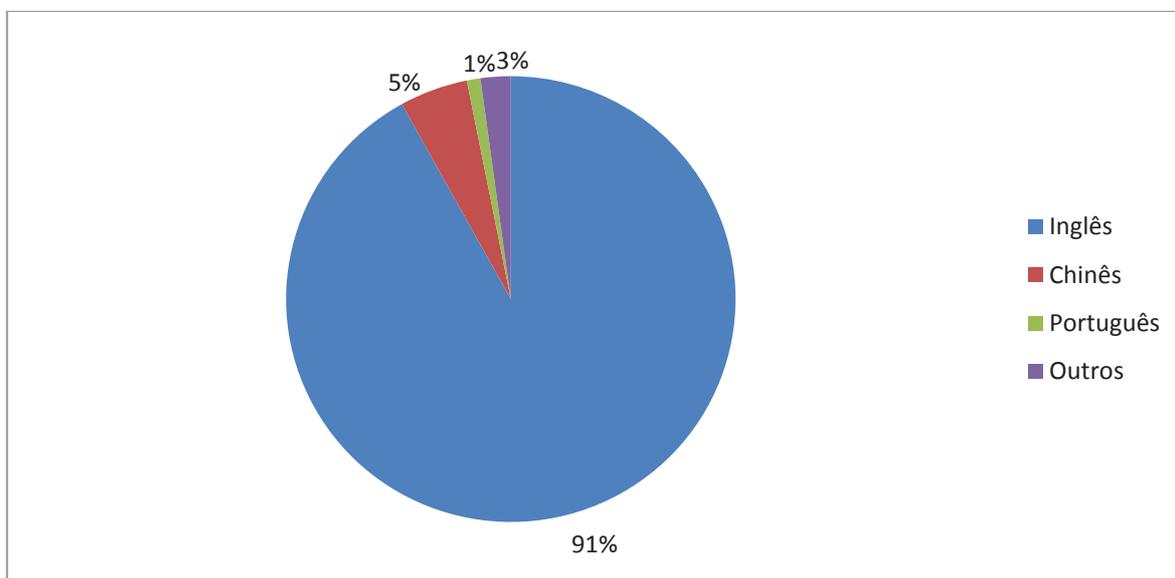
**Tabela 2.** Descrição dos nove países que publicaram 32 ou mais artigos sobre endometriose e polimorfismos no período de 1981 a 2013.

<b>País</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Estados Unidos	77	15
Japão	56	11
China	52	10
Reino Unido	48	9
Brasil	42	8
Itália	41	8
Taiwan	37	7
Austrália	32	6
Coréia do Sul	32	6
<b>Total</b>	<b>417</b>	<b>80</b>
Outras	92	20
<b>Total Geral</b>	<b>509</b>	<b>100</b>

Em relação ao idioma utilizado na redação dos artigos científicos observou-se que o inglês predominou com 468 artigos publicados, perfazendo, aproximadamente, 91% de todas as publicações, conforme a figura 13. O grande número de publicações por parte dos EUA, uma vez que as revistas que mais publicaram são americanas justifica o predomínio da língua inglesa nas publicações analisadas.

Inicialmente, os idiomas da ciência eram o latim e o italiano, mas aos poucos foram cedendo lugar para outras línguas até a consolidação do inglês como a língua franca da ciência (MEADOWS, 1974). Esse fato tem suas origens no papel de dominador que o império britânico exerceu nos últimos séculos assim como no papel de grande potência econômica e militar que os Estados Unidos assumem no pós-Segunda Guerra Mundial

(CRYSTAL, 2003). É, portanto, inquestionável a presença cada vez mais forte da língua inglesa como componente fundamental na ciência global. Assim, ter o domínio de uma língua universal é requisito para fazer parte desse universo, a ciência central (FILGUEIRAS, 2001).



**Figura 13.** Idiomas mais utilizados nas publicações sobre endometriose e polimorfismos.

De acordo com a tabela 3, a análise das associações com polimorfismos em endometriose revelou que 48 artigos (10%) tiveram associação com infertilidade, 34 artigos (7,2%) com câncer de ovário e 4 artigos (0,8%) com endometrioma.

A endometriose é a causa de 10 % dos casos de infertilidade, um percentual pequeno, mas significativo. É vista em até 50% das laparoscopias das doentes em estudo por infertilidade. Os mecanismos que explicam a fisiopatologia são: obstrução tubária, aderências pélvicas e endometriomas ovarianos que desarranjam as relações anatômicas e limitam o acesso e a mobilidade da fimbria ao ovário. Endometriose leve ou moderada está relacionada com subfertilidade, com taxas de gravidez de 17,7% em nove meses (MARCOUX et al. 1997; VELDE et al. 2000; GNOTH et al. 2003). A endometriose é ainda um fator de infertilidade mais clara nos estádios III e IV.

Outros 75% dos casos de infertilidade são causados por distúrbios da ovulação, obstrução das trompas de falópio e anormalidades dos espermatozóides e os 15% restantes tem causa desconhecida (TANAHATOE et al. 2003).

A frequência dos diferentes subtipos histológicos dos tumores ovarianos varia de acordo com a idade (MINK et al. 2002). Enquanto na população abaixo dos 19 anos predominam os tumores de células germinativas (TCG) (YOU et al., 2005) em mulheres adultas predominam os de origem epitelial (MINK et al., 2002). Entre os tumores epiteliais

malignos ocorrendo em mulheres, cerca de 10% correspondem aos carcinomas endometrioides (MINK et al., 2002). Em crianças e adolescentes, os tumores epiteliais correspondem a 30% dos tumores ovarianos. Entre os malignos, a proporção dos tumores epiteliais *borderline* em jovens e crianças varia de 16% a 84% (YOU et al. 2005), predominando o subtipo seroso, seguido pelo mucinoso. Porém, tumores endometrioides malignos ou *borderline* não têm sido descritos nessa faixa etária (TSAL et al., 2001).

Os tumores endometrioides de ovário assemelham-se morfológicamente às neoplasias endometrioides uterinas e, a exemplo de outros tumores epiteliais, podem ser classificados em benignos, malignos e limítrofes (*borderline*) (GILKS, 2006). Em mulheres adultas, os malignos correspondem de 10% a 25% de todos os tumores de ovário, sendo que 3% a 18% desses carcinomas são de baixo potencial maligno ou *borderline* (LEE et al., 2003).

O carcinoma endometriode ocorre com mais frequência em mulheres entre 50 e 60 anos (LEE et al., 2003) com relato de um caso abaixo dos 21 anos de idade (TSAL et al., 2001). Esses carcinomas apresentam-se, na maioria das vezes, como um tumor sólido-cístico, bilateral em 28% dos casos. Clinicamente, costuma ser assintomático, apresentando-se como uma massa pélvica, dolorosa ou não, com elevação sérica do CA 125 em 80% dos casos. Morfológicamente, são caracterizados por presença de estruturas glândulo papilares atípicas e confluentes, elevada atividade mitótica e invasão estromal (BELL e KURMAN, 2000). Os carcinomas endometrioides de ovário estão associados em 15% a 20% dos casos a carcinomas endometrioides de outras regiões e, em cerca de 15% a 42%, ocorre concomitantemente à endometriose (WU et al., 2006). Ainda assim, a maioria desses tumores é considerada originária da própria superfície epitelial do ovário.

O tumor endometriode *borderline* é uma neoplasia rara que acomete pacientes entre 22 e 77 anos, embora Karen Bell *et al.* tenha relatado, em sua série de casos, uma faixa etária mais ampla, de 24 a 85 anos (BELL e KURMAN, 2000). Clinicamente, apresenta-se como uma massa pélvica palpável unilateral ou com sangramento uterino. Do ponto de vista morfológico, é caracterizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um tumor composto por glândulas endometrioides atípicas ou citologicamente malignas, porém sem invasão do estroma (LEE et al., 2003). Mais comumente é sólido-cístico, sendo a região sólida caracterizada pela presença de glândulas com atipia citológica em meio a estroma fibromatoso e a região cística, pelo conteúdo hemorrágico ou mucoso (BELL e KURMAN, 2000). Atividade mitótica é usualmente baixa, metaplasia escamosa é comum e áreas com hemorragia, infarto e necrose podem existir (LEE et al., 2003).

O prognóstico dos tumores endometrioides malignos está relacionado com o estadiamento e o grau histológico, sendo que o tumor *borderline* exibe excelente prognóstico quando comparado ao carcinoma endometriode (LEE et al., 2003).

As taxas de ovulação em mulheres com endometrioma ipsilateral são menores em comparação com os ovários contralaterais sem endometrioma (22 x 50%) (BENAGLIA et al., 2009). Ainda permanece controverso se a ressecção do endometrioma assintomático melhora a fertilidade. Na literatura existem vários estudos que demonstraram que a ressecção do endometrioma gera uma perda dos folículos adjacentes à parede do cisto e, portanto, pode reduzir a captação de oócitos comprometendo a fertilidade (RAGNI, 2005).

Esta possibilidade tem sido apoiada por vários estudos que compararam o ovário operado com o ovário contralateral durante a hiperestimulação ovariana na fertilização in vitro e observaram que o ovário operado produz menos folículos dominantes, ovócitos e embriões de alta qualidade que ovários intactos (RAGNI, 2005). Busacca et al. (2006), em um estudo de série de casos, relataram que três de 126 pacientes com idade média de 30,4 anos desenvolveram insuficiência ovariana imediatamente após a excisão de endometriomas bilaterais. Tsoumpou et al. (2009), realizaram uma meta-análise que incluiu cinco estudos que comparam a taxa de gravidez em mulheres com endometriomas submetidas à cirurgia com aquelas que não receberam nenhum tratamento e não houve diferença significativa.

**Tabela 3.** Associações com polimorfismos em endometriose entre 1981 e 2013.

<b>Associações</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Infertilidade	48	10
Câncer de ovário	34	7,2
Endometrioma	4	0,8
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>18</b>
Outras	385	82
<b>Total Geral</b>	<b>471</b>	<b>100</b>

Com relação aos genes estudados, 12 artigos (2,4%) mencionaram o GSTM 1, 5 artigos (1%) o PROGINS, 4 artigos (0,8%) o GSTT1 e o CYP1A1 (Tabela 4).

Dentre as enzimas GSTs mais conhecidas estão as GSTT1 e GSTM1 (ROSSIT e FROES, 2000). Homozigotos para o alelo *GSTM1* nulo são considerados grupo de risco, principalmente se expostos a elevados níveis de carcinógenos e compostos químicos, devido ao defeito enzimático em seu sistema de detoxificação (BARANOVA et al., 1997).

Em relação às enzimas CYPs, uma das mais extensivamente estudadas é a *CYP1A1*. Um polimorfismo de restrição *MspI* (*CYP1A1*m1) na região 3' não codificante do gene,

resultante da transição de uma timina para citosina (T®C), parece promover aumento da sua expressão ( ARVANITIS et al., 2001).

A disponibilidade de informações sobre os polimorfismos *CYP1A1*m1, *GSTM1* e *GSTT1* na população brasileira é escassa.

Outros genes candidatos à associação com risco para endometriose que também merecem investigação incluem os genes que codificam receptores hormonais de andrógeno, de estrógeno e de progesterona (KITAWAKI et al., 2002).

As ações biológicas da progesterona são mediadas por duas isoformas de seu receptor, respectivamente A e B (LI X e O'MALLEY, 2003).

No endométrio ambos os subtipos do receptor de progesterona são expressos, e a sua concentração varia de acordo com a fase do ciclo menstrual. Havendo predominância da isoforma B (MULAC-JERICEVIC et al, 2000), não há adequada ação da progesterona, especulando-se, desse modo, que talvez essa alteração esteja relacionada à gênese da endometriose.

Recentemente, vários polimorfismos do receptor de progesterona têm sido descritos. Dentre eles destaca-se o polimorfismo PROGINS (DONALDSON et al., 2002). Tem sido estudado em associação com afecções estrogênio-dependentes e todos os dados indicam que uma mutação no gene do receptor da progesterona contribui para o desenvolvimento de doenças em tecidos hormônio-dependentes, inclusive na endometriose (CRAMER et al., 2003).

**Tabela 4.** Genes estudados nos polimorfismos em endometriose entre 1981 e 2013.

<b>Genes</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
GSTM1	12	2,4
PROGINS	5	1
GSTT 1	4	0,8
CYP1A1	4	0,8
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>5</b>
Outros	446	95
<b>Total Geral</b>	<b>471</b>	<b>100</b>

## 6 Conclusões

Observou-se que houve a tendência de aumento no número de publicações ao longo dos anos com um discreto declínio no ano de 2004 e pico no ano de 2013 sendo que os trabalhos foram, na maioria, artigos originais.

Verificou-se que os autores que mais publicaram são de países desenvolvidos, assim como as revistas e as instituições, justificando o predomínio da língua inglesa na redação dos mesmos. O fator de impacto médio das revistas analisadas foi de 3,481. Países em desenvolvimento, entre eles o Brasil, apresentam menor contribuição em estudos de endometriose e polimorfismos o que confirma a necessidade de estudos cienciométricos para despertar o interesse de governos e instituições que fomentam pesquisa nesses países, a fim de que haja maior investimento.

Diferentes associações foram estudadas, com um maior número de trabalhos publicados com infertilidade, câncer de ovário e endometrioma. Nos vários tipos de estudos realizados há o predomínio da avaliação do gene GSTM1.

Portanto, há um interesse multidisciplinar em relação ao estudo da endometriose e que apesar do grande avanço em suas pesquisas ainda há muito que estudar a fim de aperfeiçoar o diagnóstico, tratamento e, conseqüentemente, a qualidade de vida das pacientes.

## **Referências**

ABRÃO, M.S; PODGAEC, S; PINOTTI, J.A; DE OLIVEIRA, R.M. Tumor markers in endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 66, n.1, p. 19-22, 1999.

ACIÉN, P; VELASCO, I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic. **International Scholarly Research Obstetrics and Gynecology**, ID242149, 2013.

ALBORZI, S; RAVANBAKHSR, R; PARSANEZHAD, M.E; ALBORZI, M; DEHBASHI, S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. **Fertility and Sterility**, v. 88, n.2, p. 507-509, 2007.

ARMSTRONG, B.K; BROWN, J.B; CLARKE, H.T; CROOKE, D.K; HAHNEL, R; MASAREI, J.R; 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, 1981.

ARVANITIS, D.A; GOUMENOU, A.G; MATALLIOTAKIS, I.M; KOMANTAKIS, E.E; SPANDIDOS, D.A. Low penetrance genes are associated with increased susceptibility to endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 76, p. 1202-1206, 2001.

AYRES, M.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES D.L.; SANTOS, A.A.S. BioEstat: Aplicações estatísticas na área de ciências biomédicas. 4 ed. Belém, 2007.

BARANOVA, H.; PERRIOT, J.; ALBUISSON, E.; et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various type of chronic bronchitis. **Human Genetics**, v. 99, p. 822-826, 1997.

BIGUELMAN, B. Human and Medical Genetics in Brazil. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n.2, p. 277-281, 2000.

BELL, K. A.; KURMAN, R. J. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 24, n. 11, p. 1465-79, 2000.

BELLELIS, P; PODGAEC, S; ABRÃO, M.S. Environmental factors and endometriosis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n.4 p. 448-452, 2011.

BELLELIS, P; PODGAEC, S; ABRÃO, M.S. Fatores ambientais e endometriose: um ponto de vista. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, n.10 p. 433-435, 2014.

BENAGIANO, G; BROSENS, I. In utero exposure and endometriosis. **The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine**, v. 27, n.3, p. 303-308, 2014.

BENAGLIA, L.; SOMIGLIANA, E.; VERCELLINI, P.; ABBIATI, A.; RAGNI, G.; FEDELE, L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. **Human Reproduction**, v. 24, n.9, p. 2183-2186, 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**, v. 31, n.2, p. 207-214, 2008.

BISCHOFF, F; SIMPSON, J.L. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 18, n. 2, p. 219-232, 2004.

BONOCHE, C.M; MONTENEGRO, M.L; ROSA, E; Silva, J.C; et al. Endometriosis and physical exercises: a systematic review. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 12, p. 4, 2014.

BORNMANN, L; DANIEL, H.D. The state of H index research: is the H index the ideal way to measure research performance? **EMBO Reports**, v.10, n. 1, p. 2-6, 2009.

BRICOU, A; BATT, RE; CHAPRON, C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. **The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.138, n.2, p127-134, 2008.

BRUNNER-TRAN, K.L; DING, T; OSTEEEN, K.G. Dioxin and endometrial progesterone resistance. **Seminars in Reproductive Medicine**, v.28, n.1, p. 59- 68, 2010.

BRUNER-TRAN, K.L; RIER, S.E; EISENBERG, E; OSTEEEN, K.G. The potential role of environmental toxins in the pathophysiology of endometriosis. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v.48, p. 45- 56, 1999.

BUFREM, L; PRATES, Y. O saber científico registrado e as práticas de mensuração da informação. **Ciência da informação**, v.234, n.2, p. 9-25, 2005.

BUNGUM, H.F; VESTERGAARD, C; KNUDSEN, U.B. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. **The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.179, p. 209-215, 2014.

BUSACCA, M.; RIPARINI, J. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 195, p. 421-425, 2006.

CANDIANI, G.B; DANESINO, V; GASTALDI, A; PARAZZINI, F; FENARONI, M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal and ovarian endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 56, p. 230-234, 1995.

CARNEIRO, F.M.; NABOUT, J.C.; BINI, L.M. Trends in the scientific literature on phytoplankton. **Limnology**, v. 9, p. 153-158, 2008.

CARVALHO, C.V; D'AMOTA, P; SATO, H; GIRÃO, M.J.B.C; LIMA, G.R; SILVA, I.D.G; SCHOR, E. Polimorfismo do gene do receptor de progesterona (PROGINS) em mulheres com endometriose pélvica. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.26, n. 8, p. 613-617, 2004.

CARVALHOSA, A.A. Pesquisa dos receptores de estrógeno (RE) e do receptor de progesterona (RP) in vivo e verificação da influência destes hormônios in vitro em duas linhagens de adenomas pleomórficos (Tese). Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; São Paulo, 2001.

CERICATO, L. Resposta cortisolêmica e sensibilidade ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) de Jundiá (*Rhamdia quelen*) em exposição sub-letal a agrotóxicos. Tese (Dissertação de Doutorado em Agricultura). Universidade Estadual Paulista, Centro de Agricultura da UNESP, Jaboticabal, 2009.

CHAPRON, c; VERCELLINI, P; BARAKAT, H; VIEIRA, M; BUBUISSON, J.B. Management of ovarian endometriomas. **Human Reproduction Update**, v. 8, n. 6, p. 591-597, 2002.

COLOMBO, J; RAPHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 165-174, 2009.

CONTINI, E.; SÉCHET, P. Ainda há um longo caminho para a ciência e tecnologia no Brasil. **Revista Brasileira de Pós-Graduação**, v. 2, n. 3, p. 30-39, 2005.

CORNILLIE, F.J; OOSTERLYNCK, D; LAUWERYNS, J.M. Deeply infiltrating pelvic endometriosis histology and clinical significance. **Fertility and Sterility**, v. 53, n. 6, p. 978-983, 1990.

CRAMER, D.W; GOLDSTEIN, D.P; FRAER, C; REICHARDT, J.K. Vaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome) associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). **Molecular Human Reproduction**, v. 2, p. 145-144, 1996

CRAMER, D.W.; HORNSTEIN, M.D.; MCSHANE, P.; et al. Human progesterone receptor polymorphisms and implantation failure during in vitro fertilization. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 189, p. 1085-92, 2003.

CRAMER, D.W; WILSON, E; STILLMAN, R.J; BERGER, M.J; BELISLE, S; SCHIFF, I; et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. **The Journal of the American Medical Association**, v. 255, p. 1904-1908, 1986.

CRYSTAL, D. English as a Global Language. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge, Cambridge University Press, 2003.

CURRÁS, E.; BARREIRO, E.W. Integration in Europe of human genetics results obtained by Spaniards in the USA: A historical perspective, **Scientometrics**, v. 75, p. 473-493, 2008.

DARAI, E; THOMASSIN, I; BARRANGER, E; DETCHEV, R; CORTEZ, A; HOURY, S, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v. 192, n. 2, p. 394-400, 2005

DE VIVO, I, HANKINSON, S.E; COLDITZ, G.A, HUNTER, D.J; A functional polymorphism in the progesterone receptor gene is associated with an increase in breast cancer risk. **Cancer Research**, v.63, p. 5236-5238, 2003.

DONALDSON, C.J; CRAPANZANO, J.P; WATSON, J.C; LEVINE, E.A; BATZER, M.A. PROGINS Alu insertion and human genomic diversity. **Mutation Research**, v.501, p. 137-141, 2002.

DUBERNARD, G; ROUZIER, R; DAVID-MONTEFIORE, E; BAZOT, M; DARAI, E. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. **Human Reproduction**, v.23, n.4, p. 846-851, 2008.

ENGQVIST, L.; FROMEN, J.G. The h-index and self-citations. **Trends in Ecology & Evolution**, v.23, n.5, p. 250-252, 2008.

ESKENAZI, B; WARNER, M.L. Epidemiology of endometriosis. **Obstetric and Gynecology Clinical North America**, v.24, p. 235-258, 1997.

EVANS, S; MOALEM-TAYLOR, G; TRACEY, D.J. Pain and endometriosis. **Pain**, v.132, p.22-25, 2007.

EXACOUSTOS, C.E; MALZONI, M; DI GIOVANNI, A; LAZZERI, L; TOSTI, C; PETRAGLIA, F; ZUPI, E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. **Fertility and Sterility**, v.102, n. 1, p.143-150, 2014.

FASSBENDER, A; VODOLAZKAIA, A; SAUNDERS, P; LEBOVIC, D; WAELKENS, E; DE MOOR, B; D'HOOGHE, T. Biomarkers of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v.99, n. 4, p.1135-1145, 2013.

FEDELE, L; BERLANDA, N; CORSI, C; GAZZANO, G; MORINI, M; VERCELLINI, P. Ileocecal endometriosis: clinical and pathogenetic implications of an underdiagnosed condition. **Fertility and Sterility**, v.101, n. 3, p. 750-753, 2014.

FEDELE, L; BIANCHI, S; BOCCIOLONI, L. Pain symptoms associated with endometriosis. **Obstetric and Gynecology**, v.79, p. 767-769, 1992.

FERNANDES, A.F. The use of biomarkers in aquatic toxicology studies. **Vila Real-Portugal: Ver. Port. Zootec**, v. 1, p. 67-86, 2005.

FERTILITY AND STERILITY [Internet]. Journal Elsevier. [acesso em 1º de fevereiro de 2015]. Disponível em <http://www.journals.elsevier.com/fertility-and-sterility/>

FILGUEIRAS, C. A. "História da Ciência e o Objeto de Seu Estudo: Confrontos entre a Ciência Periférica, a Ciência Central e a Ciência Marginal", **Química Nova**, v.24, n. 5, p. 709-712, 2001.

FOURQUET, F.; GAO, X.; ZAVALA, D.; ORENCO, J.; ABAC, S.; RUIZ, A.; et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. **Fertility and Sterility**, v.93, n. 7, p. 2424-2428, 2010.

FREITAS e SILVA, K.S. Polimorfismos genéticos em pacientes de Goiânia com endometriose: um estudo analítico. Tese (Dissertação de Mestrado em Genética). Pós-Graduação em Genética MGENE da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2013.

GARCÍA MANERO, M; OLARTECOECHEA, B; AUBÁ, M; ALCÁZAR, J.L; LÓPEZ, G. Angiogenesis and endometriosis. **Revista de Medicina de la Universidad de Navarra**, v. 53, n. 2; p. 8-13, 2009.

GIACOMAZZI, J. Fatores de risco para câncer de mama e polimorfismo nos genes ER, PR e STK15 em mulheres participantes de um programa de rastreamento mamográfico em Porto Alegre. Tese (Dissertação de Mestrado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Porto Alegre, 2008.

GILKS, C. B. Subclassification of ovarian surface epithelial tumors based on correlation of histologic and molecular pathologic data. **International Journal of Gynecology and Pathology**, n. 23, p. 200-5, 2006.

GIORDANO, M.G. Ginecologia Endócrina e da Reprodução. São Paulo: Fundo Ed. Byk; 1998. 225p.

GNOTH, C.; GODEHARDT, C.; GODEHARDT, D.; GODEHARDT, E.; FRANK-HERRMANN, P.; FREUNDL, G. Time to Pregnancy: Results of the German Prospective Study and Impact on the Management of Infertility. **Human Reproduction**, v. 18, p. 1959-1966, 2003.

GOMES, M.T. V; CASTRO, R.A, VILLANOVA, F.E; SILVA, I.D.C.G; BARACAT, E.C; LIMA, G.R; GIRÃO, M.J.B.C. Relação entre polimorfismo do gene do receptor de progesterona, raça, paridade e ocorrência de leiomioma uterino. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 9, p. 278-284, 2006.

GRANOVSKI, Y.V. Is it possible to measure Science? V. V. Nalimov's research in scientometrics. **Scientometrics**, v. 52, n. 2, p. 127-150, 2010

GROESSER, S. Dynamics of journal impact factors. **Systems Research and Behavioral Science**, v. 29, p. 624-644, 2012.

GROSSETI, M et al., The geographical deconcentration of scientific activities (1987-2010). 17<sup>th</sup> International Conference of Science and Technology Indicators. p. 348-356, 2012.

GUEMBAROVSKI, R.L. Análise de associação dos genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 e da perda de heterozigose em 3p em portadores de carcinomas bucais (Tese de Doutorado em Genética). Universidade Federal do Paraná, Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Genética; Curitiba, 2007.

GUO, S.W. Glutathione S-transferases M1/T1 gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of genetic association studies. **Molecular Human Reproduction**, v. 11, n. 10, p. 729-743, 2005.

GUPTA, B.M. Heredity Blood Disorders (HBD): A Scientometric Analyses of Publications Output from India during 2002-2011. **Journal of Blood Disorders and Transfusion**, v.3, n.4, p. 126-132, 2012.

HADFIEL, R.M; MANEK, S; WEEKS, D.E; MARDON, H.J; BARLOW, D.H; KENNEDY, S.H. Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. **Molecular Human Reproduction**, v.7, n.11, p. 1073-1078, 2001.

HART, R; HICKEY, M; MAOURIS, P; BUCKETT, W; GARRY, R. Surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma: a Cochrane Review. **Human Reproduction**, v.20, n.11, p. 3000-3007, 2005.

HERINGTON, J.L; BRUNER-TRAN, K.L; LUCAS, J.A; OSTEEN, K.G. Immune interactions in endometriosis. **Journal of Clinical Immunology**, v.7, n.5, p. 611-626, 2011.

HIRSCH, J.E. An index to quantify an individual's scientific research output. **Proceeding of the National Academy of Sciences**, v.102, n.46, p. 16569-16572, 2005.

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

JACOBSON-DICKMAN, E; LEE, M.M. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v.16, n.1, p. 25-30, 2009.

JACOBSON, T.Z; BARLOW, D.H; KONINCKX, P.R; OLIVE, D; FARQUHAR, C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 4: CD 001398, 2002.

KELLNER, A.W.; PONCIANO, L.C. H-index in the Brazilian Academy of Sciences: comments and concerns. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.80, n.4, p. 771-781, 2008.

KENNEDY, S. The genetics of endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v.82, p. 129-133, 1999

KENNEDY, S; BERGQVIST, A; CHAPRON, C; D'HOOGHE, T; DUNSELMAN, G; GREB, R; HUMMELSHOJ, L; PRENTICE, A; SARIDOGAN, E. Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, v.20, n.10, p. 2698-2704, 2005.

KENNEDY, S; MARDON, H; BARLOW, D. Familial endometriosis. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v.12, n.1, p. 32-34, 1995.

KITAWAKI, J.; OBAYASHI, H.; OHTA, M, et al. Genetic contribution of the interleukin–10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. **American Journal of Reproductive Immunology**, v.47, p. 12-18, 2002.

KULASEGARAH, J.; FENTON, J.E.; Comparison of the h index with standard bibliometric indicators to rank influential otolaryngologists in Europe and North America. **European Archives of otorhinolaryngology**, v.267, n.3, p. 455-458, 2010.

KOBAYASHI, H; HIGASHIURA, Y; SHIGETOMI, H; KAJIHARA, H. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). **Molecular Medicine Reports**, v.9, n.1, p. 9-15, 2014.

KVITKO, K; ROHR, P; ZUCCHETTI, G; SILLA, L.M.R. Aspectos Ambientais e Genéticos no Desenvolvimento de Leucemias. **Revista Brasileira de Bioética**, v.6, n.4, p. 369-373, 2008.

LAMB, K; HOFFMANN, R.G; NICHOLS, T.R; Family trait analysis: a case-control study of 43 women with endometriosis and their best friends. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.154, n.3, p. 596-601, 1986.

LATTUADA, D; VIGANO, P; SOMIGLIANA, E; ABBIATI, A; CANDIANI, M; BLASIO, A.M.D. Analysis of the codon 72 polymorphism of the TP53 gene in patients with endometriosis. **Molecular Human Reproduction**, v.10, n.9, p. 651-654, 2004.

LAUFER, M.R; GOITEIN, L; BUSH, M; CRAMER, D.W; EMANS, S.J. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. **Journal of Pediatric & Adolescent Gynecology**, v.10, n.4, p.199-202, 1997.

LAURINDO, R; MAFRA, T. Cienciometria da revista Comunicação & Sociedade identifica interfaces da área. **Comunicação & Sociedade**, v.31, n.53, p.233-260, 2010.

LEE, K. R. et al. Tumours of the ovary and peritoneum. In: TAVASSOLI, F. A.; DEVILEE, P. Pathology & genetics – tumors of the breast and female genital organs. WHO Classification of Tumours. Lyon, França: IARC Press, 2003. cap. 2, p. 113-96.

LEFEBVRE, G; ALLAIRE, C; JEFFREY, J; VILOS, G; ARNEJA, J; BIRCH, C; et al. LEIMU, R., KORICHEVA, J. Does Scientific Collaboration Increase the Impact of Ecological Articles. **BioScience**, v.5, p. 438-443, 2005.

LEWIN, B. Genes VIII. Pearson Prentice Hall. 2004.

LIMA-RIBEIRO, M.S.; NABOUT, J.C.; PINTO, M.P.; MOURA, I.O.; MELO, T.L.; COSTA, S.S.; RANGEL, T.F.L.V.B. Análise cienciométrica em ecologia de populações: importância e tendências dos últimos 60 anos. **Acta Scientiarum. Biological Sciences**, v.29, p.39-47, 2007

LINHARES, J.J; SILVA, I.D.C.G; NOGUEIRA, N.C; NORONHA, E.C; FERRARO, O; BARACAT, F.F. Polimorfismo do gene receptor de progesterona (PROGINS) em mulheres com câncer de mama. Estudo caso-controle. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.27, n.8, p.473-478, 2005.

LITYMAN, A.J; BERESFORD, S.A; WHITE, E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer. **Cancer Causes Control**, v.12, n.8, p.691-702, 2001.

Li X.; O'Malley.; B.W. Unfolding the action of progesterone receptors. **The Journal of Biological Chemistry**, v.278, p.39261-39264, 2003.

MAFRA, F.A; ROSSET, V.F; GALVÃO, F; GIMENES, C; CHRISTOFOLINI, D; BIANCO, B; BARBOSA, C.P. Avaliação genético-clínica na determinação dos fatores de risco para endometriose correlacionados à infertilidade em mulheres portadoras de endometriose. Resumos do 54º Congresso Brasileiro de Genética; Salvador; 2008, 177p.

MARCOUX, S.; MAHEUX, R.; BERUBE, S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. **The New England Journal of Medicine**, v.337, p.217-222, 1997.

MARTINS, L.A.P. Bateson e o Programa de Pesquisa Mendeliano. **Epidemiologia**, n.14, p.27-55, 2002.

MAY, K.E; CONDUIT-HULBERT, S.A; VILLAR, J; KIRTLEY, S; KENNEDY, S.H; BECKER, C.M. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. **Human Reproduction Update**, v.16, n.6, p.651-674, 2010.

MEADOWS, A. J. Communication in Science. London, Butterworths, 1974.

MENGARDA, C.V; PASSOS, E.P; PICON, P; COSTA, A.F, PICON, P.D. Validação de versão para o português de questionário sobre qualidade de vida para mulher com endometriose (Endometriosis Health Profile Questionnaire – EHP-30). **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.8, p.384-392, 2008.

MINK, P. J.; SHERMAN, M. E.; DEVESA, S. S. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumors among white women and black women in the United States. Results from the SEER program, 1978-1998. **Cancer**, v. 95, n. 11, p. 2380-2389, 2002.

MINSON, F.P; ABRÃO, M.S; SARDÁ JÚNIOR, J; KRAYCHETE, D.C; PODGAEC, S; ASSIS, F.D. Importância da avaliação da qualidade de vida em pacientes com endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.34, n.1, p. 11-15, 2012.

MISSMER, S.A; CRAMER, D.W. The Epidemiology of endometriosis. **Obstetric and Gynecology Clinical North America**, v.30, p.1-19, 2003.

MOEN, M.H. Endometriosis in monozygotic twins. **Acta Obstetric and Gynecology Scandinav.**, v.73, p.59-62, 1994.

MORSCH, D.M; CARNEIRO, M.M; LECKE, S.B; ARAÚJO, F.C; CAMARGOS, A.F; REIS, F.M, et al. C-fos gene and protein expression in pelvic endometriosis: a local marker of estrogen action. **Journal of Molecular Histology**, v.40, n.1, p.53-58, 2009.

MULAC-JERICEVIV, B, MULLINAX, RA., DE MAYO, F.J.; LYNDON, J.P.; CONNEELY, O.M. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. **Science**, v.289, p.1751-1754, 2000

NÁCULT, A.P; SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.32, n.6, p. 298-307, 2010.

NAKATA, L.C; BERTOLLO, E.M.C; Dos Santos, I; OLIANI, A.H; VAZ, D.C.M; OLIVEIRA, G.H; PAVARINO-BERTELLI, E.C. Biomarcadores de Susceptibilidade à Endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.26, n.4, p. 299-304, 2004.

NISOLLE, P.M; CASANAS, R.F; DONNEZ, J. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. **Fertility and Sterility**, v.49, p. 423-426, 1988.

NNOAHAM, K.E; HUMMELSHOJ, L; KENNEDY, S.H; JENKINSON, C; ZONDERVAN, K.T. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. **Fertility and Sterility**, v. 98, n.3, p. 692-701, 2012.

NNOAHAM, K.E; HUMMELSHOJ, L; WEBSTER, P; D'HOOGHE, T; NARDONE, F.C; NARDONE, C.C; et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertility and Sterility**, v. 96, n.2, p. 366-373, 2011.

NONATO, R.M.S. Produção científica: por que medir? O que medir? **Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v.1, n.1, p. 22-38. 2003.

NUNES, F.M. Estudos estruturais e biofísicos dos receptores nucleares humanos dos hormônios tireoidianos e seus complexos com ligantes isoforma-específicos (Tese). Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos; São Carlos, 2006.

PACHECO, R.C.S; SELL, D; STEIL, A.V; CECI, F. A Revista Brasileira de Ciências Ambientais no contexto do Sistema Brasileira de CT&I. **Revista Brasileira de Ciências Ambientais**, n.26, p. 75-100, 2012.

PARAZZINI, F; VIGANÓ, P; CANDIANI, M; et al. Diet and endometriosis risk: A literature review. **Reproductive BioMedicine Online**, v.26, p. 323-326, 2013.

PASTERNAK, J.J. Uma introdução à Genética Molecular Humana. Guanabara – Koogan. 2ª edição, 2007. p.110.

PESSOA, T.A. As Pesquisas Genéticas e suas Implicações Jurídicas. **Revista Jus Vigilantibus**. 01 Junho/ 2009. Disponível em: <<http://jusvi.com/artigos/40170/2>>. Acesso em: 04 de setembro/2014.

PINHEIRO, C.B.F; FERNEDA, E.A. A construção do conhecimento científico: a Web semântica como objeto de estudo. In: VIII ENANCIB – **Encontro Nacional de Pesquisa em Ciência da Informação**. Salvador – Bahia, 2007.

PINHEIRO, L.R.U., SILVA, G.S. Cartografia histórica e conceitual da bibliometria / cientometria no Brasil. In: Conferência Ibero-Americana de publicações eletrônicas no contexto da publicação científica, Rio de Janeiro, 2008.

PINTO, A.C., ANDRADE, J.B., Fator de impacto de revistas científicas: Qual o significado deste parâmetro? **Química Nova**, v. 22, p. 448-453, 1999.

PLATTEEUW, L; D'HOOGHE, T. Novel agents for the medical treatment of endometriosis. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 26, n.4, p. 243-252, 2014.

POGGAEC, S. Manual de Endometriose – FEBRASGO, 104p, São Paulo, 2014.

PODGAEC, S. Endometriose – Coleção FEBRASGO, 320p, Rio de Janeiro, 2014.

PSAROUDAKIS, D; HIRSCH, M; COLIN, D. Review of the management of ovarian endometriosis: paradigm shift towards conservative approaches. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 26, n.4, p. 266-274, 2014.

PUPO-NOGUEIRA, A; DE OLIVEIRA, R.M, PETTA, C.A; PODGAEC, S; DIAS, J.A. Jr.; ABRÃO, M.S. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 99, n.1, p. 33-37, 2007.

QUIXABEIRA, V.B.; NABOUT, J.C.; RODRIGUES, F.M. Trends in genetic literature with the use of flow cytometry. **Cytometry Part A**, v. 77A, p. 207-210, 2010.

RAGNI, G.; SOMIGLIANA, E.; BENEDETTI, F. Damage to ovarian reserve associated with laparoscopic excision of endometriomas: a quantitative rather than a qualitative injury. **American Journal of Obstetric and Gynecology**, v.193, p. 1908-1914, 2005.

REIS, F.M; PETRAGLIA, F; TAYLOR, R.N. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. **Human Reproduction**, v.19, n.4, p. 406-418, 2013.

RIACHI, S.H.M.S. Imunoexpressão da enzima aromatase p450 em espécimes cirúrgicos de mulheres portadoras de endometriose pélvica profunda (Dissertação de Mestrado em Medicina). Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; São Paulo, 2008.

RIBEIRO JÚNIO, C.L. Análise do polimorfismo do gene p53 em pacientes com clínica de endometriose associado à infertilidade (Dissertação de Mestrado em Genética). Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás; Goiânia, 2009.

ROCHA, L.C. Análise de polimorfismos do gene da fibrilina-1 em indivíduos portadores de hérnia inguinal através do sequenciamento de DNA (Tese de Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; São Paulo, 2007.

ROMANO, A; DELVOUX, B; FISCHER, D.C; GROOTHUIS, P. The PROGINS polymorphism of the human progesterone receptor diminishes the response to progesterone. **Journal of Molecular Endocrinology**, v.38, p. 331-350, 2007.

ROSSIT, A; FROES, N.D.T.C. Susceptibilidade genética, biometabolismo e câncer. **Sociedade Brasileira de Cancerologia**, v.3, p. 26-30, 2000.

SANGI-HAGHPEYKAR, H; POINDEXTER III, A. Epidemiology of endometriosis among parous women. **Obstetric and Gynecology**, v.85, p. 983-992, 1995.

SCI Journal Impact Factor [internet]. BioxBio.com. 2014. [acesso em 1º setembro de 2014]. Disponível em <http://www.bioxbio.com/if/>.

SCOPUS [Internet]. Elsevier; 2012. [acesso em 1º de novembro de 2013]. Disponível em <http://www.scopus.com>.

SENISKI, G.G. Análise do perfil de metilação do promotor do gene adam33 e sua correlação clínica com câncer de mama (Dissertação). Universidade Federal do Paraná, Curso de Pós Graduação em Ciências Biológicas; Curitiba, 2008.

SHTOVBA, S.D., SHTOVBA, S.D. A citation index with allowance for the implicit diffusion of scientific knowledge. **Scientific and Technical Information Processing**, v. 40, n. 3, p.142-145, 2013.

SIGNORILE, P.G; BALDI, A. Serum biomarker for diagnosis of endometriosis. **Journal of Cellular Physiology**, v.229, n.11, p. 1731-1735, 2014.

SILVA, A.L.P. Análise cienciométrica em estudos genéticos com o uso da imuno-histoquímica (Dissertação de Mestrado em Genética). Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Católica de Goiás; Goiânia, 2014.

SILVA, J.A.; BIANCHI, M.L.P. Cientometria: a métrica da ciência. **Revista Paideia**, v. 11, n. 20, p.5-10, 2001.

SIMONETTI, M.P.B. Da Cosmologia à Estereosseletividade na Anestesia Regional. Novo Desafio à Indústria Farmacêutica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v.50, n.6, p. 479-480, 2000.

SOGC Clinical Guidelines. Hysterectomy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v.24, n.1, p.37-61, 2002.

SPINAK, E. Indicadores cienciométricos. **Ciência da Informação**, v.27, n.2, p. 141-148, 1998.

STEPNIEWSKA, A; POMINI, P; BRUNI, F; MEREU, L; RUFFO, G; CECCARONI, M; et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. **Human Reproduction**, v.24, n.7, p. 1619-1625, 2009

STRATTON, P; BERKLEY, K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. **Human Reproduction**, v.17, n.3, p.327-346, 2011.

STREHL, L.; SANTOS, C.A. Quality indication of scientific activity (Indicadores de qualidade científica). **Ci Hoje**, v.31, n.186, p.34-39, 2002.

SZUBERT, M; SUZIN, J; WIERZBOWSKI, T; KOWALCZYK-AMICO, K. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results. **Archives of Medical Science**, v.8, n.3, p.504-508, 2012.

TANAHATOE, S.J.; HOMPES, P.G.; LAMBALK, C.B. Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? **Human Reproduction**, v. 18, p.8-11, 2003.

TEMPFER, C.B; SIMONI, M; DESTENAVES, B; FAUSER, F.B.C.J.M. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II—endometriosis. **Human Reproduction Update**, v.15, n. 1, p. 97-118, 2009

THOMAZ, P.G.; ASSAD, R.S.; MOREIRA, L.F.P. Uso do Fator de Impacto e do Índice H para Avaliar Pesquisadores e Publicações. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n.2, p.90-93, 2011.

TIRGAR, A.; YAMINFIROOZ, M.; AHANGAR, H. The subject sameness: a new scientometric indicator. **Europe Science Editing**, v.39, n.1, p. 3-4. 2013.

TRABERT, B; DE ROOS, A.J; SCHWARTZ, S.M; PETERS, U; SCHOLLES, D, BARR, D.B, et al. Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis. **Environmental Health Perspectives**, v.118, n. 9, p. 1280-1285, 2010

TSAL, J. Y. *et al.* Diagnosis, pathology, staging, treatment, and outcome of epithelial ovarian neoplasia in patients age < 21 years. **Cancer**, v. 91, p. 2065-70, 2001.

TSOUMPOU, I.; KYRGIU, M.; GELBAYA, T.A.; NARDO, L.G. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Fertility and Sterility**, v.92, p. 75-87, 2009.

VANTI, N.A. A cienciometria revisitada à luz da expansão da ciência, da tecnologia e da inovação. **Ponto de Acesso**, v.5, n. 3, p. 05-31, 2011.

VANTI, N.A.P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Ciência da Informação**, v.31, n.2, p. 152-162, 2002.

VELDE, E.R.; EIJKEMANS, R.; HABBEMA, H.D. Variation in Couple Fecundity and Time to Pregnancy, An Essential Concept in Human Reproduction. **Lancet**, v.355, p. 1928-1929, 2000.

VERCELLINI, P; CROSIGNANI, P.G; ABBIATI, A; SOMIGLIANA, E; VIGANÓ, P; FEDELE, L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. **Human Reproduction Update**, v.15, n.2, p. 177-188, 2009.

VERCELLINI, P; PIETROPAOLO, G; DE GOIRGI, O; DAGUATI, R; PASIN, R; CROSIGNANI, P.G. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal

endometriosis: is surgery worthwhile? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.195, n.5, p. 1303-1310, 2006.

VERCELLINI, P; TRESPIDI, L; De GIORGI, O; CORTESI, I; PARAZZINI, F; CROSIGNANI, P.G. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. **Fertility and Sterility**, v.65, n.2, p. 299-304, 1996.

VESSEY, M.P; VILLARD, M.L; PAINTER, R. Epidemiology of women attending family planning clinics. **British Medical Journal**, v.306, p. 182-184, 1993.

VIGANÓ, P; PARAZZINI, F; SOMIGLIANA, E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v.18, n.2, p. 177-200, 2004.

VINCENTI, V; CASSANO, C; ROCCHI, M; PERSICO, G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. **Circulation**, v.93, n.8, p. 1493-1495, 1996.

VLAHOS, N; VLAHOS, A; TRIANTAFYLIDOU, O; VITORATOS, N; CREATSAS, G. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. **Fertility and Sterility**, v.100, n.5, p. 1337-1342, 2013.

WATSON, C.J; WEBB, N.J; BOTTOMLEY, M.J; BRENCHLEY, P.E. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. **Cytokine**, v.12, n.8, p. 1232-1235, 2000.

WATSONB, J.D; BAKER, T.A; BELL, S.P; GANN, A; LEVINE, M; LEVINE, M; LOSICK, R. *Molecular Biology of the Gene*. International Edition. Fifth Edition, 2004.

WU, T. I. et al. Ovarian endometrioid carcinoma with diffuse pigmented peritoneal keratin granulomas: a case report and review of the literature. **International Journal of Gynecologic Cancer**, v. 16, p. 426-9, 2006.

YÁNEZ, R.A; GONZÁLEZ, M.M. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). **Ginecología Y Obstetricia de México**, v.76, n.9, p. 549-557, 2008.

YAP, C; FURNESS, S; FARQUHAR, C. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, 3: CD 003678, 2004

YIN, B.W; 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.

YOU, W. et al. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. **Obstetric and Gynecology**, p.105, n. 6, p. 1405-9, 2005.

YU, J; WANG, Y; ZHOU, W.H; WANG, L; HE, Y.Y; LI, D.J. Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion

and invasion of endometrial stromal cells. **Human Reproduction**, v.23, n.7, p. 1614-1626, 2008.