

O PAPEL DOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA ETIOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

Yasmin Santos Colucci¹
Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra²
Alessandra Bernadete Trovó de Marqui^{2*}

COLUCCI, Y. S.; CINTRA, M. T. R.; MARQUI, A. B. T. de. O papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 107-112, maio/ago. 2022.

RESUMO: O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão atualizada sobre o papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica feita no PubMed utilizando os descritores “*polymorphism and endometriosis*”. Foram identificados 36 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 17 artigos para a amostra final. Os principais resultados foram: 1) cerca de 60% dos artigos foram publicados em 2019; 2) em 35,3% dos estudos o número de casos e controles investigados foi menor que 100; 3) a maioria dos trabalhos investigou de um a dois polimorfismos por gene; 4) a produção científica sobre endometriose é maior em países orientais; 5) houve heterogeneidade quanto aos periódicos onde os trabalhos foram publicados; 6) as principais técnicas para detecção de polimorfismos foi a PCR-RFLP e o PCR em tempo real, com frequências semelhantes. Em suma, os polimorfismos genéticos podem estar implicados na etiologia da endometriose. **PALAVRAS-CHAVE:** Endometriose. Polimorfismo Genético. Reação em Cadeia da Polimerase. Diagnóstico. Infertilidade.

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM IN THE ETIOLOGY OF ENDOMETRIOSIS

ABSTRACT: The aim of this study is to present an updated review on the role of genetic polymorphisms in the etiology of endometriosis. This is a literature review made on PubMed using the descriptors “*polymorphism and endometriosis*”. A total 36 articles were identified and, after applying the inclusion criteria, 17 articles were selected for the final sample. The main results were: 1) approximately 60% of the articles were published in 2019; 2) 35.3% of the studies investigated less than 100 cases and controls; 3) most studies investigated one to two polymorphisms per gene; 4) scientific production on endometriosis is higher in Eastern countries; 5) heterogeneity was observed regarding the journals where works were published; 6) the main techniques for detecting polymorphisms were PCR-RFLP and real-time PCR, with similar frequencies. In summary, it can be concluded that genetic polymorphisms may be implicated in the etiology of endometriosis.

KEYWORDS: Endometriosis. Genetic Polymorphism. Polymerase Chain Reaction. Diagnosis. Infertility.

Introdução

A endometriose é uma doença crônica, inflamatória e ginecológica que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Os sintomas podem variar entre as pacientes, porém é comum que haja dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia, disúria, disquezia, infertilidade que afetam o bem-estar físico, mental, sexual e social, bem como a produtividade das mulheres afetadas (ZONDERVAN; BECKER; MISSMER, 2020).

Estima-se que a endometriose afete 10% das mulheres em idade reprodutiva. A sua verdadeira prevalência é incerta porque o diagnóstico definitivo requer visualização cirúrgica (ZONDERVAN; BECKER; MISSMER, 2020). Assim, fatores como a heterogeneidade fenotípica, prevalência desconhecida na população, comorbidades e a forma invasiva como o diagnóstico é feito, dificultam a pesquisa em endometriose (DEIANA *et al.*, 2019).

O tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico é de sete anos (ZONDERVAN; BECKER; MISSMER, 2020). Atualmente o único método de diagnóstico

confiável para endometriose é a laparoscopia, técnica cirúrgica onde se faz inspeção no abdômen com confirmação histológica das lesões. Outros métodos menos invasivos poderiam reduzir o tempo para o diagnóstico e incluem testes de imagens, testes genéticos, biomarcadores ou microRNAs (miRNAs). No entanto, mais pesquisas são necessárias para implantação dessas técnicas na prática clínica rotineira (KIESEL; SOUROUNI, 2019).

Os polimorfismos em endometriose estão associados a genes envolvidos na esteroidogênese/hormônio sexual, resposta imunológica, neoangiogênese, crescimento celular, metabolismo e reparo do DNA (DEIANA *et al.*, 2019). A identificação de polimorfismos genéticos que poderiam ser utilizados como biomarcadores no diagnóstico de endometriose contribuiria para o diagnóstico precoce dessa condição ginecológica, bem como permitiria a detecção, de maneira fácil e rápida, de um grande número de mulheres afetadas. Desse modo, o número de pesquisas conduzidas que investigam polimorfismos genéticos em endometriose é expressivo e necessário.

Uma meta-análise recente identificou 28

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8223](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8223)

¹ Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais e Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3896-6199>).

² UFTM, Uberaba, MG, Brasil. (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8223-805X>).

^{2*} UFTM, Uberaba, MG, Brasil. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2361-5174>). alessandra.marqui@uftm.edu.br. Autor para correspondência.

polimorfismos que foram divididos em quatro categorias: 1) polimorfismos associados com endometriose, 2) polimorfismos associados com endometriose com confirmação necessária, 3) polimorfismos não associados à endometriose e a confirmação é necessária e 4) polimorfismos não associados com endometriose (MÉAR *et al.*, 2020). Apenas cinco dos 28 foram associados significativamente à endometriose [a repetição CA do gene *IFNG*, genótipo nulo do *GSTMI*, *GSTP1* (rs1695) e *WNT4* (rs16826658 e rs2235529)]. Seis outros polimorfismos mostraram uma tendência significativa para uma associação, 12 mostraram uma tendência significativa para falta de associação e os cinco restantes não foram associados à endometriose. Os autores sugerem um painel de SNPs (do inglês: *Single Nucleotide Polymorphisms*) que podem predispor à endometriose, ou seja, que os cinco polimorfismos associados à endometriose poderiam ser potencialmente incluídos em um teste de triagem para essa condição ginecológica (MÉAR *et al.*, 2020).

Diante do exposto, fica evidente que a endometriose é uma doença complexa com vários fatores patogênicos genéticos e não genéticos e, muitos pesquisadores procuraram identificar polimorfismos que predisõem a essa condição. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é apresentar uma revisão atualizada sobre o papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose.

Metodologia

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica feita no PubMed em 15/04/2020 com os descritores “*polymorphism*

and endometriosis”. O período da pesquisa foi restrito a artigos com data de publicação de um ano, pois, a finalidade é apresentar um panorama atual sobre a produção científica de polimorfismos genéticos em endometriose. Foram identificados nessa busca eletrônica 36 artigos.

Os critérios de inclusão adotados foram artigo original, publicados no idioma inglês e diretamente relacionados ao tema de investigação. Foram excluídos os artigos que não cumpriram os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Este estudo dispensa a aprovação pelo Comitê de Ética por ser uma pesquisa bibliográfica. Os resultados foram apresentados em Quadros e Figuras.

Resultados

Após aplicação dos critérios de inclusão foram selecionados 17 artigos para a amostra final. Os motivos para exclusão foram: artigos de revisão da literatura e/ou meta-análise (n=9), carta ao editor (n=3) e artigos não relacionados ao tema (n=7), totalizando 19 artigos excluídos.

Os dados obtidos nos artigos selecionados constam registrados nos **Quadros 1 e 2**. Os resultados mostraram uma ampla heterogeneidade quanto aos genes e polimorfismos associados à endometriose, evidenciando que até o momento não há marcadores genéticos específicos determinados.

A caracterização quanto ao país de origem, periódico de publicação e técnica empregada nos 17 artigos incluídos nessa atualização está apresentado nas **Figuras 1, 2 e 3**, respectivamente.

Quadro 1: Caracterização dos estudos de polimorfismos genéticos em endometriose com relação ao país de origem, casuística e periódico de publicação.

Autor	País	Amostra	Periódico de publicação
Matalliotaki <i>et al.</i> (2019)	Grécia	166 pacientes com endometriose 168 controles	<i>Molecular Medicine Reports</i>
Rashidi <i>et al.</i> (2019)	Irã	100 pacientes com endometriose 200 controles	<i>Molecular Biology Reports</i>
Cho <i>et al.</i> (2019)	Coréia	16 pacientes com endometriose 16 controles	<i>Clinical and Experimental Reproductive Medicine</i>
Bianco <i>et al.</i> (2019)	Brasil	238 pacientes com endometriose 201 controles	<i>Annals of Human Genetics</i>
Zhang <i>et al.</i> (2019)	China	74 pacientes com endometriose 23 controles	<i>Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology</i>
Cardoso <i>et al.</i> (2019)	Brasil	283 pacientes com endometriose 217 controles	<i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i>
Cipollini <i>et al.</i> (2019)	Itália	175 pacientes com endometriose 557 controles	<i>Fertility and Sterility</i>
Drakou <i>et al.</i> (2019)	Grécia	51 pacientes com endometriose 67 controles	<i>Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation</i>
Badie <i>et al.</i> (2020)	Irã	105 pacientes com endometriose 102 controles	<i>Gynecological Endocrinology</i>
Shen <i>et al.</i> (2019)	Taiwan	153 pacientes com endometriose 636 controles	<i>Biology of Reproduction</i>

Mousazadeh <i>et al.</i> (2019)	Irã	98 pacientes com endometriose 102 controles	<i>International Journal of Reproductive BioMedicine</i>
Akhavan Sales <i>et al.</i> (2020)	Irã	112 pacientes com endometriose 110 controles	<i>Gynecological Endocrinology</i>
Wang <i>et al.</i> (2020)	China	580 pacientes com endometriose 820 controles	<i>Journal of Cellular Biochemistry</i>
Kim <i>et al.</i> (2020)	Coréia	29 pacientes com endometriose 27 controles	<i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i>
Kim <i>et al.</i> (2020)	Coréia	61 pacientes com endometriose 99 controles	<i>Gynecological Endocrinology</i>
Viana <i>et al.</i> (2020)	Brasil	30 pacientes com endometriose 30 controles	<i>Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia</i>
Chou <i>et al.</i> (2020)	China	147 pacientes com endometriose 117 controles	<i>Scientific Reports</i>

FONTES: As autoras, 2020.

Quadro 2: Caracterização dos estudos publicados com relação aos genes investigados e seus respectivos polimorfismos, técnica utilizada e presença (+) ou ausência (-) de associação com endometriose.

Autor	Gene (Polimorfismos investigados)	Técnica	Associação com endometriose
Matalliotaki <i>et al.</i> (2019)	<i>FNI</i> (rs1250248) <i>GREB1</i> (rs11674184)	PCR em tempo real	+ rs1250248 - rs11674184
Rashidi <i>et al.</i> (2019)	<i>VEGF</i> (-2578 A/C e +936 C/T)	PCR-RFLP	- ambos os polimorfismos
Cho <i>et al.</i> (2019)	<i>VDBP</i> (rs4588 e rs7041)	PCR em tempo real	- ambos os polimorfismos
Bianco <i>et al.</i> (2019)	<i>STAT4</i> (rs7601754, rs11889341, rs7574865 e rs7582694)	PCR em tempo real	+
Zhang <i>et al.</i> (2019)	miRNA-146b (rs1536309)	PCR-RFLP	+
Cardoso <i>et al.</i> (2019)	<i>MMP3</i> (276 G/A)	PCR em tempo real	+ 276 A
Cipollini <i>et al.</i> (2019)	<i>NUP210</i> (rs354476)	PCR em tempo real	+
Drakou <i>et al.</i> (2019)	<i>TNF-α</i> (1031T/C)	PCR-RFLP	alelo C: proteção
Badie <i>et al.</i> (2020)	<i>IL1A</i> (rs17561, rs1304037, rs2856836)	PCR-RFLP	- rs17561 - rs1304037 + rs2856836, alelo T: aumenta o risco de endometriose
Shen <i>et al.</i> (2019)	<i>ERCC1</i> (rs11615 e rs3212986), <i>ERCC2</i> (rs3810366 e rs1799793), <i>ERCC5</i> (rs17655), <i>ERCC6</i> (rs2228528), <i>XPA</i> (rs1800975) e <i>XPC</i> (rs2228000, rs2228001 e sítio polimórfico PAT)	PCR-RFLP	rs11615 (<i>ERCC1</i>)– alelo T rs1799793 (<i>ERCC2</i>) – alelo A rs2228528 (<i>ERCC6</i>) – alelo A
Mousazadeh <i>et al.</i> (2019)	<i>PRG</i> (+331G/A)	PCR-RFLP	-
Akhavan Sales <i>et al.</i> (2020)	<i>FAS</i> (-670 A/G) e <i>FASL</i> (-844 C/T e -124 G/A)	PCR-RFLP	+ haplótipo ACG
Wang <i>et al.</i> (2020)	<i>PCATI</i> (rs710886)	PCR em tempo real	+
Kim <i>et al.</i> (2020)	<i>MUC1</i> (rs145224844, rs139620330, rs144273480, rs1611770, rs146141676, rs201798179, rs201815857, rs199840128, rs200788986, rs141460657, rs183700327, rs199768496, rs191544901, rs200639498, rs148332231, rs11465209) e <i>MUC4</i> (rs1104760, rs1106502, rs882605, rs2291651, rs2291652, rs2291653, rs2291654, rs375068067)	PCR e sequenciamento de DNA	- <i>MUC1</i> + <i>MUC4</i> (rs2291653, rs2291654, rs375068067)

Kim <i>et al.</i> (2020)	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> e <i>AhRR</i> (codon 185)	PCR multiplex e PCR em tempo real	+
Viana <i>et al.</i> (2020)	<i>GREB1</i> (rs13394619) Região intergênica na posição 7p15.2 (rs12700667)	PCR em tempo real	- rs13394619 + rs12700667
Chou <i>et al.</i> (2020)	<i>HLA-C/KIR</i>	PCR	+ ambos os polimorfismos

FNI: fibronectin 1; *GREB1*: growth regulation by estrogen in breast cancer 1; *VEGF*: vascular endothelial growth factor; *VDBP*: Vitamin D-binding protein; *STAT4*: Signal Transducer And Activator Of Transcription 4; *miR*: microRNA genes; *MMP3*: Matrix Metalloproteinase 3; *NUP210*: Nucleoporin 210; *TNF-α*: Tumor Necrosis Factor Alpha; *IL1A*: Interleukin 1 Alpha; *ERCC1*: Excision Repair Cross Complementing Group 1, *ERCC2*: Excision Repair Cross Complementing Group 2; *ERCC6*: Excision Repair Cross Complementing Group 6; *PRG*: Progesterone Receptor; *FAZ/FASL*: Faz/Fas Ligand; *PCAT1*: Prostate Cancer Associated Transcript 1; *MUC1*: Mucin 1; *MUC4*: Mucin 4; *GSTM1*: glutathione-S-transferase M1; *GSTT1*: glutathione-S-transferase T1; *AhRR*: aryl hydrocarbon receptor repressor; *HLA-C*: human leukocyte antigen C; *KIR*: killer immunoglobulin-like receptor; PCR: Polymerase chain reaction; RFLP: restriction fragment length polymorphism.

Fonte: As autoras, 2020.

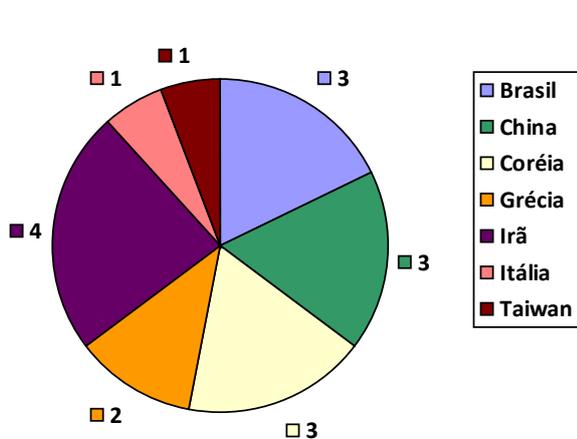


Figura 1: Distribuição dos artigos publicados por país de origem.

Fonte: As autoras, 2020.

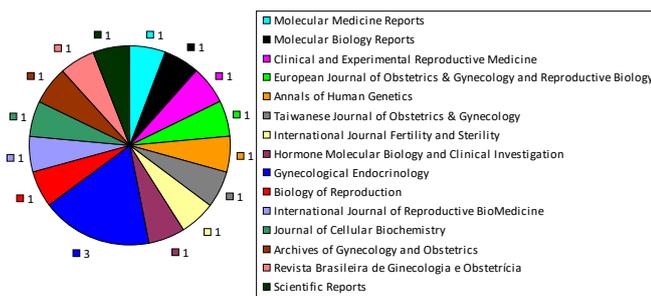


Figura 2: Distribuição dos artigos publicados por periódico de publicação.

Fonte: As autoras, 2020.

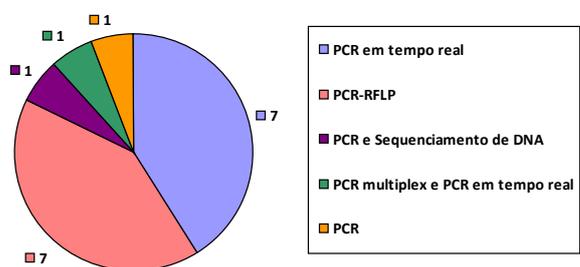


Figura 3: Distribuição dos artigos publicados quanto à técnica de biologia molecular utilizada para identificar os polimorfismos genéticos.

Fonte: As autoras, 2020.

Discussão

De acordo com o Quadro 1, cerca de 60% dos artigos foram publicados em 2019, no período de abril a dezembro. Em apenas quatro meses de 2020, a frequência de artigos publicados foi de aproximadamente 40%. Esse valor será muito maior até o final deste ano, mostrando a crescente investigação científica quanto ao papel dos polimorfismos genéticos na etiologia da endometriose.

Em 35,3% dos estudos o número de casos e controles investigados foi menor que 100 (CHO *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2019; DRAKOU *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2020). Em três desses estudos (CHO *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2020) a casuística foi relativamente pequena, ou seja, menor que 50 indivíduos em cada grupo, o que pode gerar associações falsas e resultados pouco confiáveis. A amostra é um fator importante a ser considerado em estudos com polimorfismos genéticos, no entanto, em endometriose, a realização do diagnóstico por videolaparoscopia dificulta significativamente a obtenção de um número maior de participantes. Há dificuldade na realização do diagnóstico de endometriose, que é considerado complicado devido a fatores como a não especificidade dos sintomas que podem ser atribuídos a diversas outras doenças que não a endometriose, além da ausência de biomarcadores sensíveis e específicos e da falta de conscientização por parte da população e dos profissionais a respeito dessa doença (ZONDERVAN; BECKER; MISSMER, 2020).

Houve uma ampla variação quanto aos genes e seus polimorfismos pesquisados (Quadro 2), com exceção do gene *GREB1* investigado em dois estudos independentes (MATALLIOTAKI *et al.*, 2019; VIANA *et al.*, 2020). Esses autores analisaram polimorfismos diferentes do gene *GREB1*, mas com resultados concordantes, ou seja, ausência de associação à endometriose.

A maioria dos trabalhos investigou de um a dois polimorfismos por gene (Quadro 2), com exceção de dois estudos (SHEN *et al.*, 2019; KIM *et al.*, 2020). Um deles, publicado em 2019, avaliou 10 polimorfismos em seis genes e o outro 16 e 8 polimorfismos nos genes *MUC1* e *MUC4*, respectivamente.

Os genes apresentados no Quadro 2 podem ser classificados, de acordo com Deiana *et al.* (2019) em: 1) genes envolvidos na esteroidogênese e hormônios sexuais como os genes *FNI* (MATALLIOTAKI *et al.*, 2019) e *GREB1* (MATALLIOTAKI *et al.*, 2019; VIANA *et al.*, 2020); 2) genes envolvidos na neoangiogênese, como o *VEGF* (RASHIDI *et al.*, 2019) e *MMP3* (CARDOSO *et al.*, 2019); 3) genes envolvidos na inflamação e resposta imune, *TNF α* (DRAKOU *et al.*, 2019) e 4) genes do metabolismo, como o *GSTMI* e *GSTTI* (KIM *et al.*, 2020).

Em relação ao gene *VEGF*, os polimorfismos -2578 A/C e +936 C/T não foram associados à endometriose em pesquisa conduzida por Rashidi *et al.* (2019), confirmando estudos prévios de revisão sistemática (PERGIALIOTIS *et al.*, 2020) e meta-análise (MÉAR *et al.*, 2020).

O polimorfismo do gene *TNF*, investigado por Drakou *et al.* (2019), estava entre os 12 genes que mostraram uma tendência significativa para falta de associação em pesquisa de Méar *et al.* (2020).

Apenas um estudo investigou os genes *GSTMI* e *GSTTI* com associação positiva para ambos (KIM *et al.*, 2020). Pesquisa prévia (MÉAR *et al.*, 2020) havia investigado os mesmos polimorfismos, com associação positiva apenas para o gene *GSTMI*.

A maioria dos estudos mostrou associação dos polimorfismos investigados com endometriose, sugerindo que esses estão implicados na etiologia dessa condição ginecológica. No entanto, vale ressaltar que resultados discrepantes de associação ou não à endometriose podem ter influência da etnicidade e do *background* genético da população investigada, visto que os estudos foram realizados em diferentes países (MÉAR *et al.*, 2020).

Como evidenciado nos resultados apresentados na Figura 1, a produção científica sobre endometriose é maior em países orientais (Irã, China, Coreia), quando comparada com a produção ocidental (Brasil, Grécia, Itália). Os dados da Figura 2 mostram heterogeneidade quanto aos periódicos onde os trabalhos foram publicados, com predomínio de revistas voltadas para a área médica. Houve pequeno destaque para a revista *Gynecological Endocrinology*, cujo fator de impacto em 2018/2019 é 1,406. Dos três estudos conduzidos por pesquisadores brasileiros, um deles foi publicado em revista nacional (VIANA *et al.*, 2020) e dois em revistas internacionais (BIANCO *et al.*, 2019; CARDOSO *et al.*, 2019), mostrando a qualidade da pesquisa brasileira.

Em relação às técnicas utilizadas (Figura 3), antes do advento da técnica de PCR em tempo real, a PCR-RFLP era empregada como padrão na identificação de polimorfismos genéticos. Essa técnica é extremamente simples para ser realizada e requer uma estrutura mínima de equipamentos, ou seja, apenas um termociclador, fonte e cuba de eletroforese (STRACHAN, 2011). No entanto, é laboriosa, pois envolve a digestão com enzimas de restrição, geralmente *overnight*, seguida por eletroforese para genotipagem baseada nos perfis de restrição e pode haver dificuldade na análise dos resultados obtidos devido à possibilidade de digestão parcial. Apesar do PCR (do inglês: *Polymerase Chain Reaction*) em tempo real empregar sondas de alto custo, é uma técnica rápida e sensível devido ao uso de um termociclador com detecção de fluorescência para amplificar sequências específicas de ácidos nucleicos e medir simultaneamente suas concentrações. Existem duas aplicações principais da técnica de PCR em tempo real na pesquisa: 1) quantificar a expressão gênica (e confirmar a expressão diferencial de genes detectados por análises de hibridação por *microarrays*) e 2) rastrear mutações e SNPs (STRACHAN, 2011), sendo essa última realizada nos trabalhos contidos nesta revisão.

Considerações Finais

Os resultados apresentados mostram que os polimorfismos genéticos podem estar implicados na etiologia da endometriose. A identificação desses polimorfismos permitirá seu uso como biomarcadores para o diagnóstico precoce da endometriose, que atualmente é realizado por um procedimento cirúrgico invasivo, que atrasa consideravelmente o diagnóstico e tratamento dessa condição ginecológica.

Referências

- AKHAVAN, S. Z. *et al.* Identification of a FAS/FASL haplotype associated with endometriosis in Iranian patients. **Gynecol Endocrinol**, v. 36, n. 3, p. 261-264, 2019.
- BADIE, A. *et al.* Interleukin 1 alpha (IL1A) polymorphisms and risk of endometriosis in Iranian population: a case-control study. **Gynecol Endocrinol**, v. 36, n. 2, p. 135-138, 2020.
- BIANCO, B. *et al.* Influence of STAT4 gene polymorphisms in the pathogenesis of endometriosis. **Ann Hum Genet.**, v. 83, n. 4, p. 249-255, 2019.
- CARDOSO, J. V. *et al.* Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 3, p. 100041, 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2590161319300766?token=BFFD489608FCDB6937DA25666264D3A5FAB56A10FEBFD84BFCB2D40CF27A4700B22CB5D62013D496809C03A4D34CC62F>. Acesso em: 15 ago. 2020.
- CIPOLLINI, M. *et al.* Functional polymorphism within NUP210 encoding for nucleoporin GP210 is associated with the risk of endometriosis. **Fertil Steril.**, v. 112, n. 2, p.

343-352, 2019.

CHO, M. C. *et al.* Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. **Clin Exp Reprod Med.**, v. 46, n. 3, p. 132-139, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736509/pdf/cerm-2019-00122.pdf>. Acesso em: 15 ag. 2020.

CHOU, Y. C. *et al.* Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and human leukocyte antigen-C (HLA-C) allorecognition patterns in women with endometriosis. **Sci Rep.**, v. 10, n. 1, p. 4897, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-61702-y.pdf>. Acesso em: 15 ag. 2020.

DEIANA, D. *et al.* Genetics of endometriosis: a comprehensive review. **Gynecol Endocrinol**, v. 35, n. 7, p. 553-558, 2019.

DRAKOU, A. *et al.* Association between tumor necrosis factor- α gene-1031T/C promoter polymorphism and endometriosis in a European population. **Horm Mol Biol Clin Investig.**, v. 40, n. 2, 2019.

KIESSEL, L.; SOUROUNI, M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. **Climacteric**, v. 22, n. 3, p. 296-302, 2019.

KIM, J. H. *et al.* Mucin gene polymorphisms are associated with endometriosis in Korean women. **Arch Gynecol Obstet.**, v. 301, n. 3, p. 801-807, 2020.

KIM, M. *et al.* Plasma levels of polychlorinated biphenyl, genetic polymorphisms, and the risk of advanced stage endometriosis. **Gynecol Endocrinol.**, v. 36, n. 7, p. 636-640, 2020.

MATALLIOTAKI, C. *et al.* Role of FN1 and GREB1 gene polymorphisms in endometriosis. **Mol Med Rep.**, v. 20, n. 1, p. 111-116, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580018/pdf/mmr-20-01-0111.pdf>. Acesso em: 15 ag. 2020.

MÉAR, L. *et al.* Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. **Hum Reprod Update**, v. 26, n. 1, p. 73-102, 2020.

MOUSAZADEH, S. *et al.* Differential expression of progesterone receptor isoforms related to PGR +331g/a polymorphism in endometriosis: A case-control study. **Int J Reprod Biomed (Yazd).**, v. 17, n. 3, p. 185-194, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6661139/pdf/ijrb-17-185.pdf>. Acesso em: 15 ag. 2020.

PERGIALIOTIS, V. *et al.* The impact of vascular endothelial growth factor single nucleotide polymorphisms in the development and severity of endometriosis: a systematic review of the literature. **J Gynecol Obstet Hum Reprod.**, p. 101732, 2020.

RASHIDI, B. H. *et al.* Association of vascular endothelial growth factor (VEGF) Gene polymorphisms and expression with the risk of endometriosis: a case-control study. **Mol Biol Rep.**, v. 46, n. 3, p. 3445-3450, 2019.

SHEN, T. C. *et al.* Genetic variants in the nucleotide excision repair genes are associated with the risk of developing endometriosis. **Biol Reprod.**, v. 101, n. 5, p. 928-937, 2019.

STRACHAN, T.; READ, A. **Human Molecular Genetics**. 4. ed. New York: Garland Science, 2011.

VIANA, P. C. S. *et al.* Association between Single Nucleotide Polymorphisms and Endometriosis in a Brazilian Population. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 42, n. 3, p. 146-151, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbgo/v42n3/1806-9339-rbgo-42-03-0146.pdf>. Acesso em: 15 ag. 2020.

WANG, L. *et al.* SNP rs710886 A>G in long noncoding RNA PCAT1 is associated with the risk of endometriosis by modulating expression of multiple stemness-related genes via microRNA-145 signaling pathway. **J Cell Biochem.**, v. 121, n. 2, p. 1703-1715, 2020.

ZHANG, Z. *et al.* miR-146b level and variants is associated with endometriosis related macrophages phenotype and plays a pivotal role in the endometriotic pain symptom. **Taiwan J Obstet Gynecol.**, v. 58, n. 3, p. 401-408, 2019. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1028455919300683?token=0AC30B2BEB78724F854C0902D77964A712513A79021CA962F8D095CDB0432B173CC517F878D73207A7D1E794A8C1DCD7>. Acesso em: 15 ag. 2020.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, A. S. Endometriosis. **N Engl J Med.**, v. 382, n. 13, p. 1244-1256, 2020.

Recebido em: 15/03/2021

Aceito em: 05/11/2021