

**ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS ASSOCIADAS À ENDOMETRIOSE PROFUNDA: UMA
REVISÃO DE LITERATURA**

**EPIGENETIC ALTERATIONS ASSOCIATED WITH DEEP ENDOMETRIOSIS: A
LITERATURE REVIEW**

 <https://doi.org/10.63330/aurumpub.036-034>

Gleiziane Souza da Silva Vieira

Bacharel em Enfermagem

UNIFAMAZ

E-mail: gleiziane86@gmail.com

Charliene Pinto de Melo

Pós-graduação em UTI

UNYLEYA

E-mail: charliene.melo@hotmail.com

Larissa Souza Soares

Graduanda em Enfermagem

Universidade da Amazônia - UNAMA

E-mail: lariauday16@gmail.com

Josiane Wanziler da Silva

Graduanda em Enfermagem

Universidade da Amazônia - UNAMA

E-mail: josianewanziler@gmail.com

Sidilene Rodrigues de Freitas

Graduanda em Enfermagem

Universidade da Amazônia - UNAMA

E-mail: sidylenne15@gmail.com

Luciane Margalho de Araújo

Bacharel em Farmácia

UNIESAMAZ

E-mail: luciane-margalho@outlook.com

Samia Maia Pinto

Graduada em Nutrição

ESMAC

E-mail: nutrisamiam Maia@gmail.com

Alisson de Souza Moraes

Especialista em Biomecânica

UNITÁ

E-mail: alissonsm02@gmail.com

Jackeline Ferreira Barata Sousa

Graduanda em Enfermagem
Universidade da Amazônia - UNAMA
E-mail: jackenf.19@gmail.com

Sheyla Elisa Castro Negrão

Bacharel em Fisioterapia
Universidade da Amazônia - UNAMA
E-mail: sheylacastro76@gmail.com

RESUMO

A endometriose profunda é uma forma infiltrativa da endometriose associada à dor pélvica crônica, infertilidade e importante impacto na qualidade de vida das pacientes. Evidências recentes indicam que mecanismos epigenéticos exercem papel relevante na fisiopatologia da doença. Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as principais alterações epigenéticas associadas à endometriose profunda. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa, realizada por meio de buscas nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, utilizando descritores relacionados à endometriose e epigenética. Foram incluídos artigos publicados entre 2007 e 2024 que abordassem metilação do DNA, modificações de histonas e microRNAs na doença. Os estudos analisados indicam que alterações epigenéticas contribuem para resistência à progesterona, aumento da esteroidogênese local, inflamação persistente e sobrevivência das células endometrióticas. Conclui-se que esses mecanismos desempenham papel central na progressão da endometriose profunda e apresentam potencial como biomarcadores diagnósticos e alvos terapêuticos.

Palavras-chave: Endometriose profunda; Epigenética; Metilação do DNA; MicroRNA.

ABSTRACT

Deep endometriosis is an infiltrative form of endometriosis associated with chronic pelvic pain, infertility, and reduced quality of life. Recent evidence indicates that epigenetic mechanisms play an important role in the pathophysiology of the disease. Therefore, this study aimed to analyze the main epigenetic alterations associated with deep endometriosis. This is a narrative literature review with a qualitative approach, conducted through searches in the PubMed, Scopus, SciELO, and Google Scholar databases using descriptors related to endometriosis and epigenetics. Articles published between 2007 and 2024 addressing DNA methylation, histone modifications, and microRNAs were included. The analyzed studies indicate that epigenetic alterations contribute to progesterone resistance, increased local steroidogenesis, persistent inflammation, and survival of endometriotic cells. It is concluded that these mechanisms play a central role

in the progression of deep endometriosis and may represent potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets.

Keywords: Deep endometriosis; Epigenetics; DNA methylation; MicroRNA.

1 INTRODUÇÃO

A Endometriose profunda é uma forma infiltrativa da endometriose caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico com invasão superior a 5 mm abaixo da superfície peritoneal, frequentemente associada a dor pélvica crônica e infertilidade. A fisiopatologia da doença é multifatorial e envolve interações complexas entre fatores hormonais, imunológicos, inflamatórios e moleculares (Zondervan *et al.*, 2018). Evidências crescentes demonstram que mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs, desempenham papel central na regulação gênica aberrante observada nas lesões endometrióticas (Guo, 2009). Alterações na metilação do gene do receptor de progesterona (PGR) têm sido associadas à resistência à progesterona, fenômeno frequentemente descrito na doença (Xue *et al.*, 2007).

Nesse contexto, torna-se evidente que os mecanismos epigenéticos não apenas participam da instalação da endometriose, mas também podem contribuir para a heterogeneidade clínica observada entre suas diferentes formas de apresentação. Embora avanços tenham sido alcançados na compreensão molecular da doença (Guo, 2009; Zondervan *et al.*, 2018), ainda existem lacunas importantes quanto às alterações epigenéticas especificamente relacionadas à forma profunda infiltrativa, considerada a variante de maior agressividade e impacto sintomatológico. A identificação de padrões específicos de metilação do DNA e de perfis de microRNAs associados à invasividade e resistência hormonal pode ampliar a compreensão da fisiopatologia da doença e abrir perspectivas para o desenvolvimento de biomarcadores diagnósticos e alvos terapêuticos mais precisos (Xue *et al.*, 2007; Ohlsson *et al.*, 2009). Assim, a análise crítica da literatura acerca das alterações epigenéticas na endometriose profunda mostra-se relevante para consolidar o conhecimento existente e identificar lacunas que orientem futuras investigações.

Diante disso, objetivou-se analisar, por meio de revisão da literatura científica, as principais alterações epigenéticas associadas à Endometriose profunda, destacando seu papel na fisiopatologia, progressão e resistência hormonal da doença.

2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), de abordagem qualitativa e caráter descritivo, realizada com o objetivo de analisar as principais alterações epigenéticas associadas à endometriose profunda e sua relação com a fisiopatologia da doença.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, por meio da utilização de descritores em inglês e português relacionados ao tema. Foram utilizados, de forma isolada e combinada, os seguintes termos: endometriosis, deep endometriosis, epigenetics, DNA methylation, histone modification e microRNA. Também foram empregados os operadores booleanos AND e OR para ampliar e refinar os resultados das buscas.

Como critérios de inclusão foram considerados artigos científicos publicados entre 2007 e 2024, disponíveis na íntegra, em língua inglesa ou portuguesa, que abordassem diretamente mecanismos epigenéticos relacionados à endometriose, especialmente à forma profunda infiltrativa. Foram incluídos estudos experimentais, revisões sistemáticas e revisões narrativas que discutissem alterações de metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs.

Foram excluídos estudos duplicados nas bases de dados, trabalhos com acesso restrito ao texto completo, publicações que não apresentavam relação direta com os mecanismos epigenéticos da endometriose ou que abordavam apenas aspectos clínicos sem discussão molecular da doença.

Após a etapa de busca, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para identificação da relevância temática. Em seguida, os artigos selecionados foram analisados na íntegra, permitindo a extração das principais informações relacionadas aos mecanismos epigenéticos envolvidos na endometriose profunda. Os dados obtidos foram organizados e discutidos em categorias temáticas, contemplando metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs, de forma a possibilitar uma análise integrada dos mecanismos epigenéticos descritos na literatura científica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 METILAÇÃO DO DNA NA ENDOMETRIOSE PROFUNDA

Quando a metilação do DNA acontece nas regiões promotoras dos genes, ela costuma estar ligada ao silenciamento da transcrição. Na endometriose, alterações nesse mecanismo epigenético têm sido encontradas em genes importantes para a regulação hormonal, os processos inflamatórios e a sobrevivência celular (Nasu *et al.*, 2011; Bedrick *et al.*, 2024). Essas mudanças podem causar uma desregulação na expressão gênica, ajudando na persistência e no avanço da doença. Além disso, um padrão de metilação alterado pode criar um ambiente celular favorável à inflamação contínua e à proliferação do tecido endometrial fora do útero.

Um dos achados mais consistentes na literatura diz respeito à hipermetilação do promotor do receptor de progesterona B (PGR-B), observada tanto no endométrio eutópico quanto nas lesões ectópicas de mulheres com endometriose. Xue *et al.* (2007) demonstraram que a metilação aberrante do gene PGR compromete a transcrição do receptor, contribuindo diretamente para o fenômeno da resistência à progesterona. Essa resistência favorece a sobrevivência do tecido ectópico, sendo particularmente relevante na endometriose profunda, onde a resposta ao tratamento hormonal tende a ser inadequada.

Outro gene frequentemente hipermetilado é o HOXA10, essencial para a receptividade uterina e implantação embrionária. A redução da expressão de HOXA10 por metilação do seu promotor compromete a janela de implantação e está associada à infertilidade observada em pacientes com endometriose (Bedrick *et al.*, 2024). De modo complementar, a hipometilação de genes como o fator esteroideogênico-1 (SF-1) e o gene da aromatase (CYP19A1) leva à superprodução local de estradiol pelas células endometrióticas, perpetuando o ambiente pró-estrogênico e inflamatório característico das lesões profundas (Guo, 2009).

3.2 MODIFICAÇÕES DE HISTONAS

As histonas são proteínas que compõem a cromatina e regulam a acessibilidade do DNA à maquinaria transcricional. Suas modificações determinam se uma região gênica está em estado ativo (eucromatina) ou silenciado (heterocromatina). Na endometriose, as modificações de histonas constituem o segundo pilar mais estudado das alterações epigenéticas, com impacto direto sobre genes relacionados à esteroideogênese, resposta imune e ciclo celular (Nasu *et al.*, 2014; Bedrick *et al.*, 2024).

O estudo de Bedrick *et al.* (2024), identificou que a acetilação e a metilação são as duas principais modificações de histonas associadas à endometriose. A hipermetilação dos promotores de genes supressores tumorais e a hipometilação de proto-oncogenes estão consistentemente associadas à maior agressividade das lesões, convergindo para perfis moleculares que favorecem a evasão apoptótica e a resistência ao tratamento hormonal.

3.3 MICRORNAS E REGULAÇÃO EPIGENÉTICA

Os microRNAs são pequenas moléculas de RNA não codificante que regulam a expressão gênica por meio da degradação de RNAs mensageiros-alvo ou inibição de sua tradução. Na endometriose, a desregulação de miRNAs específicos foi identificada como mecanismo epigenético crucial para a manutenção das lesões ectópicas, a resistência à progesterona e a modulação do microambiente inflamatório peritoneal (Ohlsson Teague *et al.*, 2009; Hon *et al.*, 2023).

O miR-21-5p, por sua vez, foi identificado como mediador da resistência à progesterona via supressão do receptor YAP1/PR. A ativação da via Hippo em lesões hipóxicas de endometriose resulta em

aumento do YAP1 nuclear, que por sua vez promove a degradação do RNAm do receptor de progesterona mediada pelo miR-21-5p. Esse mecanismo foi validado *in vivo*, e a inibição do YAP1 demonstrou restauração parcial da sensibilidade à progesterona em modelos experimentais (Hon et al., 2023).

A revisão de Hon *et al.* (2023) evidencia que miRNAs atuam em vias de inflamação (NF- κ B, COX-2), angiogênese e apoptose, criando um ambiente permissivo para a sobrevivência e invasão das células endometrióticas. Adicionalmente, miRNAs circulantes em fluidos periféricos (sangue e líquido peritoneal) têm sido investigados como potenciais biomarcadores não invasivos para diagnóstico precoce e monitoramento da endometriose profunda, com perspectivas promissoras para substituir ou complementar a laparoscopia diagnóstica.

3.4 INTEGRAÇÃO DOS MECANISMOS EPIGENÉTICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os mecanismos epigenéticos na endometriose profunda não atuam de forma isolada; ao contrário, formam uma rede regulatória integrada e interdependente. O ambiente hipóxico e inflamatório das lesões profundas induz alterações nas DNMTs e nos padrões de acetilação de histonas, que por sua vez modulam a expressão de miRNAs, os quais retroalimentam a regulação da metilação do DNA e da esteroidogênese local. Esse circuito epigenético auto-perpetuante explica, em parte, a natureza crônica e recidivante da endometriose profunda, bem como a inadequada resposta ao tratamento hormonal convencional (Rossi et al., 2023; Bedrick et al., 2024)

Do ponto de vista clínico, a identificação dessas alterações epigenéticas abre perspectivas importantes. Em relação ao diagnóstico, miRNAs circulantes e padrões de metilação em biópsias endometriais apresentam potencial como biomarcadores não invasivos, podendo reduzir o atraso diagnóstico médio de 7 a 10 anos ainda observado na endometriose. No campo terapêutico, inibidores de DNMTs (como a 5-azacitidina) mostraram eficácia em modelos experimentais, sugerindo que a reversibilidade das marcas epigenéticas pode ser explorada para o desenvolvimento de novos tratamentos (Bedrick *et al.*, 2024; Hon *et al.*, 2023).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão teve como objetivo analisar as principais alterações epigenéticas associadas à endometriose profunda e sua participação na fisiopatologia da doença. A análise da literatura científica evidenciou que mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por microRNAs, desempenham papel fundamental na regulação da expressão gênica nas lesões endometrióticas.

Os estudos analisados mostram que as mudanças epigenéticas tem uma ligação direta com aspectos importantes da doença, como a resistência à progesterona, o aumento da produção de esteroides na região,

a inflamação constante, a multiplicação celular acelerada e a evasão da apoptose. Esses fatores ajudam na progressão das lesões, especialmente na forma mais profunda e infiltrativa da endometriose. Essas descobertas podem ajudar a reduzir o tempo de diagnóstico e abrir caminho para estratégias de tratamento mais eficazes.

Apesar dos avanços, ainda há muitas lacunas no entendimento sobre o papel específico das alterações epigenéticas na endometriose profunda. Isso reforça a importância de realizar mais estudos, tanto experimentais quanto clínicos, para aprofundar o conhecimento desses mecanismos e melhorar sua aplicação na prática médica. Assim, a continuidade dessas pesquisas pode fazer uma grande diferença no aprimoramento do diagnóstico, tratamento e cuidado das mulheres que convivem com a endometriose.

REFERÊNCIAS

BEDRICK, B. S. et al. A systematic review of epigenetics of endometriosis. *F&S Reviews*, v. 5, n. 1, p. 100070, jan. 2024. DOI: 10.1016/j.xfnr.2024.01.003.

GUO, S.-W. Epigenetics of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, **Oxford**, v. 15, n. 10, p. 587–607, 2009. DOI: 10.1093/molehr/gap064.

OHLSSON TEAGUE, E. M. C. et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Molecular Endocrinology*, **Chevy Chase**, v. 23, n. 2, p. 265–275, 2009. DOI: 10.1210/me.2008-0387.

HON, J.-X. et al. MicroRNAs in Endometriosis: Insights into Inflammation and Progesterone Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 19, p. 15001, 9 out. 2023. DOI: 10.3390/ijms241915001.

HSIAO, K.-Y. et al. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 78, n. 2, e12680, 2017. DOI: 10.1111/aji.12680.

NASU, K. et al. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 37, n. 7, p. 683–695, 2011. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01598.x.

NASU, K. et al. Aberrant histone modification in endometriosis. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, v. 19, p. 1390–1397, jun. 2014. DOI: 10.2741/4285.

OHLSSON TEAGUE, E. M. C. et al. MicroRNA-regulated pathways associated with endometriosis. *Molecular Endocrinology*, **Chevy Chase**, v. 23, n. 2, p. 265–275, 2009. DOI: 10.1210/me.2008-0387.

PENNA, I. A. et al. Progesterone Resistance in Endometriosis Is Modulated by the Altered Expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 102, n. 1, p. 141–151, jan. 2017. DOI: 10.1210/jc.2016-2076.

ROSSI, M. et al. Epigenetics, endometriosis and sex steroid receptors: na update on the epigenetic regulatory mechanisms of estrogen and progesterone receptors in patients with endometriosis. *Vitamins and Hormones*, v. 122, p. 171–191, 2023. DOI: 10.1016/bs.vh.2023.01.007.

SHU, J. et al. Leveraging epigenetic aberrations in the pathogenesis of endometriosis: from DNA methylation to non-coding RNAs. *Frontiers in Genetics*, v. 14, 2023. DOI: 10.3389/fgene.2023.1151583.

XUE, Q. et al. Aberrant DNA methylation of the progesterone receptor gene in endometriosis. *Biology of Reproduction*, Madison, v. 77, n. 4, p. 681–687, 2007. DOI: 10.1095/biolreprod.107.060418.

ZONDERVAN, K. T. et al. Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, London, v. 4, n. 9, 2018. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5.