



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Adriani Oliveira Galão
Edison Capp
organizadores

Alunos

Adolfo Moraes de Souza
Afonso Henrique Cover Soares
André Luiz Vicente Ritta
André Tavares Porto Alegre
Augusto Colferai Marcon
Augusto Reginatto
Aurélio Alexander P. Ribeiro
Bernardo Dama
Bruno Vernochi Conceição
Carolina Sayuri Arashiro
Caroline Souza
Cláudia Griebler Félix
Diego Anastacio da Silva
Diego Pires de Moura
Eduardo Brittes Rott
Ezequiel Tavares dos Reis
Fernanda Detoni
Gabriela Patulé Vieira
Guilherme Carvalho Serena
Isabella Cardia Lorenzoni
Isadora C. de Melo Abrahão

Isadora Didio
Johannes T. Braatz Wildner
Júlia Razera Oro
Lara Angi Souza
Laura Kersting
Leonardo André S. Loebens
Lucas Teixeira
Luís Gustavo Sampaio
Maria Eduarda R. de Souza
Maria Fernanda J. de Oliveira
Maria Gabriela VergaArriero
Michel de Azeredo Azevedo
Nathália Zarichta
Pedro Manzke Glänzel
Piettra Gontijo Salvati Targa
Rogério Bender Júnior
Santiago Diefenthaler
Sophia Pedroso Kaminski
Vinícius da Silva Gregory
Willian Elias Dias de Oliveira
Zilma Rosa da Silva

Monitores

Felipe Jung Spielmann
Jeovana Ceresa
Jordy Guimarães Costa
Nicole Mastella
Roberta Moschetta

Professores

Adriani Oliveira Galão
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
João Sabino da Cunha Filho
José Geraldo Lopes Ramos
Suzana Arenhart Pessini
Ana Selma Picoloto
Maria Lúcia R. Oppermann
Roberta Moschetta
Sérgio H.A. Martins Costa

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2026/2

Porto Alegre 2023
UFRGS

U58p Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Promoção e proteção da saúde da mulher ATM 2026/2 / Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina; organizadores: Adriani Oliveira Galão e Edison Capp – Porto Alegre: UFRGS, 2023.

184p.

ISBN: 978-65-00-83521-2

E-Book: 978-65-00-83522-9

1. Saúde da mulher 2. Promoção da saúde 3. Ginecologia 4. Obstetrícia I. Galão, Adriani Oliveira, org. II. Capp, Edison, org. III. Título

NLM: WA309

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
(Bibliotecária Shirlei Galarça Salort – CRB10/1929)

Endereço:

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

FAMED – UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2400/4º andar

CEP 900035-003 – Porto Alegre – RS

Editoração, diagramação e capa: Edison Capp

Imagens da capa: www.pexels.com por Andrea Piacquadio, Ana Schvets, Christina Morillo, Dalila Dalprat, Edu Carvalho, Guilherme Almeida, Jonas Kakaroto, Jopwell, Kelvin Octa, Ketut Subiyanto, Luizmedeirosph, Mentatdgt, Picha Stock, Pixabay, Pragyan Bezbaruah, Radomir Jordanovic.

Adequação e procedência das citações e das ilustrações, considerações e conceitos contidos nos textos são de responsabilidade dos autores.



ESTE LIVRO ESTÁ LICENCIADO SOB UMA
LICENÇA CREATIVE COMMONS
CC BY-NC-SA 4.0

Esta licença permite que outros distribuam,
remixem, adaptem e criem a partir deste trabalho,
exceto para fins comerciais, desde que lhe
atribuam o devido crédito pela criação original.

Associação entre pesticidas e o desenvolvimento de endometriose: uma revisão sistemática

*Júlia Razera Oro
Sophia Pedroso Kaminski
Nicole Mastella
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

A endometriose é uma condição médica complexa, benigna e dependente de estrogênio, que afeta primariamente as mulheres de 20 aos 40 anos. Essa enfermidade ocorre pelo crescimento anormal de tecido semelhante ao endométrio, que normalmente reveste o interior do útero, com presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina, podendo conter tecido fibroso, hemático e cistos. O tecido endometrial fora do útero pode se fixar em órgãos adjacentes, como os ovários, trompas de Falópio e outros tecidos pélvicos. O desenvolvimento ectópico de células endometriais gera uma resposta inflamatória que desencadeia sinais e sintomas, mínimos a severamente debilitantes, como dor pélvica intensa, desconforto menstrual e infertilidade (BULLETTI *et al.*, 2010)¹.

Etiologias prováveis

As etiologias da endometriose são variadas e ainda objeto de investigação. Enquanto as causas exatas não estão completamente elucidadas, várias teorias são propostas. Uma delas é a teoria da menstruação retrógrada, na qual células endometriais migram através das trompas de Falópio para a cavidade pélvica durante a menstruação, estabelecendo-se fora do útero (VERCELLINI *et al.*, 2013)². Além disso, fatores genéticos parecem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento da doença (KONINCKX *et al.*, 2019)³, visto que mulheres com histórico familiar têm maior predisposição. Outros elementos como desequilíbrios hormonais, problemas no sistema imunológico e fatores ambientais também são investigados.

A pesquisa atual sobre a endometriose e suas etiologias ainda apresenta desafios e divergências entre profissionais da área. Enquanto muitos estudos buscam elucidar os mecanismos moleculares subjacentes à doença e investigar novos tratamentos. A falta de consenso é refletida nas diversas teorias propostas e na dificuldade de determinar uma única causa. A pesquisa contínua envolve estudos clínicos, abordagens genômicas, bem como investigações sobre a interação entre fatores hormonais e imunológicos. A complexidade dessa condição desafia a comunidade médica a buscar um entendimento mais completo e aprimorado, a fim de melhorar o diagnóstico precoce e o tratamento eficaz da endometriose (MISSMER; CRAMER, 2003)⁴.

Perfil da doença na população brasileira

No Brasil, a epidemiologia da endometriose revela-se como uma preocupação significativa na saúde das mulheres. Segundo dados recentes do Ministério da Saúde e de estudos populacionais, estima-se que cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva no país sejam afetadas por essa condição (SHAFRIR *et al.*, 2018)⁵. A endometriose tem sido mais frequentemente diagnosticada entre mulheres de 25 a 35 anos. Esses números são obtidos a partir de diversas fontes de dados, incluindo registros hospitalares, pesquisas clínicas e estudos epidemiológicos. Essa alta prevalência destaca a importância de uma abordagem abrangente para a compreensão e gestão da endometriose no contexto brasileiro.

Adicionalmente, acredita-se que a incidência da doença possa ser mais alta do que os dados atuais. Existe a menor sensibilidade da ressonância magnética (MRI) na identificação de lesões endometrióticas em estágios iniciais ou em casos menos graves da doença em comparação com a referência padrão de visualização por meio de intervenção cirúrgica (SMARR; KANNAN; BUCK LOUIS, 2016)⁶. A diferença na sensibilidade entre os métodos de detecção pode resultar na subestimação da verdadeira prevalência da doença, ressaltando a importância de uma abordagem cuidadosa na interpretação dos dados epidemiológicos e na avaliação da carga da doença na população.

As complicações associadas à endometriose representam um desafio substancial para a saúde pública no Brasil. Além das dores pélvicas crônicas que frequentemente acompanham

a condição, há também uma associação preocupante com a infertilidade. De acordo com estudos epidemiológicos, entre 30% e 40% das mulheres com endometriose podem enfrentar dificuldades na gravidez (TORRES *et al.*, 2021)⁷. Além disso, a endometriose também pode levar a outras complicações, como cistos ovarianos e aderências que afetam a função dos órgãos pélvicos e extrapélvicos. Essas complicações podem não apenas reduzir a qualidade de vida das mulheres afetadas, mas também aumentar as demandas no sistema de saúde.

Por fim, no aspecto financeiro, a endometriose apresenta um desafio considerável, com implicações econômicas especialmente para o Sistema Único de Saúde (SUS). Os custos diretos e indiretos associados ao diagnóstico, tratamento e gerenciamento da endometriose englobam consultas médicas, tratamento medicamentoso e cirúrgico, exames diagnósticos, hospitalizações e acompanhamento contínuo.

Relevância da área de pesquisa

A pesquisa sobre endometriose é complexa e enfrenta desafios inerentes, incluindo a ausência de um biomarcador definitivo para a condição (AHN; SINGH; TAYADE, 2017)⁸. Essa lacuna tem implicações significativas na realização de estudos em nível populacional. A falta de um biomarcador confiável dificulta a identificação precisa da prevalência da endometriose na população em geral. Esta consideração é de extrema importância, já que a endometriose pode ser assintomática para algumas mulheres, e nem todas as mulheres sintomáticas buscam tratamento clínico. Essa limitação metodológica destaca a necessidade de abordagens inovadoras para a pesquisa, a fim de compreender tanto os casos sintomáticos quanto os não diagnosticados.

A realização de pesquisas na área de endometriose, particularmente em relação aos pesticidas, é de relevância crítica. Há quatro preocupações principais que devem ser consideradas. Primeiramente, a escolha da estrutura de amostragem, seja ela baseada em clínicas/hospitais ou na população em geral, influencia a generalização dos resultados. Além disso, a metodologia diagnóstica adotada, seja por visualização cirúrgica com ou sem confirmação histológica, ou auto relatada pela paciente, pode afetar a precisão dos resultados. A seleção do meio biológico para quantificar compostos disruptores endócrinos (EDCs), como

gordura, sangue ou urina, também apresenta implicações na interpretação dos achados. Por fim, a temporalidade da exposição em relação ao diagnóstico é um fator crítico a ser considerado. As quatro preocupações citadas abordam desafios metodológicos que devem ser cuidadosamente ponderados ao investigar a relação entre endometriose e pesticidas.

Endometriose e seus fatores de risco

Os fatores de risco ligados à endometriose, alvo essencial de investigação, enfrentam complexidades na compreensão da fisiopatologia. A endometriose, classificada como doença benigna, inflamatória, estrogênio-sensível e multifatorial, tem sua evolução afetada por elementos variados e constantes na vida das mulheres. A gama de fatores de risco abordados inclui exposição prolongada a estrogênios devido a menarca precoce e menopausa tardia, ciclo menstrual, hipermenorreia, nuliparidade, exposição a poluentes como dioxinas, tabagismo, distúrbios imunológicos, anomalias mullerianas e histórico familiar (SHAFRIR *et al.*, 2018)⁵, (HEMMERT *et al.*, 2018)⁹, (SMARR; KANNAN; BUCK LOUIS, 2016)⁶. Adicionalmente, fatores protetores emergem, como paridade, lactação, exercícios regulares e dieta balanceada. Dentre os riscos, a exposição estrogênica, nuliparidade, menarca precoce e menopausa tardia aumentam o risco. A hipermenorreia é outro fator, devido ao sangue menstrual. A endometriose também tem componentes genéticos sugeridos como fatores de risco, como o locus cromossômico 10q26 e genes como EMX2 e PTEN, mas essa hipótese tem sido refutada em estudos mais recentes (TRELOAR *et al.*, 2007)¹⁰.

Os fatores de risco ligados à poluição ambiental, notadamente a exposição a poluentes, desempenham um papel que tem sido cada vez mais estudado em um contexto global contemporâneo. Dentro dessa perspectiva, é preciso avaliar o impacto das dioxinas e bifenilas policloradas (PCBs), que podem exercer influência sobre o sistema imunológico e afetar a evolução da endometriose (SMARR; KANNAN; BUCK LOUIS, 2016)⁶. As dioxinas, substâncias químicas tóxicas formadas frequentemente durante a queima de materiais clorados, como plásticos e produtos industriais, podem também estar presentes em alimentos e no ar, devido a seus resíduos industriais. Por sua vez, os PCBs, embora atualmente proibidos em muitos países, foram largamente

utilizados na indústria para fins como isolamento elétrico em equipamentos, lubrificantes e aditivos plásticos. Ambos compostos são classificados como poluentes orgânicos persistentes (POPs) (CETESB, 2019)¹¹, tendo a capacidade de persistir no ambiente por longos períodos e acumular-se nos tecidos de organismos vivos, incluindo seres humanos. Existem estudos que associam a exposição desses poluentes com uma influência desregulatória no sistema imunológico e hormonal, potencialmente contribuindo para o desenvolvimento de endometriose.

Estratégias para a prevenção primária da endometriose

A prevenção primária da endometriose tem sido objeto de investigação em estudos científicos, buscando compreender as estratégias que podem reduzir a ocorrência da doença. Entre as medidas já estabelecidas, destaca-se a promoção de hábitos de vida saudáveis, como a adoção de uma dieta rica em vegetais, frutas e fibras, e a prática regular de exercícios físicos (HEMMERT *et al.*, 2018)⁹. Essas intervenções podem contribuir para a manutenção do equilíbrio hormonal e a redução do acúmulo de tecido endometrial fora do útero. Além disso, a moderação no consumo de álcool e a não utilização do tabaco também têm sido apontadas como fatores de prevenção importantes, uma vez que essas substâncias podem afetar o sistema hormonal e a resposta imunológica, potencialmente influenciando o desenvolvimento da endometriose.

A conscientização sobre os riscos associados a exposições ambientais, como produtos químicos disruptores endócrinos, também tem ganhado destaque na prevenção primária da endometriose. A minimização da exposição a esses compostos, que podem imitar ou interferir nos hormônios, pode ser alcançada através da escolha de produtos de cuidados pessoais livres de substâncias químicas prejudiciais e da redução do consumo de alimentos e produtos embalados com contato direto com plásticos ou materiais contaminados. Em conjunto, essas abordagens voltadas para a prevenção primária têm o potencial de mitigar os fatores de risco e, assim, contribuir para a redução da incidência da endometriose, beneficiando a saúde das mulheres.

O Papel dos compostos disruptores endócrinos (EDCs)

Quando falamos sobre essas substâncias presentes no ambiente e que possuem influência no organismo humano, podemos citar os EDCs, desreguladores endócrinos, entre os quais a dioxinas e os PCBs se enquadram. EDCs caracterizam-se por serem produtos químicos exógenos que podem interferir na ação e no equilíbrio dos hormônios do sistema endócrino, além de mimetizar a ação dos hormônios naturais.

Além de sua associação com a endometriose, os compostos disruptores endócrinos têm sido extensivamente estudados quanto ao seu impacto em diversas outras doenças. Alguns estudos têm revelado que EDCs podem estar ligados a diversas condições de saúde, incluindo distúrbios endócrinos, como diabetes tipo 2 e disfunções tireoidianas (PATISAUL, 2021)¹² (EGALINI *et al.*, 2022)¹³, bem como desregulações metabólicas e obesidade (HEINDEL *et al.*, 2017)¹⁴ (BRAUN, 2016)¹⁵, câncer de mama ou próstata (PLAZA-DÍAZ *et al.*, 2019)¹⁶ (PALIOURA; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2015)¹⁷ (MODICA; BENEVENTO; COLAO, 2022)¹⁸ e distúrbios neurológicos (VUONG *et al.*, 2020)¹⁹. A exposição prolongada a EDCs tem sido associada à disrupção do sistema endócrino, podendo levar a consequências adversas para a saúde humana em vários estágios da vida, desde o desenvolvimento fetal até a idade adulta.

O papel dos poluentes orgânicos persistentes

Muitos dos artigos dessa discussão levam em consideração a definição dos POPs, poluentes orgânicos persistentes, que são compostos sintéticos com características únicas como semivolatilidade, persistência, bioacumulação e toxicidade

A persistência dos POPs é medida em sua meia-vida, indicando quanto tempo levam para se degradar química ou biologicamente. A Convenção de Estocolmo define persistência baseada em critérios como a meia-vida superior a dois meses em água e mais de seis meses em solo e sedimento.

A bioacumulação é outro aspecto dos POPs, definido pela maior concentração nos tecidos dos organismos do que no ambiente circundante. Isso ocorre através da alimentação e da inalação, com destaque para áreas onde POPs entram nas cadeias alimentares, como evidenciado entre os inuítes na Groenlândia.

Por fim, a toxicidade dos POPs é preocupante, contribuindo para doenças como câncer (LIM *et al.*, 2017)²⁰ (ENNOUR-IDRISSI; AYOTTE; DIORIO, 2019)²¹, malformações congênitas (REN *et al.*, 2011)²² (GOLDMAN, 1997)²³, distúrbios imunológicos (GASCON *et al.*, 2013)²⁴, reprodutivos e neurológicos (REN *et al.*, 2011)²², o que ressalta a importância de regulamentações globais em resposta a esses impactos à saúde pública e ao meio ambiente.

Objetivo

Esse estudo tem como objetivo auxiliar na busca por maiores esclarecimentos acerca da associação entre endometriose e poluentes ambientais, especificamente pesticidas. Com esse intuito, foi realizada uma revisão sistemática de artigos publicados até a presente data que abordassem a relação entre mulheres com o diagnóstico da doença e a exposição aos fatores de risco analisados. Amplamente, o presente estudo visa esclarecer a relação concreta entre meio ambiente e endometriose. Dessa maneira, pretende-se contribuir com a progressão do conhecimento científico nas áreas ginecológicas, endocrinológicas e suas correlações com fatores exógenos.

Metodologia

Essa seção lança luz à abordagem metódica empregada para a seleção, avaliação e análise dos estudos incluídos. A escolha criteriosa das bases de dados é uma etapa crucial, pois influencia diretamente a amplitude e a qualidade das informações reunidas. Sabendo disso, uma avaliação das bases disponíveis foi realizada com a ajuda de profissionais da área da biblioteconomia, optando-se pela utilização das bases PubMed e Embase, duas fontes de renome em suas respectivas áreas.

Os métodos de pesquisa foram delimitados de forma a obter o maior número de resultados condizentes com os parâmetros previamente estabelecidos. Primeiramente, ao PubMed, foi determinado o algoritmo a seguir, sendo que este leva em conta a pesquisa por termos com o mesmo radical das palavras chave indicadas; assim como a pesquisa desse conjunto de entradas determinadas não somente nas palavras chave indicadas no artigos, mas também em seus títulos e resumos.

(ENDOMETRIOSIS[mesh] OR ENDOMETRIOSIS*[tiab])
AND (PESTICIDES[mesh] OR PESTICIDE*[tiab])

Já na base de dados Embase, foi utilizado o algoritmo “ENDOMETRIOSIS AND PESTICIDES”, semelhante ao usado no PubMed. É importante ressaltar que não foi realizada nenhuma restrição por data, idioma ou veículo das publicações.

Esse primeiro passo, de busca nos bancos de dados, resultou em 49 artigos advindos do PubMed e 259 da Embase. Foram então determinados critérios de seleção para a seleção dos artigos que entrariam na análise, sendo esses:

1. Definição de grupo com endometriose e grupo controle;
2. Definição da exposição ao pesticida bem definida;
3. Estudo em humanos.

A análise dos 308 artigos foi realizada triplamente, buscando concordância entre os primeiros dois revisores e então última análise crítica por um terceiro revisor acerca dos artigos indicados. Os critérios de exclusão foram: 1. artigos de revisão ou relatos de caso, sem grupos de estudo; 2. endometriose não era desfecho do estudo; 3. estudo em animais; 4. sem relação clara com pesticidas; e 5. sem relação clara com endometriose. Além disso, 4 artigos foram eliminados por falta de acesso ao texto original e, na análise terciária, mais criteriosa, artigos foram retirados do estudo por serem duplicatas entre os bancos, ou por representarem análises de mesmas populações já citadas em estudos incluídos. Uma análise mais clara da inclusão e exclusão de artigos pode ser feita de acordo com a figura 1.

O processo de triagem dos estudos identificados nas bases de dados PubMed e Embase culminou em um conjunto final de 10 artigos elegíveis para a análise detalhada. Após a triagem inicial, o grupo de pesquisa realizou uma análise mais aprofundada dos artigos restantes, lendo integralmente cada um para avaliar sua aderência aos objetivos da revisão e sua qualidade metodológica. Durante essa etapa, foram considerados aspectos como a metodologia de pesquisa empregada, a validade interna e externa dos resultados apresentados e a clareza na apresentação dos dados. Os dados coletados são apresentados no quadro 1.

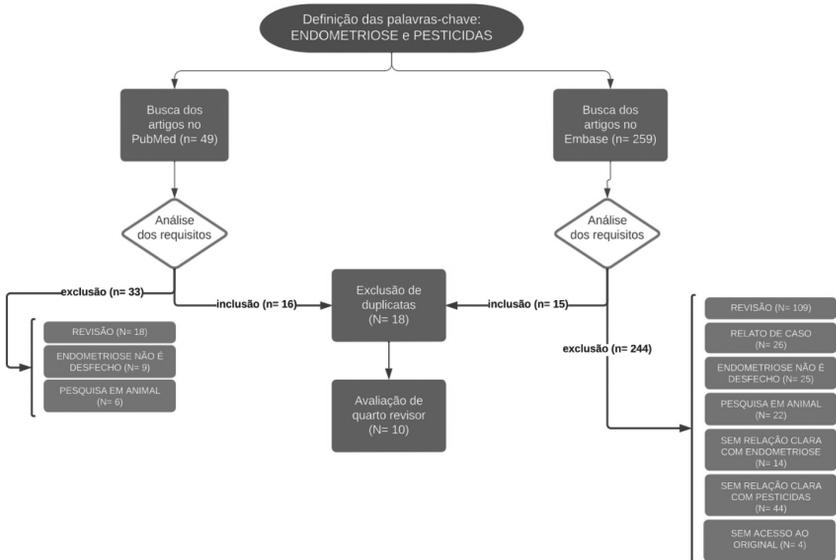


Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos.

Resultados

No estudo “Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women” (HIROMASA TSUKINO *et al.*, 2005)²⁶, não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre os níveis séricos de compostos organoclorados e a presença de endometriose. No entanto, o estudo revelou associações entre esses mesmos compostos e irregularidades no ciclo menstrual, como na duração do ciclo, com média de 28.5 dias para os casos de endometriose e 30.4 dias para os controles. Essas descobertas indicam a necessidade de um entendimento mais profundo das possíveis influências dos compostos organoclorados nas características do ciclo menstrual, e como essas modificações realçam a complexidade das interações entre compostos organoclorados e a saúde reprodutiva, mostrando que enquanto não houve uma relação estatisticamente significativa com endometriose em si, mudanças nas características do ciclo menstrual podem sugerir influências sutis desses compostos no sistema reprodutivo das mulheres estudadas.

Ainda com base no artigo “Organochlorine pesticides and endometriosis” (LEBEL *et al.*, 1998)²⁵, foi observada uma associação

Quadro 1 - Triagem dos estudos identificados nas bases de dados PubMed e Embase.

Título	Ano de publicação	Revista	Número de pacientes controle	Número de pacientes com endometriose	Resultado: sem associação	Resultado: associação positiva dos seguintes pesticidas
Organochlorine exposure and the risk of endometriosis ²⁵	1998	Fertil Steril	70	86	X	
Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women ²⁶	2005	Environmental Research	81	58	X	
Organochlorine pesticides and endometriosis ²⁷	2010	Reproductive Toxicology	51	29		β-HCH, heptachlor epoxide, trans-nonachlor, Σchlordane, and hexachlorobenzene (nenhum com significância)
Persistent Lipophilic Environmental Chemicals and Endometriosis: The ENDO study ²⁸	2012	Environmental Health Perspectives	396	204		γ-HCH (significativo)
Organochlorine Pesticides and risk of endometriosis: findings from a population based case control ²⁹	2013	Environmental Health Perspectives	538	248		β-hexachlorocyclohexane (HCH) and Mirex
Associations between internal exposure levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and deep infiltrating endometriosis with or without concurrent ovarian endometrioma ³⁰	2017	Environmental International	44	55		PeCDD, OCDF, PCB 105, 114, 118 and 123, PBDE 183, PBB 153, and several OCPs including trans-nonachlor, cis-heptachlor epoxide, dieldrin, β-hexachlorocyclohexane and hexachlorobenzene.
Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis ³¹	2019	Environmental International	414	202		diazinon (the parent compound of IMPY) and chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl (parent compounds of TCPY)
Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling ³²	2022	Environmental International	12	75		trans-nonachlor and PCB 114
Endometriosis and Organochlorinated Environmental Pollutants: A Case-Control Study on Italian Women of Reproductive Age ³³	2009	Environmental Health Perspectives	78	80		DL-PCB-118, NDL-PCB-138
Empirical and Parametric Likelihood Interval Estimation for Populations With Many Zero Values ³⁴	2010	Epidemiology	52	32		Aldrin and β-BHC

entre as concentrações séricas de β -HCH (β -hexaclorociclohexano) e endometriose, com uma relação mais robusta quando os casos foram restritos àqueles com endometriose ovariana. Esses resultados apontam para uma possível associação específica entre a exposição ao β -HCH e a endometriose ovariana, indicando um potencial papel deste pesticida na etiologia dessa forma específica da doença. É importante ressaltar que o β -HCH não é produzido intencionalmente, mas sim um componente do HCH de grau técnico, que foi utilizado como inseticida agrícola nos Estados Unidos até meados da década de 1970.

Além disso, de acordo com o estudo "Persistent Lipophilic Environmental Chemicals and Endometriosis: The ENDO study" (LOUIS *et al.*, 2012)²⁸, observou-se uma significância, com razão de probabilidade ajustada de 1,7, para a relação do β -HCH quando a análise foi restrita a casos de endometriose com visualização e histologia, bem como para estágios 2 e 4 da doença. Essa inversão na direção da associação sugere uma possível influência diferencial do β -HCH em subgrupos específicos da endometriose. Esses resultados indicam a complexidade da relação entre exposição a pesticidas e a endometriose, demonstrando que os efeitos podem variar com base em características específicas da doença, como a severidade ou o método de diagnóstico utilizado.

Conforme indicado no estudo "Organochlorine pesticides and endometriosis" (LEBEL *et al.*, 1998)²⁵, foi constatado um aumento no risco de endometriose associado aos níveis séricos de mirex e fungicidas aromáticos, com razão de probabilidade ajustada de 5,3; além de inseticidas ciclodienos, com razão de 2,7. Ainda que o uso do mirex tenha diminuído ao longo do tempo, a investigação sobre sua relação com a endometriose permanece pertinente, especialmente devido à exposição potencial em certos grupos populacionais. Isso engloba indivíduos que consomem peixes de lagos e corpos d'água contaminados pelo mirex nos Grandes Lagos, além de residentes em áreas árticas, com destaque para comunidades indígenas. Essas constatações enfatizam a necessidade de examinar os possíveis efeitos da exposição ao mirex, dadas as potenciais repercussões na saúde reprodutiva, especialmente em contextos com exposição mais acentuada.

De acordo com as descobertas do estudo "Persistent Lipophilic Environmental Chemicals and Endometriosis: The ENDO study" (LOUIS *et al.*, 2012)²⁸, as concentrações de poluentes

orgânicos persistentes (POPs) foram mais elevadas na gordura omental do que no soro para todos os POPs investigados. O estudo buscou analisar os níveis de POPs, que são compostos químicos persistentes e lipofílicos encontrados no ambiente, em tecidos adiposos e soro sanguíneo. Esses POPs podem incluir pesticidas, produtos químicos industriais e outros poluentes ambientais que se acumulam em tecidos gordurosos. No grupo de pacientes submetidas a procedimentos cirúrgicos, o β -hexaclorociclohexano (β -HCH) foi o único POP que apresentou uma associação positiva significativa com a endometriose, de razão de probabilidade 1,27. Esse achado sugere que a presença de β -HCH pode estar relacionada à ocorrência da doença.

No contexto do estudo "Persistent Lipophilic Environmental Chemicals and Endometriosis: The ENDO study" (LOUIS *et al.*, 2012)²⁸, os compostos mencionados, PBDE-183 (razão de probabilidade ajustada - AOR - 1,2) e PCB-151 (AOR - 1,31), são poluentes orgânicos persistentes (POPs) que foram analisados em relação à endometriose com base em suas concentrações em tecido adiposo. PBDE-183 refere-se ao éter difenílico polibromado-183, que é uma classe de substâncias conhecidas como retardadores de chama bromados. Essas substâncias são frequentemente usadas em produtos industriais e de consumo, como móveis e eletrônicos, para diminuir o risco de incêndios. PCB-151 refere-se a uma bifenila policlorada específica, que pertence a um grupo de compostos químicos utilizados anteriormente em diversas aplicações industriais, incluindo isolamento elétrico. Ambos os compostos são persistentes no ambiente e podem se acumular em tecidos gordurosos de seres vivos. A análise dos níveis desses compostos em tecido adiposo no estudo visa compreender suas potenciais associações com a endometriose.

No contexto do estudo "Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis" (LI *et al.*, 2020)³¹, o agente mencionado é o diazinon, composto químico que serve como precursor do metabólito IMPY (AOR 1,89). Além disso, são mencionados os compostos clorpirifós e clorpirifós-metil, que atuam como precursores do metabólito TCPY (AOR 1,65). Esses compostos pertencem à classe de inseticidas organofosforados e herbicidas da classe das fenoxiácidos. O diazinon é um pesticida frequentemente utilizado na agricultura para controle de insetos, enquanto o clorpirifós e o clorpirifós-metil também são inseticidas

amplamente empregados na proteção de culturas.No estudo em questão, sugere-se a possibilidade de associação entre esses compostos e a endometriose.

De acordo com os resultados do estudo “Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling” (MATTA *et al.*, 2022)³², a análise das citocinas pró-inflamatórias desempenha um papel significativo na compreensão da relação entre endometriose e poluentes orgânicos persistentes.Por meio de uma abordagem que integra a análise metabólica e de citocinas, o estudo investigou a possível associação entre poluentes e a endometriose.Entre os resultados observados, destaca-se a associação do pesticida trans-nonacloro (razão de probabilidade, odds ratio - OR - 3,38) com a endometriose.Além disso, foi identificada uma interação entre o trans-nonacloro e outros PCBs (bifenilas policloradas), o que intensificou os efeitos nos níveis mais elevados de concentração.A presença de citocinas pró-inflamatórias pode sugerir um mecanismo pelo qual a exposição a poluentes pode desencadear uma resposta inflamatória no contexto da endometriose.

Ainda sobre a inflamação associada à doença estudada.O estudo “Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling” (MATTA *et al.*, 2022)³² examinou a relação entre o ambiente inflamatório e a endometriose, revelando um perfil inflamatório aumentado nos casos dessa condição.Os resultados indicaram um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-8 e a proteína quimiotática de monócitos-1, nos indivíduos com endometriose.Além disso, chamou a atenção para um padrão metabólico específico caracterizado pela desregulação da homeostase dos ácidos biliares e da atividade da lipase.A presença desse ambiente inflamatório e as alterações metabólicas sugerem uma complexa interação entre fatores biológicos e químicos na etiologia da endometriose.

No âmbito do estudo “Endometriosis and Organochlorinated Environmental Pollutants: A Case–Control Study on Italian Women of Reproductive Age” (PORPORA *et al.*, 2009)³³, os compostos citados referem-se a bifenilas policloradas (PCBs), que são um grupo de poluentes orgânicos persistentes.Os PCBs são substâncias químicas sintéticas que foram amplamente usadas em várias aplicações industriais, como isolantes elétricos,

refrigerantes e lubrificantes, até sua proibição devido a preocupações ambientais e de saúde. Esses compostos persistem no ambiente e podem acumular-se em tecidos animais, incluindo os humanos. O estudo investigou as concentrações de diferentes PCBs em mulheres italianas em idade reprodutiva com e sem endometriose. Os resultados mostraram que as concentrações de todos os PCBs analisados foram mais elevadas nos casos de endometriose do que nos controles. Além disso, a soma de todos os 11 congêneres analisados foi significativamente maior nos casos de endometriose do que nos controles.

No estudo "Endometriosis and Organochlorinated Environmental Pollutants: A Case-Control Study on Italian Women of Reproductive Age" (PORPORA *et al.*, 2009)³³, os compostos citados se referem a diferentes tipos de poluentes orgânicos persistentes. Os PCBs (bifenilas policloradas) foram descritos no parágrafo anterior. Os C-TEQs (equivalentes tóxicos cumulativos) representam uma medida para quantificar a toxicidade de uma mistura de poluentes, como os PCBs. O HCB (hexaclorobenzeno) é um pesticida organoclorado que já foi usado na agricultura. O p,p'-DDE é um metabólito do DDT, um pesticida amplamente utilizado no passado e também proibido devido aos seus efeitos prejudiciais. O estudo examinou a possível correlação entre as concentrações séricas desses compostos e o tipo e localização da endometriose. Para isso, os casos de endometriose foram estratificados em peritoneal, profunda ou ovariana, e os níveis de PCBs totais, C-TEQs, HCB e p,p'-DDE foram comparados entre os grupos. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis médios dos compostos entre as mulheres com diferentes tipos de endometriose. Isso sugere que os compostos analisados podem não estar diretamente associados ao tipo específico da doença.

Riscos de viés

A presença de viés de seleção é um aspecto crucial a ser considerado em pesquisas que envolvem pacientes com endometriose, especialmente devido às diferentes formas de diagnóstico que podem resultar em uma subestimação dos casos reais da doença. A endometriose é conhecida por ser uma condição que frequentemente passa despercebida ou não é adequadamente diagnosticada devido à sua natureza assintomática

ou à semelhança de sintomas com outras doenças. A utilização de diferentes métodos de diagnóstico, como laparoscopia e exames de imagem (LI *et al.*, 2020)³ (LEBEL *et al.*, 1998)²⁵ (PORPORA *et al.*, 2009)³³, pode introduzir viés na seleção dos casos, levando a uma possível inclusão insuficiente de pacientes com endometriose não diagnosticada. Esse viés de seleção pode distorcer os resultados da pesquisa, subestimando a verdadeira prevalência e impacto da endometriose na população estudada. Portanto, ao avaliar os resultados dessas pesquisas, é fundamental reconhecer a possibilidade de que muitos casos de endometriose possam não ter sido diagnosticados, o que pode influenciar as conclusões e interpretações feitas a partir dos dados disponíveis.

Quando se considera o método de diagnóstico por ressonância magnética (MRI) (LI *et al.*, 2020)³, é importante destacar que o diagnóstico da endometriose pode apresentar sensibilidade e especificidade limitadas em relação à visualização direta, dependendo da presença de lesões clássicas ou atípicas, bem como da gravidade da doença. A capacidade de detecção de lesões por MRI pode variar, e as limitações desse método podem levar a resultados distorcidos ou incompletos. Em casos nos quais as lesões possuem características atípicas ou a doença está em estágios menos avançados, o diagnóstico por MRI pode ser menos confiável, resultando em um possível subdiagnóstico de casos reais de endometriose. Essa variabilidade na acurácia do diagnóstico pode introduzir um viés no estudo, afetando a validade interna e externa das conclusões obtidas. Portanto, ao interpretar os resultados de pesquisas que empregam o diagnóstico por MRI para endometriose, é crucial reconhecer as limitações e potenciais vieses associados a esse método diagnóstico e avaliar como essas considerações podem afetar a interpretação global dos resultados.

Sobre estudos usando a laparoscopia como método diagnóstico, como a maioria dos artigos desta revisão (LI *et al.*, 2020)³. Embora esses estudos sejam geralmente convenientes e econômicos, e possuam a vantagem de confirmar a ausência da doença entre os controles, eles podem ter produzido resultados enviesados se a indicação para tal avaliação estiver associada à carga de OCP (poluentes orgânicos persistentes). A seleção de mulheres para laparoscopia pode estar influenciada pela suspeita prévia de endometriose, a qual, por sua vez, pode estar relacionada com a carga de OCPs no corpo. Essa possível associação entre a exposição a poluentes e a indicação para

laparoscopia introduz um elemento de viés na seleção dos participantes, potencialmente distorcendo os resultados. Essa situação pode afetar a validade interna dos estudos, resultando em conclusões que não são generalizáveis para a população mais ampla. Portanto, ao interpretar os resultados de pesquisas que envolvem estudos restritos a pacientes submetidas à laparoscopia, é crucial considerar o possível viés introduzido pela seleção dos participantes e avaliar de que forma essa influência pode impactar a confiabilidade das conclusões obtidas.

Discussão

Assim como em outros estudos, o presente trabalho encontrou associações na revisão de literatura acerca da relação entre pesticidas e outros EDCs e a doença endometriose. As pesquisas atuais encontram-se em avanço para esclarecer a lacuna sobre o assunto, ainda assim, faz-se possível o estabelecimento associativo entre EDCs, como pesticidas, e endometriose com os resultados prévios dos artigos analisados.

Estudos clínicos do ano de 2006 (BRUNER-TRAN *et al.*, 2008)³⁵ já demonstraram a relação que inferiu-se pela metanálise presente. Este analisou a presença de metais e elementos, como cádmio e chumbo, em amostras de sangue e urina de mulheres com endometriose, encontrando uma associação positiva entre esses compostos e a doença. Além desse, estudos de 2012 (SMARR; KANNAN; BUCK LOUIS, 2016)⁶ analisaram a presença de várias substâncias químicas, incluindo organoclorados, PBDEs e PFAAs, em amostras de gordura e de soro de mulheres com endometriose, novamente encontrando associações positivas para alguns desses compostos, como os já citados organoclorados; no estudo citado, o β -hexaclorocicloexano (β -HCH), o qual é um subproduto de um pesticida usado na agricultura, foi associado ao desenvolvimento de endometriose.

Ademais, pode-se afirmar que o presente trabalho registrou resultados congruentes com o da literatura atual, reafirmando a importância da prevenção da endometriose e da diminuição da exposição de mulheres aos possíveis fatores de risco. Ainda, corroborando a bibliografia, é necessário afirmar sobre a necessidade de mais pesquisas (SMARR; KANNAN; BUCK LOUIS, 2016)⁶ na área para aprofundar as relações associativas entre pesticidas e endometriose e assim elucidar uma prática

clínica de manejo da doença adequados com os fatores ambientais associados à saúde das mulheres na sociedade atual.

Com o presente estudo existe a necessidade da continuidade na discussão sobre as implicações que mudanças do âmbito ambiental possuem diretamente no organismo humano (MATTA, K. *et al.*, 2020)³², afetando níveis séricos de hormônios e desregulando suas atuações metabólicas (HIROMASA TSUKINO *et al.*, 2005)²⁶. A endometriose caracteriza-se por uma doença de prevalência relevante e presente em mulheres de idade reprodutiva globalmente em ampla escala (MISSMER; CRAMER, 2003)⁴.; com esse conhecimento faz-se necessário instruir a população, ainda que os resultados sejam preliminares e exista a necessidade de novas pesquisas na área, sobre o risco e a associação que os pesticidas possuem e representam no desenvolvimento e agravamento da endometriose (UPSON, K. *et al.*)²⁹. É cabível enfatizar o papel dos ginecologistas e dos médicos da atenção primária na elucidação da doença e de suas relações ambientais, a fim de minimizar a exposição de mulheres a produtos, subprodutos e compostos que possuem alta concentração de EDCs, ainda que persistam limitações no conhecimento acerca do assunto (SMARR, M.M.; KANNAN, K.; BUCK LOUIS, G.M)⁶.

Posto isso, a associação de EDCs e as doenças hormônio dependentes gera implicações no âmbito público e privado acerca da saúde feminina. A instrução de mulheres em idade reprodutiva como citado e a ação efetiva legislativa sobre a regulamentação da quantidade e concentração desses compostos, devido a possível implicância na saúde humana (UPSON, K. *et al.*)²⁹, é um assunto que necessita ser abordado com o avanço das pesquisas na área.

Com o presente trabalho e a análise da literatura abordada, a elucidação do tema e de suas associações continua a ser definida. A relação entre o distúrbio inflamatória e dependente de estrógeno com substâncias como pesticidas apresentou-se como um objeto de estudo necessário para a compreensão dos riscos existentes na exposição de mulheres a esses fatores ambientais químicos e biológicos (UPSON, K. *et al.*)²⁹, entretanto pesquisas futuras possuem a necessidade de incluir quadros de amostragem clínica e populacional integrados que permitam a incorporação de novas modalidades de diagnóstico, além da coleta de diferentes meios biológicos, incluindo tecidos-alvo, para quantificar as exposições a esses compostos; desenho de estudos que ofereçam múltiplos grupos de comparação para avaliar etiologias compartilhadas com

outros distúrbios ginecológicos faz-se também necessário, assim como o uso de abordagens laboratoriais e estatísticas inovadoras para explorar todos os EDCs medidos e seus efeitos em doses baixas e análises causais para delinear empiricamente as relações entre estes e endometriose (MATTA, K. *et al.*, 2020)³².

Destarte, o presente estudo faz-se fundamental para a discussão da prevenção e controle da endometriose em mulheres atualmente (MISSMER; CRAMER, 2003)⁴. A relação de plausibilidade biológica existente entre a ingestão e o contato com pesticidas e o desenvolvimento da patogênese da endometriose é corroborada pelos estudos que analisam a prevalência de pacientes específicos com o diagnóstico e sua exposição aos ECDs (UPSON, K. *et al.*)²⁹. Com o esclarecimento da literatura atual e novos estudos sobre essa associação pode-se elucidar efetivamente os fatores de risco para o desenvolvimento de endometriose e como estes atuam sobre a fisiopatologia da doença, de maneira que a conduta médica possa ser aprimorada e os mecanismos para o manejo e, principalmente, diminuição da incidência de novos casos possam ser melhores controlados.

Conclusão

Os ECDs possuem a capacidade de interferir com a ação hormonal e podem atuar como agonistas ou antagonistas dos receptores de hormônios (PLAZA-DÍAZ *et al.*, 2019)¹⁶, como o estrogênio. Esses compostos podem causar alterações na síntese hormonal, por meio da disrupção de hormônios ou modulação de receptores, de modo que esses compostos podem agir como substâncias semelhantes ao estrogênio, ligarem-se aos seus receptores no organismo e ativar ou inibir a sua sinalização hormonal. Como o estrogênio é um hormônio essencial para o crescimento e desenvolvimento do tecido endometrial, a exposição a EDCs pode levar a níveis desequilibrados de estrogênio no corpo, o que pode influenciar o desenvolvimento e a progressão da endometriose. Além disso, a angiogênese que os compostos disruptores endócrinos podem causar ao mimetizar o estrogênio caracteriza-se como fator que corrobora a plausibilidade biológica entre o desenvolvimento e agravamento da doença e esses compostos. Desse modo, a formação de novos vasos sanguíneos é fundamental para o crescimento do tecido endometrial ectópico, envolvido na patogênese da endometriose. Estudos

atuais (UPSON, K. *et al.*)²⁹ sugerem que EDCs, como pesticidas específicos, podem promover a angiogênese, fornecendo aos tecidos ectópicos os vasos sanguíneos necessários para crescer e se manter. Ademais, sabe-se que a endometriose é uma doença inflamatória, desse modo, os compostos endógenos em debate podem aumentar a resposta inflamatória no corpo, o que pode agravar a inflamação associada à endometriose e contribuir para os sintomas dolorosos da doença. Ainda, há evidências crescentes de que a exposição a certos EDCs durante a gravidez pode afetar o desenvolvimento fetal e a diferenciação do sistema reprodutivo, o que pode levar a alterações que aumentam o risco de desenvolver posteriormente a esse período a endometriose.

Nesse ínterim, a plausibilidade biológica entre a relação dos EDCs e da endometriose se estabelece e se fortalece devido a pesquisas que demonstram os efeitos desses compostos químicos no sistema endócrino e nos mecanismos conhecidos da doença e sua gravidade (MATTA *et al.*, 2022)³².

Referências

1. BULLETTI, C. *et al.* Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, [s.l.], v.27, n.8, p.441–447, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941592/>. Acesso em: 7 ago.2023.
2. VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, [s.l.], v.10, n.5, p.261–275, 2013. Acesso em: 7 ago.2023.
3. KONINCKX, P.R. *et al.* Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility*, [s.l.], v.111, n.2, p.327–340, 2019. Acesso em: 7 ago.2023.
4. MISSMER, S.A.; CRAMER, D.W. The epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, [s.l.], v.30, n.1, p.1–19, 2003. Disponível em: [https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545\(02\)00050-5/fulltext](https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545(02)00050-5/fulltext). Acesso em: 7 ago.2023.
5. SHAFRIR, A.L. *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, [s.l.], v.51, p.1–15, 2018. Acesso em: 7 ago.2023.
6. SMARR, M.M.; KANNAN, K.; BUCK LOUIS, G.M. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and Sterility*, [s.l.],

- v.106, n.4, p.959–966, 2016.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27424048/>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 7.TORRES, J.I.da S.L. *et al.* Endometriose, dificuldades no diagnóstico precoce e a infertilidade feminina: Uma Revisão.Research, Society and Development, [s.l.], v.10, n.6, p.e6010615661–e6010615661, 2021.Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15661/13859>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 8.AHN, S.H.; SINGH, V.; TAYADE, C.Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities.Fertility and Sterility, [s.l.], v.107, n.3, p.523–532, 2017.Acesso em: 7 ago.2023.
- 9.HEMMERT, R. *et al.* Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis.Paediatric and Perinatal Epidemiology, [s.l.], v.33, n.1, p.19–25, 2018.Acesso em: 7 ago.2023.
- 10.TRELOAR, S.A. *et al.* Variants in EMX2 and PTEN do not contribute to risk of endometriosis.MHR: Basic science of reproductive medicine, [s.l.], v.13, n.8, p.587–594, 2007.Acesso em: 7 ago.2023.
- 11.CETESB.Poluentes Orgânicos Persistentes (POPs) | Centro Regional.[S.l.], 2019.Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/centroregional/a-convencao/poluentes-organicos-persistentes-pops/>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 12.PATISAUL, H.B.Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and the neuroendocrine system: Beyond estrogen, androgen, and thyroid.Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.), [s.l.], v.92, p.101–150, 2021.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452685/>. Acesso em: 7 ago.2023.
- 13.EGALINI, F. *et al.* Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands.Endocrine, [s.l.], 2022.Acesso em: 7 ago.2023.
- 14.HEINDEL, J.J. *et al.* Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders.Reproductive Toxicology, [s.l.], v.68, p.3–33, 2017.Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S089062381630363X>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 15.BRAUN, J.M.Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment.Nature Reviews Endocrinology, [s.l.], v.13, n.3, p.161–173, 2016.Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2016.186>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 16.PLAZA-DÍAZ, J. *et al.* Association of breast and gut microbiota dysbiosis and the risk of breast cancer: a case-control clinical study.BMC cancer, [s.l.], v.19, n.1, p.495, 2019.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126257/>.Acesso em: 7 ago.2023.

- 17.PALIOURA, E.; DIAMANTI-KANDARAKIS, E.Polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine disrupting chemicals (EDCs). *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, Germany, v.16, n.4, p.365–371, 2015.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825073>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 18.MODICA, R.; BENEVENTO, E.; COLAO, A.Endocrine-disrupting chemicals (EDCs) and cancer: new perspectives on an old relationship. *Journal of Endocrinological Investigation*, [s.l.], 2022.Disponível em: Acesso em: 7 ago.2023.
- 19.VUONG, A.M. *et al.* Chemical mixtures and neurobehavior: a review of epidemiologic findings and future directions.*Reviews on Environmental Health*, [s.l.], v.35, n.3, p.245–256, 2020.Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598325/>.Acesso em: 7 ago.2023.
- 20.LIM, J. *et al.* Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study.*International Journal of Hygiene and Environmental Health*, [s.l.], v.220, n.5, p.849–856, 2017.Acesso em: 7 ago.2023.
- 21.ENNOUR-IDRISSI, K.; AYOTTE, P.; DIORIO, C.Persistent Organic Pollutants and Breast Cancer: A Systematic Review and Critical Appraisal of the Literature.*Cancers*, [s.l.], v.11, n.8, p.1063, 2019. Acesso em: 7 ago.2023.
- 22.REN, A. *et al.* Association of selected persistent organic pollutants in the placenta with the risk of neural tube defects.*Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s.l.], v.108, n.31, p.12770–12775, 2011.Acesso em: 7 ago.2023.
- 23.GOLDMAN, L.New approaches for assessing the etiology and risks of developmental abnormalities from chemical exposure. *Reproductive Toxicology*, [s.l.], v.11, n.2-3, p.443–451, 1997.Acesso em: 7 ago.2023.
- 24.GASCON, M. *et al.* Effects of persistent organic pollutants on the developing respiratory and immune systems: A systematic review. *Environment International*, [s.l.], v.52, p.51–65, 2013.Acesso em: 7 ago.2023.
- 25.LEBEL, G. *et al.* Organochlorine exposure and the risk of endometriosis.*Fertil Steril*, [s.l.], v.69, n.2, p.221–228, 1998.Acesso em: 7 ago.2023.
- 26.HIROMASA TSUKINO *et al.* Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women.*Environmental Research*, [s.l.], v.99, n.1, p.118–

125, 2005.Acesso em: 7 ago.2023.

27.COONEY, M.A. *et al.* Organochlorine pesticides and endometriosis.Reproductive Toxicology, [s.l.], v.30, n.3, p.365–369, 2010.Acesso em: 7 ago.2023.

28.LOUIS, G.M.B. *et al.* Persistent Lipophilic Environmental Chemicals and Endometriosis: The ENDO Study.Environmental Health Perspectives, [s.l.], v.120, n.6, p.811–816, 2012.Acesso em: 7 ago.2023.

29.UPSON, K. *et al.* Organochlorine Pesticides and Risk of Endometriosis: Findings from a Population-Based Case–Control Study.Environmental Health Perspectives, [s.l.], v.121, n.11-12, p.1319–1324, 2013a.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3855515/>.Acesso em: 7 ago.2023.

30.PLOTEAU, S. *et al.* Associations between internal exposure levels of persistent organic pollutants in adipose tissue and deep infiltrating endometriosis with or without concurrent ovarian endometrioma. Environment International, [s.l.], v.108, p.195–203, 2017.Disponível em: Acesso em: 22 nov.2022.

31.LI, A.J. *et al.* Association of urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid insecticides, and phenoxy herbicides with endometriosis.Environment International, [s.l.], v.136, p.105456, 2020.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023990/>.Acesso em: 7 ago.2023.

32.MATTA, K. *et al.* Associations between persistent organic pollutants and endometriosis: A multiblock approach integrating metabolic and cytokine profiling.Environment International, [s.l.], v.158, p.106926, 2022.Acesso em: 7 ago.2023.

33.PORPORA, M.G. *et al.* Endometriosis and Organochlorinated Environmental Pollutants: A Case–Control Study on Italian Women of Reproductive Age.Environmental Health Perspectives, [s.l.], v.117, n.7, p.1070–1075, 2009.Acesso em: 7 ago.2023.

34.KANG, L. *et al.* Empirical and Parametric Likelihood Interval Estimation for Populations With Many Zero Values.Epidemiology, [s.l.], v.21, n.4, p.S58–S63, 2010.Acesso em: 7 ago.2023.

35.BRUNER-TRAN, K.L. *et al.* Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis.Fertility and Sterility, [s.l.], v.89, n.5, p.1287–1298, 2008.Acesso em: 7 ago.2023.