



A CORRELAÇÃO ENTRE A ENDOMETRIOSE E O MICROBIOMA DO TRATO REPRODUTOR FEMININO E INTESTINAL

Nabila Bassam Elias¹
Fernanda Nascimento e Silva²
Isabella Braggion Parra³
Gabriel Monteiro Pinheiro⁴

Resumo

Introdução: A endometriose configura-se como uma doença ginecológica benigna de caráter inflamatório crônico, multifatorial, e fortemente associada à desregulação imunológica e hormonal. Evidências emergentes apontam para uma estreita inter-relação entre a disbiose das microbiotas intestinal e do trato reprodutivo feminino e os mecanismos fisiopatológicos da doença. Essa perturbação do equilíbrio microbiano local e sistêmico tem sido investigada não apenas como consequência do microambiente inflamatório, mas também como fator etiopatogênico potencial, com impacto sobre a permeabilidade mucosa, modulação do eixo estrogênio-inflamação e ativação de vias imunológicas. **Objetivos:** Analisar criticamente de que maneira a inflamação crônica e as alterações na composição das comunidades microbianas intestinais e genitais influenciam a progressão da endometriose. Avaliar a associação entre disbiose, desregulação hormonal (com ênfase no estroboloma) e ativação imune, bem como explorar o potencial terapêutico de estratégias baseadas na modulação do microbioma. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura conduzida por meio de busca sistematizada na base de dados PubMed, utilizando descritores controlados pelo DeCS/MeSH. Foram incluídos artigos publicados entre 2021 e 2024 que abordam a correlação entre endo-

metriose e alterações na microbiota intestinal e/ou do trato genital inferior feminino. Foram priorizados estudos originais que apresentassem relevância clínica. **Resultados e discussão:** Mulheres com endometriose frequentemente apresentam disbiose intestinal, caracterizada pelo aumento de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia* e *Shigella*, associado à redução de cepas comensais. Esse desequilíbrio compromete a barreira epitelial intestinal, permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) através do epitélio. Uma vez na lâmina própria, essas moléculas podem alcançar a circulação portal e sistêmica, onde ativam vias inflamatórias mediadas por receptores Toll-like (TLRs). Esse processo resulta na produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β que inibem a apoptose de implantes. O estroboloma ao reativar estrogênios para a circulação favorece a proliferação de implantes. No trato vaginal ocorre a redução de *Lactobacillus* spp. e o aumento de *Gardnerella*, *Streptococcus* e *Prevotella* que ascendem pelo trato reprodutor feminino e alcançam o peritônio visceral, intensificando a aderência dos implantes endometrióticos localizados total ou parcialmente nesse revestimento, incluindo alças intestinais, útero e bexiga. Probióticos como *Lactobacillus gasseri* demonstraram efeitos benéficos. Estilos de vida inflamatórios agravam o quadro disbiótico, reforçando a in-

¹Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. nabilanana2004@gmail.com

²Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. fernandadoc1@gmail.com

³Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. isabellabraggionn5@gmail.com

⁴Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP. contato@drgmonteiro.com.br



teração entre fatores ambientais e microbioma. **Conclusão:** A endometriose é uma doença imuno endócrino-inflamatória, associada à disbiose em um ciclo de retroalimentação que intensifica a inflamação. Esse processo é mais evidente na endometriose infiltrativa profunda, devido à perda da integridade da barreira epitelial e à passagem de endotoxinas. Além disso, a doença apresenta alta taxa de recorrência após tratamento cirúrgico ou hormonal, reforçando a necessidade de novas estratégias terapêuticas voltadas ao controle da inflamação.

Palavras-chave: Endometriose; Disbiose; Microbiota; Microbioma.

Introdução

A endometriose configura-se como uma afecção ginecológica crônica, inflamatória e dependente de estrogênio, definida pela presença ectópica de tecido morfológicamente semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Embora os ovários, as trompas de Falópio e o peritônio sejam os sítios mais comumente afetados, manifestações extra pélvicas, como em bexiga, trato gastrointestinal, diafragma e, em casos raros, pulmões, fígado e sistema nervoso central, também podem ocorrer. A particularidade do tecido endometriótico reside na sua capacidade de responder aos estímulos hormonais cíclicos do estrogênio e da progesterona, mimetizando o comportamento do endométrio eutópico.¹

Clinicamente, a endometriose pode ser assintomática, causar dor crônica ou levar à infertilidade. Dentre os diversos sintomas, os mais comuns são: dismenorreia, dispareunia profunda e sintomas intestinais e urinários, como dor ou sangramento ao evacuar ou urinar durante o período menstrual. Devido à

inespecificidade desses sintomas o diagnóstico costuma ser demorado. Estima-se que cerca de 5 a 15% das mulheres na fase de menacme e 3 a 5% das mulheres em pós-menopausa sejam afetadas, com maior prevalência em mulheres com dor pélvica crônica ou infertilidade. Vale ressaltar que o diagnóstico da endometriose é, em geral, estabelecido a partir da avaliação clínica detalhada, associada a exames de imagem, como ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal e ressonância magnética pélvica. Entretanto, o padrão-ouro para confirmação definitiva permanece sendo a videolaparoscopia com biópsia.^{1,2,3}

O tratamento da endometriose envolve abordagens clínicas, cirúrgicas e complementares, escolhidas conforme a gravidade dos sintomas e o desejo reprodutivo. As terapias hormonais, como anticoncepcionais combinados, progestagênios, análogos e antagonistas do GnRH, visam suprimir o estímulo estrogênico e reduzir a dor, enquanto o tratamento cirúrgico, geralmente por videolaparoscopia, é indicado para casos refratários, lesões extensas ou infertilidade. Além disso, terapias complementares, como fisioterapia pélvica, dieta anti-inflamatória e modulação da microbiota com probióticos, têm ganhado destaque.^{1,2,3}

Essa condição é classificada em três tipos: superficial peritoneal, ovariana (endometriomas) e infiltrativa profunda. A endometriose superficial peritoneal é a mais comum e caracteriza-se por lesões na superfície dos órgãos pélvicos e abdominais, sem invadir estruturas adjacentes. A endometriose infiltrativa profunda envolve lesões maiores que 5mm que penetram o peritônio visceral e podem atingir órgãos pélvicos, causando dor pélvica crônica e



disfunções urinárias e intestinais. O endometrioma ovariano consiste em cistos ovarianos, frequentemente associados à infertilidade e ao risco aumentado de câncer ovariano.^{4,5}

A origem da endometriose é explicada por diversas teorias. A primeira teoria sobre a origem da endometriose é a da menstruação retrógrada, proposta por Sampson em 1927. Segundo essa hipótese, durante o ciclo menstrual, células endometriais refluxam pelas trompas de Falópio em direção à cavidade peritoneal, onde podem se implantar, sobreviver e proliferar. No entanto, como esse fenômeno ocorre em até 90% das mulheres sem que todas desenvolvam a doença, outras teorias têm sido propostas para explicar sua fisiopatologia.^{6,7}

Entre as teorias complementares à menstruação retrógrada, destacam-se a metaplasia celômica, a disseminação linfática e hematogênica, e a implantação embriológica. A teoria da metaplasia celômica por Meyer propõe que células do mesotélio peritoneal poderiam se diferenciar em tecido endometrial funcional sob estímulos hormonais ou inflamatórios, explicando lesões em locais atípicos e em mulheres que não menstruam. Já a hipótese da disseminação linfática e hematogênica descrita por Halban sugere que células endometriais possam alcançar órgãos extra-pélvicos, como os pulmões, por meio da circulação sanguínea ou linfática, justificando a presença de focos em locais distantes. Por fim, a teoria da implantação embriológica considera que células do sistema mulleriano, durante o desenvolvimento fetal, podem migrar para regiões ectópicas e, sob certas condições, originar lesões endometrióticas na vida adulta. Essas teorias ampliam a compreensão da

diversidade de manifestações anatômicas da endometriose.^{6,7}

Nos últimos anos, a teoria genética tem ganhado destaque, com estudos demonstrando maior prevalência de endometriose entre mulheres com parentes de primeiro grau afetados, sugerindo uma predisposição hereditária. Alterações em genes relacionados a processos inflamatórios, à resposta imunológica e ao metabolismo hormonal têm sido implicadas no desenvolvimento da doença. Paralelamente, a teoria da imunossupressão também tem se consolidado, propondo que células do sistema imunológico, especialmente as natural killers (NK), apresentam função deficiente na eliminação de células endometriais ectópicas, permitindo sua sobrevivência, proliferação e contribuindo para a progressão dos sintomas.^{7,8,9}

A teoria mais recente sobre a fisiopatologia da endometriose, proposta por Burney e Giudice (2012), sugere que a doença não é apenas estrogênio-dependente, mas também fortemente influenciada por um ambiente inflamatório crônico. De acordo com essa abordagem, as células endometriais ectópicas são reconhecidas pelo organismo como elementos “invasores”, o que leva à ativação da resposta imune inata, com recrutamento de macrófagos e células natural killer (NK). Esses componentes imunes liberam citocinas pró-inflamatórias que promovem a sensibilização das fibras nervosas locais, contribuindo para a perpetuação da dor crônica associada à endometriose, além de permitirem a aderência desses fragmentos ectópicos. A inflamação desempenha um papel central ao favorecer a adesão, sobrevivência e proliferação das células endometriais ectópicas, além de modificar a resposta



imunológica local. Fatores externos como estresse, dieta inadequada e exposição a substâncias químicas ambientais podem exacerbar esse estado inflamatório, o que abre caminho para a modulação da inflamação ser considerada uma estratégia terapêutica promissora no manejo da endometriose.^{7,8,9}

Do ponto de vista hormonal, a doença cursa com desequilíbrio marcado por hiperatividade estrogênica e resistência à progesterona, especialmente pela redução dos receptores PRB. Essa resistência reduz a eficácia de tratamentos com progesterona.⁹

Considerando o papel central dos fatores hormonais e inflamatórios na fisiopatologia da endometriose, destaca-se a crescente influência da microbiota intestinal em sua progressão. Composta por trilhões de microrganismos incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, a microbiota participa da regulação metabólica, imunológica, da integridade da barreira intestinal e da biotransformação hormonal. Em condições saudáveis, há equilíbrio entre microrganismos benéficos e comensais; contudo, fatores como dieta rica em gorduras e açúcares, álcool, antibióticos, estresse, sedentarismo e predisposição genética podem romper essa homeostase, levando à disbiose intestinal. Esse desequilíbrio resulta na redução de espécies protetoras, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e no aumento de microrganismos patogênicos ou pró-inflamatórios.¹⁰

A microbiota genital feminina, por sua vez, composta principalmente por *Lactobacillus*, protege a saúde vaginal ao acidificar o ambiente e inibir patógenos. No entanto, desequilíbrios, como o aumento de *Gardnerella*, podem causar infecções e agravar a inflamação, exacerbando os

sintomas da endometriose. A disbiose, que altera a composição microbiota, favorece a proliferação de microrganismos patogênicos, aumentando a suscetibilidade a infecções e intensificando a inflamação crônica associada à doença. Além disso, a microbiota influencia a produção de estrogênio, afetando tanto a saúde vaginal quanto o desenvolvimento da endometriose.^{9,10,11}

A relação entre microbiota, inflamação e hormônios é crucial na endometriose. Certas bactérias do microbioma genital convertem andrógenos em estrogênios. Portanto, a disbiose impacta a produção hormonal, criando um ciclo vicioso que afeta a saúde reprodutiva. A produção desregulada de estrogênio intensifica a inflamação e agrava a endometriose. Além disso, a inflamação crônica libera citocinas que alteram a resposta hormonal, exacerbando os sintomas da doença.¹¹

A disbiose pode ser desencadeada por diversos fatores ambientais e clínicos que comprometem a integridade da microbiota intestinal e vaginal. Dietas ricas em açúcares, alimentos ultraprocessados, álcool e com baixa ingestão de fibras prejudicam o crescimento de bactérias benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, enquanto o uso frequente de antibióticos de amplo espectro reduz a diversidade microbiana e favorece a proliferação de fungos como *Candida* sp. Outros medicamentos amplamente utilizados, como anticoncepcionais hormonais, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e inibidores da bomba de prótons (IBPs), também estão associados à disbiose. No trato reprodutor feminino, fatores como variações hormonais, estresse, distúrbios do sono, higiene íntima inadequada, duchas vaginais e comportamentos sexuais de risco afetam a



predominância de *Lactobacillus*, comprometendo a proteção da mucosa vaginal e a integridade do eixo intestino-cérebro. Além disso, condições clínicas como doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome do intestino irritável (SII) e diabetes mellitus também alteram negativamente a composição da microbiota, sendo que a hiperglicemia favorece o crescimento de espécies patogênicas, incluindo *Candida* sp.^{11,12}

O objetivo deste estudo é investigar como os fatores inflamatórios contribuem para o agravamento da endometriose, com foco na identificação das comunidades microbianas presentes no útero e no intestino. Também se propõe a analisar os efeitos da disbiose intestinal e do trato reprodutor feminino no desenvolvimento da doença. Será explorada a correlação entre a disbiose e a desregulação hormonal. Além disso, o estudo discutirá alguma possível estratégia de tratamento, com ênfase em abordagens baseadas no microbioma, visando restaurar o equilíbrio microbiano e melhorar os sintomas e a progressão da doença. Será ainda investigado o papel do estroboloma, um conjunto de bactérias intestinais responsáveis pela metabolização do estrogênio, com destaque para as bactérias que aumentam os níveis de estrogênio.

Metodologia

A presente análise consiste em uma revisão integrativa da literatura que teve como objetivo investigar a correlação entre a microbiota intestinal e do trato reprodutor feminino e a patogênese da endometriose, com ênfase nos mecanismos imunológicos, inflamatórios e metabólicos envolvidos, especialmente na atividade da enzima bacteriana β -

glicuronidase. Para isso, foram selecionados oito estudos publicados entre 2021 e 2024 que abordassem diretamente a interação entre a disbiose microbiana dessas regiões e o desenvolvimento da endometriose. A busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores DeCS/MeSH “endometriosis”, “microbiome”, “microbiota”, “endometriosis” e “dysbiosis”, combinados por operadores booleanos como “or”, “and”, “between”, “the” e “bidirectional”, com o intuito de garantir maior especificidade e abrangência na identificação dos estudos relevantes.

Foram incluídas publicações que apresentavam evidências clínicas, experimentais ou genéticas sobre a influência da microbiota intestinal e/ou genital feminina na fisiopatologia da endometriose. Os critérios de exclusão adotados compreenderam: (1) estudos que abordassem o microbioma de sistemas não relacionados, como o oral, cutâneo ou urinário, mesmo que indiretamente; (2) investigações centradas em outras doenças ginecológicas; (3) artigos cujos principais resultados apontassem ausência de associação entre disbiose e endometriose; e (4) revisões narrativas ou integrativas, com o objetivo de priorizar estudos primários e revisões sistemáticas com maior rigor metodológico.

Quanto ao delineamento metodológico dos trabalhos incluídos, cinco apresentavam abordagem experimental, em modelos animais e/ou humanos (Wei et al.¹³; Chadchan et al.¹⁷; Oishi et al.²⁰; Chadchan et al.¹⁶; e Guo et al.¹⁴), uma publicação correspondia a uma revisão sistemática (Colonetti et al.¹⁸) e duas análises baseavam-se em randomização mendeliana com dados genéticos (Liu et al.¹⁹; Liu et al.¹⁵). Entre os estudos com conclusões semelhantes, foram priorizados aqueles mais recentes, buscando garantir atualidade e relevância científica. Adicionalmente, três outros



estudos foram utilizados para complementar a discussão, embora não tenham sido incluídos no conjunto de resultados-base da análise. Todo o processo de seleção dos artigos foi realizado utilizando a plataforma Rayyan sistematizado conforme ilustrado no Fluxograma 1, que representa as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Fluxograma 1 - Baseado no banco de dados PubMed na língua inglesa.

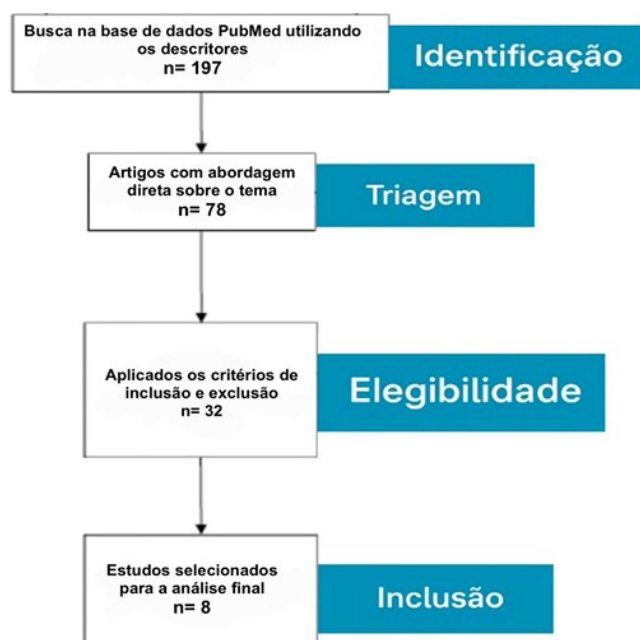


Tabela 1 - inclui o título dos estudos, os autores, o ano de publicação e os principais achados de cada artigo avaliado.

Título	Autor	Data de publicação	Resumo
Gut Dysbiosis-Derived β -Glucuronidase Promotes the Development of Endometriosis ¹³	Yaling Wei, Hao Tan, Ruyu Yang, Fan Yang, Duo Liu, Bigi Huang, Linglong QuYang, Shuntian Lei, Zehai Wang, Shaoru Jiang, Heng Cai, Xiaofei Xie, Shuzhong Yao, Yanchun Liang	12 de maio de 2023	Estudo de coorte com 65 mulheres férteis revelou maior expressão de β -glicuronidase em lesões endometrióticas intestinais e do ligamento uterossacro, associada à proliferação e migração celular ectópica in vitro ($p < 0,01$).
The potential role of gut microbiota in the occurrence and development of endometriosis ¹⁴	Jing Guo, Xianyue Yan, and Liping Han	31 de outubro de 2024	Estudo de coorte com 40 mulheres, sendo 22 com endometriose, identificou aumento de bactérias intestinais pró-inflamatórias e indicou a translocação bacteriana como fator agravante.
Endometriosis is a disease of immune dysfunction, which could be linked to microbiota ¹⁵	Hongyan Liu, Junxia Li, Chenchen Guan, Wenjie Gao, Yan Li, Jianmei Wang, Yang Yang and Yongrui	21 de junho de 2024	O estudo fornece evidência genética de que a composição da microbiota intestinal tem uma relação causal com o risco de desenvolver endometriose devido a inflamação sistêmica, com a diminuição de bacteroides que são benéficas.

Resultados e discussão

A tabela a seguir (Tabela 1) resume os principais resultados de oito estudos selecionados por sua relevância para os objetivos desta pesquisa, que explora a relação entre a endometriose e o microbioma do trato reprodutivo feminino e do intestino. A escolha dos artigos levou em conta a qualidade metodológica das publicações.



Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis ¹⁶	Sangappa B Chadchan et al.	30 de setembro 2021	Camundongos com endometriose apresentaram níveis reduzidos de SCFAs, especialmente n-butirato, em comparação com camundongos saudáveis. A administração de n-butirato reduziu as lesões.	Causal effects of gut microbiome on endometriosis: a two-sample mendelian randomization study ¹⁹	Ziyu Liu, Peigen Chen, Liling Luo, Qianru Liu, Hao Shi, and Xing Yang	30 de novembro de 2023	Estudo afirma que certas bactérias intestinais possuem relação causal com o risco de progressão da endometriose como o gênero <i>Shigella</i> . Essa pesquisa, por meio de análise de randomização mendeliana (MR), identificou a inflamação como fator de risco.
Gut Microbiota and Microbiota-derived Metabolites Promote Endometriosis ¹⁷	Sangappa B. Chadchan, Sumanta K. Naik, Peoia Popli, Chandni Talwar, Satwikreddy Putluri, Chandrasekhar R. Ambati, et al.	25 de janeiro de 2023	Estudo de coorte com 5 camundongos mostrou que a depleção de microbiota reduziu as lesões de endometriose ao diminuir a inflamação, enquanto a administração de ácido quínico aumentou sua formação.	Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? ²⁰	Sugiko Oishi, Keiko Mekar, Suguru E., Tanaka, Wataru Arai et al.	24 de janeiro de 2022	Estudo de coorte com 36 mulheres, 18 com endometriose. Pacientes com endometriose possuem menor quantidade de bactérias benéficas como <i>Bifidobacterium</i> e aumento de <i>Gardnerella Vaginallis</i> .
Gut and Vaginal Microbiota in the Endometriosis: Systematic Review and Meta-Analysis ¹⁸	Tamy Colonetti, Laura Colonetti, Maria Carolina Saggioratto, Antonio José Grande, João Carlos Denoni Junior, Luciane Bisognin Ceretta et al.	29 de maio de 2023	Apesar da meta análise não indicar diferença na diversidade microbioma, estudos individuais mostraram aumento de bactérias intestinais como <i>Escherichia coli</i> em mulheres com lesões endometrióticas.				

De acordo com Liu et al.¹⁵ e Chadchan et al.¹⁶ a inflamação desempenha um papel central e determinante na progressão da endometriose, sendo mediada por uma resposta exacerbada do sistema imune inato. Esse processo inflamatório leva à liberação de uma cascata de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, criando um microambiente favorável à sobrevivência e à proliferação de células endometriais ectópicas. Segundo Chadchan et al.¹⁷ os principais mediadores desse processo inflamatório incluem o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), a Interleucina 6 (IL-6) e a Interleucina 1 beta (IL-1 β), que desempenham papéis distintos e complementa-



res na manutenção da inflamação crônica associada à endometriose.^{15,16}

Cita-se em Chadchan et al.¹⁷ como cada fator imunológico e de inflamação corroboram com tal patologia. O TNF- α exerce um papel fundamental ao promover a sobrevivência das células endometriais ectópicas, pois cria um microambiente inflamatório favorável à sua manutenção. Esse fator também modula a expressão de genes relacionados à apoptose, permitindo que essas células evitem a morte celular programada e continuem proliferando em locais ectópicos, como o peritônio e os ovários. Além disso, o TNF- α estimula a produção de outras citocinas inflamatórias, amplificando ainda mais o estado inflamatório característico da doença.^{15,16,17}

A IL-6 desempenha um papel central na inflamação crônica associada à endometriose ao ativar a via de sinalização da STAT3, promovendo a proliferação celular, angiogênese e resistência à progesterona, o que compromete a eficácia das terapias hormonais convencionais. Além disso, está envolvida no recrutamento de macrófagos e linfócitos para o ambiente peritoneal, intensificando a inflamação e contribuindo para a persistência das lesões.^{15,16,17}

A IL-1 β , por sua vez, estimula a expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs), facilitando a degradação da matriz extracelular e a remodelação tecidual, além de regular moléculas de adesão que favorecem a implantação e invasão de células endometriais ectópicas. Complementando esse cenário inflamatório, as quimiocinas MIP-1 α e MIP-2, frequentemente associadas à disbiose do microbioma, contribuem para o agravamento da inflamação ao recrutar macrófagos e neutrófilos para o ambiente peritoneal, os quais liberam mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigê-

nio, exacerbando o estresse oxidativo local.^{15,16,17}

Um achado adicional é apresentado em tais estudos, o qual identifica o estresse oxidativo como um fator relevante na progressão da endometriose. O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante do organismo pode contribuir para a disseminação da doença. O aumento da ROS, moléculas altamente reativas, pode causar danos celulares no peritônio, promovendo a implantação ectópica do tecido endometrial. Além disso, essas moléculas desempenham um papel na alteração das células vasculares, favorecendo a adesão de células inflamatórias e contribuindo para a perpetuação do processo inflamatório.^{15,16,17}

Por sua vez, a correlação entre endometriose, sistema imune e inflamação ganha relevância no estudo de Colonetti et al.¹⁸ e Oishi et al.²⁰, ao destacar a associação entre a doença e a composição da microbiota do trato reprodutor feminino. Evidências indicam que mulheres portadoras da doença apresentam alterações significativas de determinadas espécies bacterianas, mesmo que não haja diferença significativa na diversidade, o que pode impactar diretamente a ativação do sistema imune inato e a perpetuação do processo inflamatório. Essas alterações na microbiota podem levar a uma desregulação da barreira mucosa e ao aumento da translocação bacteriana para o ambiente peritoneal, exacerbando a resposta inflamatória local.^{18,20}

Oishi et al.²⁰ identificaram alterações significativas na composição da microbiota uterina e cervical em mulheres com endometriose, quando comparadas a controles saudáveis. Esses achados corroboram com a conclusão feita em Colonetti et al.¹⁸ na qual



sugere que a disbiose local pode modificar o microambiente uterino e peritoneal, influenciando diretamente a resposta inflamatória e contribuindo para a patogênese da doença. As presentes pesquisas descrevem que os órgãos genitais femininos, incluindo vagina, colo do útero, endométrio, trompas e ovários, abrigam aproximadamente 9% da microbiota total do corpo, cuja composição é dinâmica e varia de acordo com o ciclo menstrual, estados fisiológicos e condições patológicas.^{18,20}

Em Oishi et al.²⁰ ainda se destaca o gênero *Lactobacillus* como predominante na microbiota vaginal e endometrial, seguido por *Gardnerella Vaginalis* (presentes na vagina e canal cervical), *Prevotella*, *Atopobium* e *Sneathia*. O equilíbrio entre essas espécies é essencial para a homeostase do trato reprodutor, e sua ruptura pode desencadear a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , criando um ambiente favorável à implantação e progressão da endometriose.²⁰

Esse desequilíbrio, conhecido como disbiose do trato reprodutor, pode ser induzido por fatores como variações hormonais, estresse crônico, distúrbios do sono, má higiene íntima, duchas vaginais frequentes, comportamento sexual de risco e uso prolongado de antibióticos ou anticoncepcionais hormonais.¹⁸ Oishi et al.²⁰ demonstraram que mulheres com endometriose avançada (estágios III e IV) apresentam aumento de patógenos como *Gardnerella Vaginalis*, *Ureaplasma*, *Streptococcus* spp. e *Escherichia coli* (ambos presentes na vagina e colo uterino).^{18,20}

A disbiose do trato reprodutor feminino compromete a integridade da barreira epitelial, permitindo a translocação de bactérias para tecidos mais profundos e, eventualmente, para a cavidade peritoneal. Essa migração ascen-

dente é favorecida pela continuidade anatômica do trato genital feminino, permitindo que bactérias do trato inferior alcancem estruturas do trato superior. Além disso, alterações da motilidade uterina, como a disperistolia, contrações uterinas descoordenadas frequentemente observadas em mulheres com endometriose e infertilidade também favorecem esse quadro.^{18,20}

Uma vez na cavidade peritoneal, esses microrganismos ativam receptores do sistema imune inato, especialmente os Toll-like receptores (TLRs) presentes nas células mesoteliais peritoneais, que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e desencadeiam respostas inflamatórias. Diferentes bactérias envolvidas na disbiose ativam distintos TLRs, de acordo com suas estruturas. A *Escherichia coli* e *Prevotella* por serem Gram-negativas, liberam lipopolissacarídeos (LPS) que ativam o TLR4. A *Gardnerella vaginalis*, embora Gram-variável, expressa lipoproteínas que ativam o TLR2. Espécies de *Streptococcus*, com parede celular rica em peptidoglicano e ácido lipoteicoico, também ativam o TLR2. Já o gênero *Ureaplasma*, que não possui parede celular, expressa lipoproteínas como a MBA e enzimas como a urease, estimulando o complexo TLR2/TLR6.^{18,20}

A ativação desses receptores leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, por macrófagos e células dendríticas, mantendo um estado inflamatório persistente no peritônio visceral, que recobre estruturas como útero, tubas uterinas, bexiga e intestinos. Quando sustentada, essa inflamação pode ultrapassar os limites locais e adquirir um caráter sistêmico.^{18,20}

A presença de LPS no peritônio visceral desencadeia uma resposta inflamatória mediada principalmente pela ativação do receptor TLR4 em células do mesotélio peritoneal e do



sistema imune inato. Esse processo resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, estimulação da fibrinogênese e na formação de aderências entre órgãos abdominais recobertos pelo peritônio, como útero, ovários, tubas uterinas, intestinos e bexiga. Tais alterações estruturais e inflamatórias contribuem significativamente para o desenvolvimento de dor pélvica crônica e infertilidade, frequentemente observadas em mulheres com endometriose.^{18,20}

Diante desses achados, consolida-se a teoria da contaminação e transferência bacteriana citada em Liu et al.¹⁵ e Oishi et al.²⁰, que propõe um ciclo de causa e consequência entre três fatores interligados: disbiose, inflamação crônica e endometriose. Segundo essa hipótese, a migração de células endometriais e micro organismos para locais ectópicos é facilitada pela motilidade uterina anômala e pelo refluxo ascendente. Esse modelo fisiopatológico sugere, portanto, uma relação bidirecional entre disbiose e endometriose: a disbiose favorece a inflamação e a progressão da endometriose, enquanto a própria endometriose, por alterar a imunidade local e a anatomia pélvica, contribui para a perpetuação da disbiose. Trata-se de um ciclo patológico contínuo, sustentado por fatores microbianos, imunológicos e hormonais, que reforçam a complexidade e a multifatorialidade da doença.^{15,20}

A disbiose intestinal, conforme descrita por Guo et al.¹⁴ e Liu et al.¹⁹, refere-se ao desequilíbrio da microbiota intestinal, caracterizado pela redução de microrganismos benéficos que normalmente exercem funções de proteção, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Em Liu et al.¹⁵ demonstra-se que esse desequilíbrio favorece a proliferação de bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* e *Shigella* spp., que, embora fisiologicamente confinadas ao lúmen intestinal, tornam-se predominantes no ecossistema microbiano.

Essa dominância patogênica compromete a integridade da barreira mucosa intestinal, cuja função é impedir a translocação de microrganismos e seus produtos tóxicos para além da mucosa. A perda dessa função de contenção, fenômeno conhecido como aumento da permeabilidade intestinal ou “intestino permeável”, decorre do afrouxamento das junções oclusivas entre os enterócitos devido ao aumento do estresse oxidativo. Como consequência, lipopolissacarídeos (LPS), metabólitos inflamatórios e fragmentos bacterianos atravessam a mucosa intestinal e atingem a lâmina própria chegando à circulação portal e assim podendo atingir a circulação sistêmica ativando TLR4 em células como monócitos, causando desse modo, um acometimento sistêmico como mal-estar e alterações gastrointestinais.^{14,15,19}

Nesse contexto, observa-se que os mecanismos fisiopatológicos associados à disbiose intestinal apresentam notável semelhança com aqueles relacionados à disbiose da microbiota do trato reprodutor feminino, uma vez que ambos envolvem ativação imune, produção exacerbada de mediadores inflamatórios e comprometimento de barreiras epiteliais, favorecendo um microambiente inflamatório persistente propício à manutenção das lesões endometrióticas.^{14,17,19}

Portanto, em Liu et al.¹⁹ a relação entre disbiose e endometriose não é apenas um reflexo local, mas sim um mecanismo interconectado no qual a translocação bacteriana e a ativação inflamatória sistêmica estabelecem um ciclo vicioso. Esse ciclo perpetua tanto a disfunção imunológica quanto a progressão da endometriose, sugerindo que abordagens terapêuticas voltadas para a modulação da microbiota intestinal e da inflamação sistêmica podem representar estratégias promissoras para o manejo da doença.¹⁹



Conforme descrito por Wei et al.¹³ a endometriose é uma doença estrogênio dependente, ou seja, seu desenvolvimento e progressão estão fortemente associados à presença e ação dos estrogênios, especialmente o estradiol. Esse hormônio desempenha um papel crucial na proliferação das células endometriais, estimulando seu crescimento e impedindo a apoptose, o que favorece a persistência das lesões ectópicas. Além disso, o estradiol intensifica a inflamação ao modular a resposta imunológica e promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando os sintomas da doença. No contexto da disbiose intestinal, um fator relevante na regulação dos níveis de estrogênios é o estroboloma, um conjunto específico de genes bacterianos que atuam no metabolismo e na recirculação dos estrogênios no organismo.¹³

O estroboloma funciona por meio da interação entre o fígado e o intestino, regulando a biodisponibilidade dos estrogênios. Estrogênios ativos como estradiol, estrona e estriol são inicialmente metabolizados no fígado, onde sofrem conjugação com ácido glicurônico ou sulfato, tornando-se hidrossolúveis e inativos.^{13,19} Esses metabólitos são excretados via bile para o intestino, especialmente o cólon. No intestino, bactérias do estroboloma, como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* e *Lactobacillus*, produzem a enzima β -glicuronidase, que hidrolisa os conjugados glicurônicos, ou seja, remove o grupo ácido glicurônico. Isso reativa os estrogênios, permitindo sua reabsorção pela circulação portal e reintegração ao organismo, um processo chamado recirculação entero-hepática dos estrogênios. A β glicuronidase está mais presente no intestino grosso, especialmente no cólon, onde a densidade bacteriana é mais alta. Em estado de disbiose, o aumento de bactérias produto-

ras dessa enzima pode levar à recirculação excessiva de estrogênios.^{13,19}

O estudo de Chadchan et al.¹⁶ destaca a importância desses SCFAs no controle de processos inflamatórios envolvidos na progressão da endometriose. Em um microbioma intestinal equilibrado, a homeostase hormonal é mantida por um processo coordenado entre o fígado e o intestino, no qual a recirculação dos estrogênios é cuidadosamente regulada. Conforme ressaltado por Wei et al., bactérias benéficas como *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* fermentam fibras alimentares no cólon, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como acetato, butirato e propionato, que desempenham um papel fundamental na modulação da inflamação e na regulação dos níveis estrogênicos, contribuindo para o equilíbrio hormonal sistêmico.¹⁶

Em casos de disbiose intestinal, frequentemente resultante de dieta inadequada, uso excessivo de antibióticos ou alterações da microbiota, observa-se redução na produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), o que compromete a regulação imunológica e favorece um estado inflamatório persistente. Esse ambiente inflamatório, por sua vez, intensifica a dor pélvica, favorece a sobrevivência de células endometriais ectópicas e dificulta a resolução das lesões endometrióticas. A proliferação de bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* e *bacteroides fragilis*, que apresentam perfis metabólicos distintos, pode ainda inibir a produção de SCFAs, exacerbando os desequilíbrios imunológicos e hormonais. Assim, a manutenção de uma microbiota intestinal equilibrada, com predominância de bactérias produtoras de SCFAs, é essencial para controlar a inflamação e preservar a homeostase hormonal em doenças estrogênio-dependentes como a endometriose, sendo que estratégias terapêuticas que promovam a res-



tauração da eubiose intestinal podem contribuir para a redução do processo inflamatório e para o controle da progressão da doença.¹⁶

Em relação ao tratamento, cita-se estudos mais antigos, como o de Itoh et al.^{22,22} Essa pesquisa demonstrou a relevância do uso de probióticos, especialmente as cepas de *Lactobacillus gasseri*, que demonstraram efeitos promissores. Mostrou-se que a administração oral de *L. gasseri* pode suprimir tanto o desenvolvimento inicial quanto o crescimento contínuo das lesões endometrióticas. No entanto, tais intervenções não são capazes de remover implantes endometrióticos já estabelecidos como demonstrado em Chadchan et al.¹⁷ O mecanismo proposto envolve a modulação da resposta imune, com ênfase na ativação de células NK (natural killer), que desempenham papel essencial na detecção e destruição de células anormais, incluindo aquelas que compõem implantes ectópicos de endometriose. Ensaio clínico também observaram que a suplementação com *Lactobacillus*, além de reduzir a dor associada à doença, promove melhora da função imunológica por meio do aumento da produção de interleucina-12 (IL-12) e intensificação da atividade citotóxica das células NK. A restauração de uma microbiota dominada por *Lactobacillus* demonstrou, ainda, reduzir significativamente o tamanho e a quantidade de lesões em modelos murinos, reforçando a hipótese de que a modulação microbiana pode representar uma estratégia terapêutica viável para controlar a inflamação e frear a progressão da endometriose.^{17,22}

Esses achados ressaltam a relevância da investigação de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação do microbioma, com o objetivo de restaurar a homeostase das microbiotas intestinal e vaginal, atenuar a inflamação sistêmica e local, e contribuir para o controle das lesões endometrióticas. Embora o reequilí-

brio microbiano não represente uma solução definitiva para a endometriose, tampouco substitua métodos consagrados como a laparoscopia diagnóstica ou a terapia hormonal, ele pode atuar como uma intervenção adjuvante, voltada à mitigação dos sintomas clínicos associados à doença. Além de evidenciar a participação da disbiose na fisiopatogênese da endometriose, os estudos também destacam fatores promotores de eubiose, como a adoção de dietas ricas em fibras e compostos antioxidantes, consumo regular de alimentos fermentados, prática de atividade física, higiene do sono, controle do estresse e uso racional de fármacos. Intervenções personalizadas, fundamentadas na caracterização do perfil microbiano individual e nos hábitos de vida da paciente, emergem como alternativas terapêuticas promissoras, com potencial para atuar diretamente sobre a base imunoinflamatória da endometriose.^{21,22,23}

Considerações finais

Diante dos avanços na compreensão da fisiopatologia da endometriose, torna-se indispensável reconhecer que essa condição vai muito além de uma simples doença estrogênio-dependente. Hoje, entende-se que a endometriose deve ser abordada como uma patologia complexa, de natureza imuno-endócrino-inflamatória, na qual múltiplos sistemas interagem de forma disfuncional, promovendo a manutenção e progressão da doença. Esse novo olhar exige uma mudança de paradigma não apenas em sua definição, mas também na forma como ela é tratada e acompanhada ao longo do tempo. Apesar dos avanços terapêuticos, tanto cirúrgicos quanto hormonais, a endometriose segue apresentando altas taxas de recorrência, o que compromete significativamente a qualidade de vida das pacientes. Essa limitação dos tratamentos convencionais reforça a necessidade de um acompanhamen-



to clínico contínuo e a longo prazo, com foco não apenas no controle dos sintomas, mas também na identificação de fatores perpetuadores da inflamação e na implementação de estratégias complementares que visem a modulação do ambiente inflamatório sistêmico e local. Nesse cenário, a disbiose intestinal e/ou vaginal tem ganhado destaque como um possível fator modulador da progressão da endometriose. O desequilíbrio da microbiota, ao comprometer a integridade das barreiras mucosas e favorecer a translocação de endotoxinas como o lipopolissacarídeo (LPS), contribui para a ativação persistente do sistema imune inato e o aumento da carga inflamatória no organismo. Essa inflamação exacerbada pode não apenas agravar os sintomas e favorecer a progressão da doença, como também dificultar sua remissão. Além disso, há evidências de que a própria endometriose, devido à sua natureza inflamatória crônica, também pode provocar ou acentuar a disbiose, estabelecendo um ciclo de retroalimentação patológica. Tal interação tende a ser mais evidente na endometriose infiltrativa profunda, uma vez que, nessa forma da doença, as lesões e aderências frequentemente ultrapassam a serosa e invadem camadas mais profundas dos órgãos pélvicos, comprometendo a integridade da barreira epitelial. Essa ruptura facilita a exposição do tecido subepitelial a componentes microbianos, como endotoxinas derivadas da disbiose, intensificando a resposta inflamatória local e contribuindo para a perpetuação do ciclo patológico.

Referências

1. Wang Y, Nicholes K, Shin IM. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:71-95.
2. Kho RM, Andres MP, Borrelli GM, Neto JS, Zanluchi A, Abrão MS. Surgical treatment of different types of endometriosis: comparison of major society guidelines and preferred clinical algorithms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Aug;51:102-110.
3. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell.* 2021 May 27;184(11):2807-2824.
4. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012 Sep;98(3):511-9.
5. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022 Nov 14;379:e070750.
6. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 May;96(1):21-34.
7. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 21;24(5):4254.
8. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res.* 2019 Apr 23;8:F1000 Faculty Rev-529.
9. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen receptors and endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 17;21(8):2815.
10. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. *Br J Nutr.* 2014 Feb;111(3):387-402.



11. Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the microbiota of the female reproductive tract in gynecological and reproductive health. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2022 Dec 21;86(4):e0018121.
12. Belizário JE, Faintuch J. Microbiome and gut dysbiosis. *Exp Suppl.* 2018;109:459-76.
13. Wei Y, Tan H, Yang R, Yang F, Liu D, Huang B, et al. Gut dysbiosis-derived β glucuronidase promotes the development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2023 Sep;120(3 Pt 2):682-94.
14. Guo J, Yan X, Han L. The potential role of gut microbiota in the occurrence and development of endometriosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024 Oct 31;14:1454931.
15. Liu H, Li J, Guan C, Gao W, Li Y, Wang J, et al. Endometriosis is a disease of immune dysfunction, which could be linked to microbiota. *Front Genet.* 2024 Jun 21;15:1386411.
16. Chadchan SB, Popli P, Ambati CR, Tycksen E, Han SJ, Bulun SE, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids protect against the progression of endometriosis. *Life Sci Alliance.* 2021 Sep 30;4(12):e202101224.
17. Chadchan SB, Naik SK, Popli P, Talwar C, Putluri S, Ambati CR, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promote endometriosis. *Cell Death Discov.* 2023 Jan 25;9(1):28.
18. Colonetti T, Saggioratto MC, Grande AJ, Colonetti L, Denoni JC Jr, et al. Gut and vaginal microbiota in the endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2023 May 29;2023:2675966.
19. Liu Z, Chen P, Luo L, Liu Q, Shi H, Yang X. Causal effects of gut microbiome on endometriosis: a two-sample mendelian randomization study. *BMC Womens Health.* 2023 Nov 30;23(1):637.
20. Oishi S, Mekar K, Tanaka SE, Arai W, Ashikawa K, Sakuraba Y, Nishioka M, Nakamura R, Miyagi M, Akamine K, Aoki Y. Microbiome analysis in women with endometriosis: Does a microbiome exist in peritoneal fluid and ovarian cystic fluid? *Reprod Med Biol.* 2022 Jan 29;21(1):e12441.
21. Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, pain, and related psychological disorders: unveiling the interplay among the microbiome, inflammation, and oxidative stress as a common thread. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 12;25(12):6473.
22. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q, et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology.* 2011 Mar;63(2):153-61.
23. Oster H, Chaves I. Effects of healthy lifestyles on chronic diseases: diet, sleep and exercise. *Nutrients.* 2023 Oct 31;15(21):4627.