



Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais

Erika Miyuki Egashira

Investigação de biomarcadores na infertilidade associada à endometriose:

Revisão sistemática

UBERABA - MG

2021

Erika Miyuki Egashira

Investigação de biomarcadores na infertilidade associada à endometriose:

Revisão sistemática

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração - Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra

Coorientadora: Profa. Dra. Alessandra Bernadete Trovó de Marqui

UBERABA - MG

2021

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

E28i	<p>Egashira, Erika Miyuki Investigação de biomarcadores na infertilidade associada à endometriose: revisão sistemática / Erika Miyuki Egashira. -- 2021. 124 f. : il., graf., tab.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021 Orientadora: Profa. Dra. Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra Coorientadora: Profa. Dra. Alessandra Bernadete Trovó de Marqui</p> <p>1. Polimorfismo (Genética). 2. Endometriose. 3. Infertilidade. I. Cintra, Mariangela Torreglosa Ruiz. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.</p> <p>CDU 618.177:618.14-005</p>
------	---

ERIKA MIYUKI EGASHIRA

Investigação de biomarcadores na infertilidade associada à endometriose: Revisão sistemática.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais, área de concentração - Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Uberaba-MG, 17 de novembro de 2021

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra - Orientadora
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof.^a Dr.^a Keila Adriana Magalhães Ferreira
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Prof.^a Dr.^a Ana Livia Silva Galbiatti Dias
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto



Documento assinado eletronicamente por **MARIANGELA TORREGLOSA RUIZ CINTRA, Professor do Magistério Superior**, em 17/11/2021, às 17:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **KEILA ADRIANA MAGALHAES FERREIRA, Professor Ensino Básico, Técnico e Tecnológico**, em 18/11/2021, às 16:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Livia Silva Galbiatti Dias, Usuário Externo**, em 04/01/2022, às 10:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#) e no art. 34 da [Portaria Reitoria/UFTM nº 87, de 17 de agosto de 2021](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufm.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0633574** e o código CRC **691E1F5E**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida que me deu.

Agradeço aos meus pais, amigos e família pelo apoio e carinho.

Agradeço a Professora Dra. Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra, Professora Dra. Alessandra Bernadete Trovó de Marqui, e a Professora Pós Doutoranda Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka pelos ensinamentos, carinho, esforço, dedicação, e paciência. Minha gratidão a todo time do laboratório que me ajudou.

Agradeço a UFTM, FAPEMIG, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação da UFTM, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais pela oportunidade e suporte financeiro.

RESUMO

A endometriose é uma condição ginecológica multifatorial caracterizada pelo crescimento anormal do estroma endometrial e um dos principais sintomas é a infertilidade. A relação entre essas duas variáveis ainda é desconhecida, mas é possível que polimorfismos genéticos influenciem na endometriose associada à infertilidade. Assim, o objetivo deste trabalho foi identificar, na literatura, quais polimorfismos estão relacionados com a infertilidade em mulheres com endometriose. Para isto, foi realizado uma busca nas bases de dados *Web of Science*, *CINAHL*, *PubMed*, *Scopus*, e *SciELO* usando os seguintes descritores: *polymorphisms genetics and infertility and endometriosis*, sem limite de tempo. Foram utilizados como critérios de inclusão trabalhos disponíveis na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol; e o critério de exclusão foi não atenderem os critérios de inclusão. Os dados foram compilados em quadros e figuras e a análise de qualidade dos trabalhos selecionados foi feita utilizando o questionário de *Joanna Briggs Institute*. Foram identificados 386 artigos, e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 33 estudos do tipo caso-controle foram incluídos nesta revisão. A maioria dos trabalhos publicados foi conduzida no Brasil (57,6%). Houve variação no tamanho amostral, o maior de 650 mulheres férteis como grupo controle e 394 mulheres inférteis com endometriose, e o menor foi de 18 mulheres férteis e 17 inférteis como grupos controle e de casos, respectivamente. As técnicas de genotipagem mais utilizadas foram discriminação alélica (42,4%) e PCR-RFLP (39,4%). Os genes e seus respectivos polimorfismos, que exibiram valores estatísticos significativos foram classificados em três categorias: relacionados à processos metabólicos/celulares, esteroidogênese e receptores de hormônios sexuais, inflamação e resposta imunológica. Em suma, os resultados destes estudos sugerem que os polimorfismos rs882605 do gene *MUC4*, rs16826658 do gene *WNT4*, rs10953316 do gene *MUC17*, rs10928050 do gene *KAZN*, rs1799889 do gene *PAI-1*, repetições (TA)_n do gene *ESR1*, repetições (CA)_n do gene *ESR2*, rs605059 do gene *HSD17B1*, rs743572 do gene *CYP17A1*, insLQ do gene *LHR*, p.Ile49Ser do gene *AMH*, rs12700667 do gene *NPVF/NFE2L3*, G1502A do gene *LHβ*, G + 1730A do gene *ERβ*, rs7528684 do gene *FCRL3*, rs3761549 do gene *FOXP3* e o rs28362491 do gene *NFKβ1* estão implicados na etiologia da infertilidade em mulheres com endometriose.

Palavras chave: polimorfismo genético; endometriose; infertilidade.

ABSTRACT

Endometriosis is a multifactorial gynecological condition characterized by the abnormal growth of the endometrial stroma and one of the main symptoms is infertility. The relationship between these two variables is still unknown, but it is possible that genetic polymorphisms influence endometriosis associated with infertility. Thus, the aim of this study was to identify in the literature which polymorphisms are related to infertility in women with endometriosis. For this purpose, a search was performed in the Web of Science, CINAHL, PubMed, Scopus, and SciELO databases using the following descriptors: polymorphisms genetics and infertility and endometriosis, with no time limit. As inclusion criteria, studies available in full, in portuguese, english and spanish, were used. The exclusion criteria was not attend inclusion criteria. Data were compiled into tables and figures and the quality analysis of selected studies was performed using the Joanna Briggs Institute questionnaire. 386 articles were identified, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 33 case-control studies were included in this review. Most of the published studies were conducted in Brazil (57.6%). There was a variation in the sample size, between 650 fertile women as a control group and 394 infertile women with endometriosis, and 18 fertile women and 17 infertile women as control and case groups, respectively. The most used genotyping techniques were allelic discrimination (42.4%) and PCR-RFLP (39.4%). Genes and their respective polymorphisms, which exhibited statistically significant values, were classified into three categories: related to metabolic/cellular processes, steroidogenesis and sex hormone receptors, inflammation and immune response. In summary, the results of these studies suggest that the polymorphisms rs882605 of *MUC4* gene, rs16826658 of *WNT4* gene, rs10953316 of *MUC17* gene, rs10928050 of *KAZN* gene, rs1799889 of *PAI-1* gene, (TA)_n repeats of *ESR1* gene, (CA)_n repeats of *ESR2* gene, rs605059 of *HSD17B1* gene, rs743572 of *CYP17A1* gene, insLQ of *LHR* gene, p.Ile49Ser of *AMH* gene, rs12700667 of *NPVF/NFE2L3* gene, G1502A of *LHβ* gene, G + 1730A of *ERβ* gene, rs7528684 of *FCRL3* gene, rs3761549 of *FOXP3* gene and rs28362491 of *NFKβ1* gene are implicated in the etiology of infertility in women with endometriosis.

Keywords: genetic polymorphism; endometriosis; infertility.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fatores de risco para endometriose de acordo com a fase da vida da mulher segundo Shafir et al., 2018 com modificações.....	20
Figura 2 - Dados de estudos clínicos a respeito de dieta e nutrição em endometriose segundo Afrin et al., 2021 com modificações.....	21
Figura 3 - Fatores que podem contribuir para afetar a fertilidade feminina segundo Bala et al., 2020 com modificações.....	23
Figura 4 - Identificação do polimorfismo genético confirmada no Banco de dados dbSNP.....	34
Figura 5 - A classificação da função dos genes conferida no Banco de dados GeneCards.....	34
Figura 6 - A localização cromossômica verificada no Banco de dados Gene.....	35
Figura 7 - Questionário JBI (<i>Joanna Briggs Institute</i>) extraído do <i>JBI Manual for Evidence Synthesis</i> para estudo do tipo caso-controle.....	35
Figura 8 - Fluxograma da busca e seleção dos estudos para revisão sistemática.....	37
Figura 9 - Gráfico está apresentando o ano de publicações dos artigos inclusos na revisão.....	51
Figura 10 - Gráfico está ilustrando os países e a frequência de artigos publicados inclusos na revisão.....	51
Figura 11 - Genes e seus respectivos polimorfismos que, exibiram valores estatísticos significativos, com a infertilidade relacionada à endometriose (C: controle, ED: endometriose e II: infertilidade idiopática).....	53
Figura 12 - Classificação das funções dos genes com polimorfismos estatisticamente significativos.....	54

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Estadiamento padronizado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR) para a endometriose.....	18
Quadro 2 - Estudos de revisão sistemática e metanálise que relataram genes associados à endometriose.....	22
Quadro 3 - Estudos de revisão sistemática e metanálise que mostraram associação de genes a infertilidade e endometriose.....	29
Quadro 4 - Características dos estudos que analisaram pacientes com endometriose (ED) e controles (C).....	39
Quadro 5 - Características dos estudos que analisaram pacientes com endometriose (ED), pacientes com infertilidade idiopática (II) e controles (C).....	48
Quadro 6 - Quantidade de estudos com genes e polimorfismos genéticos repetidos com valores estatísticos significativos.....	52
Quadro 7 - Localização cromossômica dos genes com polimorfismos que exibiram resultados estatisticamente significativos.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

AMH - Anti-Mullerian Hormone gene

AMHR2 - Anti-Mullerian Hormone Receptor Type 2 gene

ARMS-PCR - Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction

ASMR - Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva

BDNF - Brain-Derived Neurotrophic Factor gene

BHMT - Betaine-Homocysteine Methyltransferase gene

BHMT2 - Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase 2 gene

BLyS - B-Lymphocyte Stimulator gene

C – grupo controle

CA125 - Antígeno do Câncer 125

CBS - Cystathionine Beta-Synthase gene

CE - grupo de pacientes com endometriose

CDKN2B/DMRTA1 - Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B gene/ DMRT Like Family A1 gene

CHDH - Choline Dehydrogenase gene

CHKA - Choline Kinase Alpha gene

CINAHL - Banco de dados Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature

CKAP2L/IL1A - Cytoskeleton Associated Protein 2 Like gene/ Interleukin 1 Alpha gene

COX-2 - Cyclooxygenase 2 gene

CYP17A1 - Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1 gene

CYP19A1 - Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1 gene

CYP11A1 - Cytochrome P450 11A1 gene

dbSNPs – Banco de dados dbSNPs

ED - grupo de pacientes com endometriose

EHW - Equilíbrio de Hardy-Weinberg

eNOS - Endothelial Nitric Oxide Synthase gene

ERβ - Estrogen Receptor Beta gene

ESR1 - Estrogen Receptor 1 gene

ESR2 - Estrogen Receptor 2 gene

ETAA1/CID - Ewing'S Tumor-Associated Antigen 1 gene/ Nuclear Receptor Corepressor gene

FCRL3 - Fc Receptor-Like 3 gene

FOXP3 - Forkhead Box P3 gene

FRET - *Fluorescence Resonance Energy Transfer*

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

FSHβ - Follicle Stimulating Hormone Beta gene

FSHR - Follicle Stimulating Hormone Receptor gene

GC - Vitamin D Binding Protein gene

GDF-9 - Growth Differentiation Factor 9 gene

Gene - Banco de dados Gene

GeneCards - Banco de dados GeneCards

GREB1 - Growth Regulating Estrogen Receptor Binding 1 gene

HOXA 10 - Homeobox A10 gene

HOXA 11 - Homeobox A11 gene

HRM - High Resolution Melting

HSD17B1 - Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1 gene

II - grupo de pacientes com infertilidade idiopática

IL-6 - Citocina pró-inflamatória Interleucina-6

IL-8 - Citocina pró-inflamatória Interleucina-8

IOP - Insuficiência Ovariana Prematura

Indels - inserção e deleção

JBI - Joanna Briggs Institute

KAZN - Kazrin Periplakin Interacting Protein gene

LAMA5 - Laminin Subunit Alpha 5 gene

LH - Luteinizing Hormone gene

LH - Hormônio Luteinizante

LH β - Luteinizing Hormone Subunit Beta gene

LHR - Luteinizing Hormone Receptor gene

miRNA - micro RNA não codificado

MMP3 - Matrix Metalloproteinase 3 gene

MTHFD1 - Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase Cyclohydrolase And Formyltetrahydrofolate Synthetase 1 gene

MTHFR - Methylenetetrahydrofolate Reductase gene

MTR - Methionine Synthase gene

MTRR - Methionine Synthase Reductase gene

MUC2 - Mucin-2 gene

MUC17 - Mucin-17 gene

NCBI - Banco de dados *National Center for Biotechnology Information*

NFκβ1 - Nuclear Factor Kappa B Subunit 1 gene

NPVF/NFE2L3 - Neuropeptide VF Precursor gene/ Nuclear Factor Erythroid 2 Like 3 gene

PAI-1 - Plasminogen Activator Inhibitor 1 gene

PCDT - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

PCR-RFLP - *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*

PCYT1A - Phosphate Cytidylyltransferase 1 Choline Alpha gene

PEMT - Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase gene

PGR - Progesterone Receptor gene

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROGINS - Progesterone Receptor gene

PROSPERO - *International Prospective Register of Systematic Reviews*

Pubmed - Banco de dados Pubmed

rs - identidade do polimorfismo genético

RNA_m - RNA mensageiro

RND3/RBM43 - Rho Family GTPase 3 gene/ RNA Binding Motif Protein 43 gene

RNF144B/ID4 - Ring Finger Protein 144B gene/ Inhibitor Of Differentiation 4 gene

RXRA - Retinoid X Receptor Alpha gene

SciELO - Banco de dados Scientific Electronic Library Online

Scopus - Banco de dados *Scopus*

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism*

SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos

TAC3 - *Tachykinin Precursor 3 gene*

TCN2 - *Transcobalamin 2 gene*

TNF α - Citocina Fator de necrose tumoral alfa

TP53 - *Tumor Protein p53 gene*

TYK2 - *Tyrosine Kinase 2 gene*

VEGF - Proteína Fator de crescimento endotelial vascular

VEZT/METAP2 - *Vezatin Adherens Junctions Transmembrane Protein gene/ Methionyl Aminopeptidase 2 gene*

VDR - *Vitamin D Receptor gene*

Web of Science - Banco de dados Web of Science

WNT4 - *Wnt Family Member 4 gene*

WNT4/ZBTB40 - *Wnt Family Member 4 gene/ Zinc Finger And BTB Domain Containing 40 gene*

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	ENDOMETRIOSE.....	17
1.1.1	Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento	17
1.1.2	Fatores associados à endometriose	19
1.1.3	Infertilidade e endometriose	23
<i>1.1.3.1</i>	<i>Infertilidade Secundária</i>	24
1.1.3.1.1	Estilo de vida.....	24
1.1.3.1.2	Fatores ambientais.....	25
1.1.3.1.3	Fatores sociodemográficos.....	25
<i>1.1.3.2</i>	<i>Infertilidade Primária</i>	26
1.1.3.2.1	Insuficiência Ovariana Prematura (IOP).....	26
1.1.3.2.2	Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP).....	26
1.1.3.2.3	Fibrose Uterina.....	26
1.1.3.2.4	Pólipos endometriais.....	27
1.1.3.2.5	Endometriose.....	27
1.1.3.2.6	Anatomia pélvica distorcida.....	27
1.1.3.2.7	Função peritoneal alterada.....	27
1.1.3.2.8	Disfunção ovulatória.....	28
1.1.3.2.9	Efeitos em gametas e embriões.....	28
1.1.3.2.10	Implantação prejudicada.....	28
2	OBJETIVOS	30
2.1	OBJETIVO GERAL.....	30
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	30
2.3	JUSTIFICATIVA.....	30
3	METODOLOGIA	32
3.1	QUESTÃO NORTEADORA.....	32
3.2	ESTRUTURAÇÃO E REGISTRO.....	32
3.2.1	Critérios de Elegibilidade	33
3.2.2	Estratégia de busca e seleção dos artigos	33
3.2.3	Análise de dados	33

3.2.4	Avaliação da qualidade dos artigos.....	35
4	RESULTADOS.....	37
5	DISCUSSÃO.....	57
6	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
	APÊNDICE A - Publicação do Artigo de Revisão ‘ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE POLIMORFISMO GENÉTICO EM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES’ na Revista Saber Científico	77
	APÊNDICE B - Submissão do Artigo de Revisão Sistemática ‘INVESTIGATION OF BIOMARKERS IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY: SYSTEMATIC REVIEW’ na Revista Anais da Academia Brasileira de Ciências	87

1 INTRODUÇÃO

1.1 ENDOMETRIOSE

1.1.1 Aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento

A endometriose é uma condição ginecológica caracterizada pela existência de crescimento anormal do estroma endometrial e glândulas fora da cavidade uterina. Existe também o risco de tecidos endometrióticos penetrar outros locais além do útero, como os ovários, peritônio, regiões do sistema urogenital, e em casos mais raros invadir até outros órgãos (KIESEL et al., 2019, MARIAN et al., 2020). A teoria etiopatogênica da endometriose mais aceita é o mecanismo da menstruação retrógrada. As células endometrióticas se implantam em diferentes locais do peritônio criando um ambiente para adesão celular, fibrose e resposta imune exacerbada (DAI et al., 2018; FILIP et al., 2020).

As pacientes com endometriose podem apresentar como sinais clínicos alterações nos ciclos menstruais, dor pélvica crônica, dismenorrea (cólica intensa antes ou durante a menstruação), dispareunia (dor genital ou pélvica durante o ato sexual), disquezia (dificuldade de evacuar), disúria (dor ao urinar) e infertilidade (MARIAN et al., 2020). Uma revisão sistemática analisou a prevalência dos sintomas da endometriose e encontrou valores variando de 34% a 56% para dispareunia, 32% e 53% para dor pélvica, 56% a 71% para dismenorrea, 72% e 87% para fluxo menstrual anormal e 17% a 35% para infertilidade (SOUSA et al., 2015). Ela acomete mulheres em idade reprodutiva (29-39 anos) e afeta 0,8% a 6% das mulheres na população em geral e até 50% das inférteis (CARDOSO et al., 2020).

A prevalência da endometriose ainda não é clara devido à falta de testes diagnósticos não invasivos para sua detecção, além do diagnóstico ser realizado tardiamente somente mediante queixa médica e procedimento cirúrgico (LETE et al., 2019). O tempo médio de diagnóstico é de cinco anos. A maioria das mulheres acometidas pela doença tem o diagnóstico cirúrgico com idade acima dos 30 anos, são casadas (70%) e apresentam menor paridade (CARDOSO et al., 2020). O diagnóstico da endometriose é realizado pelo procedimento cirúrgico denominado videolaparoscopia, que é considerado padrão ouro, e consiste na verificação da cavidade abdominal e procura de possíveis lesões por biópsia e análise histopatológica, entretanto ainda se trata de uma forma invasiva e tardia de detecção. Outros métodos de

diagnóstico utilizados são ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética (LETE et al., 2019), porém novas formas não invasivas são necessárias para aprimorar, facilitar e serem acessíveis às pacientes um diagnóstico precoce, exato, sensível e específico.

Após a realização da laparoscopia, padrão ouro para diagnóstico, é obtida uma amostra que possibilita análise histopatológica do material e avaliação de estadiamento. O sistema mais utilizado é o revisado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR), que considera grau de infiltração, extensão e severidade das lesões endometrióticas. Dessa forma é possível classificar a endometriose por estágios, como mostrado no Quadro 1 (KIESEL et al., 2019).

Quadro 1 - Estadiamento padronizado pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASMR) para a endometriose.

Estágios	Achados do exame patológico
Estágio 1 – doença mínima	Implantes isolados e sem aderências significativas
Estágio 2 – doença leve	Implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas
Estágio 3 – doença moderada	Múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes
Estágio 4 – doença grave	Múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas e aderências densas e firmes

Fonte: KIESEL et al., 2019.

O biomarcador peritoneal CA125 (Antígeno do Câncer 125) também pode ser utilizado no diagnóstico da endometriose. Ele é uma proteína considerada marcador tumoral. A alta concentração pode estar relacionada a problemas de ovulação, câncer de mama, gravidez e endometriose. Seu alto nível pode ser correlacionado com a atividade proliferativa de células epiteliais endometrióticas. Entretanto, este marcador tumoral não é específico e exibe baixa sensibilidade, sendo que sua utilização é controversa (KIESEL et al., 2019; ROLLA et al., 2019; KRALICKOVA et al., 2021).

O tratamento depende do histórico da paciente, quadro clínico, idade, o estágio da doença, ocorrência de intervenção cirúrgica anterior, ressaltando a necessidade de recomendações específicas para cada caso (SAMY et al., 2020).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Endometriose do Ministério da Saúde mostra condutas que devem ser tomadas pelos profissionais da saúde com pacientes com endometriose. O tratamento clínico deve ser realizado quando os sintomas forem leves e exame físico descartar outras doenças relacionadas à dor pélvica, tem finalidade de retardar a progressão da doença e evitar gravidez quando não desejada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016). Dentre as possibilidades no tratamento clínico existe o uso de medicamentos, que são utilizados para administrar e diminuir a dor. Os medicamentos usualmente prescritos são: os anti-inflamatórios não esteroidais para casos leve a moderado de endometriose, contraceptivos hormonais combinados e progesterona para inibição da produção gonadal de estrógeno. Os medicamentos agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) também podem ser eficientes para reduzir a dor em casos moderados e severos, desfavorecendo o crescimento e manutenção dos focos da endometriose (SAMY et al., 2020).

O PCDT também relata sobre o tratamento cirúrgico, que é indicado para sintomas graves, incapacitantes, e quando não houve melhora com o tratamento clínico. A cirurgia pode ser classificada em conservadora ou definitiva. A cirurgia conservadora consiste na destruição de focos de endometriose e remoção de aderências para restauração da anatomia pélvica. Enquanto a cirurgia definitiva envolve a histerectomia (remoção do útero), a qual existe a persistência de sintomas incapacitantes após a administração de medicamentos ou cirurgia conservadora. Há também o tratamento clínico-cirúrgico, que é a associação do tratamento clínico ao cirúrgico, com o uso de medicamentos antes ou após cirurgia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Em relação a tratamentos alternativos incluem acupuntura, estimulação de alta frequência transcutânea elétrica de nervo, medicina herbal chinesa, suplementação de vitaminas (B1 e B6) e intervenções comportamentais (ROLLA et al., 2019).

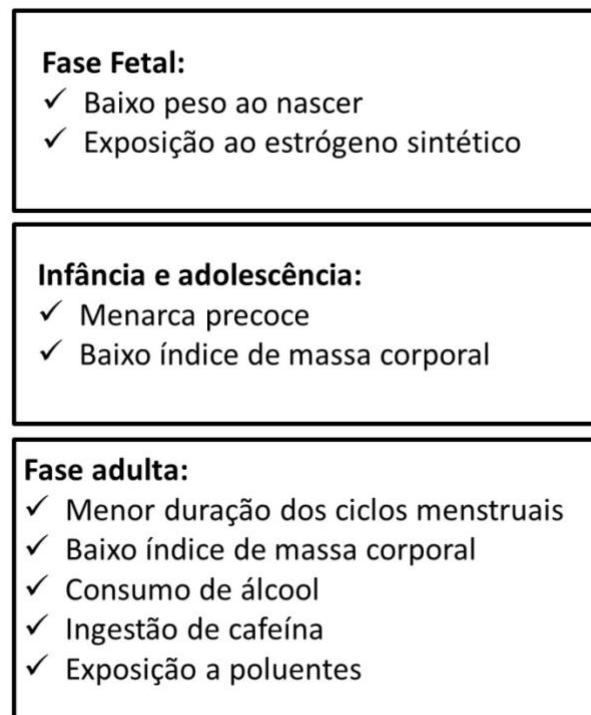
Estudos recentes destacam a importância de uma abordagem multidisciplinar, como o acompanhamento de uma equipe médica, o serviço de psicólogos, sexólogos e outros profissionais para um resultado de tratamento mais efetivo, pois a endometriose afeta a qualidade de vida em todos os âmbitos, como nos relacionamentos sociais, saúde física e mental, área profissional, relação com o corpo e sexualidade (NORINHO et al., 2020; LA ROSA et al., 2020a). Mulheres tendem a mostrar uma pior qualidade de vida quando possuem endometriose, e o quadro pode piorar pelo desconhecimento do grau e existência da doença, sem a realização do diagnóstico correto e tratamento necessário (REES et al., 2020).

1.1.2 Fatores associados à endometriose

A endometriose é uma doença crônica e multifatorial, pois diversos fatores como imunológicos, hormonais, ambientais e genéticos podem estar relacionados à sua patogênese (DEIANA et al., 2019; VASSILOPOULOU et al., 2019; MÉAR et al., 2020).

A Figura 1 exemplifica alguns fatores de risco que podem contribuir para a etiologia da endometriose, de acordo com a fase da vida da mulher.

Figura 1 - Fatores de risco para endometriose de acordo com a fase da vida da mulher segundo Shafrir et al., 2018 com modificações.



Fonte: Adaptado de Shafrir et al., 2018.

Além desses fatores, os imunológicos podem contribuir para a formação e progressão da endometriose. Neutrófilos peritoneais e macrófagos secretam fatores bioquímicos que podem auxiliar no crescimento celular endometriótico, invasão e angiogênese. A ativação aumentada do sistema imune também pode provocar o processo de inflamação e desencadear fibrose do tecido uterino, característicos na endometriose (IZUMI et al., 2019; CRISPIM et al., 2021).

Em relação aos fatores ambientais, uma revisão mostrou uma possível relação entre dieta e a endometriose. A Figura 2 sumariza os dados de estudos clínicos a respeito de dieta e nutrição em endometriose. Vale ressaltar que o estresse oxidativo pode aumentar o risco de endometriose pela propensão ao aumento de processos inflamatórios, pode afetar a maturação de oócitos, esteroidogênese ovariana, ovulação, implantação, formação do blastocisto, e manutenção da gravidez. Dessa forma, é importante a manutenção do equilíbrio oxidativo (SCUTIERO et al., 2017).

Figura 2 - Dados de estudos clínicos a respeito de dieta e nutrição em endometriose segundo Afrin et al., 2021 com modificações.

Fatores de risco	Fatores protetores
Alta ingestão de gordura	Frutas e vegetais
Alto consumo de carne vermelha	Vitamina C e E
Alta ingestão de fibras	Vitamina D
	Resveratrol + contraceptivos
	Epigallocatequina-3-galato (EGCG)
	Curcumina

Fonte: Adaptado de Afrin et al., 2021.

Ainda sobre os fatores ambientais, elevados níveis de ésteres de fosfalato, poluentes organoclorados, perfluorquímicos, e exposição intra-uterina a fumaça de cigarro pode influenciar na indução de estresse oxidativo, alterar a homeostase hormonal, e alterar a resposta imune, podendo causar a endometriose (DAI et al., 2018).

Em relação aos fatores genéticos, os genes e seus polimorfismos genéticos podem contribuir para suscetibilidade, desenvolvimento e patogênese da doença. Os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA, que ocorrem em frequência alta na população (<1%). Os principais tipos de polimorfismos são: SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), indels (inserção e deleção), variação no número de cópias, e inversões. O SNP substitui um

nucleotídeo em uma região específica no genoma. Os indels caracterizam-se pela presença ou ausência de um pequeno segmento (100-1000 pares de bases). As variações no número de cópias consistem na presença ou ausência de segmentos de DNA. As inversões são caracterizadas pelo segmento de DNA presente em qualquer uma das duas orientações com respeito ao DNA. Os polimorfismos genéticos podem ser utilizados para rastrear doenças e são identificados por métodos de genotipagens (THOMPSON&THOMPSON, 2021).

Estudos de polimorfismos genéticos são relevantes, pois podem ser bons biomarcadores, ou seja, indicadores biológicos que podem auxiliar na compreensão de processos biológicos, processos patológicos e/ou respostas terapêuticas. A análise de SNPs pode ser uma interessante ferramenta da genética, contribuindo para entendimento de alterações estruturais e funcionais no organismo, bem como para a compreensão das modificações que podem influenciar na etiologia ou patogênese de doenças, podendo auxiliar o desenvolvimento de meios de diagnóstico e prognóstico individualizado aos pacientes (SAAD et al, 2016; RATHER & DHAWAN, 2016).

Vários estudos relataram na literatura possíveis contribuições de genes relacionados a mecanismos de desenvolvimento da patogênese dessa doença podendo ser possíveis candidatos a biomarcadores, como apresentados no Quadro 2.

Quadro 2 - Estudos de revisão sistemática e metanálise que relataram genes associados à endometriose.

Referência	Genes associados à endometriose
Sapkota <i>et al.</i> , 2015 e Sapkota <i>et al.</i> , 2017	<i>IL1A, GREB1, CDKN2B-AS1, FN1, CCDC170, ESRI, SYNE1 e FSHB</i>
Deiana <i>et al.</i> , 2019	<i>ESRI, ESR2, PROGINS, WNT4, FN1, GREB1, ARF, CDKN2A/B, KRAS, ID4, MAP3K4, VEZT, VEGF, EGFR, MAP2/3/7, TIMP3/4, IL-10, TGFβ1, TNFα, HLA-A/B, HLA-DRB1/DQB1, GSTM1, GSTP1, GSTT1, CYP1A1, CYP17A1, CYP19A1, NAT1/2, XRCC1-3, XPD, XPG, APE1, HOGG1</i>
Méar <i>et al.</i> , 2020	<i>IFNG, GSTM1, GSTP1, e WNT4</i>
Smolarz <i>et al.</i> , 2020	<i>ESR2 e CYP19A1</i>
Zubrzycka <i>et al.</i> , 2020	<i>WNT4, SLC19A2, DNM3, GREB1, ETAA1, IL1AI, FN1, KDR, VEGFR2, PDLIM5, ATP6AP1L, ID4, CCDC170, ESRI, SYNE1, IGF2BP3, GDAP1,</i>

	<i>CDKN2-BAS1, TTC39B, MLLT10, RNLS, FSHB, VEZT, IGF1, RIN3, BMF, SKAP1, e CEP112</i>
Lalami <i>et al.</i> , 2021	<i>CCD42 e CDKN2A</i>

Fonte: Autor, 2021.

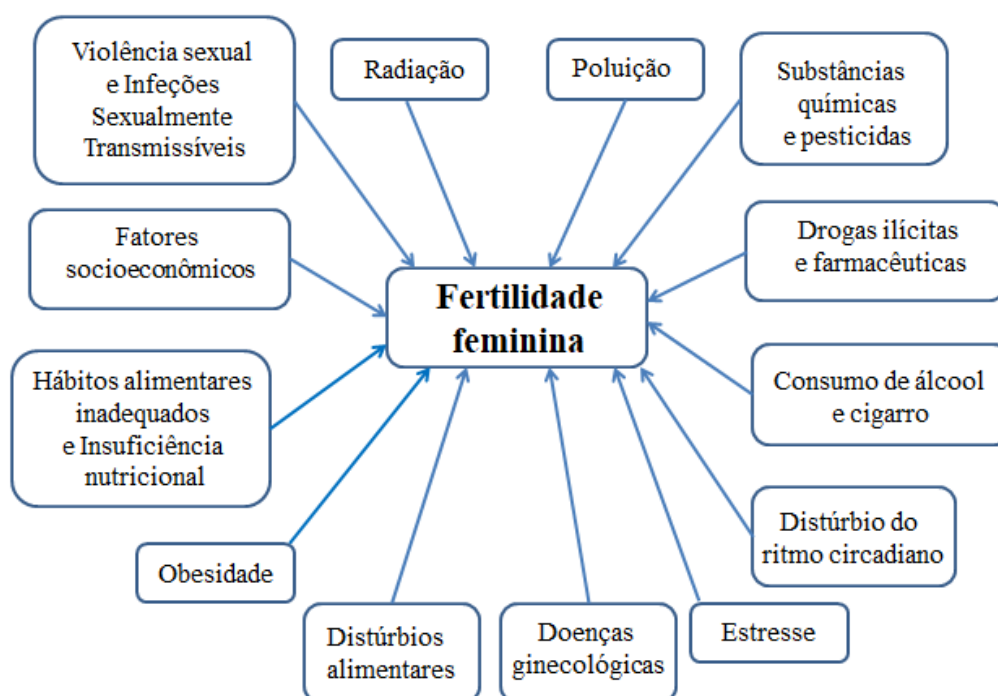
1.1.3 Infertilidade e endometriose

A infertilidade é a incapacidade atribuída a uma pessoa ou casal que, após um ano de relações sexuais desprotegidas, não resulta em gravidez. Ela acomete cerca de 15% da população mundial, com contribuição igualitária de fatores masculinos e femininos (BALA et al., 2020).

Cerca de 30% dos casos são diagnosticados como infertilidade idiopática (sem causa aparente). Aproximadamente 50% de todos os casos de infertilidade são devidos à defeitos no aparelho reprodutivo feminino. Os demais casos podem ser devidos à diversas alterações cromossômicas e mutações monogênicas (GUERRI et al., 2019).

Diversos fatores podem contribuir para afetar a fertilidade feminina, como apresentado na Figura 3.

Figura 3 - Fatores que podem contribuir para afetar a fertilidade feminina segundo Bala et al., 2020 com modificações.



Fonte: Adaptado de Bala et al., 2020.

A infertilidade primária acomete as mulheres devido a diversos distúrbios genéticos, hormonais, congênitos e do sistema reprodutivo. Esses distúrbios induzem a infertilidade afetando a oogênese, falha de implantação, desenvolvimento embrionário e aborto espontâneo (GUERRI et al., 2019). A infertilidade secundária surge principalmente acarretada aos riscos relacionados ao estilo de vida, como fumo, consumo de álcool, desnutrição e fatores ambientais (BORGHT&WYNS, 2018).

1.1.3.1 Infertilidade Secundária

Em relação à infertilidade secundária, o estilo de vida, fatores ambientais e fatores sociodemográficos podem ser relacionados com a sua etiologia.

1.1.3.1.1 Estilo de vida

Diversos fatores relacionados ao estilo de vida podem estar envolvidos na etiologia da infertilidade feminina tais como: deficiências nutricionais, estresse, tabagismo, consumo de cigarro, álcool, cafeína e drogas (BALA et al., 2020; ZAUNER& GIRARDI, 2020).

Um dos exemplos de deficiência nutricional está relacionado com a vitamina D. Ela possui um importante papel na concepção, implantação e desenvolvimento da placenta. A vitamina D ligada a seu receptor ativam enzimas que podem ser encontradas na decídua e no início da placenta na gravidez, participa na regulação de genes relacionados ao desenvolvimento endometrial, receptividade uterina e implantação tais como o gene *HOXA10*, atua no sistema imune materno (ZAUNER & GIRARDI, 2020).

Em relação ao estresse, os estímulos ocasionados por esse processo são respondidos pelo corpo enviando sinais ao sistema imune, endócrino e nervoso, afetando tanto a saúde física quanto psicológica da mulher. O estresse crônico pode causar desregulação menstrual, anovulação, redução de hormônios sexuais, e aumento do cortisol que promove indução de contrações do miométrio e causa dor. Diferentes sinais de estresse resultam em mudanças neuroendócrinas que podem ocasionar em infertilidade (BALA et al., 2020; ZAUNER & GIRARDI, 2020).

O consumo elevado de cigarro, álcool, cafeína e drogas tendem a se tornar vícios e podem ser teratógenos para gravidez e possíveis fatores de risco para a fertilidade (BALA et

al., 2020; ZAUNER & GIRARDI, 2020). O tabagismo aumenta a suscetibilidade de distúrbios ovulatórios, está associado a perda precoce da gravidez, reduz a reserva ovariana, e induz ao estresse psicológico (BALA et al., 2020). A exposição ao tabaco já foi associada com o aumento da concentração de estradiol sérico, diminuição do número de oócitos recuperados e número de embriões de pacientes submetidos à fertilização *in vitro* e os estudos realizados em animais sugerem o papel da nicotina na infertilidade (ZAUNER & GIRARDI, 2020). O alto consumo de álcool já foi associado a irregularidade menstrual, aborto espontâneo, baixo peso e hipóxia do feto, síndrome alcoólica fetal, e maior propensão de deficiências ao feto no nascimento (BALA et al., 2020; ZAUNER & GIRARDI, 2020). Em relação ao consumo de cafeína, os resultados são inconsistentes (ZAUNER & GIRARDI, 2020). O estudo de Bala e colaboradores realizado em 2020 mostra que pode aumentar o risco de aborto espontâneo, reduzir a fecundidade, e pode interferir no metabolismo de estrógenos, pois inibe a aromatase, enzima responsável pela conversão de andrógenos para estrógenos. Mulheres que fazem o uso de drogas tendem a ter complicações na gravidez, maior chance de falha de implantação do embrião, abortos espontâneos, e disfunções ovulatórias (BALA et al., 2020).

1.1.3.1.2 Fatores ambientais

A exposição às radiações, poluição, pesticidas, metais pesados, substâncias químicas tóxicas, fertilizantes podem desregular as vias metabólicas pela desestabilização de moléculas, ligações moleculares indevidas, e aumento de estresse oxidativo (BALA et al., 2020). Uma associação entre o dióxido de enxofre, monóxido de carbono e dióxido de nitrogênio com a incidência de aborto espontâneo e natimortos foi descrita. Evidências indicam que as exposições ao chumbo, mercúrio e cádmio podem ser prejudiciais ao sistema reprodutivo masculino, feminino e a fertilidade. Foi demonstrado que existe uma associação direta entre a excreção urinária de metais pesados e a infertilidade em mulheres. Uma redução na exposição a metal pesado mostrou possibilidade de melhoria na concepção espontânea em mulheres inférteis. Um estudo realizado na China apontou que as concentrações de chumbo e arsênico eram significativamente mais altas no sangue de mulheres inférteis do que em mulheres grávidas (ZAUNER & GIRARDI, 2020).

1.1.3.1.3 Fatores sociodemográficos

A idade, status social, histórico da paciente, profissão, local de trabalho, e religião podem influenciar aumentando o estresse e risco de infertilidade (BALA et al., 2020, ZAUNER et al., 2020). Um estudo apontou que a fertilidade diminui com o avanço da idade dos homens e mulheres, porém o risco de infertilidade tem maior correlação com a idade materna (CRAWFORD & STEINER, 2015). A fertilidade diminui significativamente com o avanço da idade (> 35 anos) devido ao número limitado de oócitos e diminuição da reserva ovariana (BALA et al., 2020). Estudos relataram que nível socioeconômico difere nas taxas de fertilidade, mulheres que vivem em áreas rurais tem uma taxa de fertilidade maior comparada a mulheres que vivem em áreas urbanas. O status social alto das mulheres foi associado com uma melhor qualidade de saúde, mulheres que chefiam famílias utilizam instalações médicas com mais frequência. A probabilidade das mulheres que se casam cedo e tenderem a ter mais filhos é maior, além de geralmente ocorrer os partos em curto espaço de tempo, apresentarem baixo status socioeconômico e complicações no estado de saúde. Aspectos que afetam a saúde da mulher como um todo (BALA et al., 2020).

1.1.3.2 Infertilidade Primária

Os fatores relacionados à infertilidade primária estão sumarizados abaixo:

1.1.3.2.1 Insuficiência Ovariana Prematura (IOP)

A IOP é caracterizada pela diminuição do número de folículos maduros e da reserva ovariana e acomete cerca de 1% das mulheres, consiste na redução de ciclos menstruais na idade abaixo de 40 anos devido ao aumento de concentração de FSH (Hormônio Folículo Estimulante) no sangue. As causas podem ser genética, ambiental, infecciosa, uma condição autoimune, metabólica, ou indefinida. (TOUPANCE et al., 2021).

1.1.3.2.2 Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)

A SOP é um distúrbio endócrino que afeta de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. Ela é classificada de acordo com os Critérios de Rotterdam pela presença de pelo menos dois dos três sinais: diminuição ou ausência de ovulação, avaliação morfológica por ultrassonografia e hiperandrogenismo (PEÑA et al., 2020). As mulheres com SOP têm a tendência do aumento de hormônio anti-mulleriano, o que pode contribuir para a anovulação

que pode agravar em infertilidade e redução da reserva ovariana e conseqüentemente levar à infertilidade (TOUPANCE et al., 2021).

1.1.3.2.3 Fibrose Uterina

Dentre os tipos de fibrose uterina, os leiomiomas são tumores benignos comuns no trato reprodutivo feminino. Os mecanismos de desenvolvimento de leiomiomas podem afetar a fertilidade pela distorção na cavidade uterina. Essas fibroses uterinas podem causar contrações anormais, diminuir o suprimento de sangue para o endométrio e alterar a receptividade endometrial (BORGHT et al., 2018).

1.1.3.2.4 Pólipos endometriais

Os pólipos endometriais são proliferações anormais de tecido endometrial fixados na cavidade interna do útero. Sua presença pode reduzir as chances de implantação do embrião no endométrio e causar a perda prematura da gestação (BORGHT et al., 2018).

1.1.3.2.5 Endometriose

A endometriose é um processo patológico inflamatório pélvico associado à infertilidade (BORGHT et al., 2018). O mecanismo de causa e efeito exato da associação endometriose e infertilidade é desconhecido. Dois estudos recentes (BROI et al., 2019; KHAN et al., 2020) discutem detalhadamente os mecanismos propostos pelos quais a endometriose causa infertilidade, que serão abordados brevemente abaixo.

1.1.3.2.6 Anatomia pélvica distorcida

Mulheres com a doença em estágio mais avançado possuem maiores adesões pélvicas, o que bloqueia a passagem do oócito e do espermatozoide (KHAN et al., 2020). A distorção das trompas uterinas pode dificultar o encontro dos gametas (TOMASSETTI & D'HOOGHE, 2018).

1.1.3.2.7 Função peritoneal alterada

A produção de alta concentração de prostaglandinas, proteases e citocinas inflamatórias, proteína TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa), proteína VEGF (Fator de crescimento endotelial vascular) produz uma inflamação crônica por macrófagos. Este processo pode induzir à redução da resposta ovariana, alterar a motilidade do espermatozoide, prejudicar a implantação do embrião (TOMASSETTI & D'HOOGHE, 2018; KHAN et al., 2020)

1.1.3.2.8 Disfunção ovulatória

A disfunção ovulatória pode causar uma desregulação na foliculogênese pela alteração dos níveis hormonais. O desequilíbrio hormonal pode aumentar a sensibilidade pelo estrogênio e diminuir a expressão de progesterona, promovendo o desenvolvimento da endometriose, e alterando a expressão de hormônios sexuais que desorganiza os ciclos menstruais, a implantação embrionária, e a gravidez (TOMASSETTI & D'HOOGHE, 2018; RASHEED & HAMID, 2020). Cabe também salientar que o aumento da chance dos folículos luteinizados não se romperem devidamente e a diminuição da qualidade dos oócitos podem acarretar em menor chance de gravidez (KHAN et al., 2020; RASHEED & HAMID, 2020).

1.1.3.2.9 Efeitos em gametas e embriões

As mulheres com endometriomas tendem a apresentar falta de sincronia na maturação e apoptose dos oócitos, o que possibilita a redução de reserva ovariana, e os embriões demoram mais a se desenvolver (KHAN et al., 2020).

1.1.3.2.10 Implantação prejudicada

A expressão elevada de genes candidatos a marcadores de implantação pode alterar o processo, como gene *HOXA 10*, que pode estar associado à regulação da implantação embrionária e desenvolvimento uterino (FUNG et al., 2015). Os níveis altos de citocinas, a ativação de linfócitos e a produção de autoanticorpos para antígenos endometriais podem causar prejuízos na implantação (TANBO & FEDORCSAK, 2017; KHAN et al., 2020). A falta dos movimentos peristálticos dificulta o encontro dos gametas e o embrião a implantar devidamente no endométrio, o que pode diminuir as chances de gravidez bem sucedida (TOMASSETTI & D'HOOGHE, 2018; KHAN et al., 2020).

Há ainda a proposição de uma teoria de mecanismo relacionando a infertilidade e a endometriose envolvendo a inflamação. A inflamação pode ser a causa de infertilidade associada à endometriose por meio do desequilíbrio hormonal, descompasso da maturação folicular e danos ao DNA. Assim, a integridade de células germinativas e outras células também seria prejudicada. A inibição da implantação do embrião e da motilidade dos espermatozoides também provavelmente seriam afetadas (RASHEED & HAMID, 2020). O processo inflamatório também aumenta o estresse oxidativo, que pode ocasionar instabilidade ao crescimento celular, aumentar o processo de apoptose, e conseqüentemente causar danos às células germinativas e ao embrião, induzindo a infertilidade (TANBO & FEDORCSAK, 2017; RASHEED & HAMID, 2020).

Em relação aos fatores genéticos, alguns estudos de revisão sistemática e metanálise que mostraram na literatura possíveis contribuições de genes relacionados a mecanismos envolvendo infertilidade e endometriose estão exibidos no Quadro 3.

Quadro 3 - Estudos de revisão sistemática e metanálise que mostraram associação de genes a infertilidade e endometriose.

Referências	Genes associados à infertilidade
Bjorkman & Taylor, 2019	<i>miRNAs let-7, miRNA-29c, miRNA-125b, miRNA-135a, miRNA-135b, miRNA-194, e miRNA-196^a</i>
Yatsenko <i>et al.</i> , 2019	<i>HOXA10 e 11</i>
Ashary <i>et al.</i> , 2020	<i>HOXA10</i>
Benjamin <i>et al.</i> , 2020	<i>IL-6</i>
Smolarz <i>et al.</i> , 2020	<i>ESR1, ESR2, LHB, FOXP3, FCRL3, CYP171A1, MUC17, WNT4 e NFKB1</i>
Raja <i>et al.</i> , 2021	<i>miRNA-135a e miRNA-135b</i>

Fonte: Autor, 2021.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo teve por objetivo geral identificar, na literatura, quais genes e seus respectivos polimorfismos genéticos que estão relacionados com a infertilidade em mulheres com endometriose.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a) estruturar uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*);

b) extrair e analisar os seguintes dados: país, tamanho amostral, método de genotipagem, gene, polimorfismos, frequência do alelo polimórfico, EHW (Equilíbrio de Hardy Weinberg), valor de p (frequência genotípica);

c) analisar a qualidade dos artigos inclusos nessa revisão;

d) classificar os genes e seus polimorfismos genéticos envolvidos na patogênese da infertilidade associada à endometriose.

2.3 JUSTIFICATIVA

O estudo de biomarcadores é importante para rastrear e identificar prováveis indicadores que podem estar envolvidos na suscetibilidade a doenças. A compreensão do estudo deles pode elucidar a sua relação com a doença. Desse modo, futuramente eles podem ser utilizados para indicar o diagnóstico e o tratamento mais personalizado e específico possível a cada paciente. Dentre os biomarcadores, os polimorfismos genéticos podem auxiliar a comunidade científica e a sociedade.

A busca de polimorfismos genéticos para a endometriose e a infertilidade é de grande relevância, pois se trata de doenças que acometem grande parcela das mulheres em idade reprodutiva no Brasil. O diagnóstico da endometriose é realizado tardiamente e somente após procedimentos invasivos que é confirmada a doença. Assim, o uso de polimorfismos genéticos pode ser promissor como testes de diagnóstico precoce, minimizando o impacto da

doença e antecipando o início do tratamento o que conseqüentemente contribuirá para a melhor da qualidade de vida dessas mulheres.

Diante deste contexto, os dados da literatura mostram a necessidade da identificação de biomarcadores como testes não invasivos, visando aprimorar o diagnóstico e tratamento melhorando as perspectivas das pacientes.

3 METODOLOGIA

Este trabalho consiste numa revisão sistemática, que é um tipo de investigação focada em uma questão bem definida e tem o propósito de identificar, selecionar, avaliar e sintetizar os dados relevantes disponíveis. A elaboração consiste nos seguintes passos: estruturar a pergunta da pesquisa, busca na literatura, seleção dos artigos, extração dos dados, avaliação da qualidade metodológica, avaliação da qualidade das evidências, redação e publicação dos resultados (GALVÃO & PEREIRA, 2014).

3.1 QUESTÃO NORTEADORA

A formulação da questão norteadora foi estruturada utilizando a estratégia denominada PICO. O anagrama é constituído pela letra P, que remete a população estudada; letra I, a intervenção que será submetida esta população; letra C, ao fator comparador; e letra O, ao desfecho (MOOLA et al., 2017). Esta revisão analisou indivíduos com endometriose (P) para verificar se a presença de polimorfismos genéticos estaria associado à infertilidade nesses indivíduos (I), comparando com indivíduos sem infertilidade (C) para entender a influência da presença desses polimorfismos genéticos nessas mulheres com endometriose (O). Assim, foi possível estruturar a questão norteadora: quais os genes e seus polimorfismos genéticos associados à infertilidade em mulheres com endometriose? Este estudo foi construído a partir desta questão.

3.2 ESTRUTURAÇÃO E REGISTRO

A presente revisão foi estruturada e protocolada de acordo com as normas do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (LIBERATI et al., 2009). As diretrizes do PRISMA consistem em um conjunto de itens a serem seguidos a fim de auxiliar autores a relatar no formato de revisões sistemáticas e metanálises, e avaliar de forma criteriosa benefícios e danos de uma intervenção numa população. O registro deste trabalho foi submetido por meio do ID CRD42020210154 no banco de dados internacional PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*). Este banco de dados

de livre acesso registra e protocola revisões sistemáticas das áreas da saúde para evitar duplicação de trabalhos e erros no cumprimento do protocolo registrado.

3.2.1 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de elegibilidade englobaram como critérios de inclusão trabalhos que estavam disponíveis integralmente nos bancos de dados eletrônicos; que tratavam especificamente sobre polimorfismos genéticos e infertilidade em mulheres com endometriose; estavam no idioma português, inglês ou espanhol; que foram publicados até a data da realização da busca eletrônica e que eram estudos do tipo caso-controle. Os estudos que não atenderam os critérios de inclusão previamente estabelecidos foram excluídos.

3.2.2 Estratégia de busca e seleção dos estudos

A estratégia de busca foi iniciada nas seguintes bases de dados de pesquisa: *SciELO*, *Scopus*, *Web of Science*, *Pubmed* e *CINAHL*, utilizando os descritores *polymorphisms genetics and infertility and endometriosis*. As estratégias foram ligeiramente modificadas considerando as especificidades das bases de dados consultadas. A seleção dos estudos foi realizada no dia 09 de dezembro de 2020, de modo independente, por duas pesquisadoras (E.M.E. e S.C.S.V.T.)

Depois da exclusão de trabalhos duplicados, os títulos e resumos dos artigos foram lidos para seleção e, posteriormente os selecionados foram lidos integralmente, seguindo os critérios de elegibilidade para serem considerados válidos nesta revisão sistemática.

3.2.3 Análise dos dados

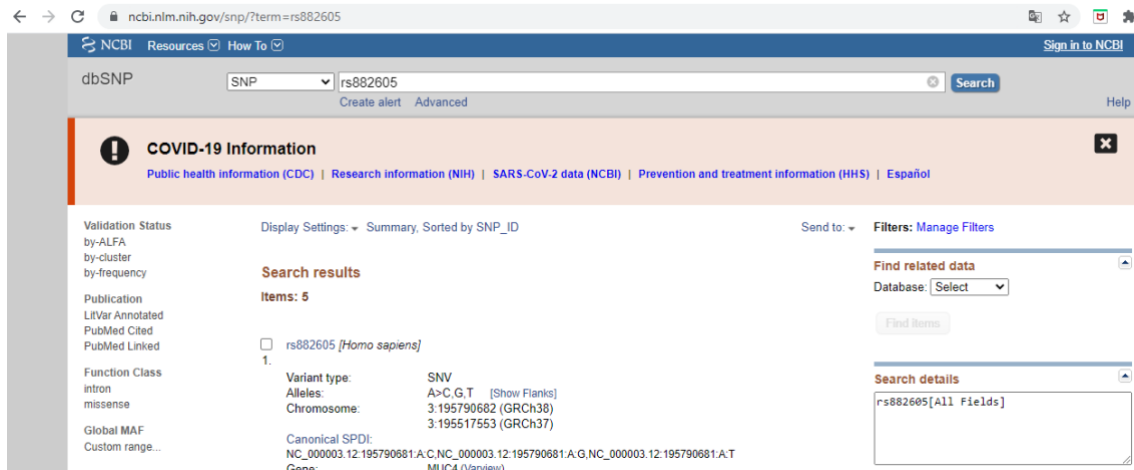
A análise dos dados foi constituída pela leitura integral dos artigos, seguida de seleção e síntese dos principais dados por meio da construção de quadros e figuras.

Os dados analisados para esta revisão foram: país, tamanho amostral, método de genotipagem, gene, polimorfismos, frequência do alelo polimórfico, EHW (Equilíbrio de Hardy Weinberg), valor de p (frequência genotípica) e qualidade.

A identidade do polimorfismo genético foi confirmada utilizando o banco de dados dbSNPs (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), que consiste num domínio público que mostra

informações referentes ao polimorfismo genético em diferentes espécies incluindo a espécie humana (Figura 4).

Figura 4 - Identificação do polimorfismo genético confirmada no Banco de dados dbSNP.



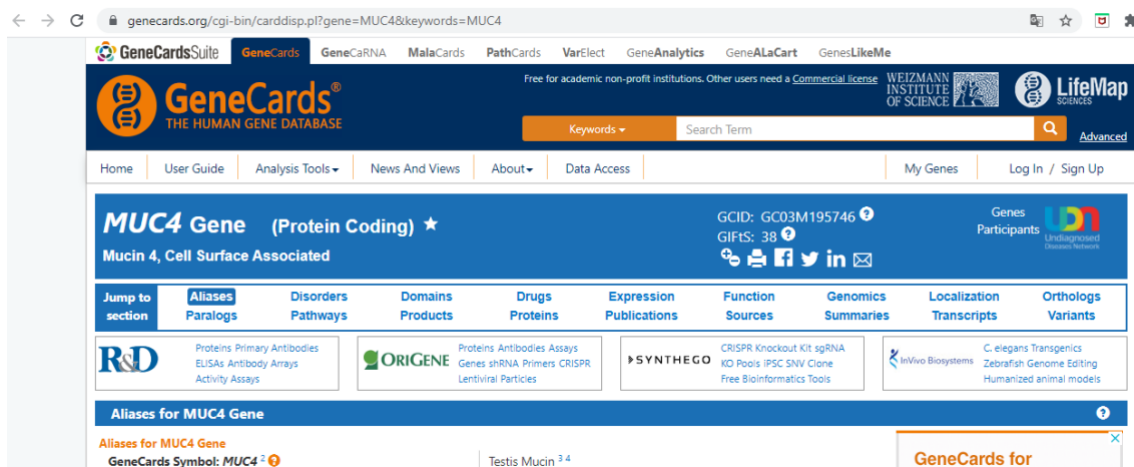
The screenshot shows the dbSNP search results for the variant rs882605. The search results are as follows:

- Variant type: SNV
- Alleles: A>C,G,T [Show Flanks]
- Chromosome: 3:195790682 (GRCh38)
- 3:195517553 (GRCh37)
- Canonical SPDI: NC_000003.12:195790681:A:C:NC_000003.12:195790681:A:G:NC_000003.12:195790681:A:T
- Gene: MUC4 (varview)

Fonte: Website <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

A classificação da função dos genes foi realizada pela consulta no GeneCards (<https://www.genecards.org/>), que consiste no banco de dados de genes humanos o qual relaciona o perfil do gene, assim como suas funções (Figura 5).

Figura 5 - A classificação da função dos genes conferida no Banco de dados GeneCards.



The screenshot shows the GeneCards profile for the MUC4 gene. The page displays the following information:

- Gene Name: MUC4 Gene (Protein Coding) ★
- Function: Mucin 4, Cell Surface Associated
- GCID: GC03M195746
- GIFTS: 38
- Aliases for MUC4 Gene: MUC4²
- GeneCards Symbol: MUC4²
- Testis Mucin^{3,4}

Fonte: Website <https://www.genecards.org/>

A localização cromossômica de cada gene foi conferida no banco de dados NCBI, na seção Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>), que contempla descrições sobre o gene, incluindo sua localização cromossômica. As verificações foram realizadas no organismo *Homo sapiens* para todos os bancos de dados (Figura 6).

Figura 6 - A localização cromossômica verificada no Banco de dados Gene.

The screenshot displays the NCBI Gene page for MUC4. Key information includes:

- Location:** 3q29
- Exon count:** 25
- Annotation release table:**

Annotation release	Status	Assembly	Chr	Location
109.20210514	current	GRCh38.p13 (GCF_000001405.39)	3	NC_000003.12 (195746771..195811929, complement)
105.20201022	previous assembly	GRCh37.p13 (GCF_000001405.25)	3	NC_000003.11 (195473642..195538800, complement)
- Genomic map:** Shows the MUC4 gene structure on Chromosome 3, with coordinates from 195,600,490 to 195,980,551.
- Genomic regions, transcripts, and products:** Includes a dropdown for the genomic sequence (NC_000003.12) and links to reference sequence details, nucleotide, graphics, FASTA, and GenBank.
- Variation Viewer (GRCh38):** Shows 1000 Genomes Browser (GRCh37.p13) and other variation tracks.
- Related information:** Lists various resources like BioAssay by Target, BioAssays, RNAi Target, Tested, BioProjects, BioSystems, CCDS, ClinVar, Conserved Domains, dbVar, Full text in PMC, and Functional Class.

Fonte: Website <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>

3.2.4 Avaliação da qualidade dos artigos

A avaliação da qualidade dos artigos selecionados foi realizada por meio da aplicação do questionário JBI (*Joanna Briggs Institute*) extraído do *JBI Manual for Evidence Synthesis* (MOOLA et al., 2017) para estudos caso-controle. Esta avaliação abrange vários aspectos considerados relevantes num estudo, delineamento experimental, a verificação do modo de abordagem da metodologia estatística, resultados, e limitações do trabalho. Estes aspectos foram analisados no formato de dez perguntas (Figura 7).

A análise da avaliação nesta revisão foi feita por três pesquisadoras (E.M.E.; M.T.R.C. e S.C.S.V.T.) sendo atribuído um ponto para cada item contemplado no estudo, sendo dez no total. Os casos de discordância entre as notas atribuídas foram resolvidos por meio de consenso entre as pesquisadoras.

Figura 7 - Questionário JBI (*Joanna Briggs Institute*) extraído do *JBI Manual for Evidence Synthesis* para estudo do tipo caso-controle.

JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

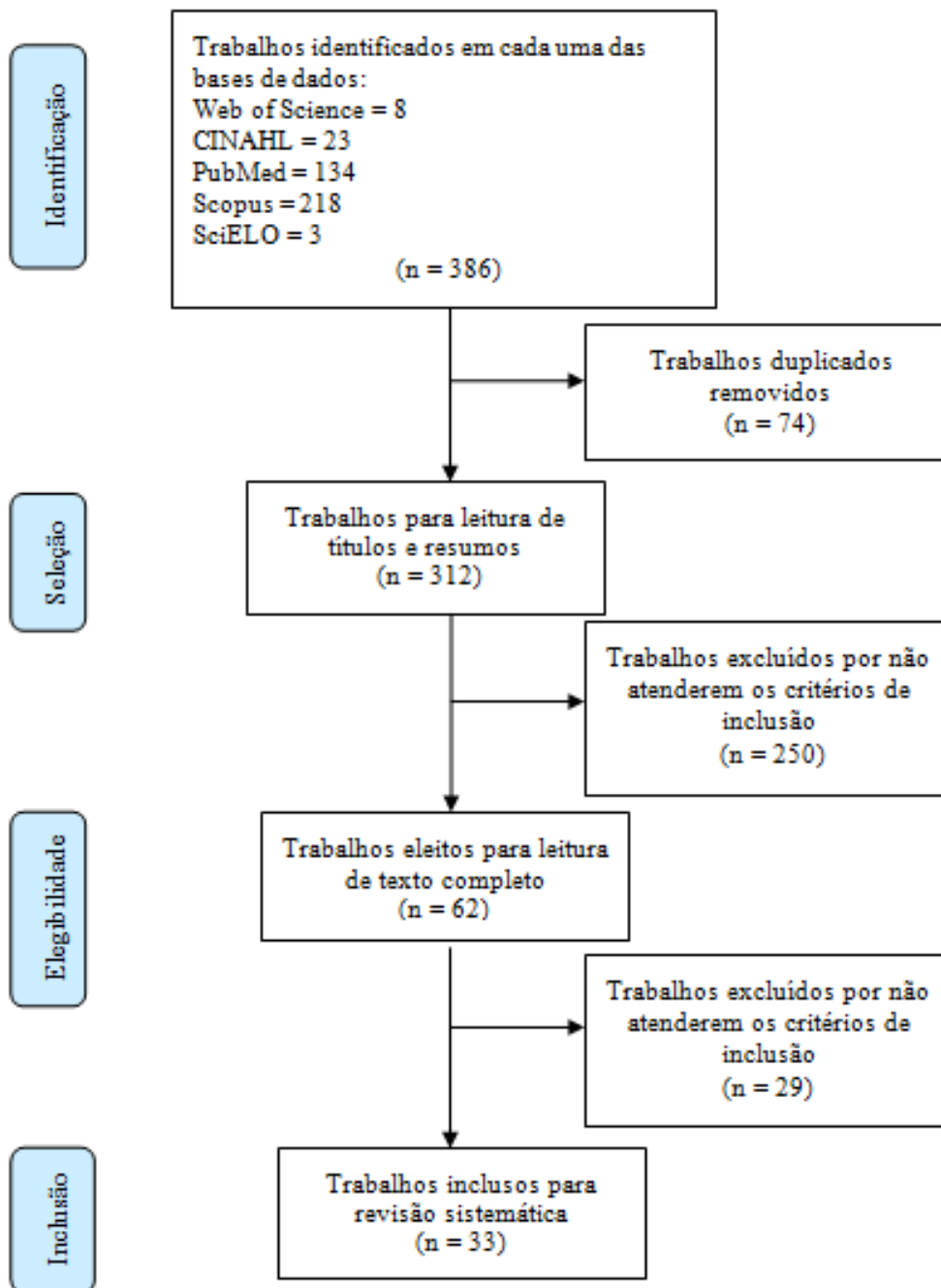
Nota: O item sobre o período de exposição não se aplica às doenças estudadas, pois a endometriose e a infertilidade são condições intrínsecas as mulheres. Assim, a pontuação máxima foi nove para o questionário.

Fonte: MOOLA et al., 2017.

4 RESULTADOS

O resultado da busca nos bancos de dados por artigos que tratavam sobre polimorfismos genéticos e infertilidade em mulheres com endometriose está apresentada na Figura 8.

Figura 8 - Fluxograma da busca e seleção dos estudos para revisão sistemática.



Fonte: Autor, 2021.

A Figura 8 exibe a identificação de um total de 386 trabalhos (8 artigos coletados do banco de dados *Web of Science*, 23 do *CINAHL*, 134 do *PubMed*, 218 do *Scopus*, e 3 do *SciELO*), após a retirada dos trabalhos duplicados 312 foram selecionados para leitura de títulos e resumos. Logo em seguida, por não atenderem os critérios de inclusão 62 foram eleitos para serem lidos por completo, e finalmente após atenderem os critérios foram inclusos 33 estudos para esta revisão sistemática.

Os trinta e três artigos analisados eram estudos do tipo caso-controle, com confirmação diagnóstica por videolaparoscopia, sendo que 21 (63,6%) incluíam pacientes com endometriose e controle (Quadro 4) e, 12 estudos (36,4%) investigaram adicionalmente um grupo de pacientes com infertilidade idiopática (Quadro 5), grupo o qual não se sabe a causa da infertilidade.

Quadro 4 - Características dos estudos que analisaram pacientes com endometriose (ED) e controles (C).

Referência	País	Tamanho amostral C/ED	Método de genotipagem	Gene	Polimorfismo (s)	Frequência do alelo polimórfico C/ED	EHW C/ED	Valor de p (frequência genotípica)	Qualidade
Ribeiro <i>et al.</i> , 2009	Brasil	19/19	PCR	<i>TP53</i>	rs1042522	Pro 0,42/0,23	Não realizado	p= 1,0	05
Chang <i>et al.</i> , 2011	Taiwan	150/140	Discriminação alélica	<i>MUC4</i>	rs882605	T 0,22/0,28	0,07/0,62	p= 0,04	06
					rs1104760	T 0,80/0,76	0,09/0,94	p= 0,30	
					rs2246901	T 0,78/0,75	0,15/0,96	p= 0,56	
					rs2258447	G 0,79/0,77	0,07/0,37	p= 0,70	
					rs2291652	C 0,26/0,30	0,26/0,92	p= 0,52	
					rs2688513	T 0,78/0,77	0,09/0,62	p= 0,66	
Lamp <i>et al.</i> , 2011	Estônia	199/150	PCR PCR-RFLP	<i>ESR1</i>	rs2234693	C 0,45/0,51	>0,05/>0,05	p= 0,21	08
					(TA)n	L 0,39/0,48	>0,05/>0,05	p<0,05	
				<i>ESR2</i>	(CA)n	L 0,49/0,36	>0,05/>0,05	p<0,05	
				<i>HSD17B1</i>	rs605059	A 0,50/0,57	>0,05/>0,05	p<0,05	
				<i>PGR</i>	rs10895068	A 0,09/0,07	>0,05/>0,05	p= 0,35	
					Ins/Del Alu	Del 0,87/0,84	>0,05/>0,05	p= 0,10	

					rs4729655	C 0,61/0,59	Não realizado	p= 0,55	
					rs4729656	A 0,68/0,66	Não realizado	p= 0,66	
Zhang <i>et al.</i> , 2015	China	220/217	PCR-RFLP	<i>FCRL3</i>	rs7528684	C 0,41/0,50	0,35/0,83	p= 0,01	09
					rs11264799	A 0,28/0,30	0,37/0,48	p= 0,57	
					rs945635	G 0,42/0,45	0,64/0,73	p= 0,30	
					rs3761959	A 0,47/0,49	0,74/0,83	p= 0,65	
Barbosa <i>et al.</i> , 2016	Brasil	42/52	PCR-RFLP	<i>CYP11A1</i>	<i>CYP11A1</i> m1	m1 0,14/0,32	Não realizado	p= 0,08	04
Conto <i>et al.</i> , 2017	Brasil	70/74	Discriminação alélica	<i>GDF-9</i>	c.398-39C > G	G 0,15/0,11	>0,05/>0,05	p= 0,51	09
					c.447C > T	T 0,49/0,53	>0,05/>0,05	p= 0,19	
					c.546G > A	A 0,13/0,18	>0,05/>0,05	p= 0,44	
				<i>AMH</i>	p.Ile49Ser	Ser 0,28/0,16	>0,05/>0,05	p= 0,03	
				<i>AMHR2</i>	-482A > G	G 0,20/0,16	>0,05/>0,05	p= 0,68	

Santos <i>et al.</i> , 2018	Brasil	18/17	Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction PCR	TP53	rs1042522	Pro Não consta	Não realizado	Não consta	06
				eNOS	rs1799983	Asp Não consta	Não realizado	Não consta	
Cardoso <i>et al.</i> , 2019	Brasil	217/283	Discriminação alélica	MMP3	rs679620	A 0,34/0,40	>0,05/>0,05	p= 0,09	09
Christofolini <i>et al.</i> , 2019	Brasil	650/394	Discriminação alélica	TAC3	rs733629	C 0,09/0,08	0,73/1	p= 0,57	09
				KAZN	rs10928050	G 0,16/0,20	0,14/1	p<0,05	
				LAMA5	rs2427284	A 0,07/0,05	<0,05/<0,05	p= 0,1	
Tanase <i>et al.</i> , 2020	Romênia	34/44	Discriminação alélica	FSHR	rs1394205	A 0,23/0,22	Não realizado	p= 0,87	05
				FSH β	rs10835638	T 0,09/0,07	Não realizado	p= 0,63	

Notas: TP53: Tumor Protein p53, MUC4: Mucin-4, ESRI: Estrogen Receptor 1, ESR2: Estrogen Receptor 2, HSD17B1: Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1), PGR: Progesterone Receptor, CYP19A1: Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1, CBS: Cystathionine Beta-Synthase, MTHFD1: Metylenetetrahydrofolate Dehydrogenase, Cyclohydrolase And Formyltetrahydrofolate Synthetase 1, MTHFR: Metylenetetrahydrofolate Reductase, MTR: Methionine Synthase, MTRR: Methionine Synthase Reductase, TCN2: Transcobalamin 2, BHMT: Betaine-Homocysteine Methyltransferase, BHMT2: Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase 2, CHDH: Choline Dehydrogenase, CHKA: Choline Kinase Alpha, PCYT1A: Phosphate Cytidyltransferase 1, Choline, Alpha, PEMT: Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase, MUC2: Mucin-2, BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor, FCRL3: Fc Receptor-Like 3, CYP17A1: Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1, WNT4: Wnt Family

Member 4, LH:Luteinizing Hormone, LHR:Luteinizing Hormone Receptor, FSHR: Follicle Stimulating Hormone Receptor, GC: Vitamin D Binding Protein, RXRA:Retinoid X Receptor Alpha, VDR: Vitamin D Receptor, MUC17:Mucin-17, CYP1A1:Cytochrome P450 1A1, GDF-9:Growth Differentiation Factor 9, AMH:Anti-Mullerian Hormone, AMHR2:Anti-Mullerian Hormone Receptor Type 2, NPVF/NFE2L3 Neuropeptide VF Precursor/ Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 3, WNT4/ZBTB40:Wnt Family Member 4/ Zinc Finger And BTB Domain Containing 40, GREB1:Growth Regulating Estrogen Receptor Binding 1, VEZT/METAP2:Vezatin, Adherens Junctions Transmembrane Protein/ Methionyl Aminopeptidase 2, CDKN2B/DMRTA1:Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B/ DMRT Like Family A1, ETAA1/CID:Ewing'S Tumor-Associated Antigen 1/ Nuclear Receptor Corepressor, RNF144B/ID4:Ring Finger Protein 144B/ Inhibitor Of Differentiation 4, RND3/RBM43:Rho Family GTPase 3/ RNA Binding Motif Protein 43, CKAP2L/IL1A:Cytoskeleton Associated Protein 2 Like/ Interleukin 1 Alpha, eNOS:Endothelial Nitric Oxide Synthase, MMP3:Matrix Metalloproteinase 3), TAC3:Tachykinin Precursor 3, KAZN:Kazrin, Periplakin Interacting Protein, LAMA5:Laminin Subunit Alpha 5, FSH β : Follicle Stimulating Hormone Beta.

Fonte: Autor, 2021.

Quadro 5 - Características dos estudos que analisaram pacientes com endometriose (ED), pacientes com infertilidade idiopática (II) e controles (C).

Referência	País	Tamanho amostral C/ED/II	Método de genotipagem	Gene	Polimorfismo (s)	Frequência do alelo polimórfico C/ED/II	EHW C/ED/II	Valor de p (frequência genotípica) (CxED/ EDxII)	Qualidade
Mafra <i>et al.</i> , 2010	Brasil	209/110/84	PCR-RFLP	<i>LHβ</i>	G1502A	A 0,20/0,30/0,29	Não realizado	<0,05/NR	08
Zulli <i>et al.</i> , 2010	Brasil	209/136/69	PCR-RFLP Discriminação alélica	<i>ERβ</i>	G + 1730A	A 0,12/0,21/0,21	>0,05/<0,05/>0,05	<0,05/0,15	08
André <i>et al.</i> , 2011	Brasil	171/177/71	Discriminação alélica	<i>FOXP3</i>	rs3761548	C 0,70/0,66/0,62	-/0,97/<0,05	0,28/0,42	09
					rs3761549	T 0,07/0,14/0,03	-/0,52/0,87	<0,05/<0,05	
					rs2232366	T 0,97/0,97/0,99	-/1,0/1,0	0,86/0,37	
					rs2232368	A 0,28/0,31/0,38	-/0,53/<0,05	0,38/0,17	
					rs2280883	G 0,27/0,31/0,38	-/0,60/<0,05	0,30/0,17	
Bianco <i>et al.</i> , 2011	Brasil	166/170/91	Discriminação alélica	<i>FCRL3</i>	rs7528684	C 0,38/0,49/0,46	>0,05/>0,05/ >0,05	<0,05/NR	09

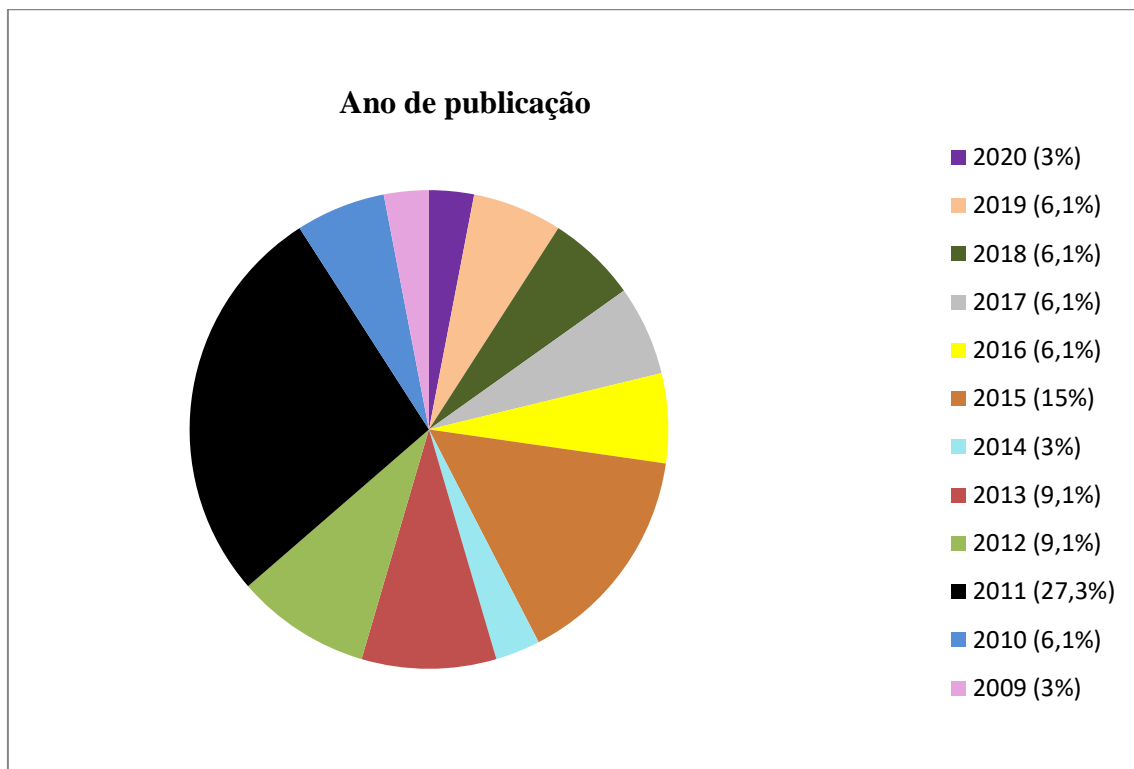
					rs2304256	A 0,23/0,24/0,17	0,83/0,92/ 0,76	0,71/NR	
					rs280523	A 0,89/0,91/0,89	0,92/0,35/ 0,07	0,25/NR	
					rs12720270	T 0,17/0,19/0,13	0,30/0,78/ 0,96	0,42/NR	
					rs12720356	G 0,93/0,93/0,95	0,28/0,99/ 0,90	1,0/NR	
Wang <i>et al.</i> , 2014	China	225/146/65	PCR alelo específico PCR-RFLP PCR	<i>CYP19A1</i>	rs2236722	C 0,05/0,03/0,01	>0,05/>0,05/ >0,05	0,36/NR	08
					rs700518	G 0,46/0,43/0,33	>0,05/>0,05/ >0,05	0,11/NR	
					rs10046	T 0,56/0,57/0,53	>0,05/>0,05/ >0,05	0,64/NR	
					[TTTA]n	L 0,57/0,58/0,56	>0,05/>0,05/ >0,05	0,8/NR	
Cavalcanti <i>et al.</i> , 2016	Brasil	522/114/251	<i>High-Resolution Melting</i>	<i>COX-2</i>	rs20417	G 0,75/0,79/0,79	<0,05/0,30/ 0,08	NR (foi feito p com base na FA)	09

Notas: *LHβ*: Luteinizing Hormone Subunit Beta, *ERβ*: Estrogen Receptor Beta, *FOXP3*: Forkhead Box P3, *BLyS*: B-Lymphocyte Stimulator, *PROGINS*: Progesterone Receptor, *ERβ*: Estrogen Receptor Beta, *PAI-1*: Plasminogen Activator Inhibitor 1, *NFKβ1*: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1, *TYK2*: Tyrosine Kinase 2, *COX-2*: Cyclooxygenase 2.

Fonte: Autor, 2021.

A análise de dados dos Quadros 4 e 5 mostrou que 1 estudo (3%) foi publicado em 2020, 2 (6,1%) em 2019, 2 (6,1%) em 2018, 2 (6,1%) em 2017, 2 (6,1%) em 2016, 5 (15%) em 2015, 1 (3%) em 2014, 3 (9,1%) em 2013, 3 (9,1%) em 2012, 9 (27,3%) em 2011, 2 (6,1%) em 2010, 1 (3%) em 2009 (Figura 9).

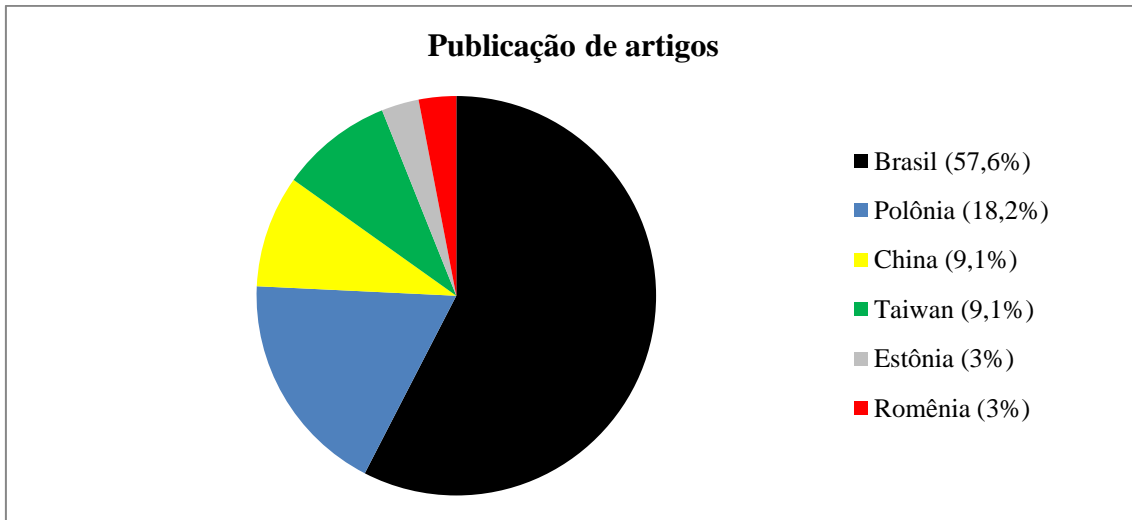
Figura 9 - Gráfico está apresentando o ano de publicação dos artigos inclusos na revisão.



Fonte: Autor, 2021.

Diversos países conduziram os trabalhos analisados, como a Polônia com 6 estudos (18,2%), China com 3 (9,1%), Taiwan com 3 (9,1%), Estônia com 1 (3%), Romênia com 1 (3%), e predomínio do Brasil, 19 (57,6%) (Figura 10).

Figura 10 - Gráfico está ilustrando os países e a frequência de artigos publicados inclusos na revisão.



Fonte: Autor, 2021.

Quanto ao número de amostras analisadas, o maior foi no trabalho de Christofolini e colaboradores em 2019 com 650 mulheres férteis como grupo controle e 394 mulheres inférteis com endometriose. O menor número amostral analisado foi no estudo de Santos e colaboradores, 2018 constituído de 18 mulheres férteis e 17 inférteis como grupos controle e de casos, respectivamente.

Os métodos de genotipagem variaram entre os 33 estudos analisados, 26 utilizaram somente um método de genotipagem, dentre eles 13 trabalhos (50%) utilizaram discriminação alélica, 8 (30,8%) aplicaram PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism*), 3 (11,6%) recorreram ao HRM (*High Resolution Melting*), 1 (3,8%) operou com PCR (*Polymerase Chain Reaction*), 1 (3,8%) fez uso de FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*); enquanto 6 empregaram dois métodos, e 1 lidou com três métodos de genotipagem.

A repetição de genes e polimorfismos genéticos foi observada nesta revisão, e está apresentado no Quadro 6.

Quadro 6 - Quantidade de estudos com genes e polimorfismos genéticos repetidos de valores estatísticos significativos.

Genes	Polimorfismos genéticos	Referências
<i>FCRL3</i>	4 artigos - rs7528684 2 artigos - rs11264799 2 artigos - rs945635 2 artigos - rs3761959	Bianco <i>et al.</i> , 2011 Teles <i>et al.</i> , 2011 Szczepańska <i>et al.</i> , 2013 Zhang <i>et al.</i> , 2015

<i>CYP19A1</i>	3 artigos - rs10046 2 artigos – (TTTA)n	Lamp <i>et al.</i> , 2011 Szczepańska <i>et al.</i> , 2013 Wang <i>et al.</i> , 2014
<i>WNT4</i>	2 artigos - rs7521902	Mafra <i>et al.</i> , 2015 Osiński <i>et al.</i> , 2018
<i>TP53</i>	2 artigos - rs1042522	Ribeiro <i>et al.</i> , 2009 Santos <i>et al.</i> , 2018
<i>ERβ</i>	2 artigos - G+1730A	Zulli <i>et al.</i> , 2010 Christofolini <i>et al.</i> , 2011
<i>LHβ</i>	2 artigos - G1502A	Mafra <i>et al.</i> , 2010 Christofolini <i>et al.</i> , 2011

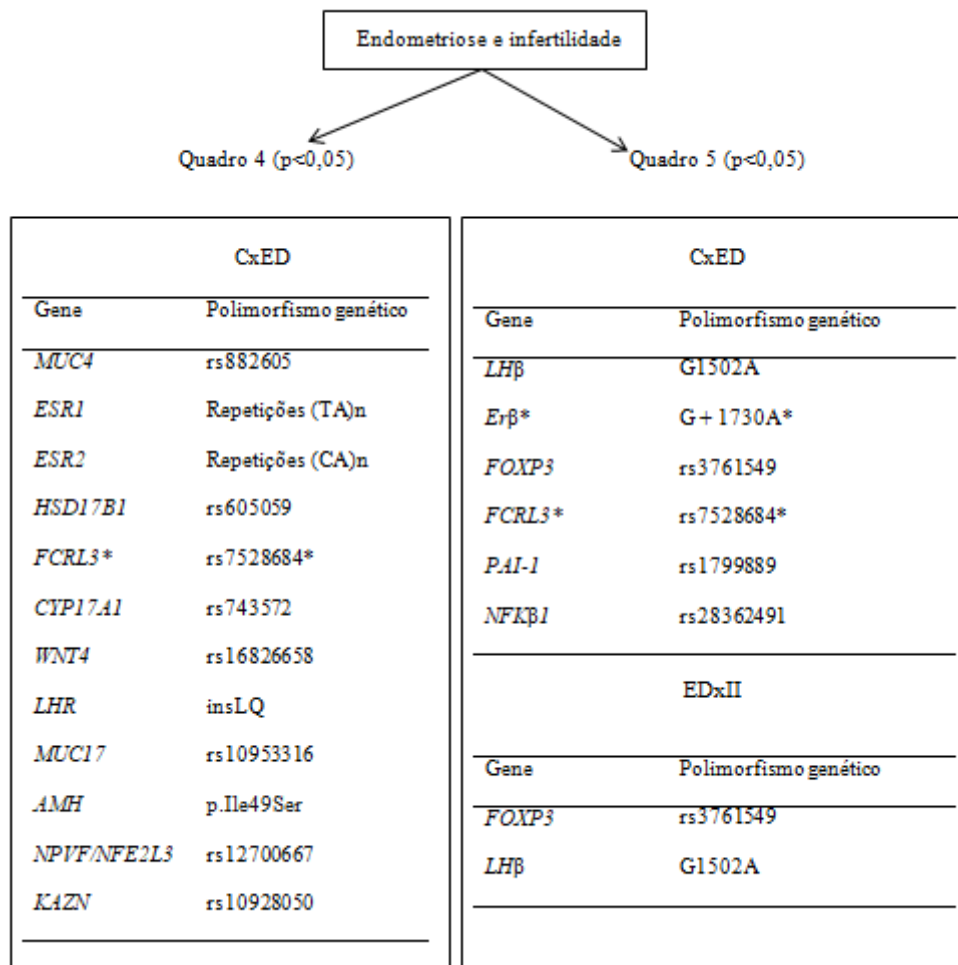
Fonte: Autor, 2021.

Dos trinta e três estudos, dez deles (30,3%) não realizaram o cálculo do EHW.

Quanto à análise da qualidade dos trabalhos, independente da composição dos grupos de estudo, houve 16 estudos (48,5%) que obtiveram nota nove, 7 (21,2%) obtiveram oito, 1 (3%) obteve 7, 5 (15,1%) obtiveram 6, 3 (9,1%) obtiveram 5, e 1 (3,1%) obteve 4, ou seja, a maioria foram notas nove e oito o que demonstra boa qualidade no geral. A nota mínima alcançada pelos estudos apresentados no Quadro 4 foi quatro e seis para o Quadro 5. Foi observado que estudos do Quadro 4 com casuística menor que 50 tiveram notas de qualidade baixas (variando de 4 a 6).

A Figura 11 mostra os genes e seus respectivos polimorfismos com resultados estatisticamente significativos e foi elaborada a partir de dados apresentados nos Quadros 4 e 5.

Figura 11 - Genes e seus respectivos polimorfismos que, exibiram valores estatísticos significativos, com a infertilidade relacionada à endometriose (C: controle, ED: endometriose e II: infertilidade idiopática).



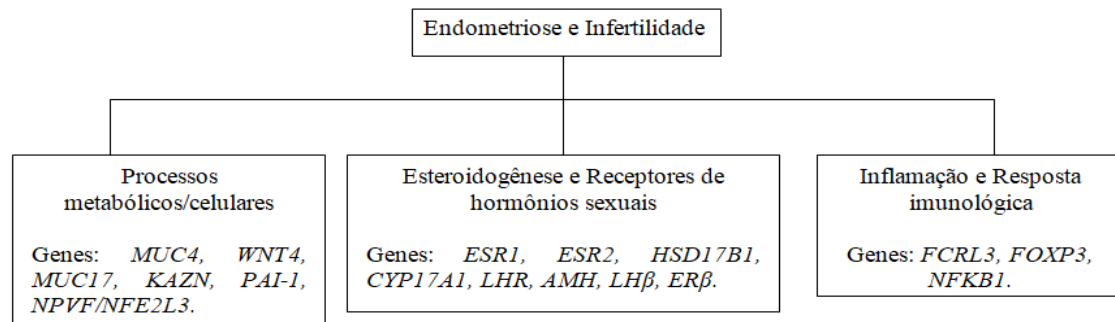
Notas: *MUC4*: Mucin-4, *ESR1*: Estrogen Receptor 1, *ESR2*: Estrogen Receptor 2, *HSD17B1*: Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1, *FCRL3*: Fc Receptor–Like 3, *CYP17A1*: Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1, *PGR*: Progesterone Receptor, *CYP19A1*: Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1, *WNT4*: Wnt Family Member 4, *LHR*: Luteinizing Hormone Receptor, *MUC17*: Mucin-17, *AMH*: Anti-Mullerian Hormone, *NPVF/NFE2L3* Neuropeptide VF Precursor/ Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 3, *KAZN*: Kazrin, *Periplakin Interacting Protein*, *LHβ*: Luteinizing Hormone Subunit Beta, *ERβ*: Estrogen Receptor Beta, *FOXP3*: Forkhead Box P3, *PAI-1*: Plasminogen Activator Inhibitor 1, *NFKβ1*: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1.

*: citado em dois estudos diferentes;

Fonte: Autor, 2021.

Em relação às funções, a classificação desses genes está apresentada na Figura 12.

Figura 12 - Classificação das funções dos genes com polimorfismos estatisticamente significativos de acordo com o banco de dados GeneCards.



Notas: *MUC4*: Mucin-4, *WNT4*: Wnt Family Member 4, *MUC17*: Mucin-17, *KAZN*: Kazrin, *Periplakin Interacting Protein*, *PAI-1*: Plasminogen Activator Inhibitor 1, *NPVF/NFE2L3* Neuropeptide VF Precursor/Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 3, *ESR1*: Estrogen Receptor 1, *ESR2*: Estrogen Receptor 2, *HSD17B1*: Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1, *CYP17A1*: Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1, *PGR*: Progesterone Receptor, *CYP19A1*: Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1, *LHR*: Luteinizing Hormone Receptor, *AMH*: Anti-Mullerian Hormone, *LHβ*: Luteinizing Hormone Subunit Beta, *ERβ*: Estrogen Receptor Beta, *FCRL3*: Fc Receptor–Like 3, *FOXP3*: Forkhead Box P3, *NFKβ1*: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1.

Fonte: Autor, 2021.

A Figura 12 foi baseada nos genes com polimorfismos estatisticamente significativos analisados da Figura 11, assim classificados de acordo com suas funções. Houve a consulta prévia do banco de dados GeneCards para categorização das classes.

A classificação resultou em genes pertencentes às classes processos metabólicos/celulares, esteroidogênese e receptores de hormônios sexuais, inflamação e resposta imunológica visando a associação com a infertilidade e endometriose.

Os genes apresentados na Figura 12 se localizam nos cromossomos humanos: 1 (*WNT4*, *KAZN*, *FCRL3*), 2 (*LHR*), 3 (*MUC4*), 4 (*NFKβ1*), 6 (*ESR1*), 7 (*MUC17*, *PAI-1*, *NPVF/NFE2L3*), 10 (*CYP17A1*) 14 (*ESR2*, *ERβ*), 17 (*HSD17B1*), 19 (*AMH*, *LHβ*) e X (*FOXP3*). A localização cromossômica está representada no Quadro 7.

Quadro 7 - Localização cromossômica dos genes com polimorfismos estatisticamente significativos.

Genes	Polimorfismos genéticos	Localização cromossômica
<i>WNT4</i>	rs16826658	1p36.1
<i>KAZN</i>	rs10928050	1p36.3
<i>FCRL3</i>	rs7528684	1q23

<i>LHR</i>	insLQ	2p16.3
<i>MUC4</i>	rs882605	3p36.1
<i>NFKβ1</i>	rs28362491	4q24
<i>ESR1</i>	Repetições (TA)n	6q25.1 - q25.2
<i>MUC17</i>	rs10953316	7q22
<i>PAI-1</i>	rs1799889	7q22
<i>NPVF/NFE2L3</i>	rs12700667	7p15.2
<i>CYP17A1</i>	rs743572	10q24.3
<i>ESR2, ERβ</i>	Repetições (CA)n G+1730A	14q23.2
<i>HSD17B1</i>	rs605059	17q21.2
<i>AMH</i>	p.Ile49Ser	19p13.3
<i>LHβ</i>	G1502A	19q13.33
<i>FOXP3</i>	rs3761549	Xp11.23

Notas: *WNT4*:Wnt Family Member 4, *KAZN*:Kazrin, *Periplakin Interacting Protein*, *FCRL3*:Fc Receptor–Like 3, *LHR*:Luteinizing Hormone Receptor, *MUC4*: Mucin-4, *NFK β 1*: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1, *ESR1*:Estrogen Receptor 1, *MUC17*:Mucin-17, *PAI-1*: Plasminogen Activator Inhibitor 1, *NPVF/NFE2L3* Neuropeptide VF Precursor/ Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 3, *CYP17A1*:Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1, *ESR2*: Estrogen Receptor 2, *ER β* : Estrogen Receptor Beta, *HSD17B1*: Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1, *AMH*:Anti-Mullerian Hormone, *LH β* : Luteinizing Hormone Subunit Beta, *FOXP3*: Forkhead Box P3, *p*: braço curto do cromossomo, *q*: braço longo do cromossomo.

Fonte: Autor, 2021.

O questionário sobre a avaliação de qualidade dos estudos foi aplicado e no geral os artigos apresentaram os itens cobrados, porém alguns perderam nota por não exporem fatores confundidores e não justificá-los na discussão, ou ainda por não realizarem o cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg, necessário para o estudo em genética de população. Além disso, o item sobre o período de exposição não se aplica às doenças estudadas, pois a endometriose e a infertilidade são condições intrínsecas as mulheres. Assim, a pontuação máxima foi nove.

5 DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença ginecológica multifatorial e uma causa importante de infertilidade feminina (MARIAN et al., 2020). Porém, a origem das causas da endometriose associada à infertilidade ainda continua desconhecida (LIN et al., 2020). A investigação do papel dos polimorfismos genéticos na infertilidade e endometriose pode elucidar sobre os mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia dessas condições e apontar candidatos a biomarcadores para métodos diagnósticos não invasivos.

A publicação de artigos realizados em diversos países foi observada nesta revisão. A maioria das publicações foi realizada no Brasil. Um estudo recente mostrou que segundo estimativas do Ministério da Saúde aproximadamente sete milhões de brasileiras são portadoras de endometriose no Brasil, ou seja, um problema de saúde pública (TORRES et al., 2021). E outro estudo apontou que essas mulheres têm 20 vezes mais chances de serem inférteis (BORGES & COSTA, 2018; TORRES et al., 2021).

Em relação ao tamanho amostral, a avaliação de polimorfismos genéticos em estudos requer uma casuística significativa, ou seja, uma amostragem representativa para alcançar um poder estatístico robusto, sendo apto para determinar associações (CARDOSO et al., 2020). No entanto, em endometriose o único diagnóstico confiável é a videolaparoscopia, procedimento o qual são realizadas biópsias na cavidade abdominal para obtenção de material que vai para avaliação histopatológica (KIESEL et al., 2019; LETE et al., 2019), o que possivelmente pode ter limitado o tamanho amostral, foi observado uma variabilidade do número amostral dos estudos incluídos neste trabalho. Dessa forma, a busca por métodos diagnósticos não invasivos como testes de imagem, testes genéticos ou biomarcadores é necessária (KIESEL et al., 2019).

As técnicas de genotipagem mais utilizadas nos estudos foram a discriminação alélica e a PCR-RFLP, provavelmente por serem de baixo custo e alta especificidade (ZAHA et al., 2014). A discriminação alélica consiste numa genotipagem que utiliza sondas alelo específicas marcadas com fluorescência. Essas sondas diferem o nucleotídeo a ser pesquisado com a emissão de fluorescências distintas e da clivagem da sonda do alelo amplificado. Os diferentes genótipos são identificados pela disposição no gráfico pelo software (MARIANI & FRAGOSO, 2012). A técnica PCR-RFLP explora diferenças em sequências do DNA para reconhecer variações que podem estar envolvidas em doenças humanas. É realizada a amplificação pela PCR da parte conhecida do DNA e submete a clivagem. Primers complementares são usados e ligados a sítios específicos do DNA, e assim é realizado à

amplificação da região-alvo. Depois essas cópias são submetidas ao processo de digestão por enzimas, as endonucleases de restrição, que são extraídas das bactérias. As endonucleases reconhecem e cortam sítios específicos gerando fragmentos que podem ser separados por tamanho após eletroforese em gel de agarose ou poliacrilamida (GIRARDI et al., 2018).

A realização do cálculo de EHW em estudos com polimorfismos genéticos é necessária para verificar se os fatores evolutivos (seleção natural, efeitos das mutações, deriva genética e fluxo gênico) influenciaram nas frequências genotípicas e alélicas dos genes estudados, ou seja, se a frequência do alelo foi alterada de modo aleatório (HARTL et al., 2010). Mesmo sendo um importante parâmetro para a análise em genética de população, nem todos os estudos inclusos realizaram o cálculo.

Este estudo observou que alguns polimorfismos em genes relacionados a processos metabólicos/celulares; à esteroidogênese e receptores de hormônios sexuais, e à inflamação e resposta imunológica foram associados ao desenvolvimento de infertilidade e endometriose em diferentes populações.

Diante da classe processos metabólicos/celulares, os genes *MUC4* e *MUC17*, representadas pelas mucinas, glicoproteínas de alto peso molecular, sua desregulação pode estar relacionada ao desenvolvimento de cânceres, pois participam como mediadores da resposta imune e inflamatória. Eles estão envolvidos no crescimento e regulação celular, além da reprogramação metabólica, características compartilhadas tanto em cânceres quanto na endometriose. As alterações genéticas podem ocorrer em nível de expressão gênica até variações polimórficas (MARIMUTHU et al., 2021). Dois estudos associaram polimorfismos isolados dos genes *MUC4* - rs882605 (CHANG et al., 2011) e *MUC17* - rs10953316 (YANG et al., 2015) com endometriose e infertilidade, um estudo recente descreveu que os haplótipos *MUC4* referente aos rs2291653/rs2291654/rs375068067 podem contribuir para o aumento do risco de endometriose (KIM et al., 2020). Entretanto esses dois estudos que associaram polimorfismos nos genes *MUC4* e *MUC17* foram realizados em Taiwan, talvez seria interessante comparar a resultados em populações de outras origens étnicas.

O gene *WNT4* faz parte da família de proteínas WNT, que é importante para a homeostase dos tecidos. Ele tem participação crucial no desenvolvimento do fenótipo feminino no feto e na manutenção dos tecidos mulleriano e reprodutivo. A desregulação ou disfunção da proteína WNT4 pode implicar em complicações na determinação do sexo, e ser um possível fator de risco para patologias ginecológicas como vários tipos de câncer, miomas uterinos, endometriose e infertilidade. A função da proteína WNT4 pode estar relacionada à

decidualização, implantação e gestação normais, e sua expressão elevada pode ser associada a cânceres ginecológicos e de mama. Dessa forma, polimorfismos do gene *WNT4* estão associados a essas patologias, além de estar relacionada a regulação positiva da sinalização do estrogênio e do receptor de estrogênio. A regulação da expressão do gene *WNT4* é realizada por vias específicas do tecido, que controla os estados de desenvolvimento sexual feminino assim como o possível aparecimento de doenças específicas do sexo ou relativo à saúde da mulher (PITZER et al., 2021). Coincidindo com os dados, o polimorfismo rs16826658 do gene *WNT4* foi associado à endometriose em uma revisão sistemática recente, juntamente com o rs2235529 (MÉAR et al., 2020).

O polimorfismo genético do gene *KAZN* pode contribuir para a adesão de células endometriais fora da cavidade uterina, o que pode justificar como papel do polimorfismo rs10928050 na endometriose associada à infertilidade (CHRISTOFOLINI et al., 2019; VASSILOPOULOU et al., 2019).

O gene *PAI-1* pertence ao sistema fibrinolítico e está relacionado a doenças reprodutivas, tais como síndrome dos ovários policísticos, diabetes mellitus gestacional, pré-eclâmpsia e endometriose. Ele participa do processo de invasão de células endometrióticas e do aumento das aderências peritoneais na endometriose, enquanto estimula a invasão celular nas células tumorais. Um estudo relatou que a expressão aumentada de *PAI-1* no sangue está associada a um risco aumentado de infertilidade e um pior resultado da gravidez (YE et al., 2017). Outro estudo mostrou que a proteína PAI-1 pode facilitar a formação de adesões, contribuir para a profunda infiltração e progressão da fibrose, além de exibir alta expressão na endometriose. Além disso, houve uma associação entre o aumento da expressão do gene *PAI-1* com a piora da dismenorreia que pode ser explicado pelo papel da proteína PAI-1 na inflamação, um sinal clínico comum em pacientes com essa doença ginecológica (ALOTAIBI et al., 2019). O polimorfismo rs1799889 foi associado a risco elevado de desenvolver endometriose e infertilidade (GONÇALVEZ-FILHO et al., 2011). Além disso relacionado à diabetes mellitus gestacional e síndrome dos ovários policísticos (YE et al., 2017). Porém uma revisão sistemática realizada para avaliar o papel de polimorfismos genéticos na endometriose não verificou associação do polimorfismo rs1799889 do gene *PAI-1*, cujo símbolo oficial é *SERPINE1*, com endometriose (MÉAR et al., 2020).

Por fim, o polimorfismo rs12700667 está localizado numa região intergênica. O gene *NFE2L3* codifica um fator de transcrição e participa da regulação da diferenciação celular, inflamação e carcinogênese (CARDOSO et al., 2020). Uma metanálise destacou quatro estudos de associação do genoma completo (em inglês - *GWAS - Genome-Wide Association*

Study) que encontraram uma forte associação de loci de SNPs em endometriose incluindo o polimorfismo rs12700667 localizado entre os genes *NPVF* e *NFE2L3* em 7p15.2 (SAPKOTA et al., 2015). Este polimorfismo fica localizado próximo à família gênica que inclui *HOXA 10* (*Homeobox A10*) e *HOXA 11* (*Homeobox A11*), que também são fatores de transcrição e podem desempenhar papéis importantes no desenvolvimento uterino. O gene *HOXA 10* inclusive pode estar envolvido na regulação da implantação embrionária, desenvolvimento uterino, e transformação de células estromais para células decíduais, o que pode explicar parcialmente a infertilidade nessas pacientes (FUNG et al., 2015). Ele pode ser um regulador da saúde do endométrio e ponto determinante da fertilidade em mamíferos (ASHARY et al., 2020).

A endometriose é uma doença complexa caracterizada por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio, que afeta principalmente tecidos pélvicos, incluindo os ovários (BULUN et al., 2019). Quando o tecido endometrial cresce fora da cavidade uterina, a sinalização da progesterona e do estrogênio é interrompida, a disfunção do receptor de progesterona causa resistência à progesterona e dominância do estrogênio. O resultado é o desequilíbrio hormonal que leva ao aumento da inflamação e também pode aumentar a dor pélvica da doença e diminuir a receptividade endometrial à implantação do embrião. Uma revisão da literatura enfoca os mecanismos moleculares que coordenam a sinalização de resistência à progesterona e aumento do estrogênio, mostrando a desregulação na endometriose. A compreensão dessa abordagem é fundamental para entender como se resulta na dor pélvica e infertilidade associada à endometriose, pois assim será possível a abertura de novos caminhos para terapias médicas (MARQUARDT et al., 2019).

Os polimorfismos nos genes *ESR1* e *ESR2*, esse último também conhecido como *ER-β*, podem estar envolvidos na proliferação epitelial endometrial, se desregulados podem contribuir para a endometriose (MARQUARDT et al., 2019). Uma metanálise que incluiu 17.045 casos de endometriose e 191.596 controles identificou cinco novos loci de genes envolvidos nas vias de hormônios esteróides sexuais significativamente associados ao risco de endometriose, dentre eles o *ESR1* (SAPKOTA et al., 2017).. Outra metanálise publicada em 2016 foi conduzida para analisar as associações entre os três polimorfismos do gene *ESR1* e endometriose. Apenas o polimorfismo (TA)_n poderia contribuir para a suscetibilidade a, ou proteção contra, a patogênese da endometriose (ZHAO et al., 2016).

A proteína 17β-hidroxiesteróide desidrogenase 1, e suas diversas isoformas são expressas no endométrio, atua nas vias de metabolismo dos estrogênios por meio da catálise da conversão de estrona a uma forma biologicamente ativa de estradiol na fase final da síntese de

estrógenos, participa da oxirredução em endométrio eutópico, seus níveis de transcritos podem aumentar na endometriose ovariana ectópica (MU et al., 2015; GIBSON et al., 2020). Seu aumento pode estar relacionado a indução de resposta inflamatória e elevar os níveis de citocinas (TANBO et al., 2017). O polimorfismo rs605059 do gene *HSD17B1* foi investigado em alguns estudos e mostrou associação com risco de câncer endometrial, endometriose, mioma uterino e infertilidade nos estágios I e II (MU et al., 2015; OSINSKI et al., 2017). Contudo, um estudo que avaliou a expressão desse gene não mostrou diferenças nos níveis de transcritos no endométrio eutópico de mulheres férteis quando comparadas a mulheres inférteis com endometriose (OSINSKI et al., 2018).

As enzimas do citocromo P450 participam da síntese de andrógenos por meio do metabolismo do colesterol. A enzima P450c17 α , codificada pelo gene *CYP17A1* participa na conversão de andrógenos (androsterediona e testosterona) em estrógenos (estrona e estradiol). Os andrógenos são produzidos nos ovários e nas supra-renais nas mulheres, além de terem função importante na regulação da fertilidade feminina, como também podem estar envolvidos na etiologia da síndrome do ovário policístico, endometriose e câncer endometrial. A biossíntese de andrógenos endometriais e sua ação são necessárias na preparação de um microambiente tecidual que pode apoiar a implantação e o estabelecimento da gravidez. Eles atuam na proliferação das células endometriais e no reparo da ferida endometrial no momento da menstruação (SIMITSIDELLIS et al., 2018). O polimorfismo rs743572 deste gene pode estar associado ao aumento da produção de estradiol, isoforma do estrógeno, hormônio que a endometriose é dependente. O estudo de Cong e colaboradores em 2018 mostrou que o alelo T deste polimorfismo poderia atuar como um fator de risco para a endometriose, embora não tenha efeito nos estádios da doença e nas suas características. Ainda, segundo Méar e colaboradores (2019), este gene e seu polimorfismo foram associados com endometriose, porém a confirmação é necessária.

A endometriose leve também pode levar à disfunção ovulatória, foliculogênese comprometida, implante defeituoso, alterações do endométrio ectópico, ambiente peritoneal imunológico anormal e problemas da fase lútea ocasionando a infertilidade (CALDEIRA et al., 2017). O efeito dos hormônios envolvidos na foliculogênese, tais como FSH (Hormônio Folículo Estimulante) e LH (Hormônio Luteinizante), tem um efeito direto na endometriose que permanece não esclarecido (ZONDERVAN et al., 2018). O gene *LHR* é expresso nas células da teca no ovário, também nas células da granulosa e do cumulus. O polimorfismo rs4539842 (insLQ) é caracterizado pela inserção da sequência CTCCAG que resulta na inserção de dois aminoácidos (Leu-Gln/LQ) está envolvido na produção do estradiol

(BORGBO et al., 2018), já a alteração na posição 1502 do gene *LHβ* pode ter um efeito potencial na função do LH, podendo ser relacionada à endometriose e infertilidade.

O AMH (Hormônio Anti-Mulleriano) é um hormônio importante, especialmente nos órgãos reprodutivos das mulheres e um promissor biomarcador na medicina reprodutiva. Ele tem papel na foliculogênese, na regulação do número de folículos ovarianos, ou seja, controla a reserva ovariana, e sua desregulação pode contribuir para a infertilidade (BEDENK et al., 2020). Estudo prévio mostrou possível envolvimento de AMH na endometriose por meio da expressão elevada da proteína e RNAm no endométrio e nas lesões endometrióticas (CARRARELLI et al., 2014). Outra pesquisa recente referiu diminuição de AMH, sugerindo uma redução na reserva ovariana em pacientes com endometriose, especialmente naquelas com endometrioma ovariano e em estágio avançado (TIAN et al., 2021).

A inflamação caracterizada pela produção de citocinas, prostaglandinas e a infiltração de células imunes e é o processo central da endometriose. Ela pode levar à dor, à remodelação dos tecidos vizinhos, fibrose, formação de aderências e infertilidade. A célula estromal endometriótica é uma das principais fontes de citocinas e prostaglandinas. O sangramento e a tentativa dos macrófagos de remover o sangue também contribuem para o processo inflamatório e a formação de aderências (BULUN et al., 2019). A influência das células do sistema imunológico sobre o início e progressão da endometriose é abordada detalhadamente em uma recente revisão narrativa da literatura (CRISPIM et al., 2021). Nesse sentido, polimorfismos em genes relacionados a inflamação e resposta imune podem contribuir para a endometriose e infertilidade.

O polimorfismo rs7528684 do gene *FCRL3* tem sido investigado em várias doenças autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (SONG et al., 2013), esclerose múltipla (YUAN et al., 2016), artrite reumatoide (LIN et al., 2016), entre outras. Uma revisão sistemática e metanálise foi conduzida para investigar uma associação entre endometriose e doenças autoimunes considerando que anormalidades no sistema imune têm sido sugeridas para explicar a origem de tecidos endometriais ectópicos. Os resultados mostraram que estudos genéticos e biológicos são necessários para esclarecer se a endometriose é um fator de risco para, ou uma consequência de, doenças autoimunes e, se esses dois tipos de distúrbios compartilham mecanismos fisiopatológicos, mesmo que surjam independentemente (SHIGESI et al., 2019).

No mesmo raciocínio do gene *FCRL3*, o *FOXP3* também está relacionado com o desenvolvimento de doenças autoimunes, pois ele é um importante fator no desenvolvimento de células T reguladoras, essencial na manutenção da homeostase do sistema imune, sendo

que o polimorfismo rs3761549 foi associado significativamente com suscetibilidade a doença de Graves em duas metanálises independentes (LI et al., 2020; TAN et al., 2021). No entanto, esse polimorfismo exibiu ausência de associação na suscetibilidade ao câncer (CHENG et al., 2018; CHEN et al., 2019), apesar da endometriose exibir características comuns com a carcinogênese. No entanto, duas novas variantes patogênicas do gene *FOXP3* causam infertilidade masculina, sugerindo um possível papel desse gene na fertilidade humana (QIU et al., 2019).

A inflamação desempenha um papel vital no início e progressão de endometriose. O gene *NFκB* é um importante regulador inflamatório nessa doença, pois induz proliferação celular, inflamação e inibe o processo apoptótico (SAMIMI et al., 2019). Ele participa da regulação das citocinas e está ativo nas lesões endometrióticas peritoniais, possivelmente pelo aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias, tais como Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-8 (IL-8), que estão associadas à infertilidade no microambiente das lesões (ZONDERVAN et al., 2018; SAMIMI et al., 2019). O polimorfismo rs2836249, caracterizado pela deleção de quatro nucleotídeos na região promotora do gene leva a níveis menores de transcritos que modificam a estabilidade do RNAm (FU et al., 2017). Entretanto, o único estudo que analisou este polimorfismo em endometriose mostrou que a deleção foi associada à infertilidade nessas condições (BIANCO et al., 2012). Uma pesquisa publicada em 2016 analisou 209 pacientes com falhas recorrentes de implantação e mostrou diferenças estatisticamente significativas observadas nas frequências alélicas e genotípicas do promotor rs28362491 no gene *NF-κB*, importante na implantação embrionária (LUO et al., 2016). Esse achado prévio poderia explicar a contribuição desse polimorfismo para a etiologia da infertilidade associada à endometriose.

Além disso, os genes *ESR1*, *CYP17A1*, *MUC4*, *KAZN*, *WNT4* e *NFE2L3*, identificados na presente revisão, são considerados genes candidatos associados com o desenvolvimento da endometriose (VASSILOPOULOU et al., 2019; CARDOSO et al., 2020; SMOLARZ et al., 2020). Uma revisão recente mostrou que os seguintes genes podem ser responsáveis pelos fatores de risco potenciais de infertilidade associada à endometriose: *ESR1*, *ESR2*, *LHB*, *FOXP3*, *FCRL3*, *CYP17A1*, *MUC17*, *WNT4* e *NFKB1* (SMOLARZ et al., 2020).

Os nossos resultados coincidiram com os estudos da literatura em relação à localização cromossômica, os trabalhos que apresentaram risco a endometriose identificaram polimorfismos nos cromossomos 1, 6 e 7 (KIESEL et al., 2019; CARDOSO et al., 2020).

Em relação ao questionário da avaliação de qualidade dos artigos, foi observado que o questionário aborda todos os aspectos de estudo caso-controle de forma pertinente e criteriosa.

No geral os artigos possuíam as informações e dados necessários para serem considerados de boa qualidade. Dessa forma, foi um ponto importante a ser levado em consideração na análise dos estudos e auxiliou na extração de dados e na confecção desta revisão.

Uma limitação deste estudo foi a não realização da metanálise, que seria um importante suporte estatístico para evidenciar de modo mais robusto os resultados, e evidenciar possíveis biomarcadores em infertilidade em pacientes com endometriose. Outra limitação foi não considerar o fator etnia, a qual alelos de risco específico podem atuar de formas distintas na patogênese em diferentes populações. Contudo, essa revisão sistemática é um avanço para a busca de biomarcadores relacionados à infertilidade e endometriose, tendo em vista a necessidade de testes diagnósticos não invasivos para identificar mulheres com alta predisposição à endometriose e evitar que as mesmas se submetam a procedimentos mais arriscados.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho identifica, na literatura, os genes e seus respectivos polimorfismos genéticos que estão relacionados com a infertilidade em mulheres com endometriose. As conclusões relacionadas aos objetivos específicos compreendem:

a) o presente estudo de revisão sistemática segue as diretrizes do PRISMA e para a resposta ao objetivo geral várias informações foram obtidas dos artigos que cumprem integralmente os critérios de elegibilidade;

b) a maioria dos trabalhos publicados foi conduzida no Brasil (57,6%). Houve variação no tamanho amostral, o maior de 650 mulheres férteis como grupo controle e 394 mulheres inférteis com endometriose, e o menor número amostral analisado foi de 18 mulheres férteis e 17 inférteis como grupos controle e de casos, respectivamente. As técnicas de genotipagem mais utilizadas foram discriminação alélica (42,4%) e PCR-RFLP (39,4%). Após a extração e análise dos dados, este trabalho sugere possíveis candidatos a marcadores moleculares que podem estar implicados na etiologia da infertilidade em mulheres com endometriose. Os candidatos estão listados a seguir: polimorfismos rs882605 do gene *MUC4*, rs16826658 do gene *WNT4*, rs10953316 do gene *MUC17*, rs10928050 do gene *KAZN*, rs1799889 do gene *PAI-1*, repetições (TA)_n do gene *ESR1*, repetições (CA)_n do gene *ESR2*, rs605059 do gene *HSD17B1*, rs743572 do gene *CYP17A1*, insLQ do gene *LHR*, p.Ile49Ser do gene *AMH*, rs12700667 do gene *NPVF/NFE2L3*, G1502A do gene *LHβ*, G + 1730A do gene *ERβ*, rs7528684 do gene *FCRL3*, rs3761549 do gene *FOXP3* e o rs28362491 do gene *NFκβ1*;

c) a maioria dos estudos é considerada de boa qualidade, pois atendem aos requisitos da avaliação;

d) a classificação dos genes e seus polimorfismos genéticos mostra que suas funções estão relacionadas a processos metabólicos/celulares; esteroidogênese e receptores de hormônios sexuais, e à inflamação e resposta imunológica. Essa classificação abrangente reforça a ideia de que a infertilidade e a endometriose se tratam de doenças complexas e que envolvem diversos mecanismos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFRIN, S. *et al.* Diet and Nutrition in Gynecological Disorders: A Focus on Clinical Studies. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1-24, 2021.

ALOTAIBI, F. T. *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in endometriosis. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p.1-10, 2019.

ANDRÉ, G. M.; BARBOSA, C. P.; TELES, J. S.; VILARINO, F. L.; CHRISTOFOLINI, D. M.; BIANCO, B. Analysis of FOXP3 polymorphisms in infertile women with and without endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 95, n. 7, p. 2223-2227, 2011.

ASHARY, N.; LAHERI, S.; MODI, D. Homeobox genes in endometrium: from development to decidualization. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 64, p. 227-237, 2020.

BALA, R.; SINGH, V.; RAJENDER, S.; SINGH, K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. **Reproductive Sciences**, v. 28, n. 3, p. 617-638, 2020.

BARBOSA, A.M. *et al.* Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 3, p. 1-7, 2016.

BEDENK, J.; VRTACNIK-BOKAL, E.; VIRANT-KLUN, I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 37, n. 1, p. 89-100. 2020.

BENJAMIN, J. J.; KOSHY, T.; KUMAR, K. M.; MARUTHY, K. N.; PADMAVATHI, R. Meta-analysis of association between il-6-174 g/c polymorphism and female infertility related disorders. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 140, p. 1-6, 2020.

BIANCO, B.; TELES, J. S.; LERNER, T. G.; VILARINO, F. L.; CHRISTOFOLINI, D. M.; BARBOSA, C. P. Association of FCRL3 -169T/C polymorphism with endometriosis and identification of a protective haplotype against the development of the disease in Brazilian population. **Human Immunology**, v. 72, n. 9, p. 774-778, 2011.

BIANCO, B.; LERNER, T. G.; TREVISAN, C. M.; CAVALCANTI, V.; CHRISTOFOLINI, D. M.; BARBOSA, C. P. The nuclear factor-kB functional promoter polymorphism is associated with endometriosis and infertility. **Human Immunology**, v. 73, n. 11, p. 1190-1193, 2012.

BJORKMAN, S.; TAYLOR, H. S. MicroRNAs in endometriosis: biological function and emerging biomarker candidates. **Biology of Reproduction**, v. 100, n. 5, p. 1-12, 2019.

BOLOUKI, A.; ZAL, F. Impact of War on Fertility and Infertility. **Archives of Iranian Medicine**, v. 23, n. 4Suppl1, p. 1-8, 2020.

BORGBO, T. *et al.* The polymorphic insertion of the luteinizing hormone receptor "insLQ" show a negative association to LHR gene expression and to the follicular fluid hormonal profile in human small antral follicles. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 460, p. 57-62, 2018.

BORGES, A. J. S. (2018). **Aspectos atuais da endometriose**. Orientadora: Profa Ma. Adriana Lima dos Reis Costa. 2018. 32f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação Medicina) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, 2018.

BORGHT, M. V.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, v. 62, p. 1-9, 2018.

BROI, M. G. D.; FERRIANI, R. A.; NAVARRO, P. A. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. **JBRA Assisted Reproduction**, v. 23, n. 3, p. 273-280, 2019.

BULUN, S. E. *et al.* Endometriosis. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 4, p. 1048-1079, 2019.

CALDEIRA, T. B.; SERRA, I. D.; INÁCIO, L. C.; TERRA, I. B. N. Infertilidade na endometriose: etiologia e terapêutica. **Revista HU**, v. 43, n. 2, p. 173-178, 2017.

CARDOSO, J. V. *et al.* Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology X**, v. 3, n. 100041, p. 1-4, 2019.

CARDOSO, J. V. *et al.* Epidemiological profile of women with endometriosis: a retrospective descriptive study. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil [online]**, v. 20, n. 4, p. 1057-1067, 2020.

CARDOSO, J. V.; PERINI, J. A.; MACHADO, D. E.; PINTO, R.; MEDEIROS, R. Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 255, p. 74-82, 2020.

CARRARELLI, P. *et al.* Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 101, n. 5, p. 1353-1358, 2014.

CAVALCANTI, V. *et al.* Evaluation of the frequency of G-765C polymorphism in the promoter region of the COX-2 gene and its correlation with the expression of this gene in the endometrium of women with endometriosis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 1, p. 109-115, 2016.

CHANG, C. Y. *et al.* MUC4 gene polymorphisms associate with endometriosis development and endometriosis-related infertility. **BMC Medicine**, v. 9, n. 19, p. 1-10, 2011.

CHANG, C.Y. *et al.* MUC2 polymorphisms are associated with endometriosis development and infertility: a case-control study. **BMC Medical Genetics**, v. 13, n. 15, p. 1-7, 2012.

CHEN, Y. *et al.* The association of FOXP3 gene polymorphisms with cancer susceptibility: a comprehensive systemic review and meta-analysis. **Bioscience Reports**, v. 39, n. 3, p. 1-11, 2019.

CHENG, Z.; GUO, Y.; MING, L. Functional Foxp3 polymorphisms and the susceptibility to cancer: An update meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 34, p. 1-8, 2018.

CHRISTOFOLINI, D. M.; VILARINO, F. L.; MAFRA, F. A.; ANDRÉ, G. M.; BIANCO, B.; BARBOSA, C. P. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 158, n. 2, p. 260-264, 2011.

CHRISTOFOLINI, D. M. *et al.* Promoter -817C>T variant of B lymphocyte stimulator gene (BLyS) and susceptibility to endometriosis-related infertility and idiopathic infertility in Brazilian population. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 74, n. 6, p. 628-631, 2011.

CHRISTOFOLINI, D. M.; MAFRA, F. A.; CATTO, M. C.; BIANCO, B.; BARBOSA, C. P. New candidate genes associated to endometriosis. **Gynecological Endocrinology**, v. 35, n. 1, p. 62-65, 2019.

CONG, L.; FU, Q.; GAO, T. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to endometriosis susceptibility: evidences from a case-control study. **Medicine (Baltimore)**, v. 97, n. 28, p. 1-4, 2018.

CONTO, E.de; *et al.* Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and AMHR2 genes polymorphisms. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 34, n. 12, p. 1667-1672, 2017.

CRAWFORD, N. M; STEINER, A.Z. Age-related infertility. **Obstetrics Gynecology Clinics of North America**, v. 42, n. 1, p. 15-25, 2015.

CRISPIM, P. C. A.; JAMMAL, M. P.; MURTA, E. F. C.; NOMELINI, R. S. Endometriosis: What is the Influence of Immune Cells? **Immunological Investigations**, v. 50, n. 4, p. 372-388, 2021.

DAI, Y.; LI, X.; SHI, J.; LENG, J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. **Reproductive Health**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2018.

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

EHSANI, M.; MOHAMMADNIA-AFROUZI, M.; MIRZAKHANI, M.; ESMAEILZADEH, S.; SHAHBAZI, M. Female Unexplained Infertility: A Disease with Imbalanced Adaptive Immunity. **Journal of Human Reproductive Sciences**, v. 12, n. 4, p. 274-282, 2019.

FILIP, L. *et al.* Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. **Medicina (Kaunas)**, v. 56, n. 9, p. 1-23, 2020.

FU, W. *et al.* NFKB1 -94insertion/deletion ATTG polymorphism and cancer risk: Evidence from 50 case-control studies. **Oncotarget**, v. 8, n. 6, p. 9806-9822, 2017.

FUNG, J. N.; ROGERS, P. A.; MONTGOMERY, G. W. Identifying the biological basis of GWAS hits for endometriosis. **Biology of Reproduction**, v. 92, n. 4, p. 1-12, 2015.

GALVAO, T. F.; PEREIRA, M. G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, n. 1, p. 183-184, 2014.

GIBSON, D. A.; SIMITSIDELLIS, I.; COLLINS, F.; SAUNDERS, P. T. K. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. **Journal of Endocrinology**, v. 246, n. 3, p. 75-93, 2020.

GIRARDI, C. S.; FERNANDA, T.; RANGEL, J. O. **Biologia molecular**: 1 ed. Porto Alegre: Editora Soluções Educacionais Integradas, 2018.

GONÇALVEZ-FILHO, R. P.; BRANDES, A.; CHRISTOFOLINI, D. M.; LERNER, T. G.; BIANCO, B.; BARBOSA, C. P. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in infertile women with and without endometriosis. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 90, n. 5, p. 473-477, 2011.

GUERRI, G. *et al.* Non-syndromic monogenic female infertility. **Acta Biomedica**, v. 90, n. suplemento10, p. 68-74, 2019.

HARTL, D. L.; CLARK, A. G. **Princípios de genética de populações**. 4. ed. Porto Alegre: Editora Artmed, 2010.

IZUMI, G. *et al.* Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 44, n. 2, p. 191-198, 2018.

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

KIM, J. H. *et al.* Mucin gene polymorphisms are associated with endometriosis in Korean women. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 301, n. 3, p. 801-807, 2020.

KHAN, Z. Fertility-related considerations in endometriosis. **Abdominal Radiology (NY)**, v. 45, n. 6, p. 1754-1761, 2020.

KRARALICKOVA, M.; VETVICKA, V.; FIALA, L.; LAGANA, A. S.; GARZON, S. The Search for Biomarkers in Endometriosis: a Long and Windy Road. **Reproductive Sciences**, p. 1-7, 2021.

LALAMI, I.; ABO, C.; BORGHESE, B.; CHAPRON, C.; VAIMAN, D. Genomics of Endometriosis: From Genome Wide Association Studies to Exome Sequencing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n.14, p. 1-28, 2021.

LAMP, M.; *et al.* Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. **Gynecological Endocrinology**, v. 27, n. 6, p. 425-433, 2011.

LA ROSA, V. L. *et al.* An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. **Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology**, v. 41, n. 2, p. 93-97, 2020a.

LA ROSA, V. L. *et al.* Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. **Minerva Medica**, v. 111, n. 1, p. 68-78, 2020b.

LETE, I. Endometriosis: Diagnosis and treatment. **Medicina Clínica (Barcelona)**, v. 152, n. 12, p. 508-512, 2019.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ**, v. 339, n. b2700, p. 1-28, 2009.

LI, H. N.; LI, X. R.; DU, Y. Y.; YANG, Z. F.; LY, Z. T. The Association Between Foxp3 Polymorphisms and Risk of Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Frontiers of Endocrinology (Lausanne)**, v. 11, n. 392, p. 1-10, 2020.

LIN, X.; ZHANG, Y.; CHEN, Q. FCRL3 gene polymorphisms as risk factors for rheumatoid arthritis. **Human Immunology**, v. 77, n. 2, p. 223-229, 2016.

LIN, X. *et al.* Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. **Redox Biology**, v. 30, n. 101431, p. 2213-2317, 2020.

LUO, L. *et al.* Polymorphisms in the nuclear factor kappa B gene association with recurrent embryo implantation failure. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 2, p. 1-7, 2016.

MAFRA, F. A.; BIANCO, B.; CHRISTOFOLINI, D. M.; SOUZA, A. M.; ZULLI, K.; BARBOSA, C. P. Luteinizing hormone beta-subunit gene (LHbeta) polymorphism in infertility and endometriosis-associated infertility. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 151, n. 1, p. 66-69, 2010.

MAFRA, F.; CATTO, M.; BIANCO, B.; BARBOSA, C. P.; CHRISTOFOLINI, D. Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 32, n. 9, p. 1359-1364, 2015.

MARIAN, S.; HERMANOWICZ-SZAMATOWICZ, K. Endometriosis - a decade later - still an enigmatic disease. What is the new in the diagnosis and treatment? **Gynecological Endocrinology**, v. 36, n. 2, p. 104-108, 2020.

MARIANI, B. M. P. **Padronização das técnicas de PNA e PCR em tempo real para detecção das mutações ativadoras no GWAS na Síndrome de McCune-Albright**. Orientadora: Profa Dra Maria Candida Barisson Villares Fragoso. 2012. 51f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2012.

MARIMUTHU, S. et al. Mucins reprogram stemness, metabolism and promote chemoresistance during cancer progression. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 40, n. 2, p. 575-588, 2021.

MARQUARDT, R. M.; KIM, T. H.; SHIN, J. H.; JEONG, J. W. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 1-28, 2019.

MÉAR, L.; HERR, M.; FAUCONNIER, A.; PINEAU, C.; VIALARD, F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. **Human Reproduction Update**, v. 26, n. 1, p. 73-102, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **PORTARIA Nº 879, DE 12 DE JULHO DE 2016: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose**. Brasília, DF: Ministério da saúde, 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt_endometriose_2016.pdf. Acesso em 06 out. 2021.

MOOLA, S. et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). **Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual**, 2017.

MU, X. et al. Association between HSD17B1 rs605059 polymorphisms and the risk of uterine diseases: a systemic review and meta-analysis. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 6, p. 6012-6018, 2015.

NAVARRO, P. A. Infertility Associated to Endometriosis: Clarifying Some Important Controversies. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 41, n. 9, p. 523-524, 2019.

NORINHO, P.; MARTINS, M. M.; FERREIRA, H. A systematic review on the effects of endometriosis on sexuality and couple's relationship. **Facts, Views and Vision in Obstetrics and Gynaecology**, v. 12, n. 3, p. 197-205, 2020.

OSINSKI, M.; MOSTOWSKA, A.; WIRSTLEIN, P.; SKRZYPCZAK, J.; JAGODZINSKI, P. P.; SZCZEPANSKA, M. Involvement of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type gene 1 937 A>G polymorphism in infertility in Polish Caucasian women with endometriosis. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 34, n. 6, p. 789-794, 2017.

OSINSKI, M.; WIRSTLEIN, P.; WENDER-OZEGOWSKA, E.; MIKOLAJCZYK, M.; JAGODZINSKI, P. P.; SZCZEPANSKA, M. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 89, n. 3, p. 125-134, 2018.

OSINSKI, M.; MOSTOWSKA, A.; WIRSTLEIN, P.; WENDER-OZEGOWSKA, E.; JAGODZINSKI, P. P.; SZCZEPANSKA, M. The assessment of GWAS - identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 89, n. 6, p. 304-310, 2018.

PELUSO, C. *et al.* TYK2 rs34536443 polymorphism is associated with a decreased susceptibility to endometriosis-related infertility. **Human Immunology**, v. 74, n. 1, p. 93-97, 2013.

PEÑA, A.S. *et al.* Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. **BMC Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-16, 2020.

PITZER, L. M.; MORONEY, M. R.; NOKOFF, N. J.; SIKORA, M. J. WNT4 Balances Development vs Disease in Gynecologic Tissues and Women's Health. **Endocrinology**, v. 162, n. 7, 2021.

QIU, Q. *et al.* FOXP3 pathogenic variants cause male infertility through affecting the proliferation and apoptosis of human spermatogonial stem cells. **Ageing (Albany NY)**, v. 11, n. 24, p. 12581-12599, 2019.

RAJA, M. H. R., *et al.* Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 9, p. 1-6, 2021.

RASHEED, H. A. M; HAMID, P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. **The Cureus Journal of Medical Science**, v. 16, n. 11, p. 1-10, 2020.

RATHER, R. A.; DHAWAN, V. Genetic markers: Potential candidates for cardiovascular disease. **International Journal of Cardiology**, v. 220, p. 914-923, 2016.

REES, M.; KIEMLE, G.; SLADE P. Psychological variables and quality of life in women with endometriosis. **Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology**, v. 24, n. 24, p. 1-8, 2020.

RIBEIRO JÚNIOR, C. L.; ARRUDA, J. T.; SILVA, C. T.; MOURA, K. K. Analysis of p53 codon 72 gene polymorphism in Brazilian patients with endometriosis. **Genetics and Molecular Research**, v. 8, n. 2, p. 494-499, 2009.

RODRIGUES, M. P. F. *et al.* Clinical aspects and the quality of life among women with endometriosis and infertility: a cross-sectional study. **BMC Women's Health**, v. 20, n. 124, p. 1-7, 2020.

ROLLA, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **F1000 Research**, v. 8, p. 1-28, 2019.

SAAD, M. N. *et al.* Identification of rheumatoid arthritis biomarkers based on single nucleotide polymorphisms and haplotype blocks: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Advanced Research**, v. 7, p. 1-16, 2016.

SAMIMI, M.; POURHANIFEH, M. H.; MEHDIZADEHKASHI, A.; EFTEKHAR, T.; ASEMI Z. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 11, p. 19384-19392, 2019.

SAMY, A. *et al.* Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction**, v. 50, n. 1, p. 1-32, 2020.

SANTOS, T. S. *et al.* Infertility caused by an association between Arg72Pro polymorphism of the p53 gene and Glu298Asp of the eNOS gene in patients with endometriosis. **Genetics and Molecular Research**, v. 17, n. 3, p. 1-8, 2018.

SAPKOTA, Y. *et al.* Independent Replication and Meta-Analysis for Endometriosis Risk Loci. **Twin Research and Human Genetics**, v. 18, n. 5, p. 518-525, 2015.

SAPKOTA, Y. *et al.* Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. **Nature Communications**, v. 8, n. 15539, p. 1-12, 2017.

SCHMITZ, C. R.; SOUZA, C. A.; GENRO, V. K.; MATTE, U.; CONTO, E.; CUNHA-FILHO, J. S. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 32, n. 6, p. 991-997, 2015.

SCUTIERO, G. *et al.* Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, n. 7265238, p. 1-7, 2017.

SHAFRIR, A. L. *et al.* Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. **Best Practice & Research: Clinical Obstetrics Gynaecology**, v. 51, p. 1-15, 2018.

SHIGESI, N. *et al.* The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 4, p. 486-503, 2019.

SIMITSIDELLIS, I.; SAUNDERS, P. T. K.; GIBSON, D. A. Androgens and endometrium: New insights and new targets. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 465, p. 48-60, 2018.

SMOLARZ, B.; SZYLLO, K.; ROMANOWICZ, H. The Genetic Background of Endometriosis: Can ESR2 and CYP19A1 Genes Be a Potential Risk Factor for Its Development? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 21, p. 1-22, 2020.

SONG, G. G.; KIM, J. H.; CHOI, S. J.; JI, J. D.; LEE, Y. H. Fc receptor-like 3 (FCRL3) -169 C/T polymorphism and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. **Rheumatology International**, v. 33, n. 9, p. 2323-2329, 2013.

SOUSA, T.R.de; QUEIROZ, A. P; BARON, R. A.; SPERANDIO, F. F. Prevalência dos sintomas da endometriose: Revisão Sistemática. **Revista CES Medicina**, v. 29, n. 2, p. 211-226, 2015.

SZCZEPANSKA, M. *et al.* Polymorphic variants of folate and choline metabolism genes and the risk of endometriosis-associated infertility. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 157, n. 1, p. 67-72, 2011.

SZCZEPANSKA, M.; WIRSTLEIN, P.; SKRZYPCZAK, J.; JAGODZINSKI, P. P. Polymorphic variants of CYP17 and CYP19A and risk of infertility in endometriosis. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 92, n. 10, p. 1188-1193, 2013.

SZCZEPANSKA, M.; WIRSTLEIN, P.; HOLYSZ, H.; SKRZYPCZAK, J.; JAGODZINSKI, P. P. The FCRL3 -169T>C polymorphism and the risk of endometriosis-related infertility in a Polish population. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 288, n. 4, p. 799-804, 2013.

SZCZEPANSKA, M.; MOSTOWSKA, A.; WIRSTLEIN, P.; SKRZYPCZAK, J.; MISZTAL, M.; JAGODZINSKI, P. P. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway genes and the risk of endometriosis-associated infertility. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, n. 5, p. 7109-7115, 2015.

TAN, G. *et al.* Meta-analysis reveals significant association between FOXP3 polymorphisms and susceptibility to Graves' disease. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 4, p. 1-12, 2021.

TANASE, A.; NEMESCU, D.; POPESCU, R.; TOMA, B. F.; MATASARIU, R. D.; ONOFRIESCU, M. FSH RECEPTOR and FSH BETA chain polymorphism involvement in infertility and endometriosis disease. **Acta Endocrinologica (Bucharest)**, v. 16, n. 2, p. 142-147, 2020.

TANBO, T.; FEDORCSAK, P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. **Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 6, p. 1-17, 2017.

TELES, J. S.; BIANCO, B.; VILARINO, F. L.; ANDRÉ, G. M., CHRISTOFOLINI, D. M.; BARBOSA, C. P. Association of FCRL3 C-169T promoter single-nucleotide polymorphism with idiopathic infertility and infertility-related endometriosis. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 89, n. 2, p. 212-215, 2011.

THOMPSON & THOMPSON. **Genética Médica**: 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2021.

TIAN, Z.; ZHANG, Y.; ZHANG, C.; WANG, Y.; ZHU, H. L. Antral follicle count is reduced in the presence of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 42, n. 1, p. 237-247, 2021.

TOMASSETTI, C.; D'HOOOGHE, T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynaecology**, v. 51, p. 25-33, 2018.

TORRES, J. I. S. L. *et al.* Endometriose, dificuldades no diagnóstico precoce e a infertilidade feminina: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-8, 2021.

TOUPANCE, S. *et al.* Ovarian Telomerase and Female Fertility. **Biomedicines**, v. 9, n. 7, p. 1-17, 2021.

VASSILOPOULOU, L. *et al.* Defining the genetic profile of endometriosis. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 17, n. 5, p. 3267-3281, 2019.

WANG, L. *et al.* CYP19 gene variant confers susceptibility to endometriosis-associated infertility in Chinese women. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1-7, 2014.

YANG, C.W. *et al.* Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. **BMC Medical Genetics**, v. 16, n. 60, p. 1-7, 2015.

YATSENKO, S. A.; RAJKOVIC, A. Genetics of human female infertility. **Biology of Reproduction**, v. 101, n. 3, p. 549-566, 2019.

YE, Y. *et al.* Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1-17, 2017.

YUAN, M. *et al.* Four FCRL3 Gene Polymorphisms (FCRL3_3, _5, _6, _8) Confer Susceptibility to Multiple Sclerosis: Results from a Case-Control Study. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 3, p. 2029-2035, 2016.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia Molecular Básica**. 5. ed. Porto Alegre: Editora ArtMed, 2014.

ZAUNER, G.; GIRARDI, G. Potential causes of male and female infertility in Qatar. **Journal Reproductive Immunology**, v. 141, n. 103173, p. 1-13, 2020.

ZHANG, Q.Y. *et al.* BDNF Val66Met polymorphism is associated with Stage III-IV endometriosis and poor in vitro fertilization outcome. **Human Reproduction**, v. 27, n. 6, p. 1668-1675, 2012.

ZHANG, H.; ZHANG, Z.; Li, G.; Wang, S.; ZHANG, S.; XIE, B. Association of FCRL3 Genetic Polymorphisms With Endometriosis-Related Infertility Risk: An Independent Study in Han Chinese. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 35, p. 1-8, 2015.

ZHAO, L. *et al.* Association between oestrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of 24 case-control studies. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 33, n. 3, p. 335-349, 2016.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; KOGA, K.; MISSMER, S. A.; TAYLOR, R. N.; VIGANO, P. Endometriosis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 1-25, 2018.

ZUBRZYCKA, A.; ZUBRZYCKI, M.; PERDAS, E.; ZUBRZYCKA, M. Genetic, Epigenetic, and Steroidogenic Modulation Mechanisms in Endometriosis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 5, p. 1-25, 2020.

ZULLI, K.; BIANCO, B.; MAFRA, F. A.; TELES, J. S.; CHRISTOFOLINI, D. M.; BARBOSA, C. P. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 6, p. 567-571, 2010.

APÊNDICE A - Publicação do Artigo de Revisão ‘ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE POLIMORFISMO GENÉTICO EM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES’ na Revista Saber Científico.

ANÁLISE DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA SOBRE POLIMORFISMO GENÉTICO EM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Camila Silva BELLA¹; Alessandra B. Trovó de MARQUI¹; Erika M. EGASHIRA¹; Mariangela Torreglosa Ruiz CINTRA^{1*}

1. Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil.

*Autor correspondente: mariangela.cintra@uftm.edu.br

RESUMO: A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatologias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva. Essas pacientes apresentam um risco elevado de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (DCVs). O objetivo do presente trabalho foi caracterizar a produção científica sobre polimorfismos genéticos e DCVs em SOP. Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed com os seguintes termos: “*genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease*”, nos últimos doze anos (2008-2020). Foram identificados 37 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 foram selecionados. Os principais resultados foram: 1) a maioria dos artigos (65%) não apresentou associação entre os genes e/ou polimorfismos com a SOP e DCVs; 2) os genes investigados estavam relacionados principalmente com os processos decorrentes das consequências clínicas da SOP, 3) houve predomínio da técnica de PCR – RFLP (45%) e 4) 50% dos estudos foram conduzidos na Turquia (30%) e Brasil (20%). Em conclusão, a caracterização dos trabalhos publicados de polimorfismos genéticos em SOP e DCVs foi expressiva, no entanto, os resultados preliminares sugerem que apenas os genes relacionados ao metabolismo de esteroides podem estar associados a estas condições.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome dos ovários policísticos. Polimorfismo genético. Doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma das endocrinopatologias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva. Mulheres com SOP apresentam um risco elevado de obesidade, dislipidemia, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares/DCVs (Carvalho *et al.*, 2018). As principais patologias consequentes da SOP são obesidade, diabetes tipo 2, resistência à insulina, hipertensão arterial, e hiperandrogenismo. A relação entre a síndrome metabólica, consequência da SOP e os fatores de risco relacionados, como tabagismo, disfunção endotelial, inflamação vascular, herança genética e estresse oxidativo, também podem desencadear as DCVs (Carvalho *et al.*, 2018).

A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia muito, de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada (Soares Júnior *et al.*, 2019). O risco cardiovascular não é influenciado apenas pela síndrome

metabólica, mas também por fatores *como* a herança genética, tabagismo, obesidade, inflamação vascular, disfunção endotelial e estresse oxidativo (Carvalho *et al.*, 2018).

Estudo prévio em mulheres com SOP da Dinamarca mostrou que a obesidade, o diabetes, a infertilidade e o uso prévio de contraceptivos orais foram associados ao aumento do risco de desenvolvimento de DCVs (P <0,001) (Glintonborg *et al.*, 2018). Assim, modificações no estilo de vida, que incluem alimentação saudável e exercícios regulares e perda de peso, provaram ser benéficas para melhorar as anormalidades cardiometabólicas associadas à SOP e devem ser incentivadas para todas as mulheres na prevenção de DCVs (Osibogun *et al.*, 2019).

Em relação à etiologia, a SOP é considerada uma doença multifatorial com várias alterações metabólicas, endócrinas, ambientais e genéticas (Carvalho *et al.*, 2018; Rosa-e-Silva, 2019). Dentre os fatores genéticos, podemos citar os Polimorfismos de Nucleotídeos Únicos (SNPs), onde a troca

de um nucleotídeo na sequência de DNA pode contribuir para a suscetibilidade a doenças. Eles correspondem aos polimorfismos mais comuns, são observados em média uma vez a cada 1.000 pares de base (pb), milhões já foram identificados e mapeados no genoma humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). A importância da grande maioria dos SNPs para a saúde é desconhecida, suas consequências funcionais dependem de sua localização genômica e, portanto, pesquisas científicas são necessárias para determinar sua influência na etiologia ou patogênese das doenças humanas (Nussbaum *et al.*, 2016).

Tendo em vista o exposto, o objetivo do presente trabalho foi caracterizar a produção científica sobre polimorfismos genéticos e as DCVs em SOP.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados do PubMed em 06/05/2020 com os seguintes termos: “*genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease*”. Todos os termos estão de acordo com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram encontrados 37 artigos.

Os critérios para a inclusão dos artigos foram: artigos originais, idioma inglês, artigos completos, disponíveis gratuitamente e publicados nos últimos doze anos (2008-2020). Ao todo, foram selecionados 20 artigos do tipo caso-controle, os quais estão inclusos nesta revisão. Foram excluídos artigos de revisão, editoriais e cartas ao editor. Os dados foram apresentados de forma descritiva por meio de três tabelas e uma figura.

RESULTADOS

Os trabalhos foram classificados por país de origem da publicação (Gráfico 1) e de acordo com o Fator de Impacto (2019) e Qualis Capes 2013-2016 nas áreas das Ciências Biológicas II (que corresponde à

área de Genética) e Medicina I (relacionada à área de Ginecologia) (Tabela 1). Ainda em relação à Figura 2, metade dos trabalhos analisados foram realizados na Turquia e no Brasil, os demais países incluem Reino Unido, Espanha, Coreia do Sul, Alemanha, Áustria, Croácia, Grécia e Polônia, cada um com uma frequência de 5%.

A Tabela 2 apresenta a caracterização dos 20 artigos inclusos nesta revisão quanto aos genes, polimorfismos genéticos, técnicas utilizadas e os principais achados ou conclusões sobre DCVs e SOP. A utilização de apenas uma técnica para identificação dos polimorfismos genéticos foi descrita em 90% dos estudos (n=18), com destaque para a PCR-RFLP em 45% deles.

Os genes investigados foram classificados de acordo com suas funções (Tabela 3) e, relacionados em sua maioria com as consequências clínicas da SOP.

DISCUSSÃO

A patogênese da SOP geralmente envolve resistência à insulina, o que leva a várias anormalidades cardiometabólicas (por exemplo, dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose, diabetes e síndrome metabólica), colocando assim as mulheres em risco aumentado de DCVs (Osibogun *et al.*, 2019).

Turquia e o Brasil foram os países que mais produziram artigos referentes ao tema estudado. Esse dado coloca nosso país em posição de destaque quanto à contribuição da pesquisa brasileira para compreensão dos fatores genéticos na patogênese da SOP (Gráfico 1).

Outro resultado observado foi a publicação da maioria dos artigos em Qualis Capes nível B (Tabela 2). Apesar dos artigos possuírem o fator genético preponderante tendo em vista que pesquisavam polimorfismos genéticos, o enfoque foram em revistas do ramo da medicina. O Qualis é um conjunto de métodos utilizados pela CAPES para a estratificação da qualidade da produção científica dos programas de pós-graduação. Os indicativos de Qualidade são

divididos em estratos: A1, A2, B1, B2, B3, B4, B5 e C e há uma comissão responsável para a classificação do periódico em cada estrato. Já o fator de impacto, identifica a frequência na qual um artigo de um periódico é citado em um determinado ano. Estudos demonstram que os critérios de classificação do Qualis das áreas específicas não

consideram os índices de citações de suas revistas (Oliveira *et al.*, 2015). Então podemos afirmar que as revistas onde os artigos estudados foram publicados, embora tenha a classificação B do Qualis, possuem alto fator de impacto chegando ao valor de 6,513, ou seja, estão publicados em revistas que possuem um bom índice de citação.

Gráfico 1. Países e a frequência de artigos publicados inclusos na revisão.



Fonte: Autoria própria.

Em relação à associação entre SOP e DCVs, no Brasil, foram conduzidos dois estudos, um deles em Santa Catarina (Walber *et al.*, 2018) e outro em Minas Gerais (Valentim *et al.*, 2019). O primeiro avaliou os fatores de risco para o desenvolvimento de DCVs em 83 pacientes com SOP. As pacientes com SOP tiveram 3,23 vezes a chance (IC 95% 1,61; 6,49) de apresentarem obesidade ($P = 0,001$) e 2,48 vezes a chance (IC 95% 1,25; 4,91) de possuírem HDL-colesterol ≤ 50 mg/dl ($P = 0,010$). As demais variáveis estudadas não se mostraram estatisticamente associadas às pacientes com SOP (Walber *et al.*, 2018). O outro artigo teve por objetivo identificar a prevalência de alterações metabólicas como dislipidemias, diabetes e intolerância à glicose em pacientes com SOP atendidas no ambulatório da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Valentim *et al.*, 2019). Essa última pesquisa demonstrou grande prevalência de circunferência abdominal aumentada, obesidade, resistência insulínica e hirsutismo nas pacientes com SOP. As prevalências

encontradas para hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica foram menores que as referidas pela literatura (Valentim *et al.*, 2019).

A presente revisão da literatura tem por finalidade descrever os polimorfismos genéticos em SOP com enfoque nas DCVs. Os dados apresentados na Tabela 1 demonstram alguns resultados importantes a respeito de associações dos polimorfismos com a SOP e DCVs. Apenas sete dos estudos (35%) identificaram que os polimorfismos - 174 G>C do gene *IL-6*, G994T do gene *PAF-AH*, rs1799768 e 4G / 5G do gene *PAI-1*, haplótipo TGTG do gene *ADIPOQ*, rs17468190 do gene *MEPIA* e o L55M e Q192R do gene *PONI* apresentaram possível relação de SOP a doenças cardiovasculares. Esses genes foram relacionados aos processos imunológicos, oxidativo, de coagulação, inflamatórios, da produção de insulina, metabolismo de esteroides e lipídeos, por serem doenças sistêmicas e possuírem a resistência insulínica,

aterosclerose e obesidade como quadros semelhantes (Tabela 2).

Tabela 1. Nome dos periódicos, fator de impacto, e sua classificação no Qualis Capes 2013-2016 nas áreas de Ciências Biológicas II e Medicina I.

Periódicos	Fator de Impacto - 2019	Ciências Biológicas II	Medicina I
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	1,868	B2	B2
Journal of Endocrinological Investigation	3,397	B2	B2
Public Library of Science (PLOS ONE)	2,740	B1	B1
International Journal of Immunogenetics	1,13	B3	B2
Journal of Assisted Reproduction and Genetics	2,829	-	B2
Human Reproduction	5,506	A2	A1
Gynecological Endocrinology	1,406	B3	B2
Metabolism Clinical and Experimental	6,513	A2	A2
Gene (Amsterdam)	2,984	B1	B1
Clinics (São Paulo)	1,127	B3	B2
Molecular Medicine Reports	1,851	B3	B2
Ginekologia Polska	0,941	-	B3
Lipids in Health and Disease	2,670	B2	B1
Biomarkers in Medicine	2,479	B2	B2

Fonte: Plataforma Sucupira e websites dos próprios periódicos.

Tabela 2. Caracterização dos estudos quanto a gene (s), polimorfismo (s) avaliado (s), técnica(s) e os principais achados associados à SOP e a Doenças Cardiovasculares (DCVs).

Autor / País	Gene (s)	Polimorfismo (s)	Técnica (s)	Principais achados ou conclusão
Palep-Singh <i>et al.</i> (2007) - Reino Unido	<i>MTR</i>	2756A>G	PCR-RFLP	Não apresentou associação com níveis de plasma de homocisteína.
Erdogan <i>et al.</i> (2008) - Turquia	<i>IL-6</i>	-174 G>C	PCR-RFLP	O polimorfismo genético da <i>IL-6</i> -174 G>C é um fator de risco para SOP
Saéz <i>et al.</i> (2008) - Espanha	<i>CAPN10</i>	UCSNP44, -43, -19 e -63	Pirossequenciamento	Genótipo está associado a fenótipo de resistência à insulina

Erdogan <i>et al.</i> (2009) - Turquia	<i>IL-6</i>	-174 G>C	PCR- RFLP	A pesquisa não apresentou associação com o risco cardiovascular em SOP.
Cetinkalp <i>et al.</i> (2009) - Turquia	<i>ApoE</i>	E2, E3 e E4	PCR	Não apresentou associação com SOP.
Fan <i>et al.</i> (2010) - China	<i>PAF-AH</i>	G994T	PCR - RFLP	Os genótipos GT e TT foram mais frequentes em pacientes
Cetinkalp <i>et al.</i> (2010) - Turquia	<i>Fas</i>	670 A / G	PCR-RFLP	Não apresentou associação com SOP
Yun <i>et al.</i> (2012) - Coreia do Sul	<i>INS</i>	VNTR	PCR- RFLP	Não há associação com a SOP.
Cirilo <i>et al.</i> (2012) - Brasil	<i>CYP17A1/CYP19A1/AR, ESR1, ESR2, INSR, IGF2 e PAII</i>	rs743572,/[TTTA]n/[CAG]n/[TA]n/[CA]n/ rs1799817/ rs680/rs1799768	PCR-SSCP e PCR-RFLP	Polimorfismo do gene <i>PAII</i> associado ao risco de SOP.
Kanmaz-Özer <i>et al.</i> (2012) - Turquia	<i>VCAMI</i>	T-1591C e T-833C	PCR em tempo real	Polimorfismo associado a um risco aumentado de aterosclerose e doença cardiovascular
Radavelli-Bagatini <i>et al.</i> (2013 - Brasil)	<i>ADIPOQ</i>	(SNP) 45T/G (exon 2) e 276G/T (intron 2)	PCR-RFLP	Haplótipo TG TG do gene <i>ADIPOQ</i> está associado com SOP e ao aumento da pressão sanguínea.
Sales <i>et al.</i> (2013) - Brasil	<i>PAI-1</i>	4G / 5G	PCR alelo específico	Polimorfismo <i>PAI-1</i> associado a fatores inflamatórios com SOP.
Rogenhofer <i>et al.</i> (2013) - Alemanha	<i>ANXA5</i>	Haplótipos M1 e M2 e SNP rs1050606	Sequenciamento	Associação com perda recorrente de gravidez
Lam <i>et al.</i> (2014) - Áustria	<i>MEPIA</i>	rs17468190	PCR em tempo Real	Polimorfismo associado ao metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina
Maciel <i>et al.</i> (2014) - Brasil	<i>GR</i>	<i>NR3C1</i> <i>BclI</i> , A3669G e ER22/23EK	Sequenciamento e PCR-RFLP	Polimorfismo <i>BclI</i> está relacionado à baixa frequência de resistência à insulina
Baldani <i>et al.</i> (2015) - Croácia	<i>SHBG</i>	Repetição TAAAA	PCR	Associação com níveis diminuídos de SHBG e testosterona livre e com aumento de Proteína C-Reativa

Anastasia <i>et al.</i> (2015) - Grécia	<i>CAPN 10</i>	rs3792267	Sequenciamento	Polimorfismo associado à doenças cardiovasculares
Ożegowska <i>et al.</i> (2016) – Polónia	<i>MTHFR</i>	C677T	PCR em tempo real	Não apresentou associação com a SOP
Zhang <i>et al.</i> (2017) - China	<i>PAF-AH</i>	R92H e A379V	PCR - RFLP	Os polimorfismos não estão associados a SOP mas níveis séricos de PAF-AH estão aumentados com o polimorfismo, aumento do risco para doenças cardiovasculares
Nalkiran <i>et al.</i> (2019) - Turquia	<i>PON1</i>	L55M e -Q192R	PCR- RFLP	Associação dos polimorfismos com SOP e arterosclerose

**Notas: *MTR*, gene enzima metionina sintase; PCR, reação em cadeia da polimerase; *IL-6*, gene interleucina 6; RFLP polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição; SOP, síndrome do ovário policístico; *CAPN 10*, gene calpain 10; ApoE, apolipoproteína E; PAF-AH, fator de ativação de plaquetas acetil hidrolase; *INS-VNTR*, número variável de repetições em tandem do gene da insulina; *CYP19A1*, gene aromatase; SSCP, polimorfismo de conformação de fita simples; *VCAM1*, gene proteína de adesão celular vascular 1; *ADIPOQ*, gene adiponectina; SNP, polimorfismo de nucleotídeo simples; *PAI-1*, gene inibidor do ativador do plasminogênio 1; *ANXA5*, gene anexina A5; *MEP1A*, gene associado à inflamação; *NR3C1*, gene do receptor de glicocorticoide; *SHBG*, globulina de ligação hormonal sexual; MALDI-TOF método de ionização da amostra a ser submetida a espectrometria de massa; *MTHFR*, gene enzima metileno tetrahydrofolato redutase; *PON1*, gene paraoxonase 1.

Tabela 3. Classes de genes estudadas dos artigos incluídos na revisão do período de 2008 a 2020

Classe do gene	Gene
Processos imunológicos	<i>IL-6</i>
Metabolismo do ácido fólico	<i>MTR</i> e <i>MTHFR</i>
Metabolismo de lipídeos	<i>CAPN10</i> , <i>ApoE</i> e <i>ADIPOQ</i>
Apoptose	<i>Fas</i>
Metabolismo dos esteróides	<i>CYP17A1</i> , <i>CYP19A1</i> , <i>AR</i> , <i>ESR1</i> , <i>ESR2</i> , <i>IGF2</i> , <i>GR</i> e <i>SHBG</i>
Produção de insulina	<i>INS</i> e <i>INSR</i>
Processos de coagulação	<i>PAI1</i> e <i>ANXA5</i>
Processos inflamatórios	<i>VCAM1</i> e <i>MEP1A</i>
Processo oxidativo	<i>PAFAH</i> e <i>PON1</i>

Fonte: Autoria própria.

A análise das funções dos genes estudados mostra que a grande maioria dos estudos buscam relacionar polimorfismos em genes com funções associadas ao metabolismo hormonal, principalmente metabolismo de esteróides. Sabe-se que a SOP ocasiona diversas alterações metabólicas nas pacientes e que a hiperandrogenemia é responsável por predispor as pacientes a riscos cardiovasculares. Ainda é controversa a relação entre o hiperandrogenismo e doenças

cardiovasculares, mas sabe-se que excesso de andrógenos podem reduzir a sensibilidade à insulina, o número de ciclos menstruais em um ano e elevar os marcadores de doenças cardiovasculares, como dislipidemia e aumentar a predisposição à síndrome metabólica que também é um dos fatores para as doenças cardiovasculares.

Diversos estudos publicados mostram a relação entre polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de esteroides e SOP e ainda é possível estabelecer uma relação destas alterações com o hiperandrogenismo e as doenças cardiovasculares (Dadachanji *et al.*, 2018), o que está de acordo com o levantamento dos genes estudados entre 2008 e 2020.

A maioria dos artigos (65%) não apresentou associação entre os genes e/ou polimorfismos com a SOP e DCVs. No entanto, deve-se levar em conta o número amostral e as características genéticas intrínsecas das populações estudadas para essa ausência de associação.

A técnica mais utilizada foi PCR-RFLP (Tabela 1). Essa técnica foi utilizada tanto isolada quanto em conjunto com outras, e tem como característica ser mais acessível, de baixo custo e de ter alta especificidade (Zaha *et al.*, 2014).

Estudos adicionais com análise de expressão gênica podem auxiliar na compreensão da relação da SOP com as DCVs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, a caracterização dos trabalhos publicados de polimorfismos genéticos em SOP e DCVs foi expressiva, no

entanto, os resultados preliminares sugerem que apenas os genes relacionados ao metabolismo de esteroides podem estar associados a estas condições. Estudos adicionais são necessários para a elucidação do papel destes biomarcadores na etiologia da Síndrome dos Ovários Policísticos e Doenças Cardiovasculares.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à FAPEMIG e à UFTM pelo suporte financeiro, por meio do Edital para Fomento à Pesquisadores da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (PROPPG/UFTM No. 30/2018).

CONTRIBUIÇÃO INDIVIDUAL DOS AUTORES

Camila S. BELLA: Concepção, pesquisa bibliográfica, aquisição de dados e elaboração do artigo.

Alessandra B. Trovó de MARQUI: Concepção, delineamento experimental, revisão crítica do artigo, conteúdo intelectual importante e aprovação final da versão a ser submetido.

Erika M. EGASHIRA: Pesquisa bibliográfica, aquisição de dados, seleção de publicação.

Mariangela Torreglosa Ruiz CINTRA: Concepção, delineamento experimental, revisão crítica do artigo, elaboração e aprovação final da versão a ser submetido.

ANALYSIS OF SCIENTIFIC PRODUCTION ON GENETIC POLYMORPHISM IN SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES AND CARDIOVASCULAR DISEASES

ABSTRACT: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinopathologies in women of reproductive age. These patients have a high risk of obesity, dyslipidemia, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular diseases (CVD). The objective of the present work was to characterize the scientific production on genetic polymorphisms and cardiovascular diseases in PCOS. A bibliographic search was performed in the PubMed database with the following terms: "Genetic polymorphisms AND polycystic ovary syndrome AND cardiovascular disease", in the latest twelve years (2018-2020). Thirty

seven articles were identified and after applying the inclusion and exclusion criteria, 20 were selected. The main results were: 1) most articles (65%) did not show an association between genes and / or polymorphisms with PCOS and CVD; 2) the investigated genes were mainly related to the processes resulting from the clinical consequences of PCOS, 3) there was a predominance of the PCR - RFLP technique (45%) and 4) 50% of the studies were conducted in Turkey (30%) and Brazil (20%). In conclusion, the characterization of the published articles of genetic polymorphisms in PCOS and CVD were expressive, however the preliminary results suggest that only genes related to the metabolism of steroids can be associated with these conditions.

KEYWORDS: Polycystic ovary syndrome. Polymorphism genetic. Cardiovascular diseases.

REFERÊNCIAS

ANASTASIA, K.; *et al.* Association of Calpain (CAPN) 10 (UCSNP-43, rs3792267) gene polymorphism with elevated serum androgens in young women with the most severe phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS). **Gynecological Endocrinology**. v. 31, n. 8, p. 630-634; 2015.

BALDANI, D. P.; *et al.* Association between serum levels and pentanucleotide polymorphism in the sex hormone binding globulin gene and cardiovascular risk factors in females with polycystic ovary syndrome. **Molecular Medicine Reports**. v. 11, n. 5, p. 3941-3947; 2015.

CARVALHO, L. M. L.; *et al.* Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. **Endocrine Regulations**. v. 52, n. 4, p. 208-221; 2018.

CETINKALP, S.; *et al.* Apolipoprotein E gene polymorphism and polycystic ovary syndrome patients in Western Anatolia, Turkey. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**. v. 26, n. 1, p. 1-6; 2009.

CETINKALP, S.; *et al.* The relationship of the Fas 670 A/G gene polymorphism with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. **Gynecological Endocrinology**. v. 26, n. 3, p. 167-172; 2010.

CIRILO, P. D. R.; *et al.* Genetic polymorphisms associated with steroids metabolism and insulin action in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**. v. 28, n. 3, p. 190-194; 2012.

DADACHANJI, R.; SHAIKH, N.; MUKHERJEE, S. Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology. **Genetics Research International**. v. 2018, n. 4, p. 1-12; 2018.

ERDOGAN, M.; *et al.* The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with oxidative stress markers in Turkish polycystic ovary syndrome patients. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 31, n.7, p. 624-629; 2008.

ERDOGAN, M.; *et al.* The relationship of the interleukin-6 174 G>C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients. **International Journal of Immunogenetics**. v. 36, n. 5, p. 283-288; 2009.

FAN, P.; *et al.* Identification of the G994T polymorphism in exon 9 of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase gene as a risk factor for polycystic ovary syndrome. **Human Reproduction**. v. 25, n. 5, p. 1288–1294; 2010.

GLINTBORG, D.; *et al.* Cardiovascular disease in a nationwide population of Danish women with polycystic ovary syndrome. **Cardiovascular Diabetology**. v. 17, n. 37, p. 1-12; 2018.

KANMAZ-OZER, M.; *et al.* Polymorphisms of vascular cell adhesion molecule1 (VCAM1) in polycystic ovary syndrome determined by quantitative real-time polymerase chain reaction and melting curve analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 160, n. 2, p. 174–178; 2012.

LAM, U. D.; *et al.* Association of MEP1A gene variants with insulin metabolism in central European women with polycystic ovary syndrome. **Gene**. v. 537, n. 2, p. 245-252; 2014.

MACIEL, G. A.; *et al.* Association of glucocorticoid receptor polymorphisms with clinical and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. **Clinics (Sao Paulo)**. v. 69, n. 3, p. 179-184; 2014.

NALKIRAN, H. S.; *et al.* Association of paraoxonase-1 L55M and Q192R polymorphisms with PCOS risk and potential risk factors for atherosclerosis. **Biomarkers Med**. v. 13, n. 4, p. 279–289; 2019.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**: 8 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2016.

OLIVEIRA, A. B.; *et al.* Comparação entre o QUALIS/CAPES e os índices H e G: O Caso do Portal de Periódicos UFSC. **Informação & Informação**. v. 20, n. 1, p. 70–91; 2015.

OSIBOGUN, O.; OGUNMOROTI, O.; MICHOS, E. D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. **Trends in Cardiovascular Medicine**. v. 1050, n. 19, p. 1-6; 2019.

OZEGOWSKA, K.; *et al.* Is there an association between the development of metabolic syndrome in PCOS patients and the C677T MTHFR gene polymorphism? **Ginekologia Polska**. v. 87, n. 4, p. 246-253; 2016.

PALEP-SINGH, M.; *et al.* Plasma homocysteine concentrations and the single nucleotide polymorphisms in the methionine synthase gene (MTR 2756A > G): Associations with the polycystic ovary syndrome an observational study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. v. 138, n. 2, p. 180–186; 2008.

RADAVELLI-BAGATINI, S.; *et al.* Haplotype TGTG from SNP 45T/G and 276G/T of the adiponectin gene contributes to risk of polycystic ovary syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**. v. 36, n. 7, p. 497-502; 2013.

ROGENHOFER, N.; *et al.* Independent association of the M2/ANXA5 haplotype with recurrent pregnancy loss (RPL) in PCOS patients. **Metabolism**. v. 62, n. 8, p. 1057-1060; 2013.

ROSA-E-SILVA, A. C. Conceito, epidemiologia e fisiopatologia aplicada à prática clínica. **Femina**. v. 47, n. 9, p. 519-523; 2019.

SÁEZ, M. E.; *et al.* The CAPN10 Gene Is Associated with Insulin Resistance Phenotypes in the Spanish Population. **PLoS ONE**. v. 3, n. 8, p. 1-8; 2008.

SALES, M. F.; *et al.* Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**. v. 29, n. 10, p. 936-939; 2013.

SOARES JÚNIOR, J. M.; *et al.* Repercussões metabólicas e uso dos medicamentos sensibilizadores da insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Femina**. v. 47, n. 9, p. 529-534; 2019.

VALENTIM, G. F. S.; *et al.* Prevalência de distúrbios metabólicos em pacientes portadoras de síndrome dos ovários policísticos atendidas no ambulatório da CMMG. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**. v. 3, n. 2, p. 30-35; 2019.

WALBER, F. K.; TRAEBERT, J.; NUNES, R. D. Fatores associados a doenças cardiovasculares presentes em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. v. 47, n. 3, p. 38-49; 2018.

YUN, J. H.; *et al.* Association between INS-VNTR polymorphism and polycystic ovary syndrome in a Korean population. **Gynecological Endocrinology**. v. 28, n. 7, p. 525-528; 2012.

ZAHA, A.; FERREIRA, H. B.; PASSAGLIA, L. M. P. **Biologia Molecular Básica**: 5. ed. Porto Alegre: Editora ArtMed, 2014.

ZHANG, R.; *et al.* Effect of the R92H and A379V genotypes of platelet-activating factor acetylhydrolase on its enzyme activity, oxidative stress and metabolic profile in Chinese women with polycystic ovary syndrome. **Lipids in Health and Disease**. v. 16, n. 1, p. 1-9; 2017.

APÊNDICE B - Submissão do Artigo de Revisão Sistemática ‘INVESTIGATION OF BIOMARKERS IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED INFERTILITY: SYSTEMATIC REVIEW’ na Revista Anais da Academia Brasileira de Ciências.

Anais da Academia Brasileira de Ciências



Investigation of biomarkers in Endometriosis-associated infertility: Systematic Review

Journal:	<i>Anais da Academia Brasileira de Ciências</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Review
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Miyuki, Erika; Universidade Federal do Triângulo Mineiro de Marqui, Alessandra; Universidade Federal do Triângulo Mineiro Tanaka, Sarah; Universidade Federal do Triangulo Mineiro Cintra, Mariangela; Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Ciencias Biologicas
Keyword:	endometriosis, genetic polymorphism, infertility, Systematic Review
Classifications:	Health Sciences

SCHOLARONE™
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

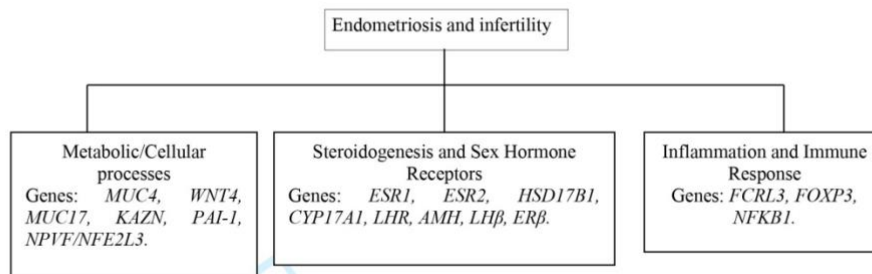


Figure 3. Classification of gene functions with statistically significant polymorphisms.

Table I. Characteristics of studies that analyzed patients with endometriosis (ED) and controls (C).

Reference	Country	Sample size C/ED	Genotyping method	Gene	Polymorphism (s)	Polymorphic allele frequency C/ED	HWE C/ED	p value (genotypic frequency)	Quality
Ribeiro et al. 2009	Brazil	19/19	PCR	<i>TP53</i>	rs1042522	Pro 0.42/0.23	Unrealized	p= 1.0	05
Chang et al. 2011	Taiwan	150/140	Allelic discrimination	<i>MUC4</i>	rs882605	T 0.22/0.28	0.07/0.62	p= 0.04	06
					rs1104760	T 0.80/0.76	0.09/0.94	p= 0.30	
					rs2246901	T 0.78/0.75	0.15/0.96	p= 0.56	
					rs2258447	G 0.79/0.77	0.07/0.37	p= 0.70	
					rs2291652	C 0.26/0.30	0.26/0.92	p= 0.52	
					rs2688513	T 0.78/0.77	0.09/0.62	p= 0.66	
Lamp et al. 2011	Estonia	199/150	PCR PCR-RFLP	<i>ESR1</i>	rs2234693	C 0.45/0.51	>0.05/>0.05	p= 0.21	08
					(TA)n	L 0.39/0.48	>0.05/>0.05	p<0.05	
				<i>ESR2</i>	(CA)n	L 0.49/0.36	>0.05/>0.05	p<0.05	
				<i>HSD17B1</i>	rs605059	A 0.50/0.57	>0.05/>0.05	p<0.05	
				<i>PGR</i>	rs10895068	A 0.09/0.07	>0.05/>0.05	p= 0.35	
					Ins/Del Alu	Del 0.87/0.84	>0.05/>0.05	p= 0.10	
				<i>CYP19A1</i>	rs10046	T 0.60/0.55	>0.05/>0.05	p= 0.1	

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

					(TTA)n	L 0.41/0.40	>0.05/>0.05	p= 0.75	
					Ins/Del	Del 0.41/0.26	>0.05/>0.05	p= 0.34	
Szczepańska et al. 2011	Poland	150/163	PCR-RFLP	<i>CBS</i>	844ins68	ins 0.10/0.06	>0.05/>0.05	p= 0.05	09
				<i>MTHFD1</i>	rs2236225	T 0.42/0.40	>0.05/>0.05	p= 0.67	
				<i>MTHFR</i>	rs1801133	T 0.27/0.32	>0.05/>0.05	p= 0.11	
				<i>MTR</i>	rs1805087	G 0.17/0.23	>0.05/>0.05	p= 0.07	
				<i>MTRR</i>	rs1801394	G 0.38/0.42	>0.05/>0.05	p= 0.20	
				<i>TCN2</i>	rs1801198	C 0.45/0.46	>0.05/>0.05	p= 0.72	
				<i>BHMT</i>	rs7356530	A 0.41/0.40	>0.05/>0.05	p= 0.63	
					rs3733890	A 0.31/0.30	>0.05/>0.05	p= 0.65	
				<i>BHMT2</i>	rs625879	T 0.41/0.38	>0.05/>0.05	p= 0.54	
				<i>CHDH</i>	rs893363	C 0.35/0.36	>0.05/>0.05	p= 0.95	
					rs2289205	A 0.24/0.30	>0.05/>0.05	p= 0.26	
				<i>CHKA</i>	rs7928739	A 0.58/0.58	>0.05/>0.05	p= 0.77	

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

				<i>PCYT1A</i>	rs712012	T 0.36/0.38	>0.05/>0.05	p= 0.62	
					rs7639752	A 0.49/0.46	>0.05/>0.05	p= 0.47	
				<i>PEMT</i>	rs4244593	A 0.43/0.46	>0.05/>0.05	p= 0.46	
					rs4646406	A 0.43/0.46	>0.05/>0.05	p= 0.47	
Chang et al. 2012	Taiwan	196/195	Allelic discrimination	<i>MUC2</i>	rs2856111	T 0.53/0.56	Unrealized	p= 0.29	05
					rs11245936	A 0.09/0.06	Unrealized	p= 0.34	
					rs10794288	T 0.52/0.60	Unrealized	p= 0.09	
					rs10902088	C 0.53/0.62	Unrealized	p= 0.05	
					rs7103978	G 0.10/0.06	Unrealized	p= 0.05	
					rs11245954	G 0.07/0.05	Unrealized	Not included	
Zhang et al. 2012	China	244/425	Fluorescence Resonance Energy Transfer	<i>BDNF</i>	Val66Met	Met 0.46/0.51	>0.05/>0.05	p= 0.17	09
Szczepańska et al. 2013a	Poland	519/141	PCR-RFLP	<i>FCRL3</i>	rs7528684	C 0.48/0.59	>0.05/>0.05	p<0.05	09
Szczepańska et al. 2013b	Poland	197/115	High-Resolution Melting	<i>CYP17A1</i>	rs743572	A 0.41/ Not included	Unrealized	p<0.05	08
				<i>CYP19A1</i>	rs10046	T 0.39/ Not included	Unrealized	p= 0.79	
Mafra et al. 2015	Brazil	400/400	Allelic discrimination	<i>WNT4</i>	rs2235529	A 0.12/0.15	0.65/0.18	p= 0.09	09
					rs3820282	A 0.12/0.15	0.48/0.12	p= 0.05	

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

					rs16826658	G 0.35/0.35	0.70/0.74	p<0.05	
					rs7521902	A 0.16/0.19	0.72/0.20	p= 0.18	
Schmitz et al. 2015 (25)	Brazil	65/67	Sequencing PCR-RFLP	<i>LH</i>	Trp8Arg	0.12/0.16	>0.05/>0.05	p= 0.51	07
					Ile15Thr	0.12/0.16	>0.05/>0.05	p= 0.51	
				<i>LHR</i>	insLQ	0.10/0.25	>0.05/>0.05	p= 0.01	
				<i>FSHR</i>	Asn680Ser	Not included	>0.05/>0.05	p= 0.78	
Szczepańska et al. 2015	Poland	347/154	High Resolution Melting PCR-RFLP	<i>GC</i>	rs7041	T 0.40/0.44	>0.05/>0.05	p= 0.16	09
					rs1155563	C 0.28/0.32	>0.05/>0.05	p= 0.31	
					rs2298849	C 0.20/0.21	>0.05/>0.05	p= 0.48	
				<i>RXR4</i>	rs10881578	G 0.30/0.28	>0.05/>0.05	p= 0.52	
					rs10776909	C 0.20/0.18	>0.05/>0.05	p= 0.27	
					rs749759	G 0.25/0.20	>0.05/>0.05	p= 0.13	
				<i>VDR</i>	rs1544410	A 0.35/0.39	>0.05/>0.05	p= 0.44	
					rs2228570	Não consta	>0.05/>0.05	p= 0.12	
Yang et al. 2015	Taiwan	191/189	Allelic discrimination	<i>MUC17</i>	rs4729645	T 0.21/0.17	Unrealized	p= 0.12	06

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

					rs10953316	G 0.80/0.88	Unrealized	p<0.05	
					rs74974199	C 0.13/0.11	Unrealized	p= 0.42	
					rs4729655	C 0.61/0.59	Unrealized	p= 0.55	
					rs4729656	A 0.68/0.66	Unrealized	p= 0.66	
Zhang et al. 2015	China	220/217	PCR-RFLP	<i>FCRL3</i>	rs7528684	C 0.41/0.50	0.35/0.83	p= 0.01	09
					rs11264799	A 0.28/0.30	0.37/0.48	p= 0.57	
					rs945635	G 0.42/0.45	0.64/0.73	p= 0.30	
					rs3761959	A 0.47/0.49	0.74/0.83	p= 0.65	
Barbosa et al. 2016	Brazil	42/52	PCR-RFLP	<i>CYP11A1</i>	<i>CYP11A1</i> m1	m1 0.14/0.32	Unrealized	p= 0.08	04
Conto et al. 2017	Brazil	70/74	Allelic discrimination	<i>GDF-9</i>	c.398-39C > G	G 0.15/0.11	>0.05/>0.05	p= 0.51	09
					c.447C > T	T 0.49/0.53	>0.05/>0.05	p= 0.19	
					c.546G > A	A 0.13/0.18	>0.05/>0.05	p= 0.44	
				<i>AMH</i>	p.Ile49Ser	Ser 0.28/0.16	>0.05/>0.05	p= 0.03	
				<i>AMHR2</i>	-482A > G	G 0.20/0.16	>0.05/>0.05	p= 0.68	

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

Osiński et al. 2017	Poland	410/290	High Resolution Melting PCR	<i>HSD17B1</i>	rs605059	A 0.48/0.52	>0.05/>0.05	p= 0.19	06
Osiński et al. 2018a	Poland	406/315	High Resolution Melting	<i>NPVF/NFE2L3</i>	rs12700667	A 0.76/0.81	0.56/0.82	p= 0.04	09
				<i>WNT4</i>	rs12037376	A 0.16/0.18	0.73/0.91	p= 0.30	
				<i>WNT4/ZBTB40</i>	rs7521902	A 0.26/0.27	0.87/0.35	p= 0.46	
				<i>GREB1</i>	rs13394619	A 0.45/0.44	0.37/0.98	p= 0.62	
				<i>VEZTMETAP2</i>	rs10859871	C 0.31/0.31	0.72/0.11	p= 0.83	
				<i>CDKN2B/DMRTA1</i>	rs1537377	C 0.39/0.41	0.74/0.23	p= 0.49	
				<i>ETAA1/C1D</i>	rs4141819	C 0.31/0.35	0.99/0.31	p= 0.08	
				<i>RNF144B/ID4</i>	rs7739264	C 0.46/0.46	0.63/0.80	p= 0.77	
				<i>RND3/RBM43</i>	rs1519761	G 0.42/0.40	0.35/0.31	p= 0.39	
				<i>CKAP2L/IL1A</i>	rs6542095	C 0.28/0.27	0.21/0.92	p= 0.50	
Santos et al. 2018	Brazil	18/17	Amplification Refractory Mutation System-Polymerase Chain Reaction PCR	<i>TP53</i>	rs1042522	Pro Not included	Unrealized	Not included	06
				<i>eNOS</i>	rs1799983	Asp Not included	Unrealized	Not included	

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

Cardoso et al. 2019	Brazil	217/283		<i>MMP3</i>	rs679620	A 0.34/0.40	>0.05/>0.05	p= 0.09	09
Christofolini et al. 2019	Brazil	650/394	Allelic discrimination	<i>TAC3</i>	rs733629	C 0.09/0.08	0.73/1	p= 0.57	09
				<i>KAZN</i>	rs10928050	G 0.16/0.20	0.14/1	p<0.05	
			Allelic discrimination	<i>LAMA5</i>	rs2427284	A 0.07/0.05	<0.05/<0.05	p= 0.1	
Tanase et al. 2020	Romania	34/44		<i>FSHR</i>	rs1394205	A 0.23/0.22	Unrealized	p= 0.87	05
				<i>FSHβ</i>	rs10835638	T 0.09/0.07	Unrealized	p= 0.63	

Notes: *TP53*: Tumor Protein p53. *MUC4*: Mucin-4. *ESR1*: Estrogen Receptor 1. *ESR2*: Estrogen Receptor 2. *HSD17B1*: Hydroxysteroid 17 – Beta Dehydrogenase Type 1. *PGR*: Progesterone Receptor. *CYP19A1*: Cytochrome P450 Family 19 Subfamily A Member 1. *CBS*: Cystathionine Beta-Synthase. *MTHFD1*: Methylene tetrahydrofolate Dehydrogenase. *Cyclohydrolase* And *Formyltetrahydrofolate Synthetase* 1. *MTHFR*: Methylene tetrahydrofolate Reductase. *MTR*: Methionine Synthase. *MTRR*: Methionine Synthase Reductase. *TCN2*: Transcobalamin 2. *BHMT*: Betaine-Homocysteine Methyltransferase. *BHMT2*: Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase 2. *CHDH*: Choline Dehydrogenase. *CHKA*: Choline Kinase Alpha. *PCYT1A*: Phosphate Cytidyltransferase 1. Choline. Alpha. *PEMT*: Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase. *MUC2*: Mucin-2. *BDNF*: Brain-Derived Neurotrophic Factor. *FCRL3*: Fc Receptor-Like 3. *CYP17A1*: Cytochrome P450 Family 17 Subfamily A Member 1. *WNT4*: Wnt Family Member 4. *LH*: Luteinizing Hormone. *LHR*: Luteinizing Hormone Receptor. *FSHR*: Follicle Stimulating Hormone Receptor. *GC*: Vitamin D Binding Protein. *RXRα*: Retinoid X Receptor Alpha. *VDR*: Vitamin D Receptor. *MUC17*: Mucin-17. *CYP11A1*: Cytochrome P450 11A1. *GDF-9*: Growth Differentiation Factor 9. *AMH*: Anti-Mullerian Hormone. *AMHR2*: Anti-Mullerian Hormone Receptor Type 2. *NP1F/NFE2L3* Neuropeptide VF Precursor/ Nuclear Factor, Erythroid 2 Like 3. *WNT4/ZBTB40*: Wnt Family Member 4/ Zinc Finger And BTB Domain Containing 40. *GREB1*: Growth Regulating Estrogen Receptor Binding 1. *VEZT/METAP2*: Vezatin. Adherens Junctions Transmembrane Protein/ Methionyl Aminopeptidase 2. *CDKN2B/DMRTA1*: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2B/ DMRT Like Family A1. *ETAA1/C1D*: Ewing'S Tumor-Associated Antigen 1/ Nuclear Receptor Corepressor. *RNF144B/ID4*: Ring Finger Protein 144B/ Inhibitor Of Differentiation 4. *RND3/RBM43*: Rho Family GTPase 3/ RNA Binding Motif Protein 43. *CKAP2L/ILIA*: Cytoskeleton Associated Protein 2 Like/ Interleukin 1 Alpha. *eNOS*: Endothelial Nitric Oxide Synthase. *MMP3*: Matrix Metalloproteinase 3. *TAC3*: Tachykinin Precursor 3. *KAZN*: Kazrin. Perioplakin Interacting Protein. *LAMA5*: Laminin Subunit Alpha 5. *FSHβ*: Follicle Stimulating Hormone Beta.

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

Table II. Characteristics of studies that analyzed patients with endometriosis (ED), patients with idiopathic infertility (II) and controls (C).

Reference	Country	Sample size C/ED/II	Genotyping method	Gene	Polymorphism (s)	Polymorphic allele frequency C/ED/II	HWE C/ED/II	p value (genotypic frequency) (C×ED/ ED×II)	Quality
Mafra et al. 2010	Brazil	209/110/84	PCR-RFLP	<i>LHβ</i>	G1502A	A 0.20/0.30/0.29	Unrealized	<0.05/Not included	08
Zulli et al. 2010	Brazil	209/136/69	PCR-RFLP Allelic discrimination	<i>ERβ</i>	G + 1730A	A 0.12/0.21/0.21	>0.05/<0.05/>0.05	<0.05/0.15	08
André et al. 2011	Brazil	171/177/71	Allelic discrimination	<i>FOXP3</i>	rs3761548	C 0.70/0.66/0.62	-0.97/<0.05	0.28/0.42	09
					rs3761549	T 0.07/0.14/0.03	-0.52/0.87	<0.05/<0.05	
					rs2232366	T 0.97/0.97/0.99	-1.0/1.0	0.86/0.37	
					rs2232368	A 0.28/0.31/0.38	-0.53/<0.05	0.38/0.17	
					rs2280883	G 0.27/0.31/0.38	-0.60/<0.05	0.30/0.17	
Bianco et al. 2011	Brazil	166/170/91	Allelic discrimination	<i>FCRL3</i>	rs7528684	C 0.38/0.49/0.46	>0.05/>0.05/>0.05	<0.05/Not included	09
					rs11264799	A 0.34/0.30/0.29	>0.05/>0.05/>0.05	0.63/Not included	
					rs945635	G 0.60/0.54/0.54	>0.05/>0.05/>0.05	0.24/Not included	
					rs3761959	G 0.52/0.49/0.50	>0.05/>0.05/>0.05	0.80/Not included	
Christofolini	Brazil	145/165/83	Allelic	<i>BLyS</i>	rs9514828	T 0.30/0.34/0.39	0.99/0.66/	0.33/Not included	09

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

1	et al, 2011a			discrimination				0.99		
2								Unrealized		
3	Christofolini et al. 2011b	Brazil	206/201/80	PCR-RFLP	<i>PROGINS</i>	<i>PR</i>	C 0.07/0.05/0.08		0.56/Not included	08
4								Unrealized		
5					<i>ERβ</i>	G + 1730A	A 0.15/0.20/0.22		<0.05/0.85	
6								Unrealized		
7					<i>LHβ</i>	G1502A	A 0.20/0.35/0.16		<0.05/<0.05	
8								Unrealized		
9										
10										
11										
12	Gonçalves-Filho et al. 2011	Brazil	148/140/64	PCR-RFLP	<i>PAI-1</i>	rs1799889	5G 0.58/0.48/0.53		<0.05/0.20	08
13										
14										
15	Teles et al. 2011	Brazil	167/167/60	Allelic discrimination	<i>FCRL3</i>	rs7528684	T 0.63/0.50/0.50	>0.05/>0.05/ >0.05	<0.05/Not included	09
16										
17	Bianco et al. 2012	Brazil	189/172/77	PCR-RFLP	<i>NFKβ1</i>	rs28362491	Del 0.47/0.38/0.31	0.65/0.50/ 0.97	<0.05/Not included	09
18										
19	Peluso et al. 2013	Brazil	307/275/92	Allelic discrimination	<i>TYK2</i>	rs34536443	C 0.06/0.02/0.03	0.51/0.05/ <0.05	<0.05/Not included	06
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33	Wang et al. 2014	China	225/146/65	Allele-specific PCR PCR-RFLP PCR	<i>CYP19A1</i>	rs2236722	C 0.05/0.03/0.01	>0.05/>0.05/ >0.05	0.36/Not included	08
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										
42										
43										
44										
45										
46										

Notes: *LHβ*: Luteinizing Hormone Subunit Beta. *ERβ*: Estrogen Receptor Beta. *FOXP3*: Forkhead Box P3. *BLyS*: B-Lymphocyte Stimulator. *PROGINS*: Progesterone Receptor. *ERβ*: Estrogen Receptor Beta. *PAI-1*: Plasminogen Activator Inhibitor 1. *NFKβ1*: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1. *TYK2*: Tyrosine Kinase 2. *COX-2*: Cyclooxygenase 2.

<https://mc04.manuscriptcentral.com/aabc-scielo>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Review Only

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

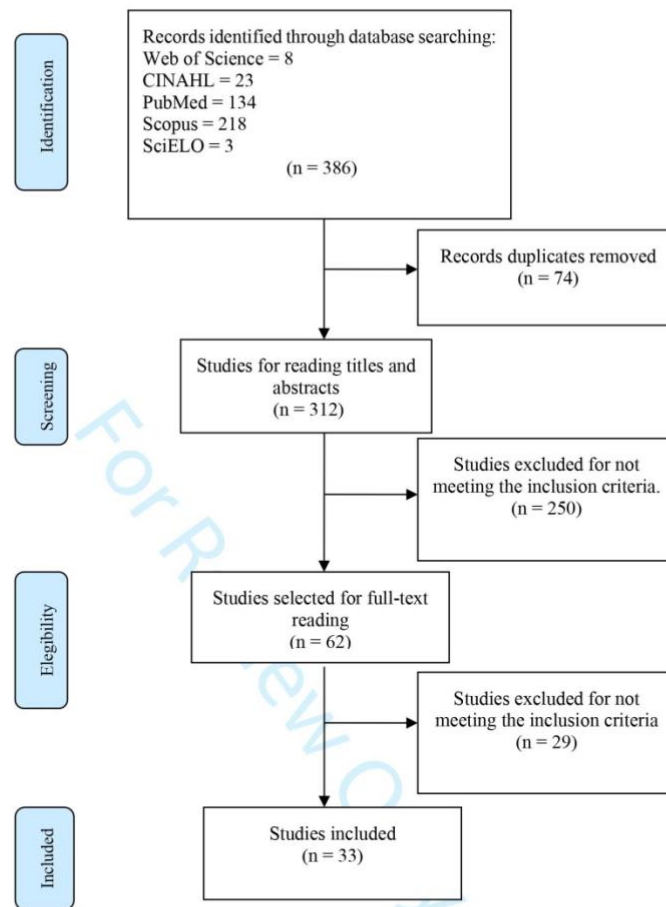
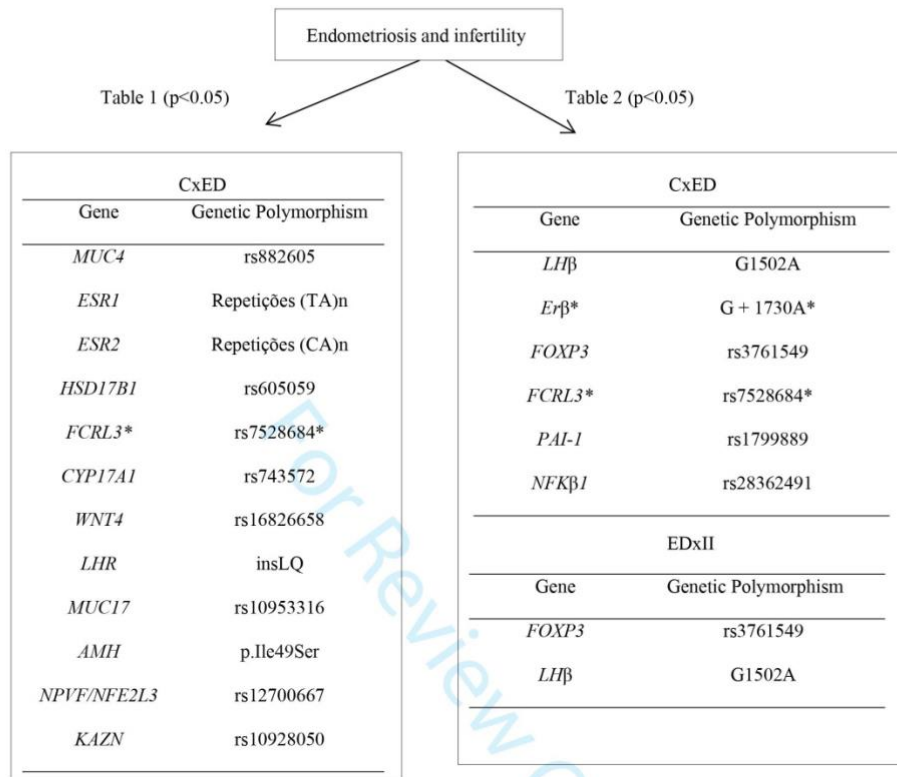


Figure 1. Flowchart of the search and selection of studies for systematic review.



*: cited in two different studies

Figure 2. Genes and their respective polymorphisms that exhibited statistically significant values with endometriosis-related infertility (C: control; ED: endometriosis and II: idiopathic infertility).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Investigation of biomarkers in Endometriosis-associated infertility: Systematic Review

Erika Miyuki Egashira¹, Alessandra Bernadete Trovó de Marqui², Sarah Cristina Sato Vaz Tanaka³, Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra^{4*}

¹Programa Interdisciplinar em Biociências Aplicadas, Universidade Federal do Triângulo Mineiro/UFTM, Uberaba, MG, Brasil, <https://orcid.org/0000-0002-3490-1945>

²Departamento de Patologia, Genética e Evolução, UFTM, Uberaba, MG, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-2361-5174>

³Pós-doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Infectologia – UFTM, Uberaba, MG, Brasil, <https://orcid.org/0000-0003-4466-6093>

⁴ Departamento de Ciências Biológicas, UFTM, Uberaba, MG, Brasil, <https://orcid.org/0000-0001-7271-6620>

Keywords: endometriosis, genetic polymorphism, infertility, Systematic Review

Running title: Biomarkers Endometriosis-associated infertility

Academic Section: Health Sciences

Corresponding author:

Mariangela Torreglosa Ruiz Cintra*

Av. Randolpho Borges Júnior, 1250 - Univerdecidade, Uberaba - MG, Brasil

Email: mariangela.cintra@uftm.edu.br

Telephone number: 55-34- 3331-3143

Abstract

The relationship between endometriosis and infertility is still unknown, but it is possible that genetic polymorphisms influence these two variables. This study aims to identify, in the literature, which polymorphisms are related to infertility in women with endometriosis. A search was performed in databases using the descriptors: polymorphisms genetics and infertility and endometriosis. 386 articles were identified, and after applying the inclusion and exclusion criteria, 33 case-control studies were included. Genes and their respective polymorphisms, which exhibited statistically significant values, were classified into three categories: related to metabolic/cellular processes, steroidogenesis and sex hormone receptors, inflammation and immune response. In summary, the results of these studies suggest that the polymorphisms rs882605 of *MUC4* gene, rs16826658 of *WNT4* gene, rs10953316 of *MUC17* gene, rs10928050 of *KAZN* gene, rs1799889 of *PAI-1* gene, (TA)_n repeats of *ESR1* gene, (CA)_n repeats of *ESR2* gene, rs605059 of *HSD17B1* gene, rs743572 of *CYP17A1* gene, insLQ of *LHR* gene, p.Ile49Ser of *AMH* gene, rs12700667 of *NPVF/NFE2L3* gene, G1502A of *LHβ* gene, G + 1730A of *ERβ* gene, rs7528684 of *FCRL3* gene, rs3761549 of *FOXP3* gene and rs28362491 of *NFKβ1* gene are implicated in the etiology of infertility in women with endometriosis.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

Infertility is the disability attributed to a person or couple who, after a year of unprotected sexual intercourse, does not result in pregnancy. It affects about 15% of the world population, with equal contribution of male and female factors (Bala et al. 2021).

A recent review shows the contribution of environmental and lifestyle factors, such as radiation, pollution, stress, smoking, alcohol consumption, caffeine, obesity, exposure to pesticides, fertilizers, socioeconomic and demographic factors, among others, in physiology and its effect on female fertility (Bala et al. 2021). Other causes include genetic alterations (Yatsenko & Rajkovic, 2019), ovulatory dysfunctions, tubal factors, idiopathic infertility and endometriosis (Bala et al. 2021).

Endometriosis is a gynecological condition characterized by abnormal growth of the endometrial stroma and glands outside the uterus. The gold-standard method for its diagnosis is the performance of a surgical procedure called laparoscopy, in which inspection of the abdominal cavity and biopsy are performed for histological confirmation of suspicious lesions. Thus, the prevalence of endometriosis remains unknown due to the lack of non-invasive diagnostic tests for its detection. It is estimated to affect 0.8% to 6% of women in the general population and up to 50% of those infertile (Marian et al. 2020).

Patients with endometriosis may present, mainly, alterations in menstrual cycles, chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, dysuria and infertility. A systematic review analyzed the prevalence of endometriosis symptoms and found values ranging from 34% to 56% for dyspareunia, 32% and 53% for pelvic pain, 56% to 71% for dysmenorrhea, 72% and 87% for abnormal menstrual flow and 17% to 35% for infertility (Sousa et al. 2015). A Brazilian survey on clinical aspects and quality of life showed that

1
2
3 clinical manifestations such as dyspareunia and pain significantly interfere in the quality of
4
5 life of women with endometriosis and infertility (Rodrigues et al.2015).
6

7
8 A recent study highlights the importance of a multidisciplinary approach to the
9
10 treatment of endometriosis and associated infertility, including the need for accurate
11
12 counseling by psychologists and sexologists (La Rosa et al. 2020a). Thus, there is a consensus
13
14 in the literature that endometriosis is a multidimensional disease that adversely influences the
15
16 lives of affected women in different ways (La Rosa et al. 2020b).
17
18

19
20 The exact cause and effect mechanism of the association between endometriosis and
21
22 infertility is unknown. Two recent studies (Broi et al. 2019; Khan, 2020) discuss in detail the
23
24 proposed mechanisms by which endometriosis causes infertility, which include distorted
25
26 pelvic anatomy (affects oocyte and sperm transport), altered peritoneal function (increased
27
28 inflammatory cytokines induce reduced ovarian response and alter sperm motility), ovulatory
29
30 dysfunction (greater probability of unruptured luteinized follicles promoting a dysregulation
31
32 in folliculogenesis and a reduction in oocyte quality), effects on gametes and embryos
33
34 (endometriomas lead to accelerated depletion of follicles and inferior embryos are produced
35
36 for reasons not well understood), impaired implantation (several mechanisms have been
37
38 proposed such as dysregulation in gene expression and high levels of cytokines) and abnormal
39
40 uterotubal transport (which makes fertilization difficult and reduces the chances of
41
42 pregnancy). Another possible mechanism involved in endometriosis-related infertility is
43
44 reduced endometrial receptivity, which deserves further investigation (Broi et al. 2019).
45
46
47
48

49
50 Due to the complexity of this association, the treatment of infertility associated with
51
52 endometriosis must be individualized, taking into account some important aspects, such as the
53
54 patient's age, her ovarian reserve, the stage of the disease, the presence of pelvic pain,
55
56 endometrioma and previous surgical intervention, the presence or absence of tubal anomaly
57
58 and the partner's seminal quality (Navarro, 2019).
59
60

1
2
3 Despite numerous published works, endometriosis currently remains an enigmatic
4 condition, since its etiology is not fully understood (Marian et al. 2020). Immunological,
5 hormonal, environmental and genetic factors may play a role in the pathogenesis of this
6 chronic disease, and in relation to the latter, the investigation of the possible contribution of
7 genetic polymorphisms to the development of endometriosis is increasing (Deiana et al. 2019;
8 Vassilopoulou et al. 2019; Méar et al. 2020).
9

10 To our knowledge, there are no systematic review articles in the literature addressing
11 the issue of genetic polymorphisms, infertility and endometriosis. Thus, this study aimed to
12 identify, in the literature, which polymorphisms are related to infertility in women with
13 endometriosis.
14
15

16 **Materials and Methods**

17 **Protocol and Registration**

18 This systematic review was structured according to the PRISMA (Preferred Reporting
19 Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Liberati et al. 2009) and the protocol was
20 submitted and registered under ID CRD42020210154 in the international database
21 PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews).
22
23
24

25 **Eligibility Criteria**

26 As inclusion criteria, works considered were those fully available; those specifically
27 addressing genetic polymorphisms and infertility in women with endometriosis; in
28 Portuguese, English or Spanish; published up to the date of the electronic search, also being
29 case-control studies. Those who did not meet the previously established inclusion criteria
30 were excluded.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Study search and selection strategy

The search for scientific articles was carried out on December 9, 2020, independently, by two researchers (E.M.E. and S.C.S.V.T.), in the following databases: SciELO, Scopus, Web of Science, Pubmed and CINAHL, using the descriptors polymorphisms genetics AND infertility AND endometriosis. The strategies were slightly modified considering the specificities of the consulted databases. After excluding duplicate works, the titles and abstracts of the articles were read for selection and, later, those selected were read in full, following the eligibility criteria to be considered valid in this systematic review.

Data analysis

The full reading of the articles was carried out, followed by selection and synthesis of the main data through the construction of tables and figures. The data analyzed were: country, sample size, genotyping method, gene, polymorphisms, polymorphic allele frequency, HWE (Hardy-Weinberg Equilibrium), p value (genotypic frequency) and quality.

To confirm the identity of the genetic polymorphism, classification of function and chromosomal location of each gene, the dbSNPs databases were used (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) and GeneCards (<https://www.genecards.org/>), respectively in the Homo sapiens organism.

Quality assessment of selected articles was performed using the Joanna Briggs Institute (JBI) (15) questionnaire for case-control studies. Three researchers (E.M.E.; M.T.R.C. and S.C.S.V.T.) carried out this analysis, with one point being attributed to each item included in the study. The cases of disagreement between the assigned grades were resolved through a consensus among the researchers.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Results

The result of the search in the databases for articles that dealt with genetic polymorphisms and infertility in women with endometriosis is shown in Figure 1.

Approximate location of Figure 1

The thirty-three articles analyzed were case-control studies, with diagnostic confirmation by videolaparoscopy, with 21 (63.6%) including patients with endometriosis and control (Table I) and 12 studies (36.4%) additionally investigating a group of patients with idiopathic infertility (Table II).

Approximate location of Table I and Table II

The published studies covered mostly the last decade and populations from different countries were analyzed, with a predominance of studies conducted in Brazil (57.6%). As for the number of samples analyzed, the largest was 650 fertile women as a control group and 394 infertile women with endometriosis. The smallest sample number analyzed was 18 fertile and 17 infertile women as control and case groups, respectively. The most used genotyping methods were allelic discrimination (42.4%) and PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) (39.4%). Regarding genes, four studies analyzed *FCRL3*, three the *CYP19A1*, two the *WNT4*, two the *TP53*, two the *ERβ* and two the *LHβ*. The other genes were investigated only once.

Of the thirty-three studies, ten (30.3%) did not perform the HWE calculation. As for the analysis of the quality of the works, regardless of the composition of the study groups, there was a predominance of grades eight and nine in 23 studies (70.00%), which demonstrates good quality. The minimum score achieved by the studies presented in Table I was four and six for Table II. It was observed that studies in Table I with a sample of less than

1
2
3 50 had low quality scores (ranging from 4 to 6). Figure 2 shows the genes and their respective
4
5 polymorphisms with statistically significant results and was elaborated from data presented in
6
7 Tables I and II.
8

9 10 **Approximate location of Figure 2**

11
12 Regarding the functions, the classification of these genes is presented in Figure 3. In
13
14 the present study, the genes belonging to the metabolic/cellular processes classes,
15
16 steroidogenesis and sex hormone receptors, inflammation and immune response have been
17
18 linked to infertility in women with endometriosis. The genes shown in Figure 3 are located on
19
20 the following human chromosomes: 1 (*WNT4*, *KAZN*, *FCRL3*), 2 (*LHR*), 3 (*MUC4*), 4
21
22 (*NFKB1*), 6 (*ESR1*), 7 (*MUC17*, *PAI-1*, *NPVF/NFE2L3*), 10 (*CYP17A1*) 14 (*ESR2*, *ERβ*), 17
23
24 (*HSD17B1*), 19 (*AMH*, *LHβ*) and X (*FOXP3*).
25
26
27

28 **Approximate location of Figure 3**

29 30 31 32 **Discussion**

33
34
35
36
37 Endometriosis is an important cause of female infertility and affects women of
38
39 childbearing age. However, the etiopathogenesis of endometriosis associated with infertility
40
41 remains unknown (Lin et al. 2020). Thus, studies investigating the relationship among genetic
42
43 polymorphisms, infertility and endometriosis can help to understand the molecular
44
45 mechanisms involved in the pathophysiology of these conditions.
46
47

48
49 It was found that most of the studies included in this systematic review were carried
50
51 out in Brazil, by groups of related researchers, evidencing the concern of the Brazilian
52
53 scientific community about endometriosis and female infertility, highlighting the country's
54
55 position in the production of scientific knowledge.
56
57
58
59
60

1
2
3 Studies that evaluate genetic polymorphisms need a sufficient sample size so that the
4
5 analyses performed have robust statistical power to determine whether the associations, if
6
7 observed, are true (Cardoso et al. 2020). Variability was observed in the sample number of
8
9 studies included in this study, which can be attributed to the fact that the only currently
10
11 reliable method for diagnosing endometriosis is videolaparoscopy, a surgical and invasive
12
13 procedure (Kiesel & Sourouni, 2019; Lete, 2019). Thus, it is essential to search for non-
14
15 invasive diagnostic methods such as imaging tests, genetic tests and/or biomarkers (Kiesel &
16
17 Sourouni, 2019).

18
19
20 The most used genotyping techniques were allelic discrimination and PCR-RFLP,
21
22 which were predominant because they are more common, with low cost and high specificity
23
24 (Zaha, 2014).

25
26
27 In analyses with genetic polymorphisms, the HWE calculation is used to explain
28
29 whether evolutionary factors (natural selection, mutation effects, genetic drift and gene flow)
30
31 influenced the genotypic and allelic frequencies of the genes studied (Hartl, 2010). However,
32
33 it was not verified in all studies.
34
35

36
37
38 This study observed that some polymorphisms in genes related to metabolic/cellular
39
40 processes, steroidogenesis and sex hormone receptors, and inflammation and immune
41
42 response were associated with the development of infertility and endometriosis in different
43
44 populations.
45

46
47
48 In relation to the first class of genes, mucins are high molecular weight glycoproteins
49
50 with a significant role in the progression of several types of cancers (Marimuthu et al. 2021).
51
52 Considering that endometriosis has several similarities with cancer, changes in mucins, both
53
54 in the level of gene expression and polymorphic variations, may contribute to the
55
56 development of this gynecological condition (Yang et al. 2015). Although two studies
57
58 associate isolated polymorphisms of genes *MUC4* - rs882605 (Chang et al. 2015) and *MUC17*
59
60

1
2
3 - rs10953316 (Yang et al. 2015) with endometriosis and infertility, a recent study described
4
5 that the *MUC4* haplotypes referring to rs2291653/rs2291654/rs375068067 may contribute to
6
7 the increased risk of endometriosis (Kim et al. 2010).
8
9

10 The *WNT4* gene is exclusively involved in the development of the female phenotype in
11
12 the fetus and in the maintenance of Müllerian and reproductive tissues, thus highlighting its
13
14 fundamental role in gender determination and differentiation of the female reproductive
15
16 system. Furthermore, polymorphisms in this gene appear to be involved in the pathogenesis of
17
18 some gynecological conditions that include various types of cancers, uterine fibroids,
19
20 endometriosis and infertility (Pitzer et al. 2021). Corroborating the data presented here, the
21
22 rs16826658 polymorphism of the *WNT4* gene was associated with endometriosis in a recent
23
24 systematic review, together with the rs2235529 (Mear et al. 2020).
25
26
27

28 Variations in the *KAZN* gene may contribute to endometrial cell adhesion outside the
29
30 uterine cavity and would justify the role of the rs10928050 polymorphism in endometriosis
31
32 associated with infertility (Christofolini et al. 2019; Vassilopoulou et al. 2019).
33
34

35 Just as the *WNT-4* gene, *PAI-1*, which belongs to the fibrinolytic system, is related to
36
37 reproductive diseases such as polycystic ovary syndrome, gestational diabetes mellitus, pre-
38
39 eclampsia and endometriosis. With a similar function in tumor cells, *PAI-1* promotes invasion
40
41 of endometriotic cells during endometriosis. In general, an increased expression of *PAI-1* in
42
43 the blood is associated with an increased risk of infertility and a worse pregnancy outcome
44
45 (Ye et al. 2017). A recent study showed high expression of *PAI-1* in endometriosis and an
46
47 association between *PAI-1* and worsening of dysmenorrhea, a common clinical sign in
48
49 patients with this gynecological disease (Alotaibi et al. 2019). The rs1799889 polymorphism
50
51 has been associated with an increased risk of developing endometriosis and infertility
52
53 (Gonçalves-Filho et al. 2011). It has also been linked to gestational diabetes mellitus and
54
55 polycystic ovary syndrome (Ye et al. 2017). A systematic review carried out to assess the role
56
57
58
59
60

1
2
3 of genetic polymorphisms in endometriosis did not find any association of the *PAI-1* gene
4
5 rs1799889 polymorphism, whose official symbol is *SERPINE1*, with endometriosis (Méar et
6
7 al. 2020).

8
9
10 Finally, the *NFE2L3* gene encodes a transcription factor that participates in the
11
12 regulation of cell differentiation, inflammation and carcinogenesis (Cardoso et al. 2020). A
13
14 meta-analysis showed that four Genome-Wide Association Study (GWAS) found a strong
15
16 association of SNP loci in endometriosis, including the rs12700667 polymorphism located
17
18 between the *NPVF* and *NFE2L3* genes at 7p15.2 (Sapkota et al 2015). This polymorphism is
19
20 located upstream of the gene family cluster, which includes *HOXA 10* (Homeobox A10) and
21
22 *HOXA 11* (Homeobox A11), transcription factors that may play important roles in uterine
23
24 development. The *HOXA 10* gene may also be involved in the regulation of embryo
25
26 implantation and other aspects of endometriosis, which may partially explain the infertility in
27
28 these patients (Fung et al 2015).

29
30
31 Endometriosis is a complex disease characterized by a chronic estrogen-dependent
32
33 inflammatory process that primarily affects pelvic tissues, including the ovaries (Bulun et al.
34
35 2019). When endometrial tissue grows outside the uterine cavity, progesterone and estrogen
36
37 signaling are disrupted, often resulting in progesterone resistance and estrogen dominance.
38
39 This hormonal imbalance leads to increased inflammation and can also increase pelvic pain
40
41 from the disease and decrease endometrial receptivity to embryo implantation. A review of
42
43 the literature focuses on the molecular mechanisms that govern progesterone and estrogen
44
45 signaling that support endometrial function and how they become deregulated in
46
47 endometriosis. This approach is important to understand how these mechanisms contribute to
48
49 the pelvic pain and infertility associated with endometriosis, as it may open new avenues for
50
51 medical therapies aimed at providing relief to millions of women suffering from their effects
52
53 (Marquardt et al. 2019). For this reason, polymorphisms in the *ESR1* and *ESR2* genes, the
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 latter also known as *ER-β*, may be related to endometriosis. A meta-analysis including 17,045
4 cases of endometriosis and 191,596 controls identified five new gene loci involved in sex
5 steroid hormone pathways significantly associated with the risk of endometriosis, including
6
7
8
9
10 *ESRI* (Sapkota et al. 2017). Another meta-analysis published in 2016 was conducted to
11
12 analyze associations between the three *ESRI* gene polymorphisms and endometriosis. Only
13
14 the (TA)_n polymorphism could contribute to susceptibility to, or the protection against, the
15
16 pathogenesis of endometriosis (Zhao et al. 2016).
17
18

19
20 The 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 1 protein, with several isoforms expressed in
21
22 the endometrium, participates in estrogen metabolism pathways by catalyzing the conversion
23
24 of estrone to a biologically active form of estradiol in the final phase of estrogen synthesis
25
26 (Mu et al. 2015; Gibson et al. 2020). The rs605059 polymorphism of the *HSD17B1* gene has
27
28 been investigated in some studies and has shown an association with risk of endometrial
29
30 cancer, endometriosis, uterine myoma and stage I and II infertility (Osiński et al. 2017a; Mu
31
32 et al. 2015). However, a study that evaluated the expression of this gene did not show
33
34 differences in the levels of transcripts in the eutopic endometrium of fertile women compared
35
36 to infertile women with endometriosis (Osiński et al. 2017b).
37
38
39

40
41 Cytochrome P450 enzymes participate in androgen synthesis through cholesterol
42
43 metabolism. The P450c17α enzyme, encoded by the *CYP17A1* gene, participates in the
44
45 conversion of androgens (androsteredione and testosterone) into estrogens (estrone and
46
47 estradiol). Androgens have an impact on processes related to the establishment of
48
49 endometriotic lesions (such as proliferation, tissue remodeling and repair), which are
50
51 characterized by high concentrations of testosterone (Simitsidellis et al. 2018). The rs743572
52
53 polymorphism of this gene may be associated with increased estradiol production. The study
54
55 by Congo et al. in 2018 showed that the T allele of this polymorphism could act as a risk
56
57 factor for endometriosis, although it has no effect on disease stages and its characteristics. In
58
59
60

1
2
3 addition, according to Méar et al. 2020 this gene and its polymorphism was associated with
4
5 endometriosis; confirmation is required, though.
6

7
8 Endometriosis can also lead to ovulatory dysfunction, compromised folliculogenesis,
9
10 defective implant, ectopic endometrial changes, abnormal peritoneal immune environment,
11
12 and luteal phase problems leading to infertility (Caldeira et al. 2017). The effect of hormones
13
14 involved in folliculogenesis, such as follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing
15
16 hormone (LH), have a direct effect on endometriosis that remains unclear (Zondervan et al.
17
18 2018). The *LHR* gene is expressed in theca cells in the ovary, also in granulosa and cumulus
19
20 cells. The rs4539842 (insLQ) polymorphism is characterized by the insertion of the CTCCAG
21
22 sequence that results in the insertion of two amino acids (Leu-Gln/LQ) and is involved in the
23
24 production of estradiol (Borgbo et al. 2018), while the change in position 1502 of the *LHB*
25
26 gene may have a potential effect on LH function and may be related to endometriosis and
27
28 infertility.
29
30
31

32
33 AMH (Anti-Müllerian Hormone) is an important hormone, especially in reproductive
34
35 organs of women, and a promising biomarker in reproductive medicine (Bedenk et al. 2020).
36
37 A previous study showed a possible involvement of AMH in endometriosis through the high
38
39 expression of protein and mRNA in the endometrium and endometriotic lesions (Carrarelli et
40
41 al. 2014). Other recent research reported a decrease in AMH, suggesting a reduction in
42
43 ovarian reserve in patients with endometriosis, especially in those with advanced stage
44
45 ovarian endometrioma (Tian et al. 2021).
46
47

48
49 Inflammation is known to be the central process of endometriosis. It can lead to pain,
50
51 remodeling of neighboring tissues, fibrosis, adhesion formation and infertility (Bulun et al.
52
53 2019). The influence of immune cells on the onset and progression of endometriosis is
54
55 discussed in detail in a recent narrative review of the literature (Crispim et al. 2021). In this
56
57
58
59
60

1
2
3 sense, polymorphisms in genes related to inflammation and immune response may contribute
4
5 to endometriosis and infertility.
6

7
8 The *FCRL3* gene rs7528684 polymorphism has been investigated in several
9
10 autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (Song et al. 2013), multiple
11
12 sclerosis (Yuan et al. 2016), rheumatoid arthritis (Lin et al. 2016), among others. A systematic
13
14 review and meta-analysis was conducted to investigate an association between endometriosis
15
16 and autoimmune diseases considering that abnormalities in the immune system have been
17
18 suggested to explain the origin of ectopic endometrial tissues. The results showed that genetic
19
20 analyzes are needed to clarify whether endometriosis is a risk factor for, or a consequence of,
21
22 autoimmune diseases, and whether these two types of disorders share pathophysiological
23
24 mechanisms, even if they arise independently (Shigesi et al. 2019).
25
26

27
28 Like the *FCRL3* gene, *FOXP3* is also related to the development of autoimmune
29
30 diseases, with the rs3761549 polymorphism being significantly associated with susceptibility
31
32 to Graves' disease in two independent meta-analyses (Li et al. 2021; Tan et al. 2021).
33
34 However, this polymorphism exhibited no association with cancer susceptibility (Cheng et al.
35
36 2018; Chen et al. 2019), despite endometriosis evidencing common features with
37
38 carcinogenesis. However, two new pathogenic variants of the *FOXP3* gene cause male
39
40 infertility, suggesting a possible role for this gene in human fertility (Qiu et al. 2019).
41
42

43
44 Inflammation plays a vital role in the onset and progression of endometriosis. The
45
46 *NFκB* gene is an important inflammatory regulator in this disease, as it induces cell
47
48 proliferation, inflammation and inhibits the apoptotic process (Samimi et al. 2019). It
49
50 participates in the regulation of cytokines and is active in peritoneal endometriotic lesions,
51
52 possibly due to the increased level of pro-inflammatory cytokines, such as Interleukin-6 (IL-
53
54 6) and Interleukin-8 (IL-8), which are associated with infertility in the microenvironment of
55
56 the lesions (Zondervan et al. 2018; Samimi et al. 2019). The rs2836249 polymorphism,
57
58
59
60

1
2
3 characterized by the deletion of four nucleotides in the gene's promoter region, leads to lower
4
5 levels of transcripts that modify mRNA stability (Fu et al. 2017). However, the only study
6
7 that analyzed this polymorphism in endometriosis showed that the deletion was associated
8
9 with infertility in these conditions (Bianco et al. 2021). A study published in 2016 analyzed
10
11 209 patients with recurrent implantation failures and showed statistically significant
12
13 differences observed in allelic and genotypic frequencies of the rs28362491 promoter in the
14
15 *NF- κ B* gene, important in embryonic implantation (Luo et al. 2016). This previous finding
16
17 could explain the contribution of this polymorphism to the etiology of infertility associated
18
19 with endometriosis.
20
21
22

23
24 Regarding the chromosomal location of genes with polymorphisms that exhibited
25
26 statistical results, our findings corroborate previous studies, which also identified
27
28 polymorphisms with risk of endometriosis on chromosomes 1, 6 and 7 (Kiesel et al. 2019;
29
30 Cardoso et al. 2020).
31

32
33 Furthermore, the *ESR1*, *CYP17A1*, *MUC4*, *KAZN*, *WNT4* and *NFE2L3* genes
34
35 identified in this review are considered candidate genes associated with the development of
36
37 endometriosis (Vassilopoulou et al. 2019; Cardoso et al. 2020; Smolarz et al. 2020). A recent
38
39 review showed that the following genes might be responsible for potential risk factors for
40
41 endometriosis-associated infertility: *ESR1*, *ESR2*, *LHB*, *FOXP3*, *FCRL3*, *CYP17A1*,
42
43 *MUC17*, *WNT4*, and *NFKB1* (Smolarz et al. 2020).
44
45
46

47
48 One of the limitations of the present study was the fact that the meta-analysis was not
49
50 performed, which constitutes an important statistical support to evidence, in a more robust
51
52 way, possible biomarkers in infertility in patients with endometriosis. Although the ethnicity
53
54 factor has not been considered, one must emphasize that in studies with genetic
55
56 polymorphisms it is possible that specific risk alleles act differently, in different populations,
57
58 in the pathogenesis of these conditions. However, this systematic review represents an
59
60

1
2
3 advance in the search for biomarkers related to infertility and endometriosis, as there is a
4
5 consensus in the literature on the need for non-invasive diagnostic tests to identify women
6
7 with a high predisposition to endometriosis.
8
9

10 The results of these studies suggest that polymorphisms rs882605 of the *MUC4* gene,
11
12 rs16826658 of the *WNT4* gene, rs10953316 of the *MUC17* gene, rs10928050 of the *KAZN*
13
14 gene, rs1799889 of the *PAI-1* gene, (TA)_n repeats of the *ESR1* gene, (CA)_n repeats of the
15
16 *ESR2* gene, rs605059 of the *HSD17B1* gene, rs743572 of the *CYP17A* gene insLQ from the
17
18 *LHR* gene, p.Ile49Ser from the *AMH* gene, rs12700667 from the *NPVF/NFE2L3* gene,
19
20 G1502A from the *LHβ* gene, G + 1730A from the *ERβ* gene, rs7528684 from the *FCRL3*
21
22 gene, rs3761549 from the *FOXP3* gene and the rs28362491 of the *NFK1* gene are implicated
23
24 in the etiology of infertility in women with endometriosis.
25
26
27
28
29
30

31 **Acknowledgements**

32
33
34
35 The authors would like to thank FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado
36
37 de Minas Gerais) and the Vice-Rectorry of Research and Post Graduation (Pró-Reitoria de
38
39 Pesquisa e Pós-Graduação) at UFTM for their financial support.
40
41
42
43
44

45 **Author contributions**

46
47
48
49 EME: contributed with data acquisition, interpretation and wrote the manuscript; ABTM:
50
51 contributed with conception, data acquisition, interpretation and wrote the manuscript;
52
53 SCSVT: contributed with data acquisition, interpretation and wrote the manuscript; MTRC:
54
55 contributed with conception, data acquisition, interpretation and wrote the manuscript. All
56
57 authors read and approved the final version of the manuscript.
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

- ALOTAIBI FT, PENG B, KLAUSEN C, LEE AF, ABDELKAREEM AO, ORR NL, NOGA H, BEDAIWY MA & YONG PJ. 2019. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) expression in endometriosis. *PLoS One* 14: e0219064.
- ANDRÉ GM, BARBOSA CP, TELES JS, VILARINO FL, CHRISTOFOLINI DM & BIANCO B. 2011. Analysis of FOXP3 polymorphisms in infertile women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 95: 2223-2227.
- BALA R, SINGH V, RAJENDER S & SINGH K. 2021. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci* 28: 617-638.
- BARBOSA AM, DE SOUZA SR, FRARE AB, COSTA E SILVA RC, DA COSTA IR, FREITAS E SILVA KS, RIBEIRO JÚNIOR CL, BORDIN BM & MOURA KK. 2016. Association of CYP1A1 (cytochrome P450) MspI polymorphism in women with endometriosis. *Genet Mol Res* 15(3).
- BEDENK J, VRTAČNIK-BOKAL E & VIRANT-KLUN I. 2020. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 37: 89-100.
- BIANCO B, LERNER TG, TREVISAN CM, CAVALCANTI V, CHRISTOFOLINI DM & BARBOSA CP. 2012. The nuclear factor-kB functional promoter polymorphism is associated with endometriosis and infertility. *Hum Immunol* 73: 1190-1193.
- BIANCO B, TELES JS, LERNER TG, VILARINO FL, CHRISTOFOLINI DM & BARBOSA CP. 2011. Association of FCRL3 -169T/C polymorphism with endometriosis

1
2
3 and identification of a protective haplotype against the development of the disease in
4
5 Brazilian population. *Hum Immunol* 72: 774-778.

6
7 BORGBO T, CHRUDIMSKA J, MACEK M, JEPPESEN JV, BØTKJÆR JA,
8
9 KRISTENSEN SG, MACKLON KT, ERNST E, HANSEN LL & YDING ANDERSEN
10
11 C. 2018. The polymorphic insertion of the luteinizing hormone receptor "insLQ" show a
12
13 negative association to LHR gene expression and to the follicular fluid hormonal profile in
14
15 human small antral follicles. *Mol Cell Endocrinol* 460: 57-62.

16
17 BROI MGD, FERRIANI RA & NAVARRO PA. 2019. Ethiopathogenic mechanisms of
18
19 endometriosis-related infertility. *JBRA Assist Reprod* 23: 273-280.

20
21 BULUN SE, YILMAZ BD, SISON C, MIYAZAKI K, BERNARDI L, LIU S,
22
23 KOHLMEIER A, YIN P, MILAD M & WEI J. 2019. Endometriosis. *Endocr Rev* 40:
24
25 1048-1079.

26
27 CALDEIRA TB, SERRA ID, INÁCIO LC & TERRA IBN. 2017. Infertilidade na
28
29 endometriose: etiologia e terapêutica. *Revista HU* 43: 173-178.

30
31 CARDOSO JV, MACHADO DE, DA SILVA MC, BERARDO PT, FERRARI R,
32
33 ABRÃO MS & PERINI JA. 2019. Matrix metalloproteinases 3 polymorphism increases
34
35 the risk of developing advanced endometriosis and infertility: A case-control study. *Eur J*
36
37 *Obstet Gynecol Reprod Biol X* 3: 100041.

38
39 CARDOSO JV, PERINI JA, MACHADO DE, PINTO R & MEDEIROS R. 2020.
40
41 Systematic review of genome-wide association studies on susceptibility to endometriosis.
42
43 *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 255: 74-82.

44
45 CARRARELLI P, ROCHA AL, BELMONTE G, ZUPI E, ABRÃO MS, ARCURI F,
46
47 PIOMBONI P & PETRAGLIA F. 2014. Increased expression of antimüllerian hormone
48
49 and its receptor in endometriosis. *Fertil Steril* 101: 1353-1358.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

CAVALCANTI V, PONCE TG, MAFRA FA, ANDRÉ GM, CHRISTOFOLINI DM, BARBOSA CP & BIANCO B. 2016. Evaluation of the frequency of G-765C polymorphism in the promoter region of the COX-2 gene and its correlation with the expression of this gene in the endometrium of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 293: 109-115.

CHANG CY, CHANG HW, CHEN CM, LIN CY, CHEN CP, LAI CH, LIN WY, LIU HP, SHEU JJ & TSAI FJ. 2011. MUC4 gene polymorphisms associate with endometriosis development and endometriosis-related infertility. *BMC Med* 9: 19.

CHANG CY, CHEN Y, LIN WC, CHEN CM, CHEN CP, LEE SC, SHEU JJ & TSAI FJ. 2012. MUC2 polymorphisms are associated with endometriosis development and infertility: a case-control study. *BMC Med Genet* 13: 15.

CHEN Y, QI X, BIAN C, LING C, YI T, MU X & ZHAO X. 2019. The association of FOXP3 gene polymorphisms with cancer susceptibility: a comprehensive systemic review and meta-analysis. *Biosci Rep* 39: BSR20181809.

CHENG Z, GUO Y & MING L. 2018. Functional Foxp3 polymorphisms and the susceptibility to cancer: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 97: e11927.

CHRISTOFOLINI DM, CAVALHEIRO CM, TELES JS, LERNER TG, BRANDES A, BIANCO B & BARBOSA CP. 2011. Promoter -817C>T variant of B lymphocyte stimulator gene (BLyS) and susceptibility to endometriosis-related infertility and idiopathic infertility in Brazilian population. *Scand J Immunol* 74: 628-631.

CHRISTOFOLINI DM, MAFRA FA, CATTO MC, BIANCO B & BARBOSA CP. 2019. New candidate genes associated to endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 35: 62-65.

CHRISTOFOLINI DM, VILARINO FL, MAFRA FA, ANDRÉ GM, BIANCO B & BARBOSA CP. 2011. Combination of polymorphisms in luteinizing hormone β , estrogen

- 1
2
3 receptor β and progesterone receptor and susceptibility to infertility and endometriosis.
4
5 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 158: 260-264.
6
7
8 CONG L, FU Q & GAO T. 2018. CYP17A1 rs743572 polymorphism might contribute to
9
10 endometriosis susceptibility: evidences from a case-control study. Medicine (Baltimore)
11
12 97: e11415.
13
14
15 CRISPIM PCA, JAMMAL MP, MURTA EFC & NOMELINI RS. 2021. Endometriosis:
16
17 What is the Influence of Immune Cells? Immunol Invest 50: 372-388.
18
19
20 DE CONTO E, MATTE Ú, BILIBIO JP, GENRO VK, SOUZA CA, LEÃO DP &
21
22 CUNHA-FILHO JS. 2017. Endometriosis-associated infertility: GDF-9, AMH, and
23
24 AMHR2 genes polymorphisms. J Assist Reprod Genet 34: 1667-1672.
25
26
27 DEIANA D, GESSA S, ANARDU M, DANIILIDIS A, NAPPI L, D'ALTERIO MN,
28
29 PONTIS A & ANGIONI S. 2019. Genetics of endometriosis: a comprehensive review.
30
31 Gynecol Endocrinol 35: 553-558.
32
33
34 FU W, ET AL. 2017. NFKB1 -94insertion/deletion ATTG polymorphism and cancer risk:
35
36 Evidence from 50 case-control studies. Oncotarget 8: 9806-9822.
37
38
39 FUNG JN, ROGERS PA & MONTGOMERY GW. 2015. Identifying the biological basis
40
41 of GWAS hits for endometriosis. Biol Reprod 92: 87.
42
43
44 GIBSON DA, SIMITSIDELLIS I, COLLINS F & SAUNDERS PTK. 2020. Androgens,
45
46 oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. J
47
48 Endocrinol 246: R75-R93.
49
50
51 GONÇALVES-FILHO RP, BRANDES A, CHRISTOFOLINI DM, LERNER TG,
52
53 BIANCO B & BARBOSA CP. 2011. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G
54
55 polymorphism in infertile women with and without endometriosis. Acta Obstet Gynecol
56
57 Scand 90: 473-477.
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

HARTL DL & CLARK AG. 2010. Princípios de genética de populações. 4. ed. Porto Alegre: Editora Artmed.

HUANG D & ZHANG S. 2020. Excessive oxidative stress in cumulus granulosa cells induced cell senescence contributes to endometriosis-associated infertility. *Redox Biol* 30: 101431.

KHAN Z. 2020. Fertility-related considerations in endometriosis. *Abdom Radiol (NY)* 45: 1754-1761.

KIESEL L & SOUROUNI M. 2019. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric* 22: 296-302.

KIM JH, KIM TH, KIM YS, JANG WC, RYU A, HWANG JY & LEE HH. 2020. Mucin gene polymorphisms are associated with endometriosis in Korean women. *Arch Gynecol Obstet* 301: 801-807.

LA ROSA VL, BARRA F, CHIOFALO B, PLATANIA A, DI GUARDO F, CONWAY F, DI ANGELO ANTONIO S & LIN LT. 2020. An overview on the relationship between endometriosis and infertility: the impact on sexuality and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 41: 93-97.

LA ROSA VL, ET AL., 2020. Quality of life in women with endometriosis: a narrative overview. *Minerva Med* 111: 68-78.

LAMP M, PETERS M, REINMAA E, HALLER-KIKKATALO K, KAART T, KADASTIK U, KARRO H, METSPALU A & SALUMETS A. 2011. Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 27: 425-433.

LI HN, LI XR, DU YY, YANG ZF & LV ZT. 2020. The Association Between Foxp3 Polymorphisms and Risk of Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 392.

1
2
3 LIBERATI A, ALTMAN DG, TETZLAFF J, MULROW C, GÖTZSCHE PC,
4
5 IOANNIDIS JP, CLARKE M, DEVEREAUX PJ, KLEIJNEN J & MOHER D. 2009. The
6
7 PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that
8
9 evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 339: b2700.

10
11
12 LIN X, ET AL., 2019. Endometriosis: Diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)* 152:
13
14 508-512.

15
16
17 LIN X, ZHANG Y & CHEN Q. 2016. FCRL3 gene polymorphisms as risk factors for
18
19 rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 77: 223-229.

20
21
22 LUO L, LI DH, LI XP, ZHANG SC, YAN CF, WU JF, QI YH & ZHAO J. 2016.
23
24 Polymorphisms in the nuclear factor kappa B gene association with recurrent embryo
25
26 implantation failure. *Genet Mol Res* 15.

27
28
29 MAFRA F, CATTO M, BIANCO B, BARBOSA CP & CHRISTOFOLINI D. 2015.
30
31 Association of WNT4 polymorphisms with endometriosis in infertile patients. *J Assist*
32
33 *Reprod Genet* 32: 1359-1364.

34
35
36 MAFRA FA, BIANCO B, CHRISTOFOLINI DM, SOUZA AM, ZULLI K &
37
38 BARBOSA CP. 2010. Luteinizing hormone beta-subunit gene (LHbeta) polymorphism in
39
40 infertility and endometriosis-associated infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 151:
41
42 66-69.

43
44
45 MARIAN S & HERMANOWICZ-SZAMATOWICZ K. 2020. Endometriosis - a decade
46
47 later - still an enigmatic disease. What is the new in the diagnosis and treatment? *Gynecol*
48
49 *Endocrinol* 36: 104-108.

50
51
52 MARIMUTHU S, RAUTH S, GANGULY K, ZHANG C, LAKSHMANAN I, BATRA
53
54 SK & PONNUSAMY MP. 2021. Mucins reprogram stemness, metabolism and promote
55
56 chemoresistance during cancer progression. *Cancer Metastasis Rev* 40: 575-588..
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

MARQUARDT RM, KIM TH, SHIN JH & JEONG JW. 2019. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? *Int J Mol Sci* 20: 3822.

MÉAR L, HERR M, FAUCONNIER A, PINEAU C & VIALARD F. 2020. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update* 26: 73-102.

MOOLA S, ET AL., 2020. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: *Aromataris E, Munn Z (Editors). JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI.*

MU X, DU X, YAO K, ZHAO J, BIAN C, WANG Q, MA H, YI T, WU Y & ZHAO X. 2015. Association between HSD17B1 rs605059 polymorphisms and the risk of uterine diseases: a systemic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 8: 6012-6018.

NAVARRO PA. 2019. Infertility Associated to Endometriosis: Clarifying Some Important Controversies. *Rev Bras Ginecol Obstet* 41: 523-524.

OSIŃSKI M, MOSTOWSKA A, WIRSTLEIN P, SKRZYPCZAK J, JAGODZIŃSKI PP & SZCZEPAŃSKA M. 2017. Involvement of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type gene 1 937 A>G polymorphism in infertility in Polish Caucasian women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 34: 789-794.

OSIŃSKI M, MOSTOWSKA A, WIRSTLEIN P, WENDER-OŻEGOWSKA E, JAGODZIŃSKI PP & SZCZEPAŃSKA M. 2018. The assessment of GWAS - identified polymorphisms associated with infertility risk in Polish women with endometriosis. *Ginekol Pol* 89: 304-310.

OSIŃSKI M, WIRSTLEIN P, WENDER-OŻEGOWSKA E, MIKOŁAJCZYK M, JAGODZIŃSKI PP & SZCZEPAŃSKA M. 2018. HSD3B2, HSD17B1, HSD17B2, ESR1, ESR2 and AR expression in infertile women with endometriosis. *Ginekol Pol* 89: 125-134.

1
2
3 PELUSO C, CHRISTOFOLINI DM, GOLDMAN CS, MAFRA FA, CAVALCANTI V,
4
5 BARBOSA CP & BIANCO B. 2013. TYK2 rs34536443 polymorphism is associated with
6
7 a decreased susceptibility to endometriosis-related infertility. *Hum Immunol* 74: 93-97.

8
9
10 PITZER LM, MORONEY MR, NOKOFF NJ & SIKORA MJ. 2021. WNT4 Balances
11
12 Development vs Disease in Gynecologic Tissues and Women's Health. *Endocrinology*
13
14 162: bqab093.

15
16
17 QIU Q, YU X, YAO C, HAO Y, FAN L, LI C, XU P, AN G, LI Z & HE Z. 2019. FOXP3
18
19 pathogenic variants cause male infertility through affecting the proliferation and apoptosis
20
21 of human spermatogonial stem cells. *Aging (Albany NY)* 11: 12581-12599.

22
23
24 RIBEIRO JÚNIOR CL, ARRUDA JT, SILVA CT & MOURA KK. 2009. Analysis of
25
26 p53 codon 72 gene polymorphism in Brazilian patients with endometriosis. *Genet Mol*
27
28 *Res* 8: 494-499.

29
30
31 RODRIGUES MPF, VILARINO FL, MUNHOZ ASB, PAIVA LS, SOUSA LVA, ZAIA
32
33 V & BARBOSA CP. 2020. Clinical aspects and the quality of life among women with
34
35 endometriosis and infertility: a cross-sectional study. *BMC Womens Health* 20: 124.

36
37
38 SAMIMI M, POURHANIFEH MH, MEHDIZADEHKASHI A, EFTEKHAR T &
39
40 ASEMI Z. 2019. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis
41
42 in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene
43
44 expression. *J Cell Physiol* 234: 19384-19392.

45
46
47 SANTOS TR, SILVA KSF, SILVA RCPC, MOURA KKVO, GUILLO LA, JÚNIOR CL
48
49 & COSTA LR. 2018. Infertility caused by an association between Arg72Pro
50
51 polymorphism of the p53 gene and Glu298Asp of the eNOS gene in patients with
52
53 endometriosis. *Genet Mol Res* 17: GMR1804.
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

SAPKOTA Y, ET AL., 2017. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun* 8: 15539.

SAPKOTA Y, FASSBENDER A, BOWDLER L, FUNG JN, PETERSE D, O D, MONTGOMERY GW, NYHOLT DR & D'HOOOGHE TM. 2015. Independent Replication and Meta-Analysis for Endometriosis Risk Loci. *Twin Res Hum Genet* 18: 518-525.

SCHMITZ CR, SOUZA CA, GENRO VK, MATTE U, CONTO ED & CUNHA-FILHO JS. 2015. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Gene* 32: 991-997.

SHIGESI N, KVASKOFF M, KIRTLEY S, FENG Q, FANG H, KNIGHT JC, MISSMER SA, RAHMIOGLU N, ZONDERVAN KT & BECKER CM. 2019. The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 25: 486-503.

SIMITSIDELLIS I, SAUNDERS PTK & GIBSON DA. 2018. Androgens and endometrium: New insights and new targets. *Mol Cell Endocrinol* 465: 48-60.

SMOLARZ B, SZYŁŁO K & ROMANOWICZ H. 2020. The Genetic Background of Endometriosis: Can ESR2 and CYP19A1 Genes Be a Potential Risk Factor for Its Development? *Int J Mol Sci* 21: 8235.

SONG GG, KIM JH, CHOI SJ, JI JD & LEE YH. 2013. Fc receptor-like 3 (FCRL3) -169 C/T polymorphism and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 33: 2323-2329.

SOUZA TR, QUEIROZ AP, BARON RA & SPERANDIO FF. 2015. Prevalência dos sintomas da endometriose: Revisão Sistemática. *Revista CES Medicina* 29: 211-226.

1
2
3 SZCZEPAŃSKA M, MOSTOWSKA A, WIRSTLEIN P, LIANERI M, MARIANOWSKI
4 P, SKRZYPCZAK J & JAGODZIŃSKI PP. 2011. Polymorphic variants of folate and
5 choline metabolism genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Eur J Obstet*
6
7
8
9
10 *Gynecol Reprod Biol* 157: 67-72.

11
12 SZCZEPAŃSKA M, MOSTOWSKA A, WIRSTLEIN P, SKRZYPCZAK J, MISZTAL
13 M & JAGODZIŃSKI PP. 2015. Polymorphic variants in vitamin D signaling pathway
14 genes and the risk of endometriosis-associated infertility. *Mol Med Rep* 12: 7109-7115.

15
16 SZCZEPAŃSKA M, WIRSTLEIN P, HOLYSZ H, SKRZYPCZAK J & JAGODZIŃSKI
17 PP. 2013. The FCRL3 -169T>C polymorphism and the risk of endometriosis-related
18 infertility in a Polish population. *Arch Gynecol Obstet* 288: 799-804.

19
20 SZCZEPAŃSKA M, WIRSTLEIN P, SKRZYPCZAK J & JAGODZIŃSKI PP. 2013.
21 Polymorphic variants of CYP17 and CYP19A and risk of infertility in endometriosis. *Acta*
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Obstet Gynecol Scand 92: 1188-1193.

TAN G, WANG X, ZHENG G, DU J, ZHOU F, LIANG Z, WEI W & YU H. 2021. Meta-
analysis reveals significant association between FOXP3 polymorphisms and susceptibility
to Graves' disease. *J Int Med Res* 49: 3000605211004199.

TANASE A, NEMESCU D, POPESCU R, TOMA BF, MATASARIU RD &
ONOFRIESCU M. 2020. FSH receptor and FSH beta chain polymorphism involvement in
infertility and endometriosis disease. *Acta Endocrinol (Buchar)* 16: 142-147.

TELES JS, BIANCO B, VILARINO FL, ANDRÉ GM, CHRISTOFOLINI DM &
BARBOSA CP. 2011. Association of FCRL3 C-169T promoter single-nucleotide
polymorphism with idiopathic infertility and infertility-related endometriosis. *J Reprod*
Immunol 89: 212-215.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TIAN Z, ZHANG Y, ZHANG C, WANG Y & ZHU HL. 2021. Antral follicle count is reduced in the presence of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 42: 237-247.

VASSILOPOULOU L, MATALLIOTAKIS M, ZERVOU MI, MATALLIOTAKI C, KRITHINAKIS K, MATALLIOTAKIS I, SPANDIDOS DA & GOULIELMOS GN. 2019. Defining the genetic profile of endometriosis. *Exp Ther Med* 17: 3267-3281.

WANG L, LU X, WANG D, QU W, LI W, XU X, HUANG Q, HAN X & LV J. 2014. CYP19 gene variant confers susceptibility to endometriosis-associated infertility in Chinese women. *Exp Mol Med* 46: e103.

YANG CW, ET AL., 2015. Genetic variations of MUC17 are associated with endometriosis development and related infertility. *BMC Med Genet* 16: 60.

YATSENKO SA & RAJKOVIC A. 2019. Genetics of human female infertility. *Biol Reprod* 101: 549-566.

YE Y, VATTAI A, ZHANG X, ZHU J, THALER CJ, MAHNER S, JESCHKE U & VON SCHÖNFELDT V. 2017. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci* 18: 1651.

YUAN M, WEI L, ZHOU R, BAI Q, WEI Y, ZHANG W & HUANG Y. 2016. Four FCRL3 Gene Polymorphisms (FCRL3_3, _5, _6, _8) Confer Susceptibility to Multiple Sclerosis: Results from a Case-Control Study. *Mol Neurobiol* 53: 2029-2035.

ZAHA A, FERREIRA HB & PASSAGLIA LMP. 2014. *Biologia Molecular Básica*. 5. ed. Porto Alegre: Editora ArtMed.

ZHANG H, ZHANG Z, LI G, WANG S, ZHANG S & XIE B. 2015. Association of FCRL3 Genetic Polymorphisms With Endometriosis-Related Infertility Risk: An Independent Study in Han Chinese. *Medicine (Baltimore)* 94: e1168.

ZHANG QY, GUAN Q, WANG Y, FENG X, SUN W, KONG FY, WEN J, CUI W, YU Y & CHEN ZY. 2012. BDNF Val66Met polymorphism is associated with Stage III-IV endometriosis and poor in vitro fertilization outcome. *Hum Reprod* 27: 1668-1675.

ZHAO L, GU C, HUANG K, FAN W, LI L, YE M, HAN W & MENG Y. 2016. Association between oestrogen receptor alpha (ESR1) gene polymorphisms and endometriosis: a meta-analysis of 24 case-control studies. *Reprod Biomed Online* 33: 335-349.

ZONDERVAN KT, BECKER CM, KOGA K, MISSMER SA, TAYLOR RN & VIGANÒ P. 2018. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* 4: 9.

ZULLI K, BIANCO B, MAFRA FA, TELES JS, CHRISTOFOLINI DM & BARBOSA CP. 2010. Polymorphism of the estrogen receptor β gene is related to infertility and infertility-associated endometriosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 54: 567-571.

Legends

Table I. Characteristics of studies that analyzed patients with endometriosis (ED) and controls (C).

Table II. Characteristics of studies that analyzed patients with endometriosis (ED), patients with idiopathic infertility (II) and controls (C).

Figure 1. Flowchart of the search and selection of studies for systematic review.

Figure 2. Genes and their respective polymorphisms that exhibited statistically significant values with endometriosis-related infertility (C: control; ED: endometriosis and II: idiopathic infertility).

Figure 3. Classification of gene functions with statistically significant polymorphisms.