

Fatores ambientais e endometriose

PATRICK BELLELIS¹, SERGIO PODGAEC², MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO³

¹ Assistente da Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP

² Doutor em Medicina; Médico-assistente do Setor de Endometriose da Disciplina de Ginecologia do HCFMUSP, São Paulo, SP

³ Professor Livre-docente; Professor-chefe do Setor de Endometriose da Disciplina de Ginecologia do HCFMUSP, São Paulo, SP

RESUMO

A endometriose representa uma afecção ginecológica comum, atingindo de 5%-15% das mulheres no período reprodutivo e até 3%-5% na fase pós-menopausa. Essa doença é definida pelo implante de estroma e/ou epitélio glandular endometrial em localização extrauterina, podendo comprometer diversos locais. Humanos e animais são expostos diariamente a poluentes químicos que têm a capacidade de influenciar negativamente processos fisiológicos e, potencialmente, causar doenças, dentre elas a endometriose. Com esta revisão tivemos por objetivo relacionar a influência dos fatores ambientais e dietéticos na gênese da endometriose. O mecanismo pelo qual a dioxina e seus similares (TCDD/PCBs) atuam na alteração da fisiologia endometrial permanece incerta e é especulativa devido à dificuldade em se avaliar a exposição na vida intraútero, infância e vida adulta e suas reais consequências, além das limitações de sua reprodução *in vitro*. Devemos entender melhor o mecanismo de ação desses poluentes ambientais não só na saúde reprodutiva, mas na saúde em geral do indivíduo, para se promover estratégias de prevenção que devem incluir não só a educação populacional, mas o estabelecimento de limites de exposição, técnicas menos poluentes e melhor aproveitamento dos nossos recursos naturais.

Unitermos: Dioxinas; receptores de hidrocarboneto arílico; tetraclorodibenzodioxina; endometriose; dieta; hábitos alimentares.

SUMMARY

Environmental factors and endometriosis

Endometriosis represents a common gynecological condition affecting 5%-15% of child-bearing age women and up to 3% 5% of post-menopausal women. This disease is defined by the presence of stromal and/or endometrial glandular epithelium implants in extrauterine locations possibly compromising several sites. Humans and animals are daily exposed to chemical pollutants that could adversely influence physiological processes and potentially cause diseases, including endometriosis. In this review, the authors aimed at settling the influence of environmental and dietary factors on endometriosis pathogenesis. The mechanism by which dioxin and its similes (TCDD/PCBs) act changing the endometrial physiology remains uncertain and is speculative due to the difficulty in assessing the exposure over intrauterine life, childhood and adulthood and its actual consequences, in addition to the limitations to its *in vitro* reproducibility. We need to better understand the mechanism of action of these environmental pollutants, not only on reproductive health, but also on overall health of individuals and so prevention strategies, including not only population education, but setting exposure limits, less polluting techniques and a better use of our natural resources, could be promoted.

Keywords: Dioxins; aryl hydrocarbon receptor; tetrachlordibenzodioxin; endometriosis; diet; food habits.

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Artigo recebido: 30/11/2010
Aceito para publicação: 01/05/2011

Correspondência para:
Patrick Bellelis
R. Dr. Homem de Mello, 1020
Perdizes
São Paulo – SP
CEP: 05011-000
pbellelis@gmail.com

Conflito de interesses: Não há.

©2011 Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

ENDOMETRIOSE

A endometriose representa uma afecção ginecológica comum, atingindo de 5%-15% das mulheres no período reprodutivo e até 3%-5% na fase pós-menopausa¹. Estima-se que o número de mulheres com endometriose seja de sete milhões nos EUA², sendo, em países industrializados, uma das principais causas de hospitalização ginecológica³.

Essa doença é definida pelo implante de estroma e/ou epitélio glandular endometrial em localização extrauterina⁴, podendo comprometer diversos locais, entre eles ovários, peritônio, ligamentos uterossacros, região retrocervical, septo retovaginal, reto/sigmoide, íleo terminal, apêndice, bexiga e ureteres^{2,3,5-7}. Algumas pacientes portadoras de endometriose são assintomáticas; no entanto, a maioria apresenta queixas clínicas em diferentes intensidades, sendo as principais dismenorreia, dor pélvica crônica, infertilidade, dispareunia de profundidade, sintomas intestinais e urinários cíclicos como dor ou sangramento ao evacuar/urinar durante o período menstrual. Dentre outros fatores, a eventual inespecificidade do quadro clínico e a falta de correlação entre sintomas e gravidade da doença podem explicar a demora no diagnóstico da endometriose^{2,5,8-11}.

Alguns aspectos da doença continuam sendo alvo de pesquisa, destacando-se a busca pela etiopatogenia, tendo em vista que ao se entender o motivo do desenvolvimento do foco de endometriose seria possível direcionar esforços para melhorar o diagnóstico e tratamento^{12,13}. Duas correntes principais de hipóteses etiopatogênicas são citadas há quase um século:

- teoria da metaplasia celômica, na qual ocorreria transformação de mesotélio em tecido endometrial¹⁴;
- teoria da menstruação retrógrada, que postula o implante de células endometriais provenientes do refluxo do sangue menstrual pelas trompas para a cavidade abdominal¹⁵, que ocorreria pela influência de um ambiente hormonal favorável e de fatores imunológicos que não eliminariam tais células deste local impróprio^{16,17}.

Koninckx e Martin, em 1992¹⁸, dividiram essa doença em três afecções distintas: peritoneal, ovariana e de septo retovaginal, sendo esta última chamada de endometriose infiltrativa profunda. No primeiro caso, estariam incluídas as pacientes com implantes peritoneais; no segundo, os famosos cistos ovarianos típicos da doença e, no terceiro caso, a endometriose infiltrativa que acomete as regiões retrocervical e paracervical, além dos tratos gastrointestinal e genitourinário.

Apesar de se conhecer bem os sintomas típicos da endometriose, eles podem ser pouco específicos ou relacionar-se ao local de acometimento dos focos da doença^{12,13}. Pacientes podem apresentar dor pélvica, infertilidade,

alterações intestinais e/ou urinárias cíclicas e, mesmo assim, podem não ter endometriose. O diagnóstico não invasivo da endometriose por meio de métodos laboratoriais não tem resultados satisfatórios¹⁹⁻²²; porém, apesar de o diagnóstico definitivo depender de métodos cirúrgicos para a obtenção de material e confirmação histológica da doença, os métodos de imagem evoluíram de forma significativa nos últimos anos, trazendo altos níveis de acurácia para os casos de endometriose profunda²³⁻²⁶.

Nos últimos anos, tem-se estudado muito acerca dos fatores imunológicos na patogênese da endometriose e muitas anomalias foram encontradas^{16,27,28}, porém o principal mecanismo avaliado é complementar à teoria da menstruação retrógrada. Por algum motivo, ainda incerto, as células endometriais que adentram a cavidade abdominal não seriam eliminadas, e desse modo permitiria-se que elas se implantassem e desenvolvessem a doença²⁹.

As células que caem na cavidade endometrial deveriam ser identificadas como antígenos e submetidas à resposta imune local. Algumas células, como os macrófagos, funcionam como apresentadoras de antígenos aos linfócitos T através do complexo de histocompatibilidade principal (CHP). O CHP pode ser classe I ou II, sendo que no primeiro caso atrai os linfócitos T citotóxicos e no segundo os linfócitos T *helper* (auxiliadores). Os citotóxicos secretam substâncias letais que ocasionam a morte da célula-alvo; já os T *helper* secretam citocinas que podem levar à morte celular³⁰. Alteração em qualquer uma dessas fases pode estar relacionada com a gênese da endometriose²⁹.

EXPOSIÇÃO A FATORES AMBIENTAIS

Humanos e animais são expostos diariamente a poluentes químicos que têm a capacidade de influenciar negativamente processos fisiológicos, e potencialmente causar doenças. Muitos desses poluentes ambientais são persistentes, com meias-vidas longas, podendo acumular-se no meio ambiente e mesmo nos organismos vivos, influenciando, dessa forma, negativamente o processo gestacional, a infância e o indivíduo adulto. Uma análise recente do *Environmental Working Group* revelou a presença de 287 agentes químicos diferentes no cordão umbilical humano, e um resultado importante: apesar de nem todas as crianças terem sido expostas a todos os poluentes detectados, nenhuma criança foi exposta a algum poluente³¹. É difícil determinar o efeito específico ou combinado desses numerosos agentes no desenvolvimento de processos ou doenças em órgãos específicos, mas sabe-se que inúmeros agentes estão relacionados com o desenvolvimento de neoplasias, doenças imunológicas, alteração no desenvolvimento neuropsicomotor e na função do sistema reprodutivo³¹.

Dentre os inúmeros agentes químicos identificados no cordão umbilical humano, o 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD) tem sido amplamente estudado porque é

considerado o poluente ambiental mais tóxico já produzido pelo homem³². Entretanto, certos bifenilos policlorados (PCBs) apresentam toxicidade biológica similar ao TCDD e, portanto, também podem agir comprometendo a função reprodutiva.

Os PCBs são agentes de desregulação endócrina amplamente utilizados como fluidos dielétricos em transformadores, capacitores e refrigerantes a partir de 1930. Embora a produção de PCB tenha sido proibida nos Estados Unidos em 1976, eles persistem no ar, na água e no solo e têm-se acumulado no tecido gorduroso de peixes, aves e mamíferos em todo o mundo. Como resultado, a exposição humana aos PCBs ocorre principalmente através do consumo de produtos de origem animal e laticínios³³.

O papel da exposição humana aos PCBs no desenvolvimento de doenças relacionadas com hormônios tem sido abordado em diversos estudos epidemiológicos desde o início de 1990. A maioria dos estudos de endometriose concentrou-se na forma de dioxina (PCBs coplanares que induzem efeitos biológicos através da ligação ao receptor de hidrocarboneto aromático), porém não foi encontrada nenhuma associação³³.

Enquanto o TCDD foi introduzido em nosso meio ambiente de maneira involuntária como um produto resultante de processos industriais e de incineração, os PCBs foram aplicados amplamente e foram produzidos de forma indiscriminada até terem sido proibidos no mundo inteiro na década de 1980. Esses organoclorados são extremamente resistentes à degradação, e devido à sua natureza lipofílica, se acumulam e se magnificam na cadeia alimentar^{33,34}.

Nesta revisão tentaremos explicar sobre a complexidade e os desafios de determinar o impacto potencial da exposição a estes agentes, com foco na endometriose.

MÉTODOS DA REVISÃO

Foi realizada ampla revisão no MEDLINE (1966-2010) e PubMed (1966-2010), utilizando os seguintes termos de busca:

1. *Endometriosis*
2. *Dioxin*
3. *Environmental toxins*
4. *Environmental factors*
5. *Dietary factors*

Os resumos de todos os artigos selecionados foram lidos e os manuscritos foram todos inteiramente revisados. As referências bibliográficas de todos os artigos foram então revistas em busca de informações adicionais. A seleção dos artigos e sua revisão foi realizada independentemente por dois revisores (PB e SP) para melhor qualidade.

Foram encontrados 305 artigos e, destes, selecionamos os publicados nos últimos 10 anos, chegando a um número de 213 artigos. Destes, procuramos selecionar aqueles que tinham amostra relevante com revisão adequada, meta-análises e estudos controlados, chegando a um total de

44 artigos. Os artigos selecionados foram: sete revisões sistemáticas (Grau de recomendação A - nível de evidência 1A), 26 estudos prospectivos e controlados (Grau de recomendação A - nível de evidência 1B), uma coorte retrospectiva (Grau de recomendação B - nível de evidência 2B), um relato de caso (Grau de recomendação C - nível de evidência 4), dois estudos ecológicos (grau de recomendação B - nível de evidência 2C) e sete revisões simples (Grau de recomendação B - nível de evidência 3A). A seguir, após a revisão das referências bibliográficas dos artigos, selecionamos mais seis artigos que não eram dos últimos 10 anos, mas que eram relevantes para nossa revisão por se tratar de artigos pioneiros.

PCBs E ENDOMETRIOSE

Apesar de a etiologia precisa da endometriose permanecer incerta, o mecanismo de menstruação retrógrada¹⁵ parece ser a hipótese mais plausível. No entanto, como a menstruação retrógrada é evento comum nas mulheres sem endometriose, algum outro mecanismo, seja ele imunológico ou tóxico, deve atuar para permitir que as células endometriais se implantem na cavidade. Devido à reconhecida habilidade dos PCBs de alterarem a função endometrial, tanto em animais quanto em humanos, não é surpresa que se tentasse relacionar a atuação desses poluentes na etiopatogenia dessa doença. Entretanto, como a contaminação pode estar, inclusive, em nossos alimentos, mesmo em um estudo controlado pode ser difícil de se excluir completamente outras fontes de exposição pela comida ou pela água.

Apesar de ter sido primeiramente descrito há quase 20 anos³⁵, os estudos que tentam provar esta hipótese sobre o efeito do TCDD ou dos PCBs na gênese dessa doença são conflitantes. Sabe-se que o jejum prévio à coleta para a dosagem dos PCBs séricos pode falsear seu resultado, e que a lactação é a principal via de excreção dos PCBs. No entanto, são poucos os estudos que fazem uma coleta rigorosa, com correção dos lipídeos séricos, e levam em consideração a amamentação em suas análises^{36,37}. Além disso, as diferentes análises estatísticas e as diferentes regiões (urbana/rural) estudadas podem ter contribuído para as discrepâncias nos resultados.

Ainda assim, listaremos os principais efeitos atribuídos aos PCBs/TCDD como possíveis contribuintes para a instalação da endometriose.

AÇÃO ENDOMETRIAL

Os PCBs/TCDD podem ligar-se a receptores (AhR), formando complexos heterodiméricos que se ligam a elementos de resposta xenobiótica e alteram a expressão de genes que são influenciados por tais elementos. O receptor AhR é um fator de transcrição ligante ativado, comumente referido como um receptor nuclear órfão, desde que o ligante endógeno não seja conhecido. Na forma não ligado, o AhR está presente no citosol como um complexo multiproteico

associado a proteínas chaperone. Sabe-se ainda que esses receptores (AhR) são abundantes no endométrio e em células do sistema imune³⁸. Em modelo de cultura endometrial³⁹ foi observado que a exposição de tecido endometrial ao TCDD, mesmo que efêmera, promovia um aumento na secreção de matriz metaloproteinase (MMPs) ainda que na presença de progesterona, que normalmente suprimiria a expressão dessas enzimas.

Devido ao potente efeito anti-inflamatório da progesterona, a redução na sensibilidade a este esteroide poderia contribuir com a natureza autoimune da endometriose, assim como com alterações locais e sistêmicas mais específicas. Entretanto, somente recentemente essa perda da sensibilidade endometrial à progesterona foi reconhecida como um potencial fator causal da endometriose. Durante o ciclo menstrual, conforme os níveis de progesterona caem na fase secretória, percebemos um aumento de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e de MMPs, preparando-se para o intenso processo inflamatório da menstruação^{39,40}.

Além disso, esses complexos PCBs/TCDD + AhR podem ativar genes pró-inflamatórios de citocinas e quimiocinas como IL-1, IL-8, TNF- α e RANTES, potencialmente propiciando um padrão crônico de sinalização pró-inflamatória que ocasionaria em uma interrupção da função endometrial normal. Sabe-se ainda que a combinação do TCDD ao 17 β -estradiol pode potencializar ainda mais esse efeito pró-inflamatório, aumentando a presença de RANTES e MIP-1 α (proteína macrofágica 1-alfa), o que acarretaria na capacidade de invasão das células estromais endometriais e na expressão de MMP-2 e MMP-9 nelas⁴¹.

FATORES DIETÉTICOS

Sabe-se que algumas doenças são influenciadas pela dieta (resistência insulínica, hipertensão, colelitopatia, doença celíaca etc.)⁴². Sabe-se, ainda, que a maioria das recomendações realizadas pelas associações e sociedades relacionadas à endometriose é feita com base em relatos de casos e experiências pessoais.

Existem diversas teorias plausíveis relacionando a dieta com a endometriose e a dismenorreia. A liberação de prostaglandinas parece ser um fator patogênico tanto da endometriose quanto da dismenorreia. Os ácidos graxos da dieta são precursores das prostaglandinas. PGE2 e PGF2 são metabólitos de ácidos graxos n6 e são pró-inflamatórios, podendo aumentar a contração uterina e os sintomas dolorosos. Entretanto, PGE3 e PGE3a são derivados de ácidos graxos n3 e são menos potentes na sua função inflamatória, podendo, dessa forma, diminuir os sintomas algícos. Os ácidos graxos n3 são encontrados principalmente em óleos marinhos, enquanto os n6 em óleos vegetais⁴³.

A endometriose é uma doença estrogênio-dependente. Uma relação entre a dieta e outras doenças estrogênio-dependentes também já foi mostrada^{44,45}. A ingestão de fibras pode aumentar a excreção de estrogênio^{46,47} e poderia, des-

sa forma, desempenhar um papel inverso no risco de endometriose, assim como a redução na ingestão de gorduras também poderia diminuir os níveis séricos de estrogênio. Dietas vegetarianas poderiam, supostamente, aumentar os níveis séricos de ligantes e proteínas carreadoras de hormônios sexuais, diminuindo, assim, a concentração disponível de estrogênio⁴⁸.

Em uma revisão da Cochrane, Yap *et al.*, 2004⁴⁹, puderam verificar que o consumo de vitaminas do complexo B, magnésio e a suplementação de ômega 3 podem exercer um papel anti-inflamatório em pacientes com endometriose. Foi proposto que ácidos graxos ômega 3 e 6 podem melhorar os sintomas algícos relacionados com a endometriose, modulando a biossíntese e a atividade bioquímica de prostaglandinas relacionadas à dor pélvica. Da mesma forma, magnésio e vitaminas B estão relacionados à produção de prostaglandinas anti-inflamatórias e ao relaxamento miométrio. Além disso, uma dieta baseada em vegetais, vitaminas, ômega 3 e magnésio acaba diminuindo a ingestão de proteínas animais e, portanto, diminuindo o excesso de gordura corporal e a produção periférica de estrogênio⁵⁰.

Entretanto, até o momento existem evidências insuficientes provenientes de estudos controlados para que se possa tirar conclusões adequadas quanto à utilização de dietas como fatores preventivos ou mesmo adjuvantes no tratamento da endometriose.

CONCLUSÃO

O mecanismo pelo qual a dioxina e seus símiles (TCDD/PCBs) atuam na alteração da fisiologia endometrial permanece incerto e é especulativo devido à dificuldade em se avaliar a exposição na vida intraútero, infância e vida adulta e suas reais consequências, além das limitações de sua reprodução *in vitro*. No intuito de melhor observar e determinar o possível papel de qualquer poluente ambiental, alguns grupos têm realizado técnicas *in vitro* e *in vivo*, que objetivam verificar os mecanismos celulares de instalação da doença.

Estudos avaliando tempo e grau de exposição, faixa etária e exposição a fatores concomitantes devem ser realizados para se determinar como poderiam contribuir na gênese da endometriose.

Por fim, devemos entender melhor o mecanismo de ação desses poluentes ambientais não só na saúde reprodutiva, mas na saúde em geral do indivíduo, para se promover estratégias de prevenção que devem incluir não só a educação populacional, como o estabelecimento de limites de exposição, técnicas menos poluentes e melhor aproveitamento dos nossos recursos naturais.

REFERÊNCIAS

1. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18(2):177-200.

2. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dofour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;96(1):21-34.
3. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22(1):266-71.
4. Gao X, Yeh YC, Outley J, Simon J, Botteman M, Spalding J. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1787-97.
5. Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from the onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18(4):756-9.
6. Abrão MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF *et al*. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril* 2006;86(3):543-7.
7. Podgaec S, Gonçalves MO, Klajner S, Abrão MS. Epigastric pain relating to menses can be a symptom of bowel endometriosis. *São Paulo Med J* 2008;126(4):242-4.
8. Stefansson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V, Jonsson H, Manolescu A, Kong A *et al*. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;7(3):555-9.
9. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P *et al*. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81(6):1513-21.
10. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, Suginami H, Ikuma K, Muramaki T *et al*. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2004;84(1):61-4.
11. Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K *et al*. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res* 2007;103(1):121-9.
12. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(1):50-4.
13. Podgaec S, Abrão MS. Endometriose. In: Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti JA, editores. *Ginecologia endócrina*. São Paulo: Atheneu; 2004. p.87-91.
14. Meyer R. Über den stauende der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonnetitis sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 1919;36:745-59.
15. Sampson JA. Perforating hemorrhagic cysts of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. *Arch Surg* 1921;3(1):245-7.
16. Podgaec S, Abrão MS, Dias Jr JA, Rizzo LV, Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod* 2007;22(5):1373-9.
17. Podgaec S, Abrão MS, Aldrighi JM. Aspectos hormonais da endometriose. In: Aldrighi JM, editor. *Endocrinologia ginecológica: aspectos contemporâneos*. São Paulo: Atheneu; 2005. p.221-8.
18. Koninckx P, Martin D. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa. *Fertil Steril* 1992;58(5):924-8.
19. Abrão MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12(10):2523-7.
20. Podgaec S. Avaliação do CA 15-3, CA 19-9, CEA, alfa-feto proteína e beta-2 microglobulina em pacientes portadoras de endometriose [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2000.
21. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR *et al*. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers. *Hum Reprod* 2002;17(2):426-31.
22. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Miura S *et al*. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(4):458-66.
23. Abrão MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22(12):3092-7.
24. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrão MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod* 2010;25(3):665.
25. Bazot M, Darai E. Evaluation of pelvic endometriosis: the role of MRI. *J Radiol* 2008;89(11 Pt 1):1695-6.
26. Chamie LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrão MS, Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;106(3):198-201.
27. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;50(1):48-59.
28. Fairbanks F, Abrão MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Oliveira RM, Rizzo LV. Interleukin-12 but not interleukin-18 is associated with severe endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(2):320-4.
29. Harada T, Iwaba T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76(1):1-10.
30. Environmental Working Group. Body burden-the pollution in newborns: a benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants and pesticides in umbilical cord blood. 2005. Disponível em: <http://www.ewg.org/reports/bodyburden2/execsumm.php>.
31. Carpenter DO. Polychlorinated biphenyls (PCBs): routes of exposure and effects on human health. *Rev Environ Health*. 2006;21(1):1-23.
32. Jacobson-Dickman E, Lee MM. The influence of endocrine disruptors on pubertal timing. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(1):25-30.
33. Trabert B, De Roos AJ, Schwartz SM, Peters U, Scholes D, Barr DB, Holt VL. Non-dioxin-like polychlorinated biphenyls and risk of endometriosis. *Environ Health Perspect* 2010;118(9):1280-5.
34. Birnbaum LS. Endocrine effects of prenatal exposure to PCBs, dioxins, and other xenobiotics: implications for policy and future research. *Environ Health Perspect* 1994;102(8):676-9.
35. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2):145-54.
36. Guo SW, Simsa P, Kyama CM, Mihályi A, Fülöp V, Othman EE *et al*. Reassessing the evidence for the link between dioxin and endometriosis: from molecular biology to clinical epidemiology. *Mol Hum Reprod* 2009;15(10):609-24.
37. Bruner-Tran KL and Osteen KG. Dioxin-like PCBs and Endometriosis. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56(2):132-46.
38. Lang DS, Becker S, Devlin RB, Koren HS. Cell-specific differences in the susceptibility of potential cellular targets of human origin derived from blood and lung following treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Cell Biol Toxicol* 1998;14(1):23-38.
39. Bruner-Tran KL, Rier SE, Eisenberg E, Osteen KG. The potential role of environmental toxins in the pathophysiology of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1999;48(Suppl 1):45-56.
40. Bruner-Tran KL, Ding T, Osteen KG. Dioxin and endometrial progesterone resistance. *Semin Reprod Med* 2010;28(1):59-68.
41. Yu J, Wang Y, Zhou WH, Wang L, He YY, Li DJ. Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells. *Hum Reprod* 2008; 3(7):1614-26.
42. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10(4):199-202.
43. Fjerbæk A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhea and diet-What is the evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod J* 2007;132(2):140-7.
44. Tsubura A, Uehara N, Kiyozuka Y, Shikata N. Dietary factors modifying breast cancer risk and relation to time of intake. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2005;10(1):87-100.
45. Littman AJ, Beresford SA, White E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(8):691-702.
46. Rose DP, Lubin M, Connolly JM. Effects of diet supplementation with wheat bran on serum estrogen levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Nutrition* 1997;13(6):535-9.

47. Kaneda N, Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer* 1997;27(3):279-83.
48. Armstrong BK, Brown JB, Clarke HT, Crooke DK, Hähnel R, Masarei JR *et al.* Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1981;67(4):761-7.
49. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD003678.
50. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierrangeli S, Bollea MR *et al.* Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1541-7.