

CIÊNCIAS DA SAÚDE: ATUALIZAÇÃO DE ÁREA

JANEIRO E
FEVEREIRO
DE 2023



CIÊNCIAS DA SAÚDE



LIVROS ACADÊMICOS
NÚCLEO DO CONHECIMENTO

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/1605

C569c

Ciências da Saúde: Atualização de Área - janeiro e fevereiro de 2023 [recurso eletrônico] / Organizadores Carla Viana Dendasck, [et al.]. – 1.ed. -- São Paulo: CPDT, 2023.

Vários autores

Formato: ePUB

Inclui bibliografia

ISBN: 978-65-85442-03-9

1. Ciências da Saúde 2. Atualização de Área 3. I. Dendasck, Carla Viana.

CDD: 610

CDU: 61

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2076

EDITORAL

Diretor-Presidente

Profa. Dra. Carla Viana Dendasck

Organizadores

Carla Viana Dendasck

Anísio Francisco Soares

Cláudio Alberto Gellis de Mattos Dias

Débora Teixeira da Cruz

Marcia Rodrigues Dos Santos

Denilson Carlos Ferreira Lopes

Sabryna Brito Oliveira

Enrico Jardim Clemente Santos

Izael Oliveira Silva

Fernanda Vicioni Marques

Paulo Cesar Gonçalves de Azevedo Filho

Darlan Tavares dos Santos

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Mesa Editorial

Alfredo Cesar Antunes

Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG

Anísio Francisco Soares

Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

Antonio Luiz da Silva

Fundação Centro Integrado de Apoio ao Portador de Deficiência – FUNAD e Instituto dos Cegos da Paraíba – ICPAC – Adalgisa Cunha

Claudio Alberto Gellis de Mattos Dias

Instituto Federal do Amapá – IFAP

Daniela da Silva Santos

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Darlan Tavares dos Santos

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO

[saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023](#)

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Debora Teixeira da Cruz

Centro Universitário Unigran Capital – Campo Grande – MS

Denilson Carlos Ferreira Lopes

Academia da Força Aérea

Eliane Silva e Silva

Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Estado do Pará –
Hemopa e Secretaria de Educação do Estado do Pará – SEDUC/PA

Elisandra Villela Gasparetto Sé

Empresa Almagora do Brasil e Grupo de Pesquisa COGITES do
Laboratório de Neurolinguística do Instituto de Estudos da Linguagem
da UNICAMP

Enrico Jardim Clemente Santos

CELLTROVET

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/inter/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Fabio Peron Carballo

Universidade do Estado de Minas Gerais – UEMG – Unidade
Divinópolis

Fabio Rodrigo Ferreira Gomes

Centro Universitário Ítalo brasileiro e Universidade Municipal de São
Caetano do Sul – USCS

Felipe Camargo Munhoz

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos – ITPAC

Fernanda Ribeiro Martins

Faculdade UNIS São Lourenço mantida pela Fundação de Ensino e
Pesquisa do Sul de Minas – FEPESMIG

Fernanda Vicioni Marques

Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão
Preto – FORP/USP

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Givanildo de Oliveira Santos

Secretaria Estadual de Educação do estado de Goiás, Instituto de Capacitação Profissional – ICPsCursos e Centro Universitário UniMauá

Guilherme de Andrade Ruela

Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF – Campus Avançado Governador Valadares e Faculdade Presidente Antônio Carlos de Governador Valadares

Inez Silva de Almeida

Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ

Izrael Oliveira Silva

Centro Educacional Pesquisa Robótica e Inovação-CEPRI/SEMED de São Miguel dos Campos/AL e Secretaria Estadual de Educação de Alagoas SEDUC/AL 2º GERE

João Carlos Moreno de Azevedo

Universidade Veiga de Almeida-RJ – UVA

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

João Italo Fortaleza de Melo

Universidad San Sebastián – San Lorenzo – Paraguai – UASS

José Aderval Aragão

Universidade Federal de Sergipe – UFS

José Felipe Costa da Silva

Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Juliana Mara Flores Bicalho

Faculdade UNA

Luiza Rayanna Amorim de Lima

Universidade de Pernambuco – UPE

Marcia Rodrigues dos Santos

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, UNIRIO, RJ

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Maria do Rosário de Fátima Brandão de Amorim

Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

Maria Luzinete Alves Vanzeler

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) – Departamento de Ciências Básicas em Saúde (DCBS) – Faculdade de Medicina (FM)

Marina de Oliveira Cardoso Macedo

Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia. Programa de Engenharia de Materiais – Teresina e Universidade Estadual do Maranhão – Anexo de Saúde – Caxias -MA

Marina Matos de Moura Faíco

Centro universitário de Caratinga – UNEC e Fundação Educacional de Caratinga – FUNEC

Paulo Cesar Gonçalves de Azevedo Filho

Instituto Federal do Maranhão – IFMA

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

Patrick Rodrigues Fleury Cabral

Universidade de Cuiabá – UNIC

Renato Araujo da Costa

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Rosane de Fatima Zanirato Lizarelli

Instituto de Física de São Carlos – USP

Sabryna Brito Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Assistentes

Sara Stefanie de Oliveira

Ayla Beatriz Viana Lino Dendasck

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2087

SUMÁRIO

1. ATUALIZAÇÃO EM EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE PROTOCOLOS FISIOTERÁPICOS PARA O TRATAMENTO DO TORCICOLO CONGÊNITO

*Fernanda Ribeiro Marins
Marcelo Limborço-Filho*

2. O ESTADO DA ARTE DA BIOFOTÔNICA

*Adriana Schapochnik
Karina Alexandra Batista da Silva Freitas
Karina Jullienne de Oliveira Souza
Rosimeire Fernandes da Matta
Sandra Batista da Costa
Rosane de Fátima Zanirato Lizarelli*

3. MALOCCLUSÃO UMA QUESTÃO DE SAÚDE PÚBLICA

*Priscila Pinto Brandão de Araújo
Carlos Eduarde Bezerra Pascoal
Diana Aparecida Athayde Fernandes
Fabiane Louly Baptista Santos Silva*

4. A TOXINA BOTULÍNICA TIPO A NO TRATAMENTO DAS LINHAS FACIAIS HIPERCINÉTICAS

Vicente Alberto Lima Bessa

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2090

5. REFLEXÕES SOBRE OS IMPACTOS PSICO-SOCIAIS DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA NA VIDA DOS PACIENTES

*Pedro Henrique Tostes Braga
Maria Bernardina Cupertino
Denise Monteiro da Silva
Sabryna Brito Oliveira*

6. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE SÍFILIS GESTACIONAL E SÍFILIS CONGÊNITA NO PERÍODO DE 2017 A 2021 NO ESTADO DE SÃO PAULO

*Stefane Santos de Jesus Pitanga
Larissa Santos Machado
Larissa Da Hora de Souza
Márcia Rodrigues dos Santos*

7. MODULAÇÃO ESTROGÊNICA DA DOR RELACIONADA À ENDOMÉTRIO

Marina Matos de Moura Faíco

8. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES OBSTÉTRICAS ADMITIDAS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

*Patrícia Saraiva Araújo
Priscila Ferreira Saraiva
Gilson Rogerio Becil de Oliveira
Jiovania Barbosa Maklouf de Oliveira*

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2090

9. USO DO ANIS ESTRELADO COMO ANALGÉSICO E NOS TRANSTORNOS GÁSTRICOS EM ADULTOS E CRIANÇAS

Marílce Winckler de Oliveira

Larissa Alves de Oliveira

João Ítalo Fortaleza de Melo

10. HÉRNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÊNITA: UMA BREVE REVISÃO DA LITERATURA

José Aderval Aragão

Matheus Jhonnata Santos Mota

Victor Petersen Dantas Moreno

Iapunira Catarina Sant'Anna Aragão

Felipe Matheus Sant'Anna Aragão

Bárbara Costa Lourenço

Vera Lúcia Correa Feitosa

Francisco Prado Reis

11. SÍNDROME DE BURNOUT: SINTOMAS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS, ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTOS

Maria Luzinete Alves Vanzeler

Laís Santana Gonçalves

12. UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LIDERANÇA EM ENFERMAGEM NO BRASIL

Marcia Rodrigues Dos Santos

Carla Ferreira Rodrigues Dias Barros

Luciana Pinheiro Barbosa da Silva

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2090

APRESENTAÇÃO

“Lembre-se que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento”. Iniciando com essa afirmação de Albert Einstein, convidamos a todos para expandir o próprio e levar ao colega um pouco mais desse bem tão precioso.

A Revista Núcleo do Conhecimento, por meio da Mesa Editorial Ciências da Saúde, permite que leigos, estudantes e profissionais tenham contato com o que há de mais recente em desenvolvimento de conhecimento científico nacional. As mentes que estão por trás de cada capítulo podem não serem reconhecidas na rua, e aqui cabe a nossa missão, expor ao país as pesquisas em desenvolvimento, para benefício maior sempre de nossa sociedade, e desenvolvimento como nação.

Dessa forma, nossa equipe trabalha arduamente para trazer a você, leitor, nosso compromisso com a expansão do conhecimento, para que isso se torne uma cultura frente a demais outras, atualizando-se com fontes de conhecimento confiáveis.

A leitura desse conteúdo contribui para o aprimoramento de seu capital intelectual, que são as informações e experiências obtidas por toda a vida por cada indivíduo. Então, aperte as fivelas da poltrona e aproveite o voo no conhecimento.

Com carinho e sabedoria, Profa.

Dra. Fernanda Vicioni Marques.

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2092

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/livros/ciencias-da-saude/ciencias-da-saude-jan-fev-2023>

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/2092

7. MODULAÇÃO ESTROGÊNICA DA DOR RELACIONADA À ENDOMETRIOSE

Marina Matos de Moura Faico ¹

DOI: 10.32749/nucleodoconhecimento.com.br/livros/1747

INTRODUÇÃO

A endometriose caracteriza-se pela observação do tecido endometrial fora da cavidade uterina, na região pélvica e tecidos adjacentes ao útero, e pode desencadear sintomas que variam de dismenorreia a dores pélvicas intensas e infertilidade. Um sintoma chave na suspeita da doença é o surgimento ou a exacerbação de dismenorreia refratária ao tratamento convencional.

Tem sido observada forte associação entre dor pélvica crônica e endometriose. Apesar disso, a etiologia, a fisiopatologia e as vias nociceptivas que desencadeiam os sintomas de dor na endometriose permanecem não compreendidas, o que tem resultado em intervenções terapêuticas não efetivas que comprometem a qualidade de vida e a fertilidade da mulher.

A IASP (*International Association for the Study of Pain*) define a dor como uma experiência emocional, com sensação desagradável, associada à lesão tecidual presente, potencial ou descrita como tal⁴³. Sendo assim, eis que a dor por si só poderia

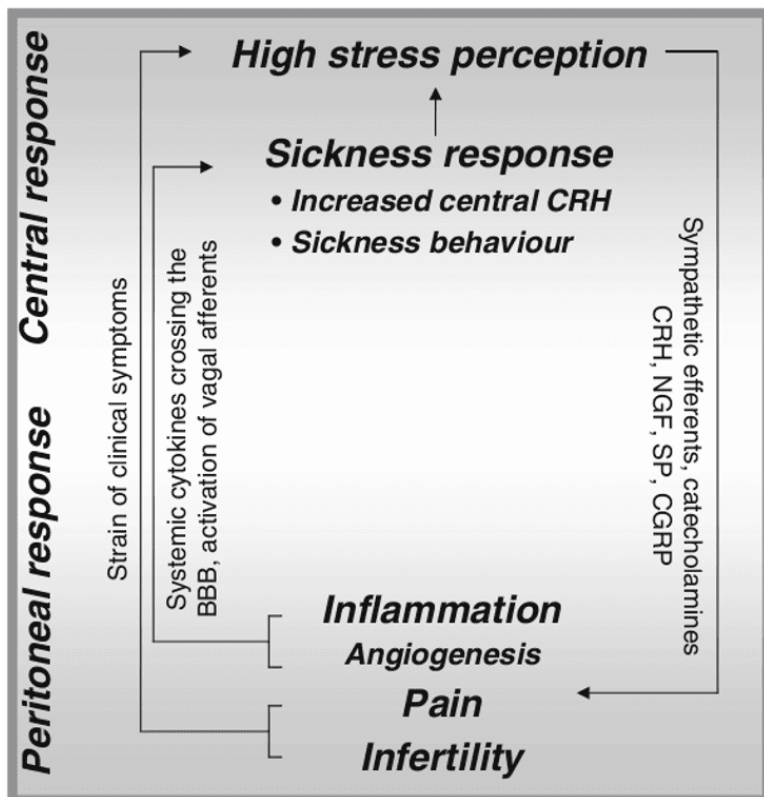
estabelecer uma interação cérebro-corpo através do estresse que provoca.

Entretanto, o estresse “inflamatório periférico” – descrito na endometriose – e a potência de sintomas clínicos como a dor crônica podem por sua vez induzir a resposta à doença, a qual pode ser intitulada “inter-relação corpo-cérebro” (Figura 1) (TARIVERDIAN *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2021).

Tal relação pode subsequentemente perpetuar a percepção do estresse e disparar a liberação de hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo sistema nervoso central (SNC) e dar início a alterações no comportamento, através da circulação aumentada de citocinas que cruzam a barreira hematoencefálica ou pela estimulação de vias aferentes vagais pelas citocinas pró-inflamatórias peritoneais (TARIVERDIAN *et al.*, 2007; KONINCKX *et al.*, 2021).

A percepção do estresse agrava a angiogênese e a inflamação peritoneal, a dor crônica e a infertilidade em pacientes com endometriose via circuitos neurais envolvendo as catecolaminas, CRH, fator de crescimento neural (NGF), substância P (SP), e peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP); isto pode ser referido como “inter-relação cérebro-corpo-cérebro” já que envolve a resposta central ao estresse. Como resultado, observa-se um ciclo vicioso “cérebro-corpo-cérebro” nas pacientes que sofrem com a endometriose (TARIVERDIAN *et al.*, 2007; MARQUARDT *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021).

Figura 1. Cenário hipotético para endometriose: a “inter-relação cérebro–corpo–cérebro”



BBB: barreira hematoencefálica, CGRP: peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, CRH: hormônio liberador de corticotropina, NGF: fator de crescimento neural, SP: substância P.

Fonte: Tariverdian *et al.* 2007.

Existem evidências da modulação de vias neuronais no SNC pelos estrogênios. Duas classes de receptores estrogênicos α e β são expressos em regiões específicas do cérebro. Outros receptores localizados na membrana plasmática auxiliam na regulação da cascata de sinalização intracelular e mediam efeitos rápidos que não envolvem ativação genômica. Algumas ações estrogênicas no SNC são potencialmente relevantes para o processamento da cognição, por exemplo (BRYAN *et al.*, 2010; MARQUARDT *et al.*, 2019; CHANTALAT *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021).

Pesquisas em animais demonstraram a existência de receptores estrogênicos em regiões corticais e cerebelares, no hipocampo, no hipotálamo, no sistema límbico e na amígdala. A interação dos hormônios sexuais com receptores intracelulares resulta em alterações genômicas que incluem a modificação da sequência de transcrição de genes que regulam a síntese e o metabolismo de neurotransmissores e que modulam os receptores do fator de crescimento neural. Além disso, observa-se uma ação não-genômica que se dá em nível da membrana celular, permitindo a modulação de sistemas que regulam a serotonina (*down-regulation* dos receptores 5-HT₂), a noradrenalina ou a dopamina (ROCCA *et al.*, 2010; MARQUARDT *et al.*, 2019).

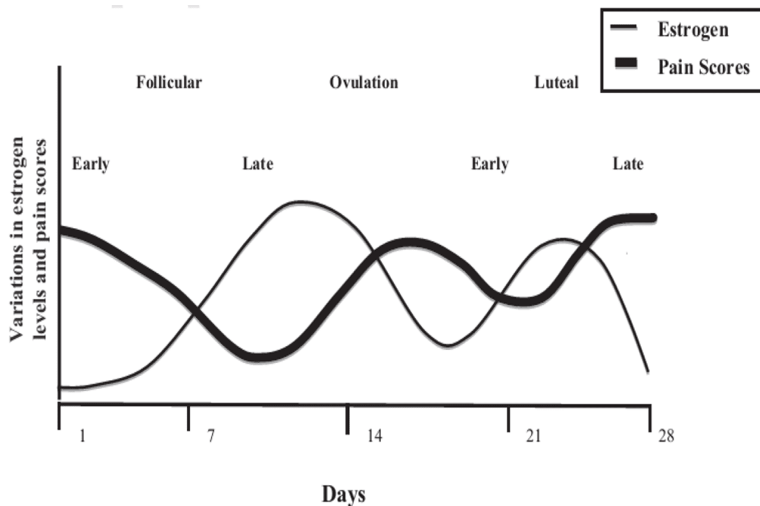
Os estrogênios ainda acentuam a plasticidade sináptica, o crescimento neurítico, neurogênese hipocampal e a potenciação a longo-prazo, eventos importantes para o processamento da memória episódica e para a modulação nociceptiva. Esses hormônios influenciam vários sistemas neurotransmissores, incluindo o da

acetilcolina (importante no processamento da memória), da serotonina, da noradrenalina e do glutamato. Neurônios colinérgicos na região frontal do cérebro expressam receptores estrogênicos, e a administração de estrogênios acentua/melhora a função colinérgica após ooforectomia (HENDERSON, 2008; BRYAN *et al.*, 2010; ROCCA *et al.*, 2010; BULUN *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2021).

A dor crônica é uma condição frequente em mulheres, geralmente caracterizada pela persistência apesar da remoção do estímulo causal ou dor que surge na ausência de qualquer dano detectável (HASSAN *et al.*, 2014; GUYNTON & HALL, 2021). Uma vez que a prevalência de dor crônica nas mulheres é maior entre a puberdade e menopausa, ou seja, durante a vida reprodutiva, acredita-se que os hormônios ovarianos possam ser responsáveis por este evento. Estudos têm demonstrado que a diversidade de sintomas dolorosos crônicos relatados pelas mulheres pode ser atribuída às flutuações dos hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual (HASSAN *et al.*, 2014; BULUN *et al.*, 2019; KONINCKX *et al.*, 2021).

Evidências apontam que a severidade da dor relatada pelas mulheres varia conforme a fase do ciclo menstrual. Relata-se aumento da severidade da dor pélvica crônica conforme se observa redução abrupta dos níveis de estrogênios (Figura 2). No entanto, tais estudos utilizaram diferentes metodologias e não podem ser levados em consideração para se formar um consenso (HASSAN *et al.*, 2014; CHANTALAT *et al.*, 2020; KONINCKX *et al.*, 2021).

Figura 2. Esquema summarizando as alterações nos níveis de estrogênios e *score* de dor conforme as variações de um ciclo menstrual típico baseado na revisão de literatura realizada por Hassan *et al.*, 2014



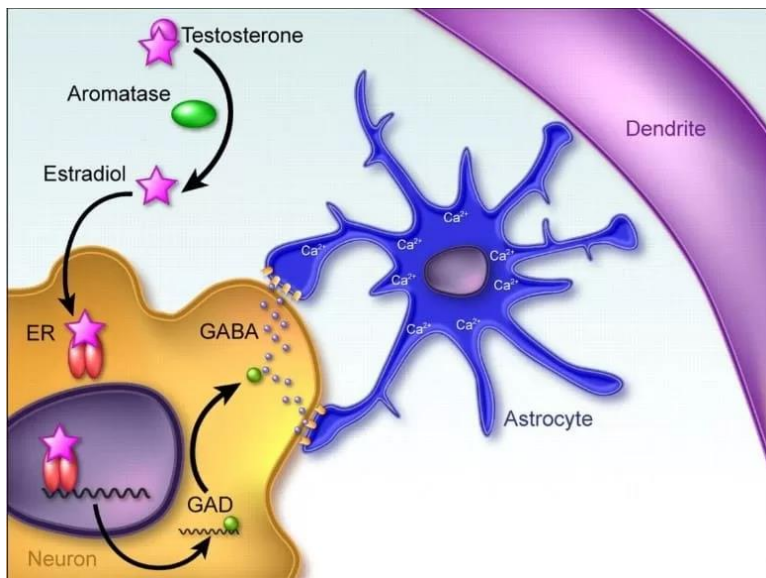
Fonte: Hassan *et al.*, 2014.

Embora o mecanismo exato pelo qual os hormônios ovarianos participam da modulação da dor permaneça incerto, tais hormônios, especialmente os estrogênios, desempenham função em algumas vias de transmissão dos estímulos dolorosos como fibras nervosas aferentes as quais modulam a transdução de sinais e transmissão dos estímulos nociceptivos; na substância gelatinosa da medula espinhal, que constitui o portão de modulação da nocicepção, onde se expressam receptores de estrogênios que se modificam conforme

flutuações na síntese hormonal durante o ciclo menstrual; e, em regiões do cérebro que modulam a nocicepção onde se expressam receptores de estrogênio (substância cinzenta periaquedutal, tálamo, amígdala) (HASSAN *et al.*, 2014; BULUN *et al.*, 2019; GUYNTON & HALL, 2021; WANG *et al.*, 2021).

Além disso, os hormônios ovarianos podem afetar a percepção da dor pela modulação de diversos neurotransmissores incluindo: serotonina, dopamina, beta endorfinas e ácido gama-aminobutírico (GABA). A interação entre estrogênios e GABA (Figura 3) tem sido demonstrada como uma das mais importantes interações na modulação da dor, com os estrogênios modulando a síntese e liberação do GABA, produção e *up regulation* dos receptores GABAérgicos, assim como modulando a afinidade deste hormônio pelos receptores (MCCARTHY, 2008; HASSAN *et al.*, 2014; CHANTALAT *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2021).

Figura 3. Esquema ilustrando a interação GABA/estrogênios em nível do SNC



Fonte: McCarthy, 2008.

A complexa interação entre flutuação dos níveis dos hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual parece refletir sintomas em mulheres relacionados ao SNC, como migrânea/cefaleia decorrente da queda súbita de estrogênios durante o ciclo menstrual, que tende a desaparecer após a menopausa, quando os níveis de estrogênios, assim como as flutuações hormonais, diminuem

(PINKERTON *et al.*, 2010; STOVNER *et al.*, 2011; MARQUARDT *et al.*, 2019).

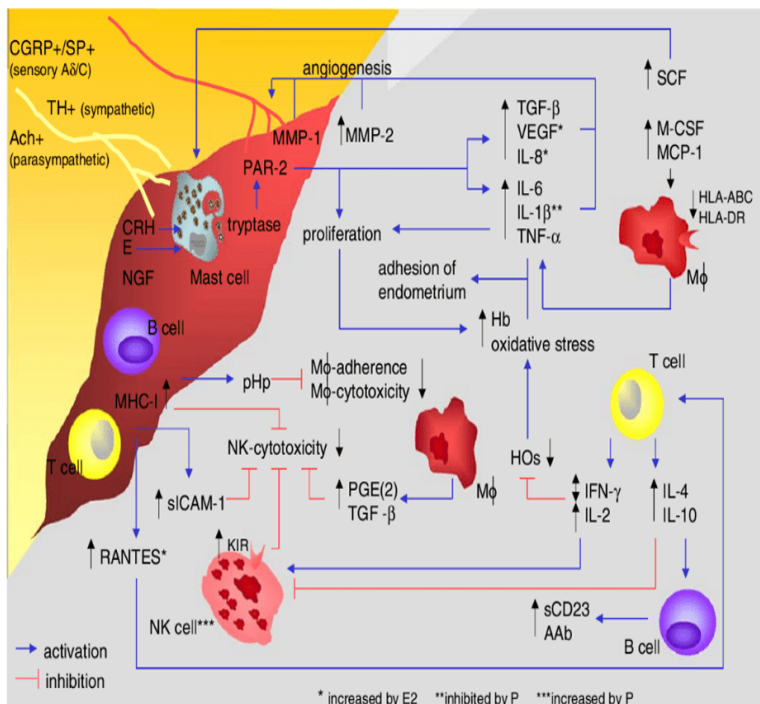
Embora acometam partes diferentes do corpo da mulher, a endometriose e a migrânea/cefaleia, são influenciadas pelos hormônios sexuais femininos. Fatores fisiológicos como elevados níveis de estrogênios e/ou aumento da sensibilidade estrogênica tem sido utilizado para explicar a maior prevalência de migrânea/cefaleia em mulheres durante a menacme, assim como ocorre com a endometriose. Ainda, considerando que a menstruação seria pré-requisito para o desenvolvimento da endometriose e que as flutuações hormonais relacionadas ao ciclo menstrual são o gatilho para disparar os ataques de migrânea/cefaleia nas mulheres, parece aceitável que a menarca precoce seria fator comum entre ambas as desordens (STOVNER *et al.*, 2011; BULUN *et al.*, 2019; KONINCKX *et al.*, 2021).

A dor pélvica pode apresentar diversas causas e pode ser difícil diferenciá-la da dor causada pela endometriose. Não existe ainda uma relação estabelecida entre a lesão (número, tamanho e infiltração) e a dor. Se a endometriose é a causa, o tratamento pode ser realizado com analgésicos, terapia hormonal e/ou cirurgia. Apesar disso, frequentemente a dor retorna, e parece não necessariamente relacionada ao retorno de lesões endometrióticas (STRATTON & BERKLEY, 2010; BOURDEL *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2021).

Por outro lado, a recorrência de lesões endometrióticas parece não estar associada ao retorno da dor; à produção de estrogênios ou outros fatores pró-inflamatórios, imunológicos, angiogênicos ou

neurogênicos que, provavelmente causam a dor pélvica crônica (STRATTON & BERKLEY, 2010; KONINCKX *et al.*, 2021). Isso tem sido observado em mulheres que necessitam ser reoperadas pelo retorno dos sintomas dolorosos. Nem todas essas mulheres, durante a segunda intervenção cirúrgica (laparoscópica), apresentam novas lesões endometrióticas, refletindo uma independência do SNC na modulação da dor e sugerindo que a dor pode ser devida a outro fator que não a endometriose (STRATTON & BERKLEY, 2010; BULUN *et al.*, 2019; KONINCKX *et al.*, 2021).

Figura 3. Desequilíbrio neuroendócrino-imunológico na Endometriose



AAb = auto anticorpos, Ach = acetilcolina, CGRP = peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, CRH = hormônio liberador de corticotropina, E = estrogênios, E2 = estradiol, Hb = hemoglobina, HO = heme oxigenase, IL = interleucina, HLA = antígeno leucocitário humano, IFN- γ = interferon- γ , KIR = receptor inibidor de células natural killer, M-CSF = fator de estimulação de colônias de macrófagos, MCP-1 = proteína quimiotática de monócitos, MHC-I = complexo principal de

histocompatibilidade classe-I, MMP = metaloproteinase da matriz, NGF = fator de crescimento neural, NK = células natural killer, P = progesterona, PAR-2 = receptor ativado por protease tipo-2, PGE(2) = prostaglandina E(2), pHP hepatoglobulina peritoneal, RANTES = Regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais, sCD23 = CD23 solúvel, SCF = fator de célula tronco, sICAM-1 = molécula de adesão intercelular-1 solúvel, SP = substância P, TGF- β = fator de transformação de crescimento beta, TH = tirosina hidroxilase, TNF- α = fator de necrose tumoral alfa, VEGF = fator de crescimento endotelial vascular. Fonte: Tariverdian et al., 2007.

A figura 3, ilustra a complexa resposta neuroendócrino-imunológica que ocorre no tecido endometrial ectópico. Destaque-se a interação das terminações nervosas com os fatores inflamatórios (TARIVERDIAN *et al.*, 2007; KONINCKX *et al.*, 2021). Essa resposta parece coerente para explicar a manutenção dos sintomas dolorosos apesar do tratamento cirúrgico das lesões endometrióticas.

Algumas situações clínicas de pacientes com dor deixam claro que o cérebro pode gerar dor na ausência de impulsos periféricos dos nociceptores ou da medula espinhal, por exemplo, a dor de membro fantasma. A nocicepção é a detecção de lesão tecidual por transdutores especializados, os nociceptores, que podem ser alterados por mudanças neurais ou inflamatórias. Os mediadores inflamatórios agem em sinergismo, aumentando a sensibilidade dos nociceptores, com consequente redução de seu limiar de excitabilidade (GUYNTON & HALL, 2021; KONINCKX *et al.*, 2021).

Na endometriose, como descrito acima, tanto a persistência do estímulo hormonal para manutenção do ciclo vicioso que resulta em inflamação crônica como a estimulação/desenvolvimento de inervação própria nos implantes de endométrio ectópico poderia agir como mediadores algogênicos locais e explicar a manutenção e/ou recorrência do quadro doloroso apesar da intervenção terapêutica.

Por outro lado, considerando a expressão de receptores estrogênicos no SNC e a provável modulação exercida por estes hormônios na neurotransmissão nociceptiva, mesmo após a remoção da lesão endometriótica, as vias nervosas poderiam se manter sensibilizadas e perpetuar a manifestação dolorosa.

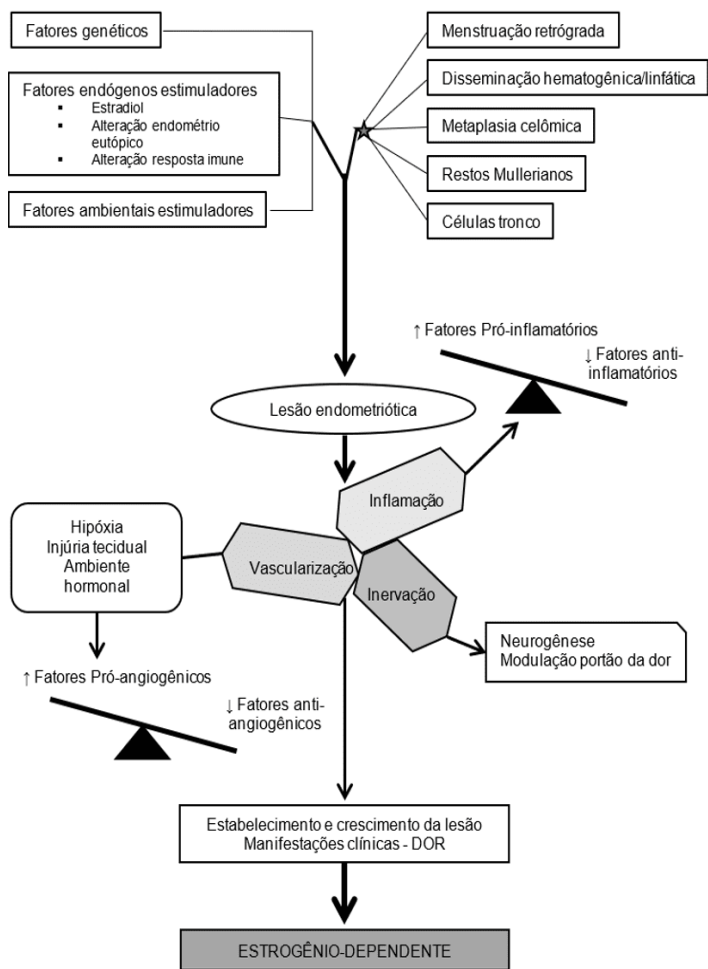
A inflamação parece ter ainda outro papel sobre os nervos periféricos. Nociceptores silentes, uma classe de aferentes primários não mielinizados que normalmente não são sensíveis a estímulos térmicos e mecânicos intensos, em presença de sensibilização inflamatória ou química, tornam-se responsivos, despolarizando-se vigorosamente, mesmo na ausência de estímulo (GUYNTON & HALL, 2021; KONINCKX *et al.*, 2021). Talvez, este seja o mecanismo pelo qual a denominada inflamação neurogênica resultaria na variedade de sintomas dolorosos e na persistência destes, mesmo após a excisão das lesões na endometriose.

Assim, há de se considerar que provavelmente, além da diversidade de fatores etiológicos envolvidos na fisiopatogênese da endometriose, o envolvimento do SNC via modulação hormonal estrogênica direta ou indireta da nocicepção contribuiria para a

dificuldade no estabelecimento da adequada intervenção terapêutica para a doença e as manifestações associadas como a dor pélvica crônica (DJOKOVIC & CALHAZ-JORGE, 2014; BULUN *et al.*, 2019; KONINCKX *et al.*, 2021).

Apesar dos inúmeros estudos sobre a patogênese da endometriose, permanece não estabelecida a etiologia das lesões, sendo provável que uma combinação de diversos mecanismos e a interação entre eles contribua para o início e desenvolvimento da doença (Figura 4) (DJOKOVIC & CALHAZ-JORGE, 2014).

Figura 4. Esquema demonstrando a dependência estrogênica na correlação entre Endometriose e Dor Pélvica Crônica



Fonte: Adaptado de Djokovic & Calhaz-Jorge, 2014.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências da modulação de vias neuronais no SNC pelos estrogênios. Agindo em seus receptores α e β em diferentes regiões cerebrais, os estrogênios interferem na modulação sináptica e neurotransmissão colinérgica, noradrenérgica, serotoninérgica, glutamatérgica, gabaérgica entre outros, desempenhando diferentes funções, inclusive na modulação das vias nociceptivas. Estudos tem demonstrado que a diversidade de sintomas crônicos dolorosos relatados pelas mulheres pode ser atribuída às flutuações dos hormônios ovarianos durante o ciclo menstrual.

No entanto, de uma forma ou de outra se observa o estabelecimento de um quadro inflamatório crônico que é influenciado pelas variações dos hormônios sexuais femininos e que resulta em constante manifestação dolorosa nas mulheres acometidas pela doença, inclusive em dor pélvica crônica.

O conceito de que a queda abrupta ou a redução dos níveis de estrogênio aumentaria a severidade da dor sugere que além dos efeitos na sensibilização das terminações nervosas, quer pela modulação direta quer pela manutenção da resposta inflamatória crônica na endometriose, as variações nos níveis deste hormônio desencadeiam ou disparam sintomas dolorosos diversos.

Em se tratando dos implantes endometrióticos, a dor parece ocorrer independente das lesões e pode realmente ser decorrente de modulação exercida pelos estrogênios nas terminações nervosas envolvidas na modulação e processamento das informações

nociceptivas. Tanto, que a ablação da inervação uterina e a neurectomia pré-sacral, dois procedimentos cirúrgicos que avançaram com a intervenção pélvica laparoscópica, interrompem a maioria das fibras nervosas sensoriais na região pélvica e nem sempre promovem benefícios nas mulheres que sofrem com dor pélvica crônica.

As evidências de participação estrogênica na modulação periférica e central das vias nociceptivas devem ser consideradas durante a abordagem terapêutica. Uma provável interação “cérebro-corpo-cérebro” parece justificar, pelo menos em parte, a perpetuação dos sintomas dolorosos relacionados à endometriose. As terapias alternativas, em especial a acupuntura, que demonstra resultados bastante satisfatórios no tratamento da dor pélvica crônica ilustra bem tal possibilidade.

Embora não se possa estabelecer como, as evidências sugerem que existe correlação estreita e importante entre a endometriose e a dor pélvica crônica quer do ponto de vista clínico ou terapêutico. Os estrogênios, envolvidos no estabelecimento e desenvolvimento de ambas as condições, parece ser o eixo desta correlação.

INFORMAÇÕES SOBRE OS AUTORES

¹ Mestre e Doutora em Fisiologia pela UFMG, Médica Ginecologista e Obstetra. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4694-7008>. Currículo lattes: <http://lattes.cnpq.br/5256973785497421>.

REFERÊNCIAS

AGARWAL N, SUBRAMANIAN A. Endometriosis – Morphology, Clinical Presentations and Molecular Pathology. **Journal of Laboratory Physicians**. 2010; 2(1): 1-9.

BOURDEL N, ALVES J, PICKERING G, RAMILO I, ROMAN H, CANIS M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? **Human Reproduction Update**. 2014, 0 (0): 1–17. doi:10.1093/humupd/dmu046

BRYAN KJ, MUDD JC, RICHARDSON SL, CHANG J, LEE H, ZHU X, SMITH MA, CASADESUS G. Downregulation of Serum Gonadotropins is as Effective as Estrogen Replacement at Improving Menopause-Associated Cognitive Deficits. **J Neurochem**. 2010; 112(4): 870–881.

BULUN SE, YILMAZ BD, SISON C, MIYAZAKI K, BERNARDI L, LIU S, KOHLMEIER A, YIN P, MILAD M, WEI J. Endometriosis. **Endocr Rev**. 2019 Aug 1;40(4):1048-1079. doi: 10.1210/er.2018-00242.

CHANTALAT E, VALERA MC, VAYSSE C, NOIRIT E, RUSIDZE M, WEYL A, VERGRIETE K, BUSCAIL E, LLUEL P, FONTAINE C, ARNAL JF, LENFANT F. Estrogen Receptors and Endometriosis. **Int J Mol Sci**. 2020 Apr 17;21(8):2815. doi: 10.3390/ijms21082815.

DJOKOVIC D, CALHAZ-JORGE C. Angiogenesis as a Therapeutic Target in Endometriosis. **Acta Med Port**. 2014; 27(4):489-497.

GUYTON AC, HALL JE. **Tratado de Fisiologia Médica**. 2021. 14 ed. Editora Elsevier, Rio de Janeiro.

HASSAN S, MUERE A, EINSTEIN G. Ovarian hormones and chronic pain: A comprehensive review. **Pain**. 2014. S0304-3959(14)00386-8. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.027.

HENDERSON VW. Cognitive Changes After Menopause: Influence of Estrogen. **Clin Obstet Gynecol**. 2008; 51(3): 618–626.

MCCARTHY MM. Estradiol and the Developing Brain. **Physiological Reviews**. 2008 Vol. 88(1): 91-134.

KONINCKX PR, FERNANDES R, USSIA A, SCHINDLER L, WATTIEZ A, AL-SUWAIDI S, AMRO B, AL-MAAMARI B, HAKIM Z, TAHLAK M. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. **Front Endocrinol** (Lausanne). 2021 Nov 25;12:745548. doi: 10.3389/fendo.2021.745548.

MARQUARDT RM, KIM TH, SHIN JH, JEONG JW. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? **Int J Mol Sci**. 2019 Aug 5;20(15):3822. doi: 10.3390/ijms20153822.

PINKERTON JV, GUICO-PABIA CJ, TAYLOR HS. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. **Am J Obstet Gynecol**. 2010; 202(3): 221–231.

ROCCA WA, GROSSARDT BR, SHUSTER LT. Oophorectomy, Menopause, Estrogen, and Cognitive Aging: The Timing Hypothesis. **Neurodegenerative Dis**. 2010; 7:163–166.

STOVNER LJ, ÆGIDIUS K, Linde M. Endometriosis and Headache. **Curr Pain Headache Rep**. 2011; 15:415–419.

STRATTON P, BERKLEY KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. **Human Reproduction Update**. 2011; 17(3): 327–346.

TARIVERDIAN N, THEOHARIDES TC, SIEDENTOPF F, GUTIÉRREZ G, JESCHKE U, RABINOVICH GA, BLOIS SM, ARCK PC. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. **Semin Immunopathol.** 2007; 29:193–210.

WANG Y, NICHOLAS K, SHIH IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. **Annu Rev Pathol.** 2020 Jan 24;15:71-95. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.