



# **O efeito da exposição de ftalatos na endometriose**

**Bárbara Nicole Meira Ribeiro**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**maio de 2023**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Bárbara Nicole Meira Ribeiro que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39360 de Medicina da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 02/05/2023

A handwritten signature in black ink that reads "Bárbara Nicole Meira Ribeiro". The signature is written in a cursive style with clear, legible letters.



# **Dedicatória**

Para os meus pais,  
Por tudo.



## Agradecimentos

À minha orientadora, Prof. Doutora Elisa Cairrão, pela simpatia, disponibilidade, aprendizagem constante, ajuda e contribuição na elaboração deste trabalho.

Aos meus pais por todo o apoio incondicional, por sempre acreditarem em mim e ensinarem-me o verdadeiro significado de esforço, dedicação e perseverança. Sem vocês nada disto seria possível.

À minha família, pelo apoio e confiança.

Ao José Pedro por toda a motivação, por ser a minha pessoa e por me fazer acreditar em mim, sendo o meu maior pilar.

A todos os amigos que a Covilhã me deu, por percorrerem esta etapa ao meu lado, pela amizade, memórias e histórias para a vida. Aos que se tornaram família, foram 6 anos muito especiais.

Às minhas amigas por serem o meu porto seguro, pela força, por me ajudarem desconectar e desfrutar dos belos momentos que passamos, tornando esta jornada ainda mais especial.

E, por fim, à Covilhã que me recebeu de braços abertos, um bem-haja.



## Resumo

**Introdução:** A endometriose é uma doença ginecológica crónica que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e está relacionada principalmente com a dor pélvica e a infertilidade. Sua origem é complexa e envolve fatores imunológicos, hormonais, genéticos e ambientais. O estrogénio tem um papel central na endometriose, e há evidências crescentes de que os disruptores endócrinos (EDC), como os ftalatos, possam contribuir para seu desenvolvimento. Os ftalatos são EDCs amplamente utilizados em produtos de consumo e industriais e têm potencial para contaminar o ambiente. Eles podem entrar no corpo por ingestão, absorção cutânea e inalação, onde são metabolizados e excretados na urina. Devido às suas propriedades estrogénicas, os ftalatos podem alterar os níveis hormonais e afetar tecidos dependentes de estrogénio, como na endometriose.

**Objetivos:** Esta revisão bibliográfica visa determinar se há uma relação causal entre a exposição a ftalatos e o desenvolvimento da endometriose, bem como seus possíveis efeitos na fertilidade, analisando dados epidemiológicos em humanos.

**Métodos:** Para a realização desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica em diferentes bases de dados *PubMed*, *Elsevier*, *Web of Science*, com a seguinte combinação de termos *phthalic acid OR phthalate OR phthalates OR phthalate metabolites AND endometriosis OR endometrioses OR endometrioma*.

**Conclusão:** A exposição a disruptores endócrinos, como os ftalatos, pode afetar significativamente a saúde reprodutiva feminina e está associada a um custo anual significativo para a União Europeia. Embora existam limitações nos estudos atuais, existe claramente uma associação entre a exposição a ftalatos e a endometriose. Os mecanismos potenciais para este efeito incluem a interferência dos ftalatos em processos celulares, como o estresse oxidativo, enzimas inflamatórias e recetores hormonais. Investigações futuras são importante para travar a progressão e desenvolvimento desta patologia, assim os estudos futuros devem focar na melhoria das metodologias, no aumento dos tamanhos de amostra e na investigação dos mecanismos subjacentes. In suma, estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento da endometriose são prioritárias. Neste sentido, políticas públicas e recomendações para reduzir a exposição a ftalatos e outros disruptores endócrinos devem ser implementada o mais cedo possível.

## **Palavras-chave**

Disruptores endócrinos;Ftalatos;Endometriose;Fertilidade feminina;Epidemiologia

## Abstract

**Introduction:** Endometriosis is a chronic gynecological disease that affects approximately 10% of women of reproductive age and is primarily associated with pelvic pain and infertility. Its origin is complex and involves immunological, hormonal, genetic, and environmental factors. Estrogen plays a central role in endometriosis, and there is growing evidence that endocrine disruptors (EDCs), such as phthalates, may contribute to its development. Phthalates are EDCs widely used in consumer and industrial products and have the potential to contaminate the environment. They can enter the body through ingestion, skin absorption, and inhalation, where they are metabolized and excreted in the urine. Due to their estrogenic properties, phthalates can alter hormonal levels and affect estrogen-dependent tissues, such as in endometriosis.

**Objectives:** This literature review aims to determine whether there is a causal relationship between phthalate exposure and the development of endometriosis, as well as their possible effects on fertility, by analyzing epidemiological data in humans.

**Methods:** To conduct this review, a literature search was carried out in different databases, such as *PubMed*, *Elsevier*, *Web of Science*, using the following combination of terms: *phthalic acid OR phthalate OR phthalates OR phthalate metabolites AND endometriosis OR endometrioses OR endometrioma*.

**Conclusion:** Exposure to endocrine disruptors, such as phthalates, can significantly affect women's reproductive health and is associated with a significant annual cost to the European Union. Although there are limitations in current studies, there is clearly an association between phthalate exposure and endometriosis. Potential mechanisms for this effect include the interference of phthalates in cellular processes, such as oxidative stress, inflammatory enzymes, and hormonal receptors. Future research is important to curb the progression and development of this pathology, so future studies should focus on improving methodologies, increasing sample sizes, and investigating the underlying mechanisms. In summary, prevention, diagnosis, and treatment strategies for endometriosis are a priority. In this regard, public policies and recommendations to reduce exposure to phthalates and other endocrine disruptors should be implemented as soon as possible.

## **Keywords**

Endocrine Disruptors; Phthalates; Endometriosis; Female Fertility; Epidemiology

# Índice

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	ix
Abstract.....	xi
Índice .....	xiii
Lista de Figuras .....	xv
Lista de Tabelas .....	xvii
Lista de Acrónimos .....	xix
1. Introdução .....	1
2. Métodos .....	3
3. Endometriose: uma visão geral .....	5
3.1 Fisiopatologia .....	6
4. Ftalatos .....	9
4.1 Propriedades químicas e físicas.....	9
4.2 Exposição .....	11
4.3 Biomonitorização.....	12
5. O efeito dos Ftalatos na Endometriose.....	13
5.1 Mecanismo de ação.....	13
5.2 Estudos Epidemiológicos.....	16
6. Conclusão.....	25
7. Referências Bibliográficas .....	27



## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> O efeito dos ftalatos nas células endometriais.. .....	15
-------------------------------------------------------------------------	----



## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Ftalatos e os respectivos metabólitos. ....	10
<b>Tabela 2.</b> Estudos epidemiológicos e respectivas conclusões gerais. ....	20



## Lista de Acrónimos

AKR	Aldo-ceto Redutase
BBzP	Ftalato de Butilbenzil
CAT	Catalase
COX <sub>2</sub>	Ciclooxigenase-2
DBP	Ftalato de di-n-butilo
DCHP	Ftalato de di-ciclohexilo
DEHP	Ftalato de 2-etilhexilo
DEP	Ftalato de dietil
DiBP	Ftalato de di-iso-butilo
DiDP	Ftalato de di-isodecilo
DiNP	Ftalato de di-isononil
DMP	Ftalato de Dimetil
DnBP	Di-n-butil ftalato
DnOP	Di-n-octil ftalato
EDC	Disruptores Endócrinos
ER- $\alpha$	Recetor de Estrogénio $\alpha$
Erk	Quinase Regulada por Sinal Extracelular
GPx	Glutaciona peroxidase
HMW	Alto peso molecular
HO	Heme Oxigenase
ICAM-1	Molécula de Adesão Celular Intercelular-1
IL-1 $\beta$	interleucina-1 $\beta$
IL-8	interleucina-8
LMW	Baixo peso molecular
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitogénio
MBP	Ftalato de Monobutilo
MBzP	Ftalato de Monobenzilo
MCHP	Ftalato de Monociclohexil
MCiNP	Ftalato de Mono (carboxi-isononilo)
MCiOP	Ftalato de carboxipropilo
MCMHP	Ftalato de Mono-2-carboximetil-hexil
MCPP	Ftalato de de Mono-3-carboxipropilo
MECPP	Ftalato de Mono-2-etil-5-carboxipentil
MEHHP	Ftalato de Mono-2-etil-5-hidroxihexil

MEHP	Ftalato de Mono-2-etilhexil
MEOHP	Ftalato de Mono-2-etil-5-oxoetil
MEP	Ftalato de Monoetil
MHiDP	Ftalato de Mono (hidroxil-isodecilo)
MiBP	Ftalato de Monoisobutilo
MiDP	Ftalato de Mono-isodecilo
MMP	Ftalato de Monometil
MMPs	Metaloproteinases
MnBP	Ftalato de Mono-n-butilo
MNP	Ftalato de Monoisononil
MOiDP	Ftalato de Mono (oxo-isodecilo)
MOiNP	Ftalato de Mono (oxo-isononil)
MOP	Ftalato de Monooctilo
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear <i>kappa</i> B
Pak 4	Quinase-4 ativada por p21
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2- $\alpha$	Prostaglandina F2- $\alpha$
PPAR	Recetor Ativado por Proliferador de Peroxissomas
PVC	Cloreto de polivinilo
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio
RXR	Recetor X de Retinóide
SOD	Superóxido dismutase
TGF- $\beta$	Fator de Crescimento Transformador- $\beta$
UE	União Europeia

# 1. Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica crónica que afeta mulheres em idade reprodutiva. É caracterizada pelo crescimento anormal de tecido endometrial em locais extrauterinos, particularmente em locais como ovários, trompas de Falópio e cavidade pélvica (1,2). O espectro de apresentação é variável desde pequenas lesões superficiais a lesões quísticas, podendo originar dor pélvica crónica, dismenorreia, dispareunia, infertilidade, entre outros sintomas (3). É uma doença que afeta aproximadamente de 10% das mulheres em idade reprodutiva, correspondendo a cerca de 190 milhões de mulheres globalmente (4) e é encontrada em 35-50% das mulheres inférteis (5). Trata-se de um problema complexo que pode acarretar um grande impacto na saúde física e mental da mulher, afetando a sua vida familiar, social e económica e, conseqüentemente, a sociedade como um todo (6).

Embora a patogénese da endometriose seja ainda pouco compreendida, existem várias teorias que tentam explicar a sua origem, sendo a teoria da menstruação retrógrada a mais amplamente aceite (2,7). Atualmente sabe-se que a etiologia desta doença depende do efeito combinado de fatores imunológicos, hormonais, genéticos e ambientais (8).

Na endometriose, o estrogénio desempenha um papel central, regulando os principais processos patológicos. Por isso, há cada vez mais evidências que sugerem que a exposição a Disruptores Endócrinos (EDC) pode contribuir para o desenvolvimento desta condição (9).

A Sociedade de Endocrinologia define EDC como substâncias presentes no ambiente, alimentos e produtos de consumo que interferem na biossíntese, metabolismo ou ação hormonal, resultando num desvio da normal homeostase hormonal (10). Os ftalatos são uma classe de EDC amplamente utilizados como plastificantes e aditivos em produtos de consumo e industriais (11). Como não estão covalentemente ligados a estes produtos, os ftalatos são suscetíveis de entrar na atmosfera, nos alimentos, entre outros, tornando o seu potencial de contaminação ambiental significativo. A ingestão, absorção cutânea e inalação de ar são vias comuns de exposição (12). Depois de entrarem no corpo, os ftalatos são metabolizados em monoésteres, posteriormente excretados na urina (13).

Devido às suas propriedades estrogénicas, os ftalatos têm a capacidade de competir pelos recetores endógenos, o que pode levar à alteração dos níveis hormonais e afetar os tecidos dependentes de estrogénio, como na endometriose (14). Por isso, vários

estudos têm associado os ftalatos e seus metabólitos a distúrbios endócrinos e disfunções reprodutivas, incluindo a endometriose (13).

Assim, esta revisão bibliográfica tem como principal objetivo determinar se existe uma relação causal entre a exposição a ftalatos e o desenvolvimento da endometriose e possíveis efeitos na fertilidade através da análise de dados epidemiológicos em humanos.

## 2. Métodos

Para a realização desta dissertação, procedeu-se a uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos na plataforma PubMed, Elsevier, Web of Science entre dezembro de 2022 e março de 2023. Para o efeito utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “*phthalic acid*” OR “*phthalate*” OR “*phthalates*” OR “*phthalate metabolites*” AND “*endometriosis*” OR “*endometrioses*” OR “*endometrioma*”. Foram também utilizados os operadores booleanos “AND” e “OR”, para fazer as várias combinações de termos.

Tendo-se dado preferência às publicações nos últimos 10 anos, contudo sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para o trabalho também foi considerado para esta revisão.

A pesquisa foi complementada através da consulta de referências bibliográficas dos artigos encontrados, livros da área abrangida pela tese e documentos de entidades científicas.



### 3. Endometriose: uma visão geral

A endometriose é uma doença ginecológica, benigna, inflamatória, crônica e hormonodependente definida pelo crescimento de tecido tipo endometrial em locais extrauterinos, mais comumente na cavidade pélvica, nomeadamente nos ovários, trompas de Falópio, ligamentos uterinos e no saco de Douglas, muito raramente, pode estender-se ao colón, pulmões, até mesmo ao cérebro (1,2). O tecido ectópico tem características morfológicas e funcionais semelhantes ao endométrio – glândulas e estroma endometrial – que passa por mudanças cíclicas, levando aos sintomas cíclicos e à inflamação crónica associada ao estrogénio (15).

Esta doença ocorre em aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, correspondendo a cerca de 190 milhões de mulheres globalmente (3,4) e é encontrada em 35-50% das mulheres inférteis (5). Apesar de ser uma doença comum, a endometriose é uma patologia subdiagnosticada e subtratada, com um intervalo excessivo de 8 a 12 anos entre o início dos sintomas e um diagnóstico definitivo. Isto deve-se à natureza não específica dos sintomas e à ausência de testes diagnósticos não-invasivos que possam confirmar o diagnóstico (16).

A endometriose apresenta uma grande variabilidade relativamente à sua apresentação, manifestações clínicas, evolução, resposta ao tratamento e taxa de recorrência. O espectro de apresentação varia desde lesões superficiais, a quistos ováricos (endometrioma), até nódulos, frequentemente acompanhados de fibrose e aderências (endometriose profunda) (3). Os sintomas clássicos incluem dor pélvica crónica, dismenorria progressiva, dispareunia profunda e infertilidade. No entanto, a doença pode apresentar-se de forma atípica e, em alguns casos, pode ser assintomática. Além disso, a gravidade dos sintomas pode não estar relacionada com a extensão da doença (17).

Embora uma anamnese adequada e um exame pélvico positivo possam indicar a presença de endometriose, a diversidade da apresentação clínica da doença pode tornar o diagnóstico definitivo desafiante. Atualmente, o *gold-standart* é a visualização direta das lesões ectópicas por laparoscopia confirmada pelo estudo histológico da biópsia das lesões. Alguns métodos de imagem podem ser utilizados como exames de primeira linha como a ecografia transvaginal e a ressonância magnética. Investigações têm sido feitas para encontrar outros métodos não-invasivos, como biomarcadores, para o diagnóstico mais precoce (3,18). O estadiamento pode ser feito através da classificação da *American*

*Society for Reproductive Medicine* que varia entre estadio I, doença mínima, a estadio IV, doença severa (19).

### **3.1 Fisiopatologia**

Embora a patogênese da endometriose seja ainda pouco compreendida, existem várias teorias que tentam explicar a sua origem. A mais consensual foi proposta por Sampson em 1927, a teoria da menstruação retrógrada defende que fragmentos do endométrio migram através das trompas de Falópio em direção à cavidade pélvica, onde aderem e proliferaram (7). Outras teorias foram surgindo tais como: a da metaplasia celômica, na qual o epitélio do peritoneu sofre metaplasia e diferencia-se em células semelhantes ao às células endometriais; a disseminação linfática e vascular de células endometriais; a teoria da implantação de células estaminais que menciona que células estaminais endometriais e/ou hematopoiéticas podem diferenciar-se em tecido endometrial em diferentes locais anatômicos; a teoria embriogênica a qual refere que a persistência de células embrionárias residuais dos ductos de Wolff ou Müller podem originar tecido endometrial em resposta ao estrogênio (2,16). No entanto, nenhuma destas teorias demonstrou definitivamente uma associação causal absoluta com a endometriose, logo outros fatores precisam de estar envolvidos na sua etiologia (20). Neste sentido a combinação de fatores hormonais, genéticos, imunológicos e ambientais permitiriam a sobrevivência e o crescimento do tecido endometrial fora do útero (8).

Como é uma doença hormonodependente, o tecido endometrial patológico é caracterizado pela desregulação do estrogênio e da progesterona. Estas hormonas regulam principais processos patológicos na endometriose, incluindo imunológicos, inflamatórios, angiogénicos, antiapoptóticos e celulares (9). O estrogênio é produzido tanto sistemicamente quanto localmente pelas próprias lesões endometrióticas através do aumento da expressão de aromatase e diminuição da expressão de 17 $\beta$  hidroxisteroide desidrogenase 2 (21). As lesões também apresentam aumento na expressão do recetor de estrogênio  $\beta$ , que inibe a apoptose e promove proliferação, adesão e transição epitelial-mesenquimal. A resistência à progesterona, causada pela supressão do recetor de progesterona e mudanças epigenéticas em genes relacionados, desregula ainda o crescimento e função do revestimento endometrial eutópico, tendo repercussões na fertilidade (3,20).

Há várias evidências que apontam para a existência de uma suscetibilidade genética para o desenvolvimento da doença, verificando-se um maior número de casos nos familiares

de indivíduos afetados. Além disso, alguns fatores genéticos foram identificados em estudos de associação genômica (22).

Disfunção do sistema imunitário leva uma resposta inflamatória e imune exacerbada, com produção de citocinas, quimiocinas e prostaglandinas. Contudo, não se sabe ao certo se essa disfunção é responsável por iniciar a endometriose ou se é uma característica da própria doença (3).

Vários estudos têm explorado potenciais fatores de risco epidemiológicos associados à endometriose, entre os quais: nuliparidade, ciclos menstruais intensos, menarca precoce, índice de massa corporal baixo, uso de contraceptivos orais. Infertilidade, menor adiposidade geral e tecidos adiposos concentrados abaixo da cintura também foram relatados como fatores de alto risco. Além disso, resultados inconsistentes têm sido relatados sobre a associação da endometriose com consumo de álcool e cafeína, tabagismo e atividade física (8,23).

Devido à complexidade da endometriose, nenhum fator descrito por si só pode explicar completamente sua patogênese. É provável que haja uma interação entre estes fatores que contribui para o desenvolvimento da doença. Além disso, é possível que a influência de cada fator varie entre as mulheres e entre cada estadió da doença (8).

Também é importante destacar as implicações para a saúde a longo prazo das mulheres, incluindo a diminuição da fecundidade, aumento do risco de doenças durante a gravidez para mulheres que conseguem engravidar (24), seguido por um aumento do risco de doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas, bem como possíveis neoplasias (4).

Estas evidências apoiam a visão de que a endometriose é mais do que uma doença que afeta apenas a nível ginecológico e reprodutivo. E realçam a importância de um acompanhamento multidisciplinar envolvendo ginecologistas, cirurgiões, psicólogos, radiologistas, fisioterapeutas e outros profissionais da saúde para abordar todas as necessidades das pacientes com endometriose.

A endometriose tem uma elevada carga nos sistemas de saúde a nível global, com custos diretos a variar desde 1.332€ a 18.478€ por paciente por ano e indiretos relacionados com a perda de trabalho, incapacidade e produtividade reduzida a variar de 4.174€ a 12.854€ por paciente por ano (25).

Por todas as razões apresentadas acima, a endometriose é um problema complexo que pode acarretar um grande impacto na saúde física e mental da mulher, afetando a sua vida familiar, social e económica e, conseqüentemente, a sociedade como um todo (6).

## 4. Ftalatos

O plástico está presente em todos os aspetos da sociedade. Com o avanço da industrialização global, milhões de toneladas de plásticos são produzidas anualmente em todo o mundo, aumentando a exposição dos seres humanos a esses materiais. Essa exposição constante aos plásticos tem gerado preocupações com a saúde humana, especialmente no que diz respeito aos ftalatos.

Os ftalatos atuam como EDC, substâncias presentes no ambiente, alimentos e produtos de consumo que interferem na biossíntese, metabolismo ou ação hormonal, resultando num desvio da normal homeostase hormonal (10). Assim como as hormonas, os EDC exibem curvas dose-resposta complexas, atuando em concentrações muito baixas, isto é, podem apresentar curvas dose resposta de U ou U invertido ou sem padrão definido. O mecanismo pelo qual eles atuam no organismo é bastante complexo, pois, diferentemente das hormonas endógenas, não agem em recetores específicos para si mesmos, resultando em alterações na afinidade e especificidade dos recetores (26).

Evidências sugerem que os EDC podem influenciar processos biológicos ou patológicos relacionados com várias doenças, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, cancros de diversos órgãos, como próstata, mama, ovário, útero e funções neuroendócrinas, bem como várias doenças ginecológicas (27).

Desde a década de 1930, os ftalatos têm sido amplamente utilizados na indústria para conferir flexibilidade, maleabilidade e elasticidade a polímeros rígidos, como o cloreto de polivinilo (PVC). Atualmente, estão presentes numa vasta gama de produtos de consumo incluindo cosméticos, embalagens de alimentos, dispositivos médicos, tintas, brinquedos, peças automóveis, materiais de construção, produtos de higiene, detergentes de limpeza, entre outros (11,28,29).

### 4.1 Propriedades químicas e físicas

Os ftalatos são diésteres alquílicos do ácido ftálico, obtidos pela reação entre o anidrido ftálico e álcoois oxo, resultando na formação de ésteres. Podem ser classificados em dois grupos, de acordo com o seu peso molecular: ftalatos de baixo peso molecular (LMW) e de alto peso molecular (HMW) (13).

Os ftalatos LMW apresentam maior potencial de bioacumulação em comparação com os de HMW e são comumente utilizados em materiais de acabamento, como ladrilhos, vernizes, selantes, soldas e revestimentos, tais como ftalato de dimetil (DMP), ftalato de dietil (DEP), ftalato de di-iso-butilo (DiBP) e ftalato de di-n-butilo (DBP) (29).

Os de HMW são principalmente utilizados na construção civil, brinquedos, garrafas e embalagens de alimentos. Exemplos incluem o ftalato de 2-etilhexilo (DEHP) - o ftalato mais comum utilizado como plastificante - ftalato de butilbenzil (BBzP), ftalato de di-isononil (DiNP), ftalato de di-isodecilo (DiDP) e ftalato de di-n-octilo (DnOP). O DMP, DEP, DBP e BBzP são frequentemente empregues como solventes em cosméticos, perfumes, cremes, velas, champôs, adesivos e tintas. O DEHP é um componente do couro sintético, vestuário impermeável e de diversos dispositivos médicos de plástico, como sacos para armazenamento de sangue e instrumentos de hemodiálise (29).

**Tabela 1.** Ftalatos e os respetivos metabólitos.

	<b>FTALATOS</b>	<b>METABÓLITOS</b>
<b>BAIXO PESO MOLECULAR</b>	DBP	MnBP
	DMP	MMP
	DEP	MEP
	DiBP	MiBP
<b>ALTO PESO MOLECULAR</b>	DEHP	MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MCMHP
	BBzP	MBzP, MCPP
	DiNP	MNP, MOiNP, MCiOP
	DnOP	MCPP, MOP
	DiDP	MiDP, MHiDP, MOiDP, MCiNP

Uma propriedade importante para ambos os tipos de ftalatos é que estes não formam ligações estáveis e irreversíveis com os polímeros constituintes, o que torna o seu potencial de contaminação ambiental bastante significativo, ficando suscetíveis de se dispersarem no ar, alimentos ou diretamente nos fluidos humanos (12).

Os ftalatos são prontamente metabolizados nos seus respetivos monoésteres primários e, em seguida, convertidos em metabolitos oxidativos no corpo humano. Especificamente, a metabolização dos ftalatos compreende duas fases: na primeira fase, os ftalatos são hidrolisados em monoésteres pela ação de esterases e lipases no intestino

ou em outros tecidos. Já na segunda fase, a conjugação é catalisada pela enzima UDP-glicuronil transferase que forma conjugados glucuronídeos hidrofílicos, que são facilmente excretados na urina em 24h (29). Os monoésteres formados na primeira fase podem ser excretados na urina e nas fezes sem sofrer metabolismo adicional, como é o caso dos ftalatos LMW. Por outro lado, os ftalatos de HMW podem sofrer hidroxilação ou oxidação, formando metabolitos oxidativos (26). Os metabólitos primários são considerados os compostos biologicamente ativos dos respectivos diésteres (29).

## **4.2 Exposição**

Em virtude das propriedades químicas e físicas dos ftalatos, estes tendem a se libertar facilmente dos materiais com os quais estão integrados, levando à sua disseminação no ambiente. Isto resulta na contaminação do solo, alimentos e atmosfera, conseqüentemente na exposição humana através da ingestão, inalação, absorção cutânea (12).

Cosméticos, produtos de cuidado pessoal e embalagens de alimentos são as principais fontes de exposição humana a ftalatos de LMW, enquanto a dieta é uma fonte significativa de exposição a ftalatos de HMW, como o DEHP. O contacto direto com alimentos ricos em gordura e em altas temperaturas aumentam a migração dos plastificantes das embalagens de alimentos. Além disso, o ar interior e as poeiras contêm concentrações elevadas de ftalatos, principalmente DEHP e DEP. Outras fontes de exposição incluem produtos farmacêuticos, especialmente medicamentos de venda livre e em comprimidos com revestimento entérico (11).

Comparativamente aos ftalatos absorvidos através do trato digestivo, aqueles absorvidos pela via cutânea podem ser considerados mais tóxicos, uma vez que esta via de exposição evita a primeira fase do metabolismo e atinge diretamente a circulação sistêmica (26).

A ingestão de poeiras e o contacto de objetos com a boca são vias importantes de exposição para bebês e crianças pequenas, enquanto a dieta é a principal fonte para crianças maiores e adultos (11,12). Ademais, os bebês e crianças pequenas tem uma exposição diária maior (12).

### 4.3 Biomonitorização

A capacidade de medir com precisão a exposição aos ftalatos é um desafio reconhecido. A quantificação dos níveis de exposição de ftalatos é feita através dos seus metabólitos primários correspondentes, que são os componentes biologicamente ativos. É possível quantificar a presença dos ftalatos na urina, no sangue, sémen, fezes, mecônio, leite materno e saliva. Adicionalmente, os ftalatos conseguem atravessar a barreira placentária e podem ser medidos no líquido amniótico (11).

A quantificação dos monoésteres na urina é atualmente o biomarcador mais confiável. Amostras de urina são fáceis de coletar, não invasivas, refletem a exposição a ftalatos ao longo de semanas ou meses e os níveis dos metabólitos são geralmente mais elevados que nas outras amostras. No entanto, para DEHP e DiNP, a exposição é estimada somando metabólitos primários e secundários na urina (11,13).

Estudos sugerem que uma única amostra de urina é suficiente para medir a exposição a ftalatos por vários meses ou anos, mas o uso de várias amostras pontuais do mesmo indivíduo reduziria a imprecisão na classificação de exposição. A estabilidade temporal varia significativamente entre ftalatos de baixo e alto peso molecular, sendo maior nos de baixo peso molecular (13).

A medição dos níveis de ftalatos no soro humano fornece informações sobre os níveis circulantes, mas a colheita de sangue é invasiva, propensa a contaminação e geralmente limitada em quantidade. Por outro lado, a saliva oferece um método de colheita mais simples e não invasivo. Para evitar a contaminação, ácido fosfórico é usado nas amostras de soro e leite materno, enquanto tubos de vidro pré-selecionados são usados para a saliva. O leite materno pode ser valioso para avaliar a exposição a longo prazo e, como os níveis de ftalatos no soro e na saliva são semelhantes, a saliva é preferível devido ao seu método de colheita não invasivo (13).

A biomonitorização de ftalatos é uma ferramenta essencial para avaliar a exposição humana a esses compostos químicos amplamente utilizados. Dada a prevalência dos ftalatos no ambiente e a sua associação a possíveis riscos para a saúde, é crucial continuar a investigar e aperfeiçoar os métodos de detecção e quantificação desses compostos em diferentes matrizes biológicas, sendo atualmente a urina a matriz mais atualizada e mais precisa, apesar da sua limitação na detecção temporal.

## 5. O efeito dos Ftalatos na Endometriose

Dado que os ftalatos possuem uma estrutura química similar às hormonas sexuais, tornam o sistema reprodutivo particularmente vulnerável a interferências. Tem-se observado um aumento progressivo das taxas de infertilidade em países desenvolvidos, muitas vezes atribuído às mudanças sociais e económicas. No entanto, há evidências crescentes de que as alterações no estilo de vida têm aumentado a exposição aos EDC, como os ftalatos, contribuindo para o aparecimento de problemas de saúde reprodutiva (26).

Diversos estudos têm-se debruçado sobre a possível relação entre a exposição aos ftalatos e a endometriose, com o intuito de compreender o impacto destes disruptores endócrinos na saúde reprodutiva das mulheres.

### 5.1 Mecanismo de ação

A exposição aguda ao DEHP revelou aumentar a viabilidade celular, o stress oxidativo e a capacidade invasiva, alterando a resposta inflamatória e a sinalização do estrogénio nas células endometriais; estas disfunções são partilhadas tanto pelas células endometriais eutópicas como ectópicas na endometriose (30–32).

Num dos primeiros estudos realizados sobre os efeitos do ftalato nas células endometriais revelou que o DEHP e o MEHP aumentam a secreção de prostaglandina F<sub>2</sub>- $\alpha$  (PGF<sub>2</sub>- $\alpha$ ) e diminuem a secreção de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (33).

Kim et al. demonstrou um aumento da viabilidade e uma resistência a níveis tóxicos de peróxido de hidrogénio num estudo sobre a viabilidade celular, realizado em células *Ishikawa* tratadas com DEHP e em células estromais endometriais. Isto sustenta a teoria patológica de que, ao expor as células endometriais ao DEHP, a sua viabilidade pode ser aumentada, contribuindo assim para o desenvolvimento da endometriose fora do útero (30).

O stress oxidativo é um dos mecanismos patológicos associado à endometriose (15). Cho et al. observaram um aumento do marcador fluorescente sensível ao peróxido nas células estromais endometriais expostas ao DEHP, o que indica a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS). Verificaram também uma diminuição na expressão de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), heme

oxigenase (HO) e catalase (CAT), que atuam na prevenção dos danos causados pelos ROS (31). Este estudo também esclareceu o mecanismo molecular que leva ao stress oxidativo identificando aumentos nas vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK) e do fator nuclear *kappa* B (NF- $\kappa$ B) após a exposição ao DEHP. Adicionalmente, uma vez que o tratamento com DEHP aumentou a expressão do mRNA do recetor de estrogénio- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) nas células, o estudo sugere que a alteração no ER- $\alpha$ , provocada pelo DEHP, possa ser o mediador inicial da sinalização MAPK/NF- $\kappa$ B.

Acredita-se que a atividade das metaloproteinases de matriz (MMPs) desempenhe um papel importantes nas fases iniciais da endometriose. As MMPs são enzimas que regulam alterações fisiológicas do ciclo endometrial, através da formação e remodelação vascular, sendo conhecido que a sua atividade aumenta na endometriose (15). Vários estudos confirmaram que a expressão das MMP-2 e MMP-9 aumenta nos tecidos endometriais ectópicos e eutópicos de pacientes com endometriose (15,34). Kim et al. em 2015 demonstraram que as atividades das MMP-2 e MMP-9 aumentaram significativamente nas células endométricas tratadas com DEHP (32). Além disso, descobriram que a exposição ao DEHP aumentou a fosforilação da quinase regulada por sinal extracelular (Erk) e a expressão da quinase-4 ativada por p21 (Pak-4). Ambos os indicadores biológicos estão relacionados com a endometriose, ao aumentar a proliferação celular e a resistência à apoptose (35).

Ftalatos, como o DEHP, ligam-se ao recetor ativado por proliferador de peroxissomas (PPAR) e forma um par com o recetor X de retinóide (RXR) no citoplasma, este par transloca-se para o núcleo e regula a transcrição genética (36). Em 2016, Huang et al. associaram o DEHP à expressão de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina-8 (IL-8), MMP2, molécula de adesão celular intercelular-1 (ICAM-1), ciclooxigenase-2 (COX2) e PPAR $\gamma$ , estimulando uma resposta inflamatória que pode ser mediada por PPAR $\gamma$  (37).

As células endometriais humanas do endométrio eutópico de pacientes com endometriose apresentaram aumento da expressão de aldo-ceto redutase (AKR) 1C1, AKR1C2, AKR1C3 e AKR1B10 após exposição ao DEHP, assim pode desempenhar um papel no desenvolvimento da endometriose, através da resistência à progesterona e síntese de prostaglandinas (38).

Como descrito na fisiopatologia da endometriose, a transição epitelial-mesenquimal tem sido sugerida como tendo um papel significativo nesta doença. Num estudo recente de 2022, mostraram que DEHP aumentou a proliferação, migração e inflamação, juntamente com a indução da transição epitelial-mesenquimal e também encontraram fenótipo de células estaminais em células endometriais e endometrióticas humanas. O



## 5.2 Estudos Epidemiológicos

A relação entre a exposição aos ftalatos e o risco de desenvolvimento de endometriose tem sido objeto de investigação em diversos estudos.

Em 2003 foi demonstrado que as concentrações plasmáticas de DEHP estavam significativamente mais elevadas em pacientes com endometriose em comparação com os grupos de controlo, e 92,6% das pacientes apresentaram níveis detetáveis de DEHP e MEHP no líquido peritoneal, obtidos durante a cirurgia (40).

Posteriormente, no estudo caso-controlo de Reddy et al., foram comparadas as concentrações plasmáticas de ftalatos em 49 mulheres com endometriose com 38 controlos inférteis e 21 controlos férteis. Descobriram que as concentrações de DnBP, BBzP, DnOP e DEHP eram mais elevadas em pacientes com endometriose do que em mulheres sem endometriose, independentemente de terem algum grau de infertilidade ou fertilidade comprovada. Além disso, observou-se uma correlação entre as concentrações destes ftalatos e a gravidade da endometriose (41). Estudos adicionais relataram resultados semelhantes (42,43). Estes três estudos foram realizados na Índia.

Na Coreia, Kim et al. analisaram os níveis de ésteres de ftalato no plasma de mulheres com endometriose avançada (estadio III e IV) e mulheres sem endometriose. Observaram que os níveis de MEHP eram significativamente maiores nas pacientes com endometriose em comparação aos controlos. Contudo, a associação entre DEHP e endometriose foi fraca, e não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de DEHP e MEHP entre os estadios III e IV da doença (44). Vale ressaltar que, nos estudos da Índia e da Coreia os casos foram recrutados nos serviços de medicina reprodutiva e os controlos nos serviços de ginecologia (com outras patologias ginecológicas), o que pode indicar um possível viés de seleção (45).

Nos estudos acima mencionados, os ftalatos foram medidos no plasma, o que aumenta a possibilidade de contaminação das amostras pelos plásticos utilizados na colheita ou análise das mesmas, originando resultados potencialmente enganadores (14). De facto, no estudo de Cobellis et al., não foi encontrada correlação entre as concentrações de DEHP e o seu metabolito MEHP, sugerindo que concentrações mais elevadas de DEHP no plasma possam ser resultado de contaminação da amostra.

Embora o uso de material de vidro descartável possa evitar facilmente este problema, estas precauções foram adotadas apenas em estudos mais recentes (46,47). Pednekar et al. apesar de usar apenas material de vidro descartável, utilizaram uma amostra muito

pequena (n=11), comprometendo a confiabilidade dos resultados (47). Nazir et al., por outro lado, analisaram os níveis de DEHP em diferentes estadios de endometriose (estadios I-IV) em pacientes e mulheres férteis sem endometriose, revelando que o DEHP sérico era mais elevado em pacientes com endometriose, especialmente nos estadios avançados da doença (46).

Muitos estudos avaliaram as concentrações plasmáticas de metabólitos de ftalato em relação à ocorrência de endometriose. Mais recentemente, começaram a surgir investigações focadas na relação entre endometriose e as concentrações de metabólitos de ftalato na urina, que são considerados biomarcadores mais sensíveis para a exposição aos diésteres de ftalato. Em Taiwan, dois estudos demonstraram um aumento no nível de MnBP urinário em mulheres com endometriose (48,49).

Uma grande coorte encontrou uma concentração urinária duas vezes maior para seis metabólitos de ftalatos, incluindo MnBP, MCMHP, MECPP, MEHP, MEHHP e MEOHP, na coorte populacional (n=131), onde a endometriose foi diagnosticada com ressonância magnética. Dois ftalatos, MOP e MEHP, foram encontrados aumentados na coorte operativa (n=495) durante a cirurgia (50).

Noutra coorte de Kim et al. incluíram 55 pacientes submetidas a cirurgia e diagnosticadas com endometriose em estadio avançado, descobrindo que MEHHP, MEOHP e MECPP estavam associados à doença (32).

Já Sun et al. utilizaram três tipos de amostras diferentes: sangue, urina e tecido endometrial. Observaram que, no plasma, as concentrações de DBP e DEHP eram mais elevadas nas mulheres com endometriose. Na urina, as concentrações de MEHP e  $\Sigma$ DEHP estavam significativamente aumentadas, enquanto os metabólitos MEP, MiBP, MBP, MEOHP, MEHHP e MECPP apresentavam concentrações menores no grupo de casos. As taxas de detecção de DBP e DEHP em tecidos patológicos foram semelhantes às do plasma, mas as concentrações nos tecidos foram 4 e 14,4 vezes maiores, respetivamente (51).

Por outro lado, Upson et al. identificaram uma relação inversa entre os níveis de MEHP e o risco de endometriose, mas observaram um aumento da concentração urinária de MBzP e MEP nas mulheres com endometriose (52). Resultados semelhantes foram relatados por Weuve et al., onde o MEHP foi significativamente maior nos controlos em comparação aos casos (associação inversa). Da mesma forma, uma associação não significativa entre MBP e endometriose foi encontrada neste estudo transversal (53). No entanto, o diagnóstico da endometriose nestes estudos foi determinado por questionário

e pelo registo de história de doença passada (53) ou confirmados por revisão de registos, que indicassem a visualização cirúrgica direta da endometriose (52). Tendo em conta que o diagnóstico definitivo de endometriose requer um procedimento invasivo e a confirmação histopatológica, o potencial de erro de classificação nestes estudos é elevado. Os investigadores reconheceram a possibilidade de que uma classificação incorreta da doença pode ter enfraquecido as verdadeiras associações entre os metabólitos de ftalato e a doença (14,45).

Noutros estudos, também não foram encontradas associações entre as concentrações urinárias de ftalatos e a endometriose (54–56). Itoh et al. não encontraram associações de MnBP ou outros metabólitos de ftalato, como MBzP, MEHP, MEHHP e MEOHP, com endometriose ao comparar mulheres com diagnóstico confirmado e controlos (54). Da mesma forma, em 2019, num estudo conduzido no Brasil não foram observadas diferenças significativas nos níveis urinários de vários metabólitos de ftalato entre os controlos e pacientes com endometriose com diagnóstico histológico confirmado (55). Zhang et al. descreveu uma associação inversa entre MEHP e o risco de endometriose, mas, em contraste, encontraram uma associação positiva entre MiBP e o MBzP e a endometriose, numa subanálise do estudo que incluiu apenas mulheres na pré-menopausa (56).

O estudo mais recente, foi realizado no Egito em 2022, demonstrou que níveis elevados de MEHP urinário estavam associados ao uso de recipientes plásticos alimentares, a cosméticos, bem como níveis elevados de estrogénio. Foi também identificada uma correlação significativa entre os níveis de MEHP urinário e a endometriose (57).

Esta dualidade de resultados, também foi visível nas meta-análises (58–60), bem como nas revisões sistemáticas (9,45,61) presentes na literatura. Contudo, e como sabemos este tipo de revisões apresenta algumas limitações, como a não presença de alguns estudos onde as palavras-chave ou os títulos não estão bem definidos e claros.

Os autores de carta para o editor: “*Letter to the Editor: Phthalates and Endometriosis*” realizaram uma análise abrangente de cinco estudos existentes (48,50,52–54) e calcularam uma *odds ratio* de 0,76, indicando que a evidência geral não apoia uma associação entre concentrações de ftalatos e endometriose (62).

A divergência dos resultados pode ser atribuída a vários fatores de confundimento identificados nos estudos, como diferenças no ajuste de creatinina, tamanho da amostra, desenho do estudo, metabólitos de ftalatos avaliados e fluidos biológicos utilizados para medir as concentrações de ftalatos (45,60,61).

Do ponto de vista metodológico, muitos dos estudos enfrentam críticas relacionadas ao tamanho da amostra em geral e, especialmente, ao número de controles em investigações caso-controle. Considerando uma prevalência da endometriose de 10% na população feminina em idade fértil, o tamanho mínimo da amostra para obtermos dados significativos deveria ser de cerca de 200 indivíduos (60,61).

A maioria dos estudos mencionados adotou um desenho de estudo caso-controle, que apresenta algumas limitações: as associações medidas podem ou não representar relações causais, e pode ser difícil estabelecer a verdadeira temporalidade (ou seja, se a exposição precedeu o desfecho, ou vice-versa) (60,61).

Embora vários estudos *in vitro* e em humanos apoiem fortemente a hipótese de que os ftalatos podem desempenhar um papel crucial na patogênese da endometriose, são necessários mais estudos para compreender o mecanismo de influência destes EDC na endometriose.

Na Tabela 2., é possível encontrar os estudos epidemiológicos acima citados e respectivas conclusões gerais.

**Tabela 2.** Estudos epidemiológicos e respetivas conclusões gerais.

<b>Autor e ano</b>	<b>Estudo</b>	<b>Nº casos/controlo</b>	<b>Matriz biológica</b>	<b>Metabólitos</b>	<b>Conclusões gerais</b>
<b>Cobellis et al. 2003</b> (40)	Caso-controlo	35/24	Sangue Líquido peritoneal	DEHP, MEHP	Níveis significativamente mais elevados de DEHP no soro das pacientes com endometriose. Os níveis de MEHP foram baixos e não diferiram entre os grupos.
<b>Reddy et al. 2006</b> (41)	Caso-controlo	49/59	Sangue	BBzP, DEHP, DnBP, DnOP	Ésteres de ftalato foram encontrados em todas as amostras de mulheres com endometriose.
<b>Reddy et al. 2006</b> (43)	Caso-controlo	85/135	Sangue	BBzP, DEHP, DnBP, DnOP	DnBP, BBzP, DnOP, e DEHP estavam mais elevados no grupo com endometriose e correlaciona-se significativamente com a gravidade da endometriose.
<b>Rozati et al. 2008</b> (42)	Caso-controlo	99/135	Sangue	BBzP, DnBP, DEHP, DEP, DMP	Níveis séricos significativamente mais elevados de DMP, DnBP, BBzP e DEHP foram detetados em mulheres com endometriose e correlacionados com a gravidade da endometriose. O DEP não foi detetado no grupo em estudo, assim como no grupo controlo.
<b>Itoh et al. 2009</b> (54)	Caso-controlo	57/80	Urina	MBzP, MEHHP, MEHP, MEOHP, MEP, MnBP	Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre a concentração urinária de ftalatos e endometriose.
<b>Huang et al. 2010</b> (48)	Caso-controlo	28/29	Urina	MMP, MEP, MnBP, MBzP, MEOHP, MEHHP	Foi observado que os níveis urinários de MnBP estavam mais elevados nas mulheres com endometriose.

O efeito da exposição de ftalatos na endometriose

<b>Weuve et al. 2010</b> (53)	Transversal	87/1020	Urina	MBP, MBzP, MEHHP, MEHP, MEOHP, MEP	Foi identificada uma associação positiva não significativa entre a exposição a MBP em relação à endometriose. No entanto foi encontrada uma associação inversa para MEHP.
<b>Kim et al. 2011</b> (44)	Caso-controlo	97/169	Sangue	DEHP, MEHP	Os níveis plasmáticos de MEHP foram significativamente mais elevados em pacientes com endometriose em estadios avançados. Foi encontrada associação, mas estatisticamente fraca entre DEHP e endometriose.
<b>Upson et al. 2013</b> (52)	Caso-controlo	92/195	Urina	MEHP, MEHHP, MEOHP, MECPP, MBzP, MEP, MiBP, MnBP, DBP	A exposição aos metabólitos de DEHP, particularmente MEHP, pode estar associada a um risco diminuído de endometriose (forte associação). Enquanto a exposição a MBzP e MEP pode estar associada a um aumento do risco, embora sem significância estatística. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a endometriose e outros metabólitos de DEHP (MEHHP, MEOHP e ΣDEHP).
<b>Buck Louis et al. 2013</b> (50)	Coorte (População)	14/113	Urina	MnBP, MBzP, MCHP, MCMHP, MCPP, MECPP, MEHHP, MEHP, MEOHP, MEP, MiBP, MMP, MNP, MOP	Na coorte populacional, seis metabólitos (MnBP, MCMHP, MECPP, MEHP, MEHHP e MEOHP) foram significativamente associados à endometriose, com um aumento de cerca de duas vezes na <i>odds</i> .
	Coorte (Operação)	190/283			Dois ftalatos estavam associados à endometriose na coorte operatória quando restritos à endometriose visualizada e histológica (MOP), ou quando a comparação foi restrita a mulheres com diagnóstico pós-operatório de pelve normal (MEHP).

O efeito da exposição de ftalatos na endometriose

<b>Kim et al. 2015</b> (32)	Coorte	55/33	Urina	MBzP, MECPP, MEHHP, MEOHP, MBP	A concentração urinária de MEHHP, MEOHP e MECPP foi significativamente maior em mulheres com endometriose em comparação com o grupo de controlo.
<b>Sun et al. 2016</b> (51)	Caso-controlo	134/176	Sangue	DBP, DEP, DEHP	A concentração de DBP e DEHP estava mais elevada nas mulheres com endometriose.
		133/158	Urina	MMP, MEP, MiBP, MBP, MEHP, MEOHP, MEHHP, MECPP, MCMHP	Os metabólitos MEP, MiBP, MBP, MEOHP, MEHHP e MECPP estavam significativamente menores no grupo dos casos, enquanto as concentrações de MEHP e $\Sigma$ DEHP estavam significativamente aumentadas.
		130 / n/a	Tecido endometrial	DnBP, DEP, DEHP	As taxas de deteção de DBP e DEHP em tecidos patológicos foram semelhantes às do plasma, mas as concentrações nos tecidos foram 4 e 14,4 vezes maiores respetivamente.
<b>Pednekar et al. 2018</b> (47)	Caso-controlo	11/34	Sangue	MMP, MBzP, MEHP, MEHHP	Mulheres com endometriose apresentaram níveis mais elevados de MBzP e MEHHP. Não houve diferença nos níveis de MMP e MEHP.
<b>Nazir et al. 2018</b> (46)	Caso-controlo	50/50	Sangue	DEHP	A comparação entre os diferentes estadios da endometriose, revelou que níveis mais altos de DEHP foram associados a estadios mais avançados da endometriose – III e IV. DEHP não foi detetado no grupo de controlo.
<b>Moreira Ferandez et al. 2019</b> (55)	Caso-controlo	30/22	Urina	MMP, MiBP, MBP, MCHP, MNP, MOP, MBzP, MEHP	Não foi encontrada nenhuma associação entre os metabólitos de ftalatos e a endometriose.

O efeito da exposição de ftalatos na endometriose

<b><i>Chou et al. 2020</i></b> (49)	Caso-controlo (Operação)	123/82	Urina	MBP, MEHP, MBzP, MEOHP, MEHHP	O MnBP urinário encontrava-se mais elevado no grupo da endometriose comparando com os controlos.
<b><i>Zhang et al. 2021</i></b> (56)	Transversal	77/1127	Urina	MBP, MBzP, MCPP, MEHP, MEP, MiBP,	Numa subanálise que incluiu apenas mulheres na pré-menopausa, houve uma associação positiva entre MiBP e o MBzP e a endometriose. O MEHP teve uma associação inversa com a endometriose.
<b><i>EL-Desouky et al. 2022</i></b> (57)	Caso-controlo	40/20	Urina	MEHP	Níveis elevados de MEHP urinário estavam associados ao uso de recipientes plásticos alimentares, a cosméticos, bem como níveis elevados de estrogénio. Foi também identificada uma correlação significativa entre os níveis de MEHP urinário e a endometriose.



## 6. Conclusão

A exposição a substâncias químicas que causam disrupção endócrina pode afetar consideravelmente a saúde reprodutiva feminina. A exposição pode ocorrer através de diversos produtos e vias de contaminação.

Embora os estudos analisados tenham inúmeras limitações, eles sugerem uma associação clara entre a exposição a ftalatos e a endometriose.

Com base em vários estudos, mecanismos potenciais para os ésteres de ftalato nas células endometriais envolvem stress oxidativo, enzimas inflamatórias e recetores hormonais nas membranas celulares. Presume-se também que esses sinais interrelacionados aumentem a viabilidade, resistência e proliferação das células endometriose. Entretanto, muitos aspetos dessa relação ainda são desconhecidos.

Em conclusão, apesar das inúmeras limitações dos estudos analisados, estes sugerem que a exposição a EDC não persistentes, especialmente aos ftalatos, está associada à endometriose.

Esta revisão destaca a importância de continuar a investigar a relação entre os ftalatos e a endometriose. Estudos futuros devem ser conduzidos com metodologias aprimoradas, tamanhos de amostra adequados e medidas mais precisas de exposição aos ftalatos. Além disso, a investigação do mecanismo subjacente pelo qual os ftalatos podem influenciar a patogénese da endometriose também é crucial para compreender melhor esta relação.

Em última análise, o conhecimento adquirido através de pesquisas futuras pode contribuir para uma maior compreensão da endometriose e, eventualmente, levar a melhores estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento para as mulheres afetadas por esta condição debilitante, assim como orientar a formulação de políticas públicas e recomendações para a redução da exposição a ftalatos e outros EDC.



## 7. Referências Bibliográficas

1. Giudice L, Kao L. Giudice - Endometriosis. Vol. 364, Lancet. 2004. p. 1789–99.
2. Beckmann CRB, Ling F, Casanova R, Chuang A, Goepfert A, Hueppchen N, et al. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Wolters Kluwer, editor. Philadelphia; 2019. 672–687 p.
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine. 2020;382(13):1244–56. doi: 10.1056/NEJMra1810764
4. Shafrir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:1–15. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine T. Endometriosis and infertility: a committee opinion. 2012;98(3):591–8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.05.031
6. Chaman-Ara K, Bahrami MA, Bahrami E. Endometriosis psychological aspects: A literature review. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2017;9(2):105–11. doi: 10.5301/jeppd.5000276
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14:422–69. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X
8. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2017;209:1–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021
9. Wieczorek K, Szczęsna D, Jurewicz J. Environmental Exposure to Non-Persistent Endocrine Disrupting Chemicals and Endometriosis: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health. 2022;19:5608. doi: 10.3390/ijerph19095608
10. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. Endocr Rev. 2009;30(4):293–342. doi: 10.1210/er.2009-0002

11. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A review of biomonitoring of phthalate exposures. *Toxics*. 2019;7:21. doi: 10.3390/TOXICS7020021
12. Heudorf U, Mersch-Sundermann V, Angerer J. Phthalates: Toxicology and exposure. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2007;210:623–34. doi: 10.1016/j.ijheh.2007.07.011
13. Mariana M, Feiteiro J, Verde I, Cairrao E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. *Environ Int*. 2016;94:758–76. doi: 10.1016/j.envint.2016.07.004
14. Kay VR, Chambers C, Foster WG. Reproductive and developmental effects of phthalate diesters in females. *Crit Rev Toxicol*. 2013;43(3):200–19. doi: 10.3109/10408444.2013.766149
15. Monnin N, Fattet AJ, Kosciński I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023;11:978. doi: 10.3390/biomedicines11030978
16. Scimeca M, Crispi S, Mauriello A, Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. *Front Med*. 2022;9:879015. doi: 10.3389/fmed.2022.879015
17. Guerra A, Aguiar A, Costa AR, Relvas A, Marques A, Capela E, et al. Endometriose – Recomendações de consenso nacionais – clínica e diagnóstico. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2016;10(2):162–72.
18. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6:34–41. doi: 10.1007/s13669-017-0187-1
19. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817–21.
20. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:261–75. doi: 10.1038/nrendo.2013.255
21. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268–79. doi: 10.1056/NEJMRA0804690

22. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep 1;20(5):702–16. doi: 10.1093/humupd/dmu015
23. García-Peñarrubia P, Ruiz-Alcaraz AJ, Martínez-Esparza M, Marín P, Machado-Linde F. Hypothetical roadmap towards endometriosis: Prenatal endocrine-disrupting chemical pollutant exposure, anogenital distance, gut-genital microbiota and subclinical infections. *Hum Reprod Update*. 2020;26(2):214–46. doi: 10.1093/humupd/dmz044
24. Smarr MM, Kannan K, Buck Louis GM. Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(4):959–66. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.034
25. Darbà J, Marsà A. Economic Implications of Endometriosis: A Review. *Pharmacoeconomics*. 2022;40:1143–58. doi: 10.1007/s40273-022-01211-0
26. Mesquita I, Lorigo M, Cairrao E. Update about the disrupting-effects of phthalates on the human reproductive system. *Mol Reprod Dev*. 2021;88:650–72. doi: 10.1002/mrd.23541
27. Dutta S, Haggerty DK, Rappolee DA, Ruden DM. Phthalate Exposure and Long-Term Epigenomic Consequences: A Review. *Front Genetics*. 2020;11:405. doi: 10.3389/fgene.2020.00405
28. Benjamin S, Masai E, Kamimura N, Takahashi K, Anderson RC, Faisal PA. Phthalates impact human health: Epidemiological evidences and plausible mechanism of action. *J Hazard Mater*. 2017;340:360–83. doi: 10.1016/J.JHAZMAT.2017.06.036
29. Zhang Y-J, Guo J-L, Xue J, Bai C-L, Guo Y. Phthalate metabolites: Characterization, toxicities, global distribution, and exposure assessment. *Environmental Pollution*. 2021;291:118106. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118106
30. Kim Y-H, Kim SH, Lee HW, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Increased viability of endometrial cells by in vitro treatment with di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2413–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.027

31. Cho YJ, Park S Bin, Han M. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces oxidative stress in human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;407:9–17. doi: 10.1016/j.mce.2015.03.003
32. Kim SH, Cho S, Ihm HJ, Oh YS, Heo S-H, Chun S, et al. Possible Role of Phthalate in the Pathogenesis of Endometriosis: In Vitro, Animal, and Human Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):E1502–11. doi: 10.1210/jc.2015-2478
33. Wang X, Shang L, Wang J, Wu N, Wang S. Effect of phthalate esters on the secretion of prostaglandins (F2alpha and E2) and oxytocin in cultured bovine ovarian and endometrial cells. *Domest Anim Endocrinol.* 2010;39(2):131–6. doi: 10.1016/J.DOMANIEND.2010.03.002
34. Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Human Reproduction* . 2006;21(12):3059–67. doi: 10.1093/HUMREP/DEL297
35. Kim JH, Kim SH. Exposure to Phthalate Esters and the Risk of Endometriosis. *Dev Reprod.* 2020;24(2):71–8. doi: 10.12717/DR.2020.24.2.71
36. Dutta S, Banu SK, Arosh JA. Endocrine disruptors and endometriosis. *Reproductive Toxicology.* 2023;115:56–73. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.11.007
37. Huang Q, Zhang H, Chen YJ, Chi YL, Dong S. The inflammation response to DEHP through PPAR $\gamma$  in endometrial cells. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13:318. doi: 10.3390/ijerph13030318
38. Kim LY, Kim MR, Kim JH, Cho HH. Aldo-keto reductase activity after diethylhexyl phthalate exposure in eutopic and ectopic endometrial cells. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2017;215:215–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.018
39. Kim HG, Lim YS, Hwang S, Kim HY, Moon Y, Song YJ, et al. Di-(2-ethylhexyl) Phthalate Triggers Proliferation, Migration, Stemness, and Epithelial–Mesenchymal Transition in Human Endometrial and Endometriotic Epithelial Cells via the Transforming Growth Factor- $\beta$ /Smad Signaling Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3929. doi: 10.3390/ijms23073938

40. Cobellis L, Latiini G, DeFelice G, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2003;18(7):1512–5. doi: 10.1093/humrep/deg254
41. Reddy BS, Rozati R, Reddy BVR, Raman NVVSS. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006;113(5):515–20. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00925.x
42. Rozati R, Simha BG, Bendi N, Sekhar C. Evaluation of the Phthalate Esters in South Indian Women with Endometriosis. *Int J Fertil Steril*. 2008;1(4):165–70.
43. Reddy BS, Rozati R, Reddy S, Kodampur S, Reddy P, Reddy R. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: A prospective case control study. *Fertil Steril*. 2006;85(3):775–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.037
44. Kim SH, Chun S, Jang JY, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study. *Fertil Steril*. 2011;95(1):357–9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.07.1059
45. Sirohi D, Al Ramadhani R, Knibbs LD. Environmental exposures to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and their role in endometriosis: a systematic literature review. *Rev Environ Health*. 2021;36(1):101–15. doi: 10.1515/reveh-2020-0046
46. Nazir S, Usman Z, Imran M, Lone K, Ahmad G. Women diagnosed with endometriosis show high serum levels of diethyl hexyl phthalate. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11:131–6. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_137\_17
47. Pednekar P, Gajbhiye R, Patil A, Surve S, Datar A, Balsarkar G, et al. Estimation of plasma levels of bisphenol-A & phthalates in fertile & infertile women by gas chromatography-mass spectrometry. *Indian Journal of Medical Research*. 2018;148(6):734–42. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_2077\_16
48. Huang P-C, Tsai E-M, Li W-F, Liao P-C, Chung M-C, Wang Y-H, et al. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. *Human Reproduction*. 2010;25(4):986–94. doi: 10.1093/humrep/deq015

49. Chou YC, Chen YC, Chen MJ, Chang CW, Lai GL, Tzeng CR. Exposure to mono-n-Butyl phthalate in women with endometriosis and its association with the biological effects on human granulosa cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1794. doi: 10.3390/ijms21051794
50. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013;100(1):162-169.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.026
51. Sun J, Chen B, Zhang L, Zhao D, Li SG. Phthalate ester concentrations in blood serum, urine and endometrial tissues of Chinese endometriosis patients. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):3808–19.
52. Upson K, Sathyanarayana S, De Roos AJ, Thompson M Lou, Scholes D, Dills R, et al. Phthalates and risk of endometriosis. *Environ Res.* 2013 Oct;126:91–7. doi: 10.1016/j.envres.2013.07.003
53. Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of Exposure to Phthalates with Endometriosis and Uterine Leiomyomata: Findings from NHANES, 1999–2004. *Environ Health Perspect.* 2010;118(6):825–32. doi: 10.1289/ehp.0901543
54. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary phthalate monoesters and endometriosis in infertile Japanese women. *Science of The Total Environment.* 2009;408:37–42. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.09.012
55. Moreira Fernandez MA, Cardeal ZL, Carneiro MM, André LC. Study of possible association between endometriosis and phthalate and bisphenol A by biomarkers analysis. *J Pharm Biomed Anal.* 2019;172:238–42. doi: 10.1016/j.jpba.2019.04.048
56. Zhang Y, Lu Y, Ma H, Xu Q, Wu X. Combined Exposure to Multiple Endocrine Disruptors and Uterine Leiomyomata and Endometriosis in US Women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:726876. doi: 10.3389/fendo.2021.726876
57. EL-Desouky NA, Elyamany M, Hanon AF, Atef A, Issak M, Taha SHN, et al. Association of Phthalate Exposure with Endometriosis and Idiopathic Infertility in Egyptian Women. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(B):1459–67. doi: 10.3889/oamjms.2022.9722

58. Cai W, Yang J, Liu Y, Bi Y, Wang H. Association between Phthalate Metabolites and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3678. doi: 10.3390/ijerph16193678
59. Wen X, Xiong Y, Qu X, Jin L, Zhou C, Zhang M, et al. The risk of endometriosis after exposure to endocrine-disrupting chemicals: a meta-analysis of 30 epidemiology studies. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(8):645–50. doi: 10.1080/09513590.2019.1590546
60. Conforti A, Carbone L, Simeon V, Chiodini P, Marrone V, Bagnulo F, et al. Unravelling the link between phthalate exposure and endometriosis in humans: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:2543–57. doi: 10.1007/s10815-021-02265-3
61. Caporossi L, Capanna S, Viganò P, Alteri A, Papaleo B. From environmental to possible occupational exposure to risk factors: What role do they play in the etiology of endometriosis? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:532. doi: 10.3390/ijerph18020532
62. Swaen GMH, Otter R. Letter to the Editor: Phthalates and Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):L108–9. doi: 10.1210/jc.2016-3116
63. Chou Y, Tzeng C. The impact of phthalate on reproductive function in women with endometriosis. *Reprod Med Biol*. 2021;20:159–68. doi: 10.1002/rmb2.12364