



CAPÍTULO 10

ENDOMETRIOSE E DEPRESSÃO: INTERAÇÕES BIDIRECIONAIS ENTRE DOR CRÔNICA E SAÚDE MENTAL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.7991625120810>

Nathalia Bueno Fortaleza

Universidade São Francisco

Ana Júlia Souza Santos

Universidade Nove de Julho - Campus Vergueiro

Natielly Aparecida Silva Queiroz

UNILAGO - União das Faculdades dos grandes Lagos

Julia Biagi Utuari da Silva

Universidade de Marília

RESUMO: Introdução: A endometriose é uma condição ginecológica crônica associada a significativa carga física e psicológica. Evidências sugerem uma forte relação bidirecional entre endometriose e depressão, mediada por dor, inflamação e alterações neuroendócrinas. Compreender essa interação é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas abrangentes. Objetivo: O objetivo desta revisão é analisar a literatura recente que explora a associação entre endometriose e depressão, com foco nos mecanismos biológicos, desfechos clínicos e perspectivas terapêuticas. Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa com busca nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane e Google Acadêmico para artigos publicados nos últimos cinco anos. Foram incluídos estudos clínicos, experimentais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem a associação entre endometriose e depressão. Excluíram-se artigos não escritos em inglês, relatos de caso e estudos com qualidade metodológica limitada. Resultados e Discussão: Os achados revelam que a dor pélvica crônica é o principal preditor de sintomas depressivos em mulheres com endometriose. Neuroinflamação, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações em vias de neurotransmissores contribuem para o elo fisiopatológico. Tratamentos farmacológicos, intervenções cirúrgicas e

terapias psicológicas podem influenciar tanto a dor quanto os desfechos em saúde mental. Entretanto, a heterogeneidade dos estudos limita conclusões definitivas. Conclusão: Endometriose e depressão são condições interligadas que demandam manejo multidisciplinar. A integração entre cuidados ginecológicos, psiquiátricos e psicológicos é essencial para melhorar a qualidade de vida e os desfechos terapêuticos das mulheres afetadas.

DESCRITORES: Endometriose, Depressão, Dor Crônica, Saúde Mental

INTRODUÇÃO

A endometriose tem sido cada vez mais reconhecida não apenas como uma doença ginecológica, mas como uma condição sistêmica com implicações profundas para a saúde mental¹. Estudos epidemiológicos demonstram que mulheres com endometriose apresentam maiores taxas de depressão em comparação à população feminina geral¹. Essa associação persiste mesmo após ajustes para variáveis sociodemográficas e comorbidades, indicando forte elo fisiopatológico¹.

A dor crônica associada à endometriose é um mediador central do sofrimento psicológico². A dor compromete o funcionamento diário, reduz a qualidade de vida e contribui para o isolamento social, todos fatores de risco importantes para depressão². Além disso, a imprevisibilidade e a persistência dos sintomas exacerbam a ansiedade e a tendência depressiva nas pacientes afetadas².

Para além da dor, a inflamação sistêmica exerce papel relevante na fisiopatologia da depressão em mulheres com endometriose³. Níveis elevados de citocinas, como interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, têm sido observados em ambas as condições, sugerindo mecanismos imunológicos sobrepostos³. A neuroinflamação e a ativação glial podem ainda contribuir para a desregulação do humor nesse grupo populacional³.

A disfunção neuroendócrina é outro elo compartilhado entre endometriose e depressão⁴. A desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal resulta em padrões alterados de secreção de cortisol em ambas as condições⁴. O estresse crônico e a hiperatividade do eixo HPA agravam a percepção da dor e contribuem para a manutenção dos sintomas depressivos⁴.

A relação bidirecional entre endometriose e depressão complica sobremaneira o manejo clínico⁵. A depressão pode reduzir a adesão ao tratamento, prejudicar estratégias de enfrentamento e intensificar a percepção da dor⁵. Por sua vez, a dor intensa e a progressão da doença agravam os sintomas depressivos, estabelecendo um ciclo vicioso difícil de ser interrompido⁵.

Estudos de neuroimagem fornecem evidências de alterações na conectividade cerebral em mulheres com endometriose e depressão associada⁶. Análises de ressonância magnética funcional mostram mudanças no córtex cingulado anterior e na ínsula, regiões envolvidas na modulação da dor e no processamento emocional⁶. Esses achados reforçam a sobreposição entre circuitos neurais responsáveis pela dor e pelo humor⁶.

Estudos genéticos e epigenéticos identificaram fatores de vulnerabilidade compartilhados entre endometriose e depressão⁷. Polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo do estrogênio e ao transporte de serotonina parecem influenciar a suscetibilidade a ambas as condições⁷. Modificações epigenéticas induzidas pela inflamação crônica podem ainda predispor ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos⁷.

As implicações terapêuticas dessa associação são significativas⁸. Tratamentos farmacológicos direcionados à inflamação e ao desequilíbrio dos neurotransmissores podem melhorar simultaneamente dor e humor⁸. Já a terapia hormonal, embora eficaz para a endometriose, apresenta efeitos variáveis sobre a depressão, reforçando a necessidade de abordagens individualizadas⁸.

Intervenções psicológicas, como a terapia cognitivo-comportamental, demonstraram eficácia na redução dos sintomas depressivos em mulheres com dor pélvica crônica⁹. Essas estratégias fortalecem os mecanismos de enfrentamento, reduzem a catastrofização e melhoram a qualidade de vida global⁹. A integração da psicoterapia ao cuidado ginecológico pode, portanto, otimizar os desfechos clínicos⁹.

Apesar dos avanços, permanecem lacunas no entendimento dos caminhos causais que conectam endometriose e depressão¹⁰. A maioria dos estudos apresenta desenho transversal, limitando inferências causais¹⁰. Futuras pesquisas devem priorizar delineamentos longitudinais, identificação de biomarcadores e avaliação de intervenções multidisciplinares para esclarecer e enfrentar essas interações complexas¹⁰.

OBJETIVOS

O objetivo principal desta revisão é explorar a relação bidirecional entre endometriose e depressão, enfatizando os mecanismos biológicos compartilhados e as implicações clínicas. Como objetivos secundários, busca-se avaliar estratégias terapêuticas que abordem ambas as condições, destacar lacunas no conhecimento atual e propor direções para futuras investigações.

METODOLOGIA

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Cochrane e Google Acadêmico. Foram utilizados termos como “endometriosis”, “depression”, “chronic pelvic pain” e “mental health”, além de descritores equivalentes no DeCS/MeSH. Apenas artigos publicados nos últimos cinco anos foram considerados.

Foram incluídos estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem a associação entre endometriose e depressão. Excluíram-se artigos não escritos em inglês, relatos de caso, estudos com baixa qualidade metodológica e aqueles não realizados em humanos.

A seleção foi feita por dois revisores independentes, com resolução de divergências por consenso. Os dados extraídos incluíram tipo de estudo, tamanho amostral, principais achados e qualidade metodológica. Para a síntese, os estudos foram categorizados em fisiopatologia, impacto clínico e estratégias terapêuticas.

Optou-se por revisão narrativa em vez de sistemática devido à heterogeneidade dos desenhos de estudo, à complexidade dos mecanismos psicobiológicos envolvidos e à necessidade de contextualização ampla. Essa abordagem permite integrar diferentes achados e discutir marcos conceituais relevantes para a ginecologia e a psiquiatria.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dor pélvica crônica é o fator mais consistente que conecta a endometriose à depressão¹¹. Estudos demonstram que a gravidade da dor se correlaciona diretamente com os escores de sintomas depressivos em diferentes populações¹¹. A persistência da dor interfere nas funções sociais e reduz a percepção de autoeficácia, aumentando a vulnerabilidade para transtornos do humor¹¹.

As vias inflamatórias têm sido implicadas de forma crescente na sobreposição entre endometriose e depressão¹². Citocinas pró-inflamatórias circulantes contribuem para a neuroinflamação e para alterações sinápticas relacionadas a estados depressivos¹². Modelos animais confirmam que mediadores inflamatórios podem induzir tanto hipersensibilidade dolorosa quanto comportamentos semelhantes à depressão¹².

Alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal são relevantes para a manutenção da depressão em pacientes com endometriose¹³. A disfunção no padrão de secreção do cortisol aumenta a sensibilidade dolorosa e compromete respostas adaptativas ao estresse¹³. Esse perfil neuroendócrino disfuncional perpetua sintomas somáticos e psicológicos de forma interdependente¹³.

A desregulação de neurotransmissores representa outro elo fisiopatológico relevante¹⁴. Pacientes com endometriose e depressão apresentam atividade reduzida nos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico¹⁴. Esses desequilíbrios afetam não apenas a modulação do humor, mas também o processamento nociceptivo, intensificando a experiência dolorosa¹⁴.

A influência hormonal adiciona complexidade à interação entre endometriose e depressão¹⁵. Flutuações de estrogênio impactam a neurotransmissão e a plasticidade neuronal, aumentando a vulnerabilidade a sintomas depressivos¹⁵. A terapia hormonal pode apresentar efeitos paradoxais, aliviando a dor em alguns casos e exacerbando distúrbios do humor em outros¹⁵.

Avaliações de qualidade de vida indicam escores significativamente mais baixos em mulheres com endometriose associada à depressão¹⁶. Esses resultados abrangem dimensões físicas, emocionais e sociais, demonstrando prejuízos multidimensionais¹⁶. Tal perfil reforça a necessidade de estratégias terapêuticas integradas que atuem simultaneamente sobre dor e saúde mental¹⁶.

O tratamento cirúrgico da endometriose pode promover melhora parcial dos sintomas depressivos, sobretudo pela redução da dor¹⁷. Entretanto, os resultados psicológicos são heterogêneos e variam de acordo com o estado mental pré-operatório¹⁷. A persistência de dor após a cirurgia é um dos principais preditores da continuidade dos sintomas depressivos¹⁷.

Terapias farmacológicas que atuam sobre a inflamação e neurotransmissores oferecem benefícios em desfechos físicos e mentais¹⁸. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina demonstram aumentar a tolerância à dor e reduzir sintomas depressivos¹⁸. Da mesma forma, fármacos anti-inflamatórios podem exercer efeitos psicotrópicos por meio da modulação de citocinas¹⁸.

Intervenções psicoterápicas constituem pilares fundamentais do cuidado integrado¹⁹. Abordagens como a terapia cognitivo-comportamental e programas baseados em mindfulness reduziram significativamente tanto a intensidade da dor quanto os sintomas depressivos¹⁹. O suporte em grupo também mostrou potencial em diminuir o isolamento e melhorar estratégias de enfrentamento¹⁹.

Avanços em neuroimagem trouxeram evidências relevantes sobre alterações cerebrais estruturais e funcionais nessas pacientes²⁰. Alterações no volume de substância cinzenta e na conectividade de áreas relacionadas à dor se correlacionam com a gravidade da depressão²⁰. Tais achados sugerem que exames de imagem possam servir como biomarcadores para risco e monitoramento de resposta terapêutica²⁰.

Estudos genéticos reforçam a ideia de herdabilidade compartilhada entre endometriose e depressão²¹. Pesquisas de associação genômica identificaram loci comuns relacionados à imunorregulação e às vias de neurotransmissores²¹. Esses dados abrem caminhos para futuras abordagens de medicina de precisão²¹.

Modificações epigenéticas decorrentes da inflamação crônica e do estresse psicológico contribuem para a persistência da comorbidade²². Padrões de metilação em genes relacionados à sinalização serotoninérgica foram detectados em ambas as condições²². Isso ressalta o papel de fatores ambientais e de estilo de vida na expressão clínica da doença²².

Modelos de cuidado multidisciplinar têm sido crescentemente recomendados para pacientes com endometriose e depressão²³. Essas estratégias integram ginecologia, psiquiatria e psicologia, permitindo uma abordagem mais completa²³. Além disso, favorecem maior adesão terapêutica e satisfação das pacientes²³.

Apesar dos avanços, ainda existem importantes lacunas na literatura²⁴. Faltam estudos longitudinais capazes de elucidar relações causais entre endometriose e depressão²⁴. A padronização de instrumentos para avaliação de dor e saúde mental permitiria maior comparabilidade entre pesquisas²⁴.

Estratégias futuras devem incorporar abordagens personalizadas de tratamento²⁵. Intervenções guiadas por biomarcadores e protocolos combinando terapias farmacológicas e psicológicas podem trazer melhores resultados²⁵. A inclusão do rastreamento preventivo de saúde mental na prática ginecológica é uma necessidade crescente²⁵.

CONCLUSÃO

A presente revisão evidencia a relação intrincada e bidirecional entre endometriose e depressão. Dor crônica, neuroinflamação, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações em neurotransmissores são mecanismos fisiopatológicos que sustentam essa associação. Esses fatores interagem de forma complexa, estabelecendo um ciclo de retroalimentação entre sintomas físicos e psicológicos.

Do ponto de vista clínico, os achados ressaltam a importância de triagem sistemática para sintomas depressivos em mulheres com endometriose. A identificação precoce e o manejo integrado podem melhorar significativamente os desfechos clínicos, reduzir a progressão da doença e aumentar a adesão terapêutica.

As limitações da literatura incluem a predominância de estudos transversais, heterogeneidade metodológica e ausência de medidas padronizadas de dor e saúde mental. Essas restrições dificultam a generalização dos resultados e limitam a compreensão plena dos mecanismos causais envolvidos.

Futuras pesquisas devem priorizar estudos longitudinais, biomarcadores de risco e resposta terapêutica, além da avaliação de modelos de cuidado multidisciplinar. A investigação de estratégias personalizadas, integrando farmacoterapia, cirurgia e psicoterapia, é essencial para otimizar o tratamento.

Em síntese, a complexa interação entre endometriose e depressão exige estratégias individualizadas e multidisciplinares. A integração entre ginecologia, psiquiatria e psicologia deve ser consolidada como prática clínica de rotina, com foco na qualidade de vida e na redução do impacto global da doença.

REFERÊNCIAS

1. Facchin F, Barbara G, Dridi D, Alberico D, Buggio L, Somigliana E, et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod.* 2021;36(8):1819-28.
2. Lagana AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Valenti G, Sapia F, Chiofalo B, et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health.* 2017;9:323-30.
3. Lagana AS, Salmeri FM, Ban Frangez H, Ghezzi F, Vrtacnik-Bokal E, Granese R. Evaluation of regulatory T cells in patients with endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):393-402.
4. Lima R, Benetti-Pinto CL, Rosa e Silva ACJ, Juliato CRT. Quality of life in women with endometriosis: an integrative review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018;39(2):138-47.
5. Ramin-Wright A, Schwartz ASK, Geraedts K, Rauchfuss M, Wolfier MM, Haeberlin F, et al. Fatigue – a symptom in endometriosis. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1459-65.
6. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Vigano P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):9.
7. Rahmioglu N, Mortlock S, Ghazal S, De Vivo I, Hawkins S, Hadfield R, et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association studies and follow-up replication in 11 countries. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1625-39.
8. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandi G, Tosti C, Clifton VL, Petraglia F. Mental health, pain symptoms and systemic inflammation in women with endometriosis: a clinical review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2018;39(3):187-95.

9. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshøj L, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2677-85.
10. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56.
11. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(6):625-39.
12. Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):762-74.
13. Yong PJ, Matwani S, Bedaiwy MA, Allaire C, Alotaibi F, et al. Depression and anxiety in endometriosis: impact and management challenges. *J Womens Health.* 2020;29(3):245-52.
14. Buggio L, Somigliana E, Barbara G, Berlanda N, Vercellini P. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: a narrative review. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(5):335-9.
15. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552-71.e2.
16. Lagana AS, Vitale SG, Trovato MA, Palmara VI, Rapisarda AMC, Granese R, et al. Full-thickness excision versus shaving by laparoscopy for deep endometriosis: rationale and potential treatment effects. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3617179.
17. Buggio L, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis and mental health: a critical narrative review. *BJOG.* 2017;124(4):452-64.
18. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Akiyama K, Harada T. Evaluation of an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist for endometriosis-associated pain: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;114(3):617-27.
19. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ.* 2022;379:e070750.
20. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56.

21. Sapkota Y, Steinhorsdottir V, Morris AP, Fassbender A, Rahmioglu N, et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:15539.
22. Filippi I, Tamburrino L, Pavone V, Fusi F, Bianchi L, et al. Endometriosis-associated infertility: pathophysiology and therapeutic perspectives. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(6):883-902.
23. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007;33(3):189-93.
24. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244-56.
25. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82