



Edição XXI

# Ginecologia e Obstetrícia

## Capítulo 3

### ENDOMETRIOSE E GRAVIDEZ: DESAFIOS REPRODUTIVOS E OBSTÉTRICOS

PEDRO HENRIQUE FERREIRA GUIMARÃES<sup>1</sup>

HELOÍSA SILVA MEDEIROS<sup>1</sup>

CRISTIANE SOUSA GARCIA<sup>1</sup>

CATHERINE SCHERRER MENEZES FUCHS<sup>2</sup>

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Rio Verde (UniRV).

2. Médica Formada pela UFPel – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas.

**Palavras-Chaves:** *Endometriose; Infertilidade; Reprodução Assistida.*

## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade uterina, provocando inflamação pélvica, dor acentuada e alterações anatômicas progressivas (BULUN, 2019). Essa condição se configura como um problema de grande relevância em saúde pública, pois afeta mulheres em idade reprodutiva, comprometendo a qualidade de vida e a capacidade reprodutiva.

Estima-se que a endometriose acometa entre 10% e 15% das mulheres em idade fértil (ESHRE, 2022; ZONTA *et al.*, 2021), representando uma das doenças ginecológicas mais prevalentes. A relação com a infertilidade é marcante: estudos indicam que até 50% das mulheres inférteis podem apresentar endometriose, reforçando a estreita ligação entre a doença e os distúrbios reprodutivos (ASRM, 2021; MISSIMER *et al.*, 2020).

Além de seu impacto no processo de concepção, a endometriose associa-se a maior risco de complicações obstétricas, incluindo abortamento espontâneo, parto prematuro, pré-eclâmpsia e desordens placentárias (YAN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2019). Nesse cenário, torna-se imprescindível compreender os desafios reprodutivos e obstétricos impostos por essa condição, a fim de aprimorar as estratégias diagnósticas e terapêuticas que minimizem seus efeitos adversos sobre a fertilidade e os desfechos gestacionais.

## Epidemiologia

A endometriose representa uma das doenças ginecológicas mais prevalentes em mulheres em idade reprodutiva. Estimativas globais indicam que entre 10% e 15% das mulheres em idade fértil apresentam a condição, correspon-

dendo a aproximadamente 190 milhões de mulheres no mundo (ESHRE, 2022; BULUN, 2019). A prevalência é ainda maior em grupos específicos, como aquelas com dor pélvica crônica ou infertilidade, podendo alcançar 30% a 50% (ASRM, 2021).

No Brasil, dados epidemiológicos apontam números semelhantes aos relatados mundialmente, embora ainda haja escassez de levantamentos populacionais amplos. Estudos nacionais demonstram que a endometriose é uma das principais causas de atendimento em serviços especializados em ginecologia, representando parcela significativa das indicações de laparoscopia diagnóstica e terapêutica (ZONTA *et al.*, 2021; FEBRASGO, 2023).

A faixa etária de maior acometimento situa-se entre os 25 e 35 anos, período de maior atividade ovariana e de busca pela concepção (MISSIMER *et al.*, 2020). Casos em adolescentes têm sido cada vez mais reconhecidos, especialmente em pacientes com dismenorreia grave e refratária a tratamento convencional, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce (ASRM, 2021).

Do ponto de vista da saúde pública, a endometriose impõe grande impacto devido à associação com dor pélvica incapacitante, absenteísmo laboral e redução da qualidade de vida. Além disso, constitui importante causa de infertilidade, aumentando a demanda por técnicas de reprodução assistida, cujo acesso no sistema público ainda é limitado. Estima-se que os custos diretos e indiretos relacionados à doença – incluindo consultas médicas, procedimentos cirúrgicos e perda de produtividade – sejam comparáveis aos observados em condições crônicas de alta relevância, como diabetes e artrite reumatoide (SARRAFI *et al.*, 2020). Assim, a endometriose se configura como um desafio clínico e socioeconômico, demandando políticas

de saúde voltadas à detecção precoce, tratamento adequado e ampliação do acesso a terapias de reprodução assistida.

## Fisiopatologia da endometriose e infertilidade

A endometriose é uma doença complexa e multifatorial, cuja fisiopatologia envolve a interação de fatores anatômicos, hormonais, imunológicos e genéticos. Essa complexidade explica sua estreita relação com a infertilidade e as complicações reprodutivas observadas em pacientes acometidas.

### Principais teorias etiopatogênicas

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a origem da endometriose. A teoria da menstruação retrógrada, inicialmente descrita por Sampson em 1927, permanece como a hipótese mais aceita, sugerindo que células endometriais viáveis alcançam a cavidade peritoneal pelas tubas uterinas durante o fluxo menstrual (BULUN, 2019). Entretanto, esse fenômeno isoladamente não justifica todos os casos, já que ocorre em grande parte das mulheres sem levar à doença.

A hipótese imunológica propõe que falhas na resposta imune inata e adaptativa permitam a implantação e sobrevivência das células endometriais ectópicas. Alterações em macrófagos, células NK e linfócitos T regulatórios, bem como níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, desempenham papel central nesse processo (ESHRE, 2022).

O componente genético também é amplamente reconhecido. Estudos de agregação familiar e pesquisas genômicas identificaram variantes associadas à susceptibilidade, incluindo polimorfismos em genes relacionados à inflamação, angiogênese e regulação hormonal (MISSIMER *et al.*, 2020).

## Inflamação pélvica crônica e aderências

Uma vez implantados, os focos endometrióticos desencadeiam inflamação pélvica crônica, caracterizada por produção aumentada de prostaglandinas, citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e fatores de crescimento. Esse ambiente inflamatório perpetua dor pélvica, promove angiogênese aberrante e facilita a progressão da doença (ASRM, 2021).

Com o tempo, o processo inflamatório favorece a formação de aderências pélvicas, que distorcem a anatomia dos órgãos reprodutivos e prejudicam a mobilidade tubária.

### Alterações anatômicas

As aderências e os implantes endometrióticos podem comprometer diretamente estruturas como tubas uterinas, útero e ovários, resultando em obstrução tubária parcial ou total, distorção anatômica e formação de endometriomas. Essas alterações reduzem a captação do oócito, comprometem a fertilização natural e dificultam a chegada do embrião à cavidade uterina (HU-ANG *et al.*, 2019).

### Falhas na implantação embrionária

Além das alterações anatômicas, a endometriose também interfere no ambiente endometrial. Mulheres acometidas apresentam maior frequência de falhas de implantação embrionária, atribuídas à expressão anômala de moléculas de adesão celular, receptores hormonais e fatores de receptividade endometrial. O microambiente inflamatório altera a qualidade do oócito e do embrião, reduzindo as taxas de sucesso mesmo em técnicas de reprodução assistida (YAN *et al.*, 2020).

Assim, a infertilidade na endometriose decorre da soma de múltiplos mecanismos: inflamação crônica, distorção anatômica, alterações

tubárias e ovulatórias, além de falhas na receptividade endometrial. Esse conjunto explica por que a doença é considerada uma das principais causas de infertilidade feminina.

### **Endometriose e técnicas de reprodução assistida**

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina. Afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, com impacto substancial sobre fertilidade, qualidade de vida e desfechos obstétricos (SANTOS; OLIVEIRA, 2020). A endometriose é uma das condições mais desafiadoras no campo da reprodução humana, sendo uma causa significativa de infertilidade.

A associação entre a doença e a dificuldade para conceber é multifatorial, envolvendo desde alterações anatômicas pélvicas, aderências que comprometem a mobilidade tubária, até um microambiente peritoneal e endometrial hostil à fertilização e implantação do embrião (ZONDERRVAN *et al.*, 2020). Diante desse cenário, as técnicas de reprodução assistida (TRA), em especial a fertilização *in vitro* (FIV), emergem como uma ferramenta fundamental para muitas dessas pacientes.

### **Indicações de Fertilização *In Vitro* (FIV)**

A FIV é considerada a principal opção terapêutica para a infertilidade associada à endometriose, particularmente nos estágios moderados a severos, onde o dano anatômico é mais pronunciado. Sua indicação é clara em casos de comorbidades como obstrução tubária bilateral, comprometimento severo da reserva ovariana ou falha de outras abordagens, incluindo cirurgia ou indução da ovulação com inseminação intrauterina (IIU) (BROEKMAN *et al.*, 2021).

As indicações também incluem aderências pélvicas extensas, fator masculino associado e idade materna avançada (SOMIGLIANA *et al.*, 2023). Estudos brasileiros e internacionais demonstram que a FIV pode superar parte das barreiras anatômicas e imunológicas impostas pela endometriose, embora não elimine totalmente os efeitos adversos sobre a receptividade endometrial e a implantação embrionária (LATIF *et al.*, 2024).

Mesmo em casos de endometriose mínima ou leve (ASRM estágios I e II), onde se acredita haver uma disfunção na qualidade oocitária e na receptividade endometrial, a FIV pode superar essas barreiras, oferecendo taxas de gestação superiores às de tentativas espontâneas (CHAPRON *et al.*, 2019). Dados de metanálises recentes indicam que mulheres com endometriose têm menor número médio de óocitos recuperados e taxas de fertilização discretamente inferiores, sobretudo nos estágios avançados da doença (MAPPA, 2024).

A decisão de prosseguir para FIV deve ser individualizada, considerando fatores como a idade da paciente, a duração da infertilidade, a reserva ovariana (avaliada pela dosagem de hormônio antimülleriano e contagem de folículos antrais) e a presença de dor pélvica significativa. Pacientes com endometrioma e reserva ovariana já comprometida devem ter uma abordagem mais direta para FIV, a fim de preservar o potencial reprodutivo (SOUZA *et al.*, 2022).

### **Quando optar por cirurgia antes da reprodução assistida**

A decisão de realizar tratamento cirúrgico antes de iniciar ciclos de técnicas de reprodução assistida (TRA) é um dos pontos mais controversos no manejo da endometriose. A cirurgia pode melhorar as taxas de gestação espontânea em estágios iniciais, aliviar a dor e, teoricamente, melhorar o acesso folicular durante a aspira-

ção de oócitos. No entanto, o risco iatrogênico de redução da reserva ovariana, especialmente na presença de endometriomas que exigem cistectomia, é uma preocupação primordial (DUNSELMAN *et al.*, 2021).

Para endometriomas  $>3-4$  cm, a exérese pode facilitar o acesso folicular durante a punção ovariana, reduzir dor pélvica crônica e melhorar o mapeamento anatômico pélvico (FERRERO *et al.*, 2024). Entretanto, há risco comprovado de redução da reserva ovariana a após cistectomia, sobretudo em mulheres com idade avançada ou reserva basal já diminuída (VERCELINI *et al.*, 2023). A cirurgia é geralmente indicada antes da FIV em situações específicas:

1. Presença de endometriomas grandes ( $>4$  cm) que possam dificultar o acesso folicular ou aumentar o risco de infecção durante a aspiração;
2. Dor pélvica incapacitante não respondida a tratamento clínico; e
3. Suspeita de malignidade (MUZII *et al.*, 2023).

Por outro lado, a excisão cirúrgica de endometriomas, mesmo quando realizada com técnica meticulosa, está associada à remoção inadvertida de tecido ovariano adjacente, levando à diminuição da resposta ovariana à estimulação hormonal em ciclos de FIV subsequentes (SOMIGLIANA *et al.*, 2022). Portanto, para pacientes assintomáticas com endometriomas e baixa reserva ovariana, a conduta mais recomendada é a aspiração de oócitos sem cirurgia prévia, ponderando-se os riscos e benefícios.

### **Taxas de sucesso comparadas a mulheres sem endometriose**

Estudos recentes continuam a demonstrar que pacientes com endometriose submetidas à FIV apresentam taxas de sucesso ligeiramente inferiores quando comparadas a mulheres com

infertilidade por outros fatores, como fator tubário puro. Uma meta-análise robusta evidenciou que mulheres com endometriose tiveram menores taxas de implantação, gestação clínica e nascidos vivos por ciclo iniciado (VERCELINI *et al.*, 2020).

O impacto negativo parece ser mais pronunciado em casos de endometriose profunda e naquelas com história de cirurgia ovariana prévia. Os desfechos reprodutivos de mulheres com endometriose submetidas à FIV apresentam variabilidade significativa. Segundo metanálise de Somigliana *et al.* (2023), há redução discreta nas taxas de implantação e de nascidos vivos em comparação com mulheres sem a doença.

Mappa (2024) reporta *odds ratio* para gravidez clínica de 0,86 (IC95%: 0,80-0,93) e para nascidos vivos de 0,90 (IC95%: 0,84- 0,97). Latif *et al.* (2024) confirmam que a diferença se acentua em estágios III-IV, principalmente quando há endometriomas não tratados. Para otimizar resultados, algumas diretrizes recomendam supressão com análogos de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) por três a seis meses antes da FIV, o que pode melhorar taxas de implantação, embora os resultados sejam inconsistentes (LATIF *et al.*, 2024).

As possíveis explicações para esse desempenho reduzido incluem uma menor resposta à estimulação ovariana controlada, resultando em um menor número de oócitos recuperados, e uma qualidade embrionária potencialmente comprometida devido a alterações intrínsecas no oóbito causadas pelo microambiente inflamatório da endometriose (SANCHEZ *et al.*, 2021). Além disso, a receptividade endometrial pode estar alterada, com expressão anormal de moléculas de adesão e um perfil imunológico desfavorável à implantação (GARCIA-VELASCO *et al.*, 2023).

Apesar disso, é crucial enfatizar que a FIV ainda representa a melhor chance de sucesso reprodutivo para a maioria dessas pacientes e os resultados absolutos permanecem favoráveis para muitas, especialmente as mais jovens e com boa reserva ovariana.

## Impactos da endometriose na gestação

A conquista de uma gestação, seja espontânea ou por meio de TRA, não marca o fim dos desafios para a portadora de endometriose. Evidências robustas indicam que essas gestantes estão sob um risco aumentado de desenvolver uma série de complicações obstétricas, requerendo, portanto, acompanhamento pré-natal de alto risco.

### Abortamento espontâneo - risco aumentado, possíveis mecanismos

A associação entre endometriose e um risco elevado de abortamento espontâneo é consistentemente reportada na literatura. Uma coorte prospectiva demonstrou que mulheres com endometriose confirmada por laparoscopia têm até 50% mais chances de sofrer um aborto espontâneo no primeiro trimestre quando comparadas a mulheres sem a doença (MAGGIORE *et al.*, 2021). Metanálise recente de Huang *et al.* (2020) identificou risco relativo (RR) de 1,35 (IC95%: 1,22–1,48) comparado a mulheres sem a doença.

Os mecanismos propostos para essa associação são complexos e interrelacionados. A alteração endometrial é um fator central. Estudos histológicos e moleculares revelam que o endométrio de mulheres com endometriose apresenta uma desregulação na expressão de genes críticos para a decídua e a implantação, incluindo aqueles envolvidos no apoptose e no controle do estresse oxidativo. Isso resulta em uma inadequada transformação decidual das células

estromais, essencial para o estabelecimento e a manutenção da gestação precoce (PETRAGLIA *et al.*, 2020).

Paralelamente, o estado de inflamação crônica sistêmica e local, característico da endometriose, persiste na gestação inicial. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6, TNF- $\alpha$ ) e uma desregulação na população de células imunes no endométrio podem criar um ambiente hostil para o embrião, levando à rejeição imunológica ou a falhas no desenvolvimento placentário (KUO *et al.*, 2022).

Outro fator contributivo é o histórico reprodutivo: mulheres submetidas a múltiplas cirurgias pélvicas apresentam maior risco de sinequias ou alterações anatômicas que comprometem a implantação e manutenção gestacional (FERRERO *et al.*, 2024).

### Parto prematuro - associação com inflamação e distorções anatômicas

O parto prematuro (definido como o nascimento antes de 37 semanas completas de gestação) é outra complicação significativamente mais frequente em gestantes com endometriose. Revisões sistemáticas apontam um risco 1,5 a 2 vezes maior nessa população (ZONDERVAN *et al.*, 2021). Estudos de coorte de grande porte apontam associação entre endometriose e parto pré-termo. Marcellin *et al.* (2022) observaram risco ajustado aumentado em 30% para parto prematuro entre mulheres com endometriose diagnosticada por laparoscopia Breintoft *et al.* (2021) reportaram *odds ratio* de 1,25 para parto prematuro em metanálise de 24 estudos.

No entanto, algumas coortes recentes não encontraram associação significativa após ajuste completo para fatores confundidores, reforçando a necessidade de novos estudos. A fisiopatologia também é atribuída a dois eixos principais: inflamatório e anatômico. A inflamação crônica de baixo grau pode predispor a

uma ativação precoce dos mecanismos inflamatórios que desencadeiam o trabalho de parto.

O ambiente pró-inflamatório persistente pode sensibilizar o miométrio, tornando-o mais responsável a estímulos contráteis e levando à ruptura prematura das membranas ou ao início espontâneo do trabalho de parto (SANTULLI *et al.*, 2022). Do ponto de vista anatômico, a presença de endometriose profunda com infiltração uterina (adenomiose associada) ou aderências pélvicas extensas pode causar distorções e restrições mecânicas ao crescimento uterino. Essa distensibilidade uterina comprometida pode funcionar como um fator mecânico para o parto prematuro, simulando o efeito de um útero sob distensão excessiva (VANNUCHINI *et al.*, 2021).

## Placenta prévia e complicações obstétricas

Gestantes com endometriose também apresentam um risco aumentado de distúrbios placentários, como a placenta prévia e o descolamento prematuro da placenta (DPP). Segundo Wang *et al.* (2021), mulheres com endometriose apresentaram RR de 1,62 para placenta prévia. Mansor *et al.* (2025) reportaram associação positiva também com pré-eclâmpsia e maior necessidade de cesariana.

Acredita-se que os processos de inflamação e de adesão anormal, marcas registradas da endometriose, interfiram na placentação normal. A implantação embrionária pode ocorrer em uma região endometrial inferior devido a uma inadequada receptividade do fundo uterino, levando à placenta prévia (KISERUD *et al.*, 2023).

Além disso, a interface anormal, mediada por citocinas inflamatórias, pode resultar em uma invasão trofoblástica defeituosa, predispondo não apenas ao DPP, mas também à con-

dições como a restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e pré-eclâmpsia (FARRÉ *et al.*, 2022). Estudos de coorte demonstraram que o risco de placenta prévia é cerca de duas a três vezes maior em mulheres com história de endometriose, exigindo vigilância ultrassonográfica detalhada no pré-natal (BERGLUND *et al.*, 2023).

## Diagnóstico diferencial durante a gestação

O diagnóstico de endometriose durante a gestação é notoriamente difícil. A sintomatologia da doença, principalmente a dor pélvica, pode ser confundida com uma série de condições obstétricas e não obstétricas comuns na gravidez, tornando o diagnóstico diferencial um exercício clínico essencial.

## Dificuldade do diagnóstico da endometriose em gestantes

A gestação reduz ou modifica sintomas clássicos, como dismenorreia, e impossibilita procedimentos invasivos diagnósticos (laparoscopia). Dessa forma, o diagnóstico muitas vezes depende de achados prévios e acompanhamento clínico. Ultrassonografia pélvica pode detectar endometriomas pré-existentes, mas não é sensível para lesões profundas (SANTOS & OLIVEIRA, 2020).

O principal método de confirmação da endometriose, a laparoscopia com biópsia, é contraindicado durante a gestação na maioria dos casos devido aos riscos anestésicos e cirúrgicos para o feto. Assim, o diagnóstico depende quase exclusivamente da suspeita clínica.

A ressonância magnética (RM), embora seja o melhor método de imagem para a doença, é usada com restrições no primeiro trimestre e geralmente é reservada para casos de dor aguda e severa com suspeita de complicações, como ruptura de endometrioma (BAZOT & DARAÏ,

2021). A ultrassonografia transvaginal tem utilidade limitada, especialmente no segundo e terceiro trimestres, devido à presença do útero gravídico, que obscurece a visualização dos anexos e do fundo de saco posterior.

### Como diferenciar dor pélvica da endometriose de outras causas gestacionais

A dor pélvica na gestante com endometriose pode ser contínua ou intermitente, muitas vezes localizada no hipogástrio ou nas regiões lombossacral e retal. A dor deve ser cuidadosamente avaliada, priorizando causas obstétricas agudas, como trabalho de parto prematuro, hematomas placentários ou torção ovariana. História prévia de dor cíclica, infertilidade e tratamentos para endometriose ajudam na diferenciação (SOMIGLIANA *et al.*, 2023). Exames de imagem não invasivos, como ultrassonografia e ressonância magnética (quando imprescindível), podem auxiliar sem expor o feto a riscos significativos. O desafio é distingui-la de:

- Dor ligamentar, comum e relacionada ao estiramento dos ligamentos redondos, tipicamente aguda, pontual e unilateral, aliviada com repouso.
- Ameaça de parto prematuro: Caracteriza-se por contrações uterinas regulares e modificações cervicais.
- Apendicite: O apêndice é deslocado pela gravidez, podendo causar dor no quadrante superior direito ou no flanco, dificultando o diagnóstico.
- Cólica renal/ nefrolitíase: Dor intensa e ondulatória no flanco, irradiando para a virilha, frequentemente associada a hematúria.
- Ruptura ou torção de cisto de corpo lúteo: Dor abdominal aguda e unilateral, podendo estar associada a sangramento intra-abdominal e instabilidade hemodinâmica.

A dor relacionada à endometriose tende a ser crônica e a paciente geralmente relata história prévia do mesmo tipo de dor antes da gestação. A melhora dos sintomas durante a gestação, devido à amenorreia fisiológica, é comum, mas não é uma regra, pois os implantes podem ainda causar irritação e inflamação (BOURDON *et al.*, 2022).

### Importância da anamnese e do histórico reprodutivo

Diante das limitações dos exames de imagem, a anamnese detalhada e a obtenção de um histórico reprodutivo minucioso tornam-se as ferramentas diagnósticas mais valiosas. A investigação deve incluir perguntas específicas sobre a história de dismenorreia severa e dor pélvica crônica, diagnóstico prévio de endometriose, história de infertilidade e tratamentos prévios de TRA, localização e caráter da dor atual, comparando-a com a experiência de dor pré-gestacional e sintomas intestinais ou urinários cíclicos prévios.

O reconhecimento de que a paciente é portadora de endometriose permite ao obstetra adotar uma conduta mais vigilante, antecipando complicações como ameaça de parto prematuro, e manejar a dor de forma adequada, evitando a subestimação de queixas que podem ser de origem grave (EXACOUSTOS & ZUPI, 2023). Em suma, a suspeita clínica fundamentada no histórico da paciente é o pilar para o manejo seguro da endometriose durante a gestação.

### Manejo da endometriose

#### Terapia Medicamentosa

Em virtude de ser uma doença estrogênio-dependente, os progestagênicos são recomendados como primeira linha de tratamento, por antagonizarem os efeitos do estrógeno no crescimento do tecido endometrial ectópico. Nesse

sentido, fármacos como dienogest (DNG) e acetato de medroxiprogesterona são os principais representantes dessa classe de medicamentos indicada para o tratamento da endometriose. Há, ainda, a possibilidade de utilizar o DIU liberador de levonorgestrel (DIU-LNG), que libera um derivado da 19-nortesterona no interior da cavidade uterina. Os anticoncepcionais orais combinados (AOC) também podem ser instituídos como terapia inicial, visto que são formulados com baixos níveis de etinilestradiol, com efeito progestágeno predominante no tecido ectópico (KALAITZOPoulos *et al.*, 2021). De modo geral, as diferentes opções farmacológicas atuam interferindo no eixo hipófise-gonal, induzindo um estado hipoestrogênico que impede a ovulação e reduz ou suprime o fluxo menstrual. Por esse motivo, esses tratamentos devem ser descontinuados quando a paciente deseja engravidar (BARBARA *et al.*, 2021).

Outras alternativas são os antagonistas e os agonistas do GnRH, indicados para pacientes com sintomas persistentes mesmo após o uso dos fármacos de primeira linha. Devido à indução de hipoestrogenismo causada por esses medicamentos, recomenda-se o uso de terapia complementar, como progestágenos em doses baixas ou tibolona, com o objetivo de reduzir efeitos colaterais semelhantes aos sintomas do climatério, tais como ondas de calor, distúrbios do sono, oscilações de humor, ressecamento vaginal e perda mineral óssea. No que tange à terapia medicamentosa, existem outras alternativas que podem ser empregadas, tais como os inibidores da aromatase, o danazol, a gestronona, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), mas que não possuem consenso quanto à indicação e, portanto, seu uso deve ser individualizado de acordo com o perfil

da paciente, a gravidade dos sintomas e a resposta às terapias de primeira linha (BARBARA *et al.*, 2021).

### **Abordagem Cirúrgica**

O tratamento cirúrgico da endometriose é recomendado quando a terapia medicamentosa não é eficaz, não é tolerada ou está contraindicada, especialmente em mulheres com desejo de engravidar (ALLAIRE *et al.*, 2023). A laparoscopia é preferida em relação à laparotomia tanto para o manejo da dor crônica quanto da infertilidade, pois além de proporcionar menor tempo de internação, recuperação pós-operatória mais rápida, menor perda sanguínea e menor incidência de complicações e aderências, também está associada a taxas de gravidez iguais ou superiores às da laparotomia. Diversos estudos e revisões sistemáticas demonstram que a laparoscopia aumenta as chances de gravidez espontânea e de nascidos vivos em mulheres com endometriose, tornando-se a técnica de escolha para aquelas que desejam preservar ou restaurar a fertilidade (LI *et al.*, 2022).

### **Medicina Complementar**

Embora o foco atual da intervenção terapêutica da endometriose seja o tratamento convencional, a incorporação de terapias alternativas representa novos caminhos no manejo da dor pélvica crônica, da dismenorreia e da dispareunia. Além disso, no contexto gestacional, a endometriose traz desafios adicionais, uma vez que nem todos os recursos terapêuticos podem ser empregados de forma segura nesse período. Nesse contexto, podem ser empregadas a acupuntura, a terapia cognitiva comportamental (TCC) e as técnicas fisioterapêuticas, como o pilates e a massagem (MARQUI *et al.*, 2014). Evidências recentes sugerem que os efeitos benéficos da acupuntura estão associados à redução dos níveis séricos de CA-125 e de estradiol, o que contribui para restringir o crescimento do

endométrio ectópico e aliviar a dor (MIRZAEE *et al.*, 2021). De modo geral, essas práticas são consideradas seguras, com baixo risco de efeitos adversos e não possuem contraindicações. Contudo, é evidente que o tratamento não farmacológico/cirúrgico ainda é pouco examinado e utilizado na esfera da saúde, reforçando a necessidade de estudos adicionais que elucidem seu real papel no controle da dor associada à endometriose (MARQUI *et al.*, 2014).

Diversos estudos analisam fatores relacionados ao estilo de vida da paciente, como exercícios, dieta alimentar e tabagismo, e sua associação com a redução de risco de endometriose ou melhoria do tratamento. A prática regular de atividades físicas é apontada como possível mitigadora da endometriose, pois pode aumentar os níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os estrogênios biodisponíveis; entretanto faltam evidências robustas sobre seus efeitos em níveis moleculares e endócrinos. Embora o efeito antiestrogênico do tabagismo tenha sido relacionado a um menor risco de endometriose, essa associação não apresenta relevância clínica significativa. Dados recentes apontam o impacto preventivo dos componentes da dieta na propensão ao desenvolvimento de endometriose, tais como cálcio, leite, ovos, bacon e carne vermelha, ao passo que maior consumo de peixes e laticínios com baixo teor de gordura parece ter um efeito protetor, mas sem evidências conclusivas. A ingestão de café/cafeína tem sido associada ao aumento da SHBG, o que poderia reduzir a testosterona biodisponível e modular indiretamente o ambiente hormonal relacionado à endometriose (MIRZAEE *et al.*, 2021).

## Prognóstico e seguimento obstétrico

Devido à imprevisibilidade da associação entre endometriose e desfechos gestacionais adversos, não existem recomendações específicas

quanto à necessidade de intervenções adicionais além do acompanhamento obstétrico rotineiro em gestantes com história da doença. De modo geral, essas pacientes devem ser orientadas quanto à tendência de evolução favorável da gestação, embora o profissional de saúde deva manter vigilância diante da possibilidade de complicações, ainda que pouco frequentes. Nesse contexto, torna-se relevante avaliar o estágio da endometriose com base no histórico de complicações obstétricas, a fim de identificar gestantes com maior risco (LEONE *et al.*, 2015).

Ao contrário de gestantes com endometriose peritoneal superficial ou ovariana em estágio inicial, que não parecem apresentar risco elevado de complicações obstétricas e neonatais graves, aquelas com endometriose profunda infiltrativa (DIE) avançada e/ou adenomiose devem receber aconselhamento pré-concepcional individualizado e minucioso, em razão do risco aumentado de placenta prévia, de intercorrências cirúrgicas durante a cesariana e de maior probabilidade de trauma ou laceração no parto vaginal. Nessas circunstâncias, a gestação deve ser considerada de alto risco, sendo recomendada a condução do pré-natal e do parto em centros terciários, com suporte de equipe multiprofissional especializada. Ademais, considerando que o diagnóstico tardio pode causar impactos que só se tornam evidentes durante a gestação, dados mais robustos permitiriam avaliar a viabilidade do rastreamento pré-concepcional da endometriose (VERCELLINI *et al.*, 2023).

## Avanços recentes e perspectivas futuras

O modelo contemporâneo entende a endometriose como uma síndrome complexa, envolvendo inflamação, disfunção imunológica e al-

terações hormonais. No microambiente peritoneal, observa-se polarização de macrófagos para fenótipos pró-inflamatórios, redução da atividade citotóxica das células NK, disfunção dos linfócitos T e produção exagerada de citocinas, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , fatores que contribuem para a sobrevivência e progressão das lesões ectópicas (SAUNDERS *et al.*, 2021). Além disso, o tecido endometriótico apresenta resistência à progesterona e produção local aumentada de estrogênio, perpetuando a inflamação e a angiogênese (SAUNDERS *et al.*, 2021). Essa visão integrada fornece bases racionais para terapias que ultrapassam a simples supressão hormonal, abrindo espaço para abordagens direcionadas ao sistema imune e a vias moleculares específicas (SAUNDERS *et al.*, 2021).

Um dos campos mais promissores no tratamento da endometriose envolve abordagens não hormonais e biotecnológicas, capazes de superar algumas limitações dos tratamentos convencionais. A imunoterapia surge como uma alternativa racional, com estratégias que incluem a restauração da função das células NK, a modulação da atividade de macrófagos e o bloqueio de citocinas-chave (CHEN *et al.*, 2024). De forma complementar, técnicas experimentais como a terapia fotodinâmica (PDT) e a hipertermia local têm demonstrado eficácia em modelos pré-clínicos, promovendo a destruição seletiva de implantes endometrióticos (CHEN *et al.*, 2024).

A nanomedicina também tem se destacado, com o desenvolvimento de nanopartículas e hidrogéis capazes de liberar fármacos diretamente nas lesões, o que potencializa a eficácia local e minimiza efeitos sistêmicos (CHEN *et al.*, 2024). Paralelamente, pesquisas com terapia celular baseada em células-tronco e intervenções de engenharia genética, incluindo edição gênica e CAR-T cells, indicam perspectivas promissoras para abordagens reparativas, embora ainda em estágio experimental (CHEN *et al.*, 2024).

Apesar desses avanços, a endometriose permanece associada a elevada taxa de recorrência e a impacto negativo sobre a fertilidade (SAUNDERS *et al.*, 2021). A ausência de biomarcadores validados para diagnóstico e acompanhamento terapêutico limita, atualmente, a implementação de estratégias verdadeiramente personalizadas. MicroRNAs circulantes e painéis de citocinas mostram potencial, mas sua padronização e validação em estudos multicêntricos são necessárias antes da aplicação clínica (SAUNDERS *et al.*, 2021).

O futuro aponta para a consolidação de uma medicina de precisão aplicada à endometriose, que combine terapias hormonais de nova geração, imunomodulação direcionada e tecnologias de liberação local (CHEN *et al.*, 2024). Tal abordagem promete reduzir efeitos adversos, ampliar as opções para mulheres com desejo reprodutivo e, possivelmente, alterar a evolução natural da doença (CHEN *et al.*, 2024).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAIRE, C. *et al.* Diagnóstico e manejo da endometriose. *Journal de l'Association Médicale Canadienne. Jornal da Associação Médica Canadense*, v. 10, p. E363–E371, 2023.

ASRM - AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, v. 116, n. 3, p. 698–705, 2021.

BARBARA, G. *et al.* Medical treatment for endometriosis: tolerability, quality of life and adherence. *Frontiers in Global Women's Health*, v. 2, p. 729601, 27 set. 2021.

BAZOT, M. & DARAÏ, E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and Sterility*, v. 108, n. 6, p. 886–887, 2021.

BERGLUND, A. *et al.* Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a Swedish national cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 228, n. 1, p. 61.e1–61.e18, 2023.

BOURDON, M. *et al.* Endometriosis and pregnancy: a challenging association. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 3, p. 724, 2022. Doi: 10.3390/jcm11030724.

BREINTOFT, K. *et al.* Endometriosis and risk of adverse pregnancy outcome: a systematic review and meta analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 259, p. 31–39, 2021.

BROEKMAN, F.J. *et al.* The role of surgery in endometriosis-associated infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 71, p. 98–114, 2021.

BULUN, S.E. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 13, p. 1244–1256, 2019.

CHAPRON, C. *et al.* Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 11, p. 666–682, 2019.

CHEN, Q. *et al.* Emerging strategies for the treatment of endometriosis. *Biomedical Technology*, v. 7, p. 46–62, 1 set. 2024.

DUNSELMAN, G.A.J. *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, v. 36, n. 3, p. 671–701, 2021.

ESHRE ENDOMETRIOSIS GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP. Endometriosis: guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Human Reproduction Open*, v. 2022, n. 2, p. 1–36, 2022.

EXACOUSTOS, C. & ZUPI, E. The role of ultrasound in the diagnosis and management of endometriosis during pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, v. 61, n. 2, p. 171–179, 2023.

FARRÉ, P. *et al.* The role of the endometrium in endometriosis-associated adverse pregnancy outcomes. *Placenta*, v. 126, p. 1–8, 2022.

FEBRASGO – FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. Consenso brasileiro de endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2023.

FERRERO, S. *et al.* Impact of surgery for endometriosis on the outcomes of assisted reproductive technologies: a review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 94, p. 102–113, 2024.

GARCIA-VELASCO, J.A. *et al.* The endometrium in women with endometriosis: a systematic review. *Human Reproduction Update*, v. 29, n. 2, p. 219–237, 2023.

HUANG, J. *et al.* Endometriosis and risks of adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 300, n. 1, p. 185–200, 2019.

HUANG, Y. *et al.* Miscarriage in endometriosis and adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 99, n. 1, p. 13–23, 2020.

KALAITZOPOULOS, D.R. *et al.* Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Women's Health*, v. 21, n. 1, 29 nov. 2021

KISERUD, T. *et al.* Endometriosis and the risk of placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, v. 102, n. 2, p. 133–141, 2023.

KUO, H.H. *et al.* The impact of endometriosis on the risk of early pregnancy loss: a meta analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 61, n. 2, p. 227–233, 2022.

LATIF, S. *et al.* Endometriosis and in vitro fertilization: review of outcomes and management. *Medicina*, v. 60, n. 1, 2024.

MAGGIORE, U.L.R. *et al.* A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Human Reproduction Update*, v. 22, n. 1, p. 70–103, 7 out. 2015.

LEONE ROBERTI MAGGIORE, U. *et al.* Spontaneous abortion in women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Reproductive Sciences*, v. 28, n. 10, p. 2743–2753, 2021.

LI, H. *et al.* Clinical effects of laparoscopic surgery for the treatment of endometriosis and endometriosis-related infertility: a retrospective study of 226 cases. *Frontiers in Surgery*, v. 9, p. 1049119, 2022.

MANSOR, A E. *et al.* Endometriosis and associations with risks of adverse maternal and neonatal outcomes: a large meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 25, n. 1, 2025.

MAPPA, I. *et al.* The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta analysis. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 2, 2024.

MARQUI, A.B.T. de. Non-pharmacological approach to pain in endometriosis. *Revista Dor*, v. 15, n. 4, p. 300– 305, 2014.

MARCELLIN, L. *et al.* Association between endometriosis phenotype and pregnancy outcomes. *JAMA Network Open*, v. 5, n. 12, e2247942, 2022.

MIRZAEI, F. & AHMADI, A. Overview of the effect of complementary medicine on treating or mitigating the risk of endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, v. 43, n. 12, p. 919–925, dez. 2021.

MISSIMER, J. *et al.* Endometriosis and infertility: mechanisms and management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, v. 47, n. 1, p. 95– 113, 2020.

MUZII, L. *et al.* The efficacy of dienogest in reducing disease and pain recurrence after endometriosis surgery: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Sciences*, v. 30, p. 3135–3143, 2023.

SANTOS, A. & OLIVEIRA, M. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da endometriose. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, n. 8, p. 501–508, 2020.

SARRAFI, M. *et al.* Economic burden of endometriosis: a systematic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, v. 65, p. 27–36, 2020.

SAUNDERS, P.T.K. & HORNE, A.W. Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, v. 184, n. 11, p. 2807–2824, 2021.

SOMIGLIANA, E. *et al.* Endometriosis and IVF treatment outcomes: unpacking the evidence. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 21, n. 1, p. 65, 2023

VERCELLINI, P. *et al.* Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and Sterility*, v. 119, n. 5, p. 727–740, 1 maio 2023.

VERCELLINI, P. *et al.* Association between endometriosis and reproductive outcomes: surgery and assisted reproduction guidance. *Fertility and Sterility*, v. 120, n. 4, p. 789–803, 2023.

WANG, J. *et al.* Adverse pregnancy outcomes for women with pelvic endometriosis: a systematic review. *Ginekologia Polska*, v. 92, n. 5, p. 338–348, 2021.

YAN, D. *et al.* Endometriosis and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, v. 41, n. 6, p. 1021– 1036, 2020.

ZONTA, M.A. *et al.* Epidemiology of endometriosis: prevalence and risk factors in population-based studies. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, n. 9, p. 692–699, 2021.