

Edição XX

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 10

ENDOMETRIOSE

ISADORA COSTA AVELAR¹
JORDANA DE OLIVEIRA MONTEIRO¹
LARISSA PIRES ORLANDI²
MARCO ANTÔNIO SOLIMAR ARAÚJO³

1. Discente – Medicina na Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS – BH).
2. Discente – Centro Universitário de Belo Horizonte – UNIBH.
3. Médico – Graduado em Medicina pela Faculdade de Minas de Belo Horizonte (FAMINAS – BH).

Palavras-Chaves: Endometriose; Dismenorreia; Infertilidade.

EPIDEMIOLOGIA

Sua primeira citação ocorreu em 1860 por Rokitansky, tendo o mesmo descrito como a presença de células similares ao endométrio no tecido do miométrio. Em outras futuras versões, foram chamadas de adenomiomas e cistos cor de chocolate presentes no septo retovaginal e ovário, respectivamente. Numa teoria mais atualizada, denominada teoria genético-epigenética de Koninckx é postulado que as mulheres nascem com características genéticas e epigenéticas específicas, explicando o aspecto hereditário, a suscetibilidade ao desenvolvimento da endometriose e muitos fatores associados, como infertilidade, alterações endometriais e plasmáticas (VILLAVÉRDE, 2023).

A endometriose é uma doença ginecológica de caráter sistêmico inflamatório, crônico, debilitante, dependente de estrogênio, multifatorial e que é caracterizada pelo crescimento de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, muitas vezes com dor pélvica crônica e disúria, além de infertilidade, distúrbios imunológicos e complicações na gravidez. Esse crescimento benigno do tecido endometrial frequentemente invade os ovários, o peritônio pélvico, as tubas uterinas e o septo reto-vaginal. Embora a doença pélvica seja a mais comum, ela pode se apresentar, raramente, em locais extrapélvicos (por exemplo, umbigo, vasos linfáticos, raízes nervosas, pleura do pulmão, cérebro, pericárdio). Cerca de 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva sofrem desta condição em todo o mundo, com estimativa final de em torno de quase 200 milhões de mulheres (MATTHES *et al.*, 2024; BASTOS *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2023; FRANÇA *et al.*, 2022).

Seu pico de incidência ocorre entre as idades de 25 aos 35 anos, sendo caracterizada como uma das principais causas de infertilidade. Das mulheres acometidas, apenas 65% são diagnosticadas inicialmente, denotando um desa-

fio: o reconhecimento e tratamento precoces ainda residem na laparoscopia diagnóstica, uma indicação que resulta em um atraso diagnóstico de 4 a 11 anos (VILLAVÉRDE, 2023).

Embora a endometriose seja descrita como mais prevalente em mulheres brancas, fatores de raça/etnia, socioeconômicos e de gênero podem influenciar a capacidade de buscar e acessar cuidados para diagnóstico e tratamento, distorcendo os dados de prevalência (MATTHES *et al.*, 2024).

Etiologia

A endometriose é uma doença complexa cuja fisiopatologia envolve múltiplos mecanismos inter-relacionados, incluindo fatores genéticos, epigenéticos, hormonais, imunológicos e inflamatórios (BASTOS *et al.*, 2023). As interações gene-ambiente também podem levar à conversão de tecidos endometriais benignos em tecidos malignos que proliferam rapidamente em comparação com o tecido normal. A endometriose tem certas semelhanças com o carcinoma, como invasividade, crescimento progressivo, dependência de estrogênio, crescimento e recorrência (FRANÇA *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Seu caráter hereditário é significativo: filhas de mães com endometriose confirmada cirurgicamente têm mais que o dobro do risco de desenvolver a doença do que filhas de mães sem endometriose e, por sua vez, mulheres com endometriose que têm um parente de primeiro grau afetado tendem a desenvolver formas mais graves da doença (FRANÇA *et al.*, 2022; VILLAVÉRDE, 2023).

A fisiopatologia desta condição clínica inclui a presença de citocinas pró-inflamatórias e alterações nas populações de células imunes circulantes no organismo, criando um ambiente inflamatório generalizado que pode se estender para fora da pelve, promovendo um estado de

inflamação sistêmica, responsável, entre outras, por manifestações neurológicas que incluem aumento da sensibilidade à dor e distúrbios do humor (VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

A teoria genético-epigenética sugere que a endometriose surge quando alterações acumuladas em genes relacionados ao reparo de DNA e crescimento celular ultrapassam um limiar crítico, resultando na formação de lesões heterogêneas. Mutações em genes como KRAS, ARID1A e PIK3CA, além de alterações epigenéticas, contribuem para a resistência a progestogênios e a superexpressão de aromatase, levando a um ambiente hiperestrogênico. No nível hormonal, o estradiol promove o crescimento dos implantes endometrióticos, enquanto a progesterona tem sua ação inibitória comprometida devido à redução dos receptores PR-B e ao aumento dos receptores ER- β . Esse desequilíbrio cria um microambiente peritoneal pró-inflamatório, com maior produção de prostaglandina E2 e estresse oxidativo (VILLAYERDE, 2023).

A participação de células-tronco endometriais também é crucial, pois são atraídas para os implantes pelo fator SDF-1, diferenciando-se em tecido endometriótico e perpetuando as lesões. Além disso, disfunções imunológicas, como a diminuição da apoptose de neutrófilos, a redução da atividade das células NK e o aumento de macrófagos e citocinas inflamatórias (como IL-6 e TNF- α), favorecem a sobrevivência e invasão dos implantes. Alterações na expressão de miRNAs, como miR-196a e miR-451c, também desempenham um papel, modulando a resistência à progesterona e a inflamação. Já a endometriose profunda, definida por infiltração superior a 5 mm, é mais influenciada pelos hormônios plasmáticos e apresenta características distintas das lesões superficiais (VILLAYERDE, 2023).

Em resumo, a endometriose é resultado de uma combinação de fatores que incluem predisposição genética, desregulação hormonal, falhas imunológicas e inflamação crônica, criando um ciclo vicioso que perpetua a doença. No que diz respeito aos fatores de risco, possui grande relação com questões como perfil genético, atividade hormonal, estado imunológico ou inflamatório, fatores ambientais, estilo de vida, histórico familiar e estado ginecológico e reprodutivo. Um grande exemplo é a ingestão de cafeína e álcool, já que ambos podem influenciar no aparecimento da endometriose devido à sua capacidade de ativar a aromatase e aumentar a conversão de testosterona em estrogênio. É esse mesmo mecanismo de aumento nos níveis de estrogênio, que também ocorre durante o desenvolvimento de atividades físicas intensas, o que pode ser fator que contraindica essa prática em mulheres que sofrem de endometriose, sendo por vezes preferível praticar exercícios de intensidade normal (VILLAYERDE, 2023).

O tabagismo, por sua vez, carece de evidências que relacionem ou não o uso ao maior acometimento pela endometriose. Já as carnes vermelhas, tendem a aumentar o risco (VILLAYERDE, 2023).

Dentre os antecedentes ginecológicos, a idade de início da menarca, a duração do ciclo menstrual, a paridade, o uso de anticoncepcionais ou a obstrução tubária, como fatores de risco ou proteção, são justificados pelo maior ou menor acúmulo de células endometriais na cavidade que originam, ou por alterações no microbioma intestinal ou pelas diferentes concentrações de estradiol (VILLAYERDE, 2023).

Sinais e sintomas

Os sintomas variam de dor pélvica crônica (dismenorreia, dor pélvica acíclica, dispareu-

nia, disquezia, disúria), com gravidade que varia de leve a fatal, até infertilidade; no entanto, também pode ser assintomática (BASTOS *et al.*, 2023; VILLAYERDE, 2023). Evidências recentes também indicam um componente inflamatório sistêmico subjacente a comorbidades associadas, como enxaquecas e doenças cardiovasculares e autoimunes (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023).

O tipo mais frequente de dor relatado por pacientes com endometriose é a que ocorre durante o período menstrual, iniciando já nos primeiros ciclos menstruais e, com o tempo, evoluindo para uma dor pélvica crônica que pode surgir fora do ciclo menstrual, de forma inesperada. Essa dor muitas vezes interfere significativamente nas atividades diárias, incluindo as escolares. Além disso, sintomas como alterações gastrointestinais e dor ao urinar também são comuns, mas não são exclusivos da endometriose, o que pode dificultar o diagnóstico por se confundirem com outras condições clínicas (GIUDICE *et al.*, 2023).

A variedade topográfica de lesões na cavidade pélvica é ampla, com lesões superficiais ou profundas que podem estar localizadas no peritônio. Tradicionalmente, três fenótipos de lesões de endometriose são reconhecidos: peritoneal, ovariano (endometrioma) e profundo (FRANÇA *et al.*, 2022; VILLAYERDE, 2023).

A endometriose peritoneal é caracterizada pela presença de implantes frequentemente polimórficos de tecido endometrial heterotópico na superfície do peritônio pélvico, embora possam ser encontrados em todo o abdômen. É o tipo de endometriose mais difícil de diagnosticar, pois não é facilmente visível com as técnicas de imagem não invasivas disponíveis e requer visualização direta por laparoscopia ou laparotomia (VILLAYERDE, 2023).

A endometriose ovariana com a presença de cistos endometrióticos, comumente chamados de endometriomas, é o tipo de endometriose

mais fácil de diagnosticar devido à sua acessibilidade ao exame de ultrassom (VILLAYERDE, 2023).

A endometriose profunda é definida como a presença de nódulos fibróticos infiltrantes nos espaços peritoneais pélvicos, com profundidade de invasão superior a 5 mm, ou que afetam a camada muscular de vísceras ocas. Embora esses nódulos sejam onipresentes, são comumente encontrados no septo retovaginal, ligamentos útero-sacros e parede retossigmoide, com graus variados de invasão que podem até levar a sintomas obstrutivos. Essa forma de endometriose é considerada a mais avançada e a de maior incidência (VILLAYERDE, 2023).

Diagnóstico

Devido à falta de indicadores diagnósticos sensíveis e confiáveis, o diagnóstico muitas vezes fica atrasado. Além disso, algumas mulheres também podem permanecer por um longo tempo assintomáticas, dificultando o diagnóstico. As técnicas diagnósticas empregadas são principalmente técnicas de imagem como laparoscopia de endometriose, ressonância magnética (RM), cistoscopia, sigmoidoscopia ou colonoscopia e aspiração com agulha fina guiada por ultrassom (SINGH *et al.*, 2023).

O diagnóstico da endometriose continua sendo um dos maiores desafios dentro da prática ginecológica, principalmente devido à variedade de manifestações clínicas e à limitação de alguns exames em detectar lesões menores ou superficiais (BASTOS *et al.*, 2023). A abordagem diagnóstica recomendada baseia-se na combinação entre avaliação clínica, exames de imagem, marcadores laboratoriais e, em determinados casos, investigação cirúrgica (VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

O exame clínico, embora útil, apresenta baixa sensibilidade e especificidade, sendo recomendado principalmente para pacientes com

sintomas sugestivos. O toque vaginal, por exemplo, pode identificar nódulos ou lesões em regiões acessíveis, como os ligamentos uterossacros ou cistos ovarianos volumosos, mas não é suficiente para excluir a doença em casos com exame físico normal (FRANÇA *et al.*, 2022; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Entre os exames de imagem, a ultrassonografia transvaginal é a principal ferramenta diagnóstica de primeira linha. Trata-se de um método amplamente utilizado devido à sua acessibilidade, baixo custo e elevada acurácia, especialmente para o diagnóstico de endometriomas ovarianos. Estudos apontam que a sensibilidade da ultrassonografia para essas lesões varia entre 93% e 98%, enquanto a especificidade situa-se entre 95% e 97%. Os endometriomas geralmente se apresentam como cistos uniloculares com conteúdo de baixa ecogenicidade homogênea, sem vascularização interna expressiva, o que gera a clássica imagem de "vidro fosco". Em casos mais complexos, pode-se observar lesões com múltiplos lóculos e conteúdo ecogênico heterogêneo, o que exige diferenciação com tumores de ovário. A ultrassonografia transvaginal ou transretal de alta frequência, especialmente com preparo adequado utilizando gel ou solução salina na vagina e/ou reto, é particularmente eficaz na identificação da endometriose profunda, permitindo a visualização de nódulos hipoeoicos arredondados que podem infiltrar estruturas como a bexiga, a parede retal ou os ligamentos pélvicos (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Complementarmente, a ressonância magnética (RM) tem se mostrado uma ferramenta útil, sobretudo para a avaliação da extensão e profundidade das lesões infiltrativas. A RM é capaz de identificar características específicas da endometriose, como áreas de hemorragia antiga

e alterações fibrosas. As lesões podem apresentar sinais de alta intensidade em T1 devido à presença de sangue e, em algumas situações, sinais de alta intensidade em T2, compatíveis com tecido glandular endometrial. A sensibilidade da RM pode chegar a 91% e a especificidade a 96% em casos de endometriose profunda, especialmente nas localizações intestinais, como o reto e o sigmoide. No entanto, este exame apresenta limitações em pacientes com variações anatômicas como útero retrofletido ou em casos com reduzido peristaltismo intestinal, situações que podem interferir negativamente na acurácia diagnóstica (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Os biomarcadores laboratoriais também têm sido estudados como ferramentas complementares. O marcador CA-125, embora bastante conhecido e utilizado no rastreamento de câncer de ovário, pode estar elevado em casos de endometriose. Apesar de apresentar boa especificidade (em torno de 93% quando os valores estão acima de 30 U/mL), sua sensibilidade é considerada baixa (cerca de 53%), o que impede seu uso isolado como exame diagnóstico. Nos últimos anos, os microRNAs (miRNAs) circulantes passaram a ser investigados como marcadores promissores, já que são estáveis na circulação e têm perfis de expressão específicos. Estudos sugerem que a combinação de diferentes miRNAs, como miR-125b-5p, miR-451a, miR-150-5p e let-7b, pode permitir a identificação precisa de pacientes com endometriose, além de indicar potenciais alvos terapêuticos, especialmente o let-7b, que demonstrou efeitos anti-inflamatórios e capacidade de reduzir a expressão de aromatase e receptores de estrogênio em modelos experimentais. Também se observa que a expressão do receptor de progesterona nas lesões endometrióticas pode ser um bom preditor de resposta ao tratamento hormonal. Mulheres com alta expressão desses receptores tendem a

responder melhor à terapia com progestagênios do que aquelas com baixa expressão (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAVERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Apesar dos avanços não invasivos, a laparoscopia ainda é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da endometriose, especialmente quando os exames de imagem não confirmam a suspeita clínica ou quando o tratamento empírico falha. A laparoscopia permite não apenas a visualização direta das lesões, como também a realização de biópsias e a intervenção terapêutica no mesmo procedimento. A confirmação histológica das lesões é recomendada, embora a ausência de achados histológicos não exclua completamente a doença. Cerca de 67% das lesões suspeitas são confirmadas histologicamente, dependendo da aparência, tamanho e estágio da doença, com variabilidade entre os cirurgiões na identificação de tipos incomuns de lesões (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAVERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

As diretrizes da Sociedade Europeia de Reprodução Humana (ESHRE), atualizadas em 2022, recomendam que a investigação diagnóstica da endometriose considere o conjunto de sinais e sintomas cíclicos e não cíclicos, como dismenorreia, dispareunia profunda, disúria, dor na evacuação, hematúria, dor torácica catamenial ou dor no ombro, além de sintomas como fadiga e infertilidade. A imagem é indicada sempre que possível, mas os profissionais devem estar atentos ao fato de que resultados negativos, sobretudo na ultrassonografia e na RM, não excluem a presença da doença, especialmente na forma peritoneal superficial. A laparoscopia deve ser considerada em pacientes com sintomas persistentes, falha terapêutica ou alta suspeição clínica (VILLAVERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Embora atualmente não existem evidências sólidas de que o uso de diários, aplicativos ou

questionários de sintomas leve a um diagnóstico mais precoce, seu uso é incentivado como uma forma de empoderar a paciente e auxiliar no relato mais preciso dos sintomas durante a anamnese (VILLAVERDE, 2023).

Portanto, o diagnóstico da endometriose exige uma abordagem multidisciplinar, individualizada e baseada em múltiplos métodos. Nenhum exame isolado é suficiente para confirmar ou descartar a doença, sendo fundamental a integração entre queixas clínicas, achados físicos, exames de imagem, marcadores laboratoriais e, quando necessário, avaliação laparoscópica para assegurar a correta identificação e tratamento da patologia (VILLAVERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Tratamento

Dependendo dos sintomas, da gravidade do distúrbio e da necessidade de manter a fertilidade, vários tratamentos para endometriose são recomendados. Atualmente, a condição é tratada com medicamentos, cirurgia ou em combinação. Essas intervenções têm eficácia limitada com vários efeitos colaterais. Além disso, o uso prolongado de medicamentos pode aumentar o risco de inflamação, distúrbios do ciclo menstrual, sangramento incomum, náusea, aumento de peso, osteoporose, dor nas mamas, dificuldade para dormir e humor deprimido. Se as lesões endometriais não forem completamente removidas após a cirurgia, a paciente tenderá a sentir dor novamente, juntamente com problemas urológicos, gastrointestinais, vasculares e neurológicos (FRANÇA *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

O tratamento da endometriose envolve uma abordagem escalonada, baseada na intensidade dos sintomas, no desejo reprodutivo da paciente e na extensão da doença (BASTOS *et al.*, 2023). A terapêutica inicial costuma priorizar intervenções menos invasivas, partindo do uso

de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) associados a anticoncepcionais orais combinados de uso contínuo ou a progestagênios isolados. Essa combinação visa, por um lado, reduzir a inflamação por meio da inibição das prostaglandinas e, por outro, promover atrofia endometrial, com boa tolerabilidade na maioria das pacientes. Entretanto, uma parcela significativa das mulheres não responde adequadamente a essa primeira linha terapêutica, em parte por efeitos colaterais intoleráveis ou pela resistência do tecido endometriótico à ação da progesterona (FRANÇA *et al.*, 2022; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Quando a dor persiste ou há falha terapêutica, parte-se para a segunda linha de tratamento, que busca bloquear a produção de estrogênio, essencial para o crescimento das lesões. Nessa fase, destacam-se os agonistas e antagonistas do GnRH, os inibidores da aromatase e os moduladores seletivos dos receptores hormonais. Os agonistas de GnRH promovem hipogonadismo profundo, levando à regressão das lesões, mas com efeitos colaterais como sintomas vasomotores e perda de massa óssea. Já os antagonistas, como o elagolix, têm ação mais rápida e controlada, podendo manter níveis hormonais mais estáveis e com menos sintomas associados. Os inibidores da aromatase, como o letrozol e o anastrozol, também reduzem o estrogênio localmente, sendo indicados principalmente em casos de resistência hormonal, mas seu uso deve ser associado a bloqueadores da ovulação devido aos riscos para a função ovariana. Já os moduladores hormonais, como a mifepristona e o bazedoxifeno, interferem diretamente na resposta dos tecidos aos hormônios, produzindo alívio sintomático e amenorreia, embora alguns apresentem riscos hepáticos que limitam seu uso (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

A cirurgia representa uma estratégia de terceira linha, indicada quando os métodos clínicos falham ou quando há comprometimento anatômico severo. O objetivo da intervenção cirúrgica é aliviar a dor, restaurar a anatomia e, quando necessário, melhorar as chances de concepção. Lesões superficiais podem ser destruídas por métodos como vaporização com laser ou coagulação bipolar, mas sua eficácia é limitada em lesões mais profundas. Já a endometriose infiltrativa exige excisão completa, podendo envolver ressecções intestinais ou urológicas. Em casos de endometriomas volumosos, com mais de 6 cm, pode ser necessário remover o ovário afetado, especialmente se a reserva ovariana estiver severamente comprometida. No entanto, a cirurgia raramente é curativa, pois apresenta taxas de recorrência de dor em até 45% dos casos em cinco anos, exigindo avaliação individualizada dos riscos e benefícios (FRANÇA *et al.*, 2022; GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAYERDE, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Tanto a excisão quanto a ablação laparoscópica são técnicas cirúrgicas utilizadas no tratamento da endometriose e têm demonstrado eficácia na redução da dor. Uma meta-análise de 2021 avaliou dados limitados de ensaios clínicos randomizados e não encontrou diferença significativa entre os dois métodos quanto ao alívio de sintomas como dismenorreia, dispareunia e disquezia. No entanto, outra análise sistemática com base em estudos mais antigos concluiu que a excisão oferece melhores resultados no controle da dor. Um estudo de acompanhamento por mais de cinco anos indicou que a excisão proporcionou melhora mais duradoura na dor durante as relações sexuais e foi associada a menor necessidade de terapias médicas contínuas, embora os resultados a curto prazo não mostrassem diferenças relevantes. A maioria dos estudos exclui pacientes com endometriose profunda infiltrativa, sendo escassos

os dados comparando estratégias cirúrgicas conservadoras com abordagens mais radicais nesse grupo. De forma geral, ainda faltam evidências conclusivas para estabelecer superioridade definitiva entre excisão e ablação, embora os dados de longo prazo tendam a favorecer a excisão (GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAVERDE, 2023).

A recorrência da endometriose após tratamento cirúrgico pode se manifestar pelo retorno da dor, reaparecimento das lesões em exames de imagem ou necessidade de novas cirurgias. Estima-se que até metade das pacientes experientemente recorrência em até cinco anos, sendo comum a realização de múltiplas cirurgias. Entre os possíveis mecanismos envolvidos estão lesões não totalmente removidas, doença microscópica remanescente ou novos focos de implantes. A taxa de recidiva é maior em mulheres mais jovens, com doença mais grave ou que optam pela preservação de ovários e útero. A preparação cuidadosa antes da cirurgia, especialmente nos casos de endometriose profunda com acometimento intestinal, é essencial para o sucesso do tratamento e prevenção de novos episódios. Apesar de uma revisão anterior não ter identificado benefício claro com o uso de terapia hormonal após a cirurgia, pesquisas mais recentes sugerem que o uso prolongado de contraceptivos orais combinados, progestágenos isolados ou o dispositivo intrauterino com levonorgestrel pode ajudar a prevenir a recorrência de endometriomas e da dor menstrual. No entanto, ainda há incertezas quanto à eficácia dessas abordagens na prevenção de outros sintomas, como dispareunia profunda e dor pélvica contínua, especialmente em pacientes com formas mais graves da doença (GIUDICE *et al.*, 2023; VILLAVERDE, 2023).

Novas abordagens terapêuticas para a endometriose têm sido exploradas com o objetivo de oferecer alternativas mais eficazes e com menos

efeitos adversos. Entre elas, destaca-se o Elagolix, um antagonista oral do GnRH que atua na supressão parcial do estradiol, evitando o hipostrogenismo intenso provocado pelos agonistas. Esse mecanismo permite a redução significativa de sintomas como dismenorreia e dor pélvica, com melhora na qualidade de vida e produtividade das pacientes. Apesar de sua eficácia comprovada em estudos de fase 3, cerca de 70% das mulheres relataram efeitos adversos, e seu uso é contraindicado em gestantes, mulheres com osteoporose, insuficiência hepática grave ou que não responderam a outros moduladores hormonais. Outra substância promissora é o resveratrol, um polifenol com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Ele reduz a produção de citocinas pró-inflamatórias, fatores angiogênicos e espécies reativas de oxigênio, além de interferir na transição epiteliomesenquimal e em vias de sinalização celular, como a PI3K/AKT/NF- κ B, fundamentais para o desenvolvimento das lesões endometrióticas. A curcumina, derivada da planta *Curcuma longa*, também tem demonstrado efeitos benéficos por sua capacidade de inibir mediadores inflamatórios como COX-2 e TNF- α , diminuir a proliferação celular e reduzir o tamanho das lesões e a formação de novos vasos, apresentando um importante papel antiangiogênico. Adicionalmente, atua sobre vias intracelulares como NF- κ B, IKK, STAT3 e JNK, reduzindo a inflamação e a progressão da doença. Já a puerarina, um isoflavonoide encontrado na planta *Pueraria lobata*, mostra potencial terapêutico ao inibir a aromatase e limitar a adesão, migração e proliferação de células endometriais. Em modelos animais, demonstrou redução nos níveis de estradiol e prostaglandina E2, além de aumento na expressão de enzimas que degradam o estrogênio, o que contribui para a inibição do crescimento das lesões. Apesar do avanço nas pesquisas e do surgimento dessas novas tera-

pias, ainda há grande variação nas diretrizes clínicas internacionais quanto ao tratamento da endometriose, especialmente nos casos de infertilidade. Há um consenso sobre o uso de anticoncepcionais combinados e progestagênios como primeira linha no controle da dor, mas divergências permanecem em relação às abordagens de segunda e terceira linha, refletindo a complexidade da doença e a necessidade de individualização no tratamento (FRANÇA *et al.*, 2022).

Prognóstico

Ainda que a endometriose afete um grande número de mulheres globalmente e, dessa maneira, configura-se como uma questão de saúde global, ainda persistem terapias insuficientes e opções de diagnóstico limitadas (BASTOS *et al.*, 2023). Por fim, tornam-se cada vez mais necessárias estratégias personalizadas com o objetivo de reduzir o sofrimento, as patologias relacionadas ao estresse e melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas (SINGH *et al.*, 2023; MATTHES *et al.*, 2024).

Por fim, a preservação da fertilidade e as técnicas de reprodução assistida tornam-se cruciais em muitas pacientes com endometriose, especialmente aquelas com desejo reprodutivo atual ou futuro. A presença da doença, em especial quando acomete os ovários, pode reduzir a reserva ovariana, afetando a resposta à estimulação hormonal e o número de óvulos obtidos. Estudos mostram que mulheres com endometriomas tendem a produzir menos folículos, ovócitos e embriões de boa qualidade, embora a taxa de fertilização e de nascidos vivos não se

mostre significativamente inferior em comparação a mulheres sem a doença. Isso sugere que os danos causados pela endometriose são mais quantitativos do que qualitativos (VILLAVERDE, 2023).

As principais técnicas de reprodução assistida utilizadas incluem a inseminação intrauterina (IIU) com estimulação ovariana em casos mais leves (estágios I e II da doença) e a fertilização in vitro (FIV) ou a injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) nos casos moderados a graves. Nessas situações, mesmo que a endometriose afete a reserva ovariana, a resposta à estimulação pode ser adequada, e os resultados gestacionais satisfatórios, principalmente quando não há distorções anatômicas graves. Há também consenso sobre a importância da vitrificação de ovócitos em mulheres que desejam preservar a fertilidade, principalmente antes de intervenções cirúrgicas ovarianas. A escolha do protocolo de estimulação (com agonistas ou antagonistas do GnRH) não parece afetar significativamente os resultados da FIV, e não há evidências suficientes para recomendar o uso de anticoncepcionais orais como preparo prévio à estimulação (VILLAVERDE, 2023).

A decisão de utilizar técnicas de reprodução assistida deve ser tomada com base em uma análise individualizada, considerando o estágio da doença, a idade da paciente, sua reserva ovariana e seus objetivos reprodutivos. Apesar dos avanços, muitas dúvidas ainda persistem, como o real impacto da gravidade da endometriose na qualidade dos ovócitos e embriões e nas taxas de gestação, o que reforça a necessidade de mais pesquisas na área para aprimorar as estratégias terapêuticas (VILLAVERDE, 2023).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASTOS, L.F. *et al.* Endometriose: fisiopatologia, diagnóstico e abordagem terapêutica. Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 4, p. 16753–16764, 2023. Doi:10.34119/bjhrv6n4-211.

FRANÇA, P.R.C. *et al.* Endometriosis: a disease with few direct treatment options. Molecules (Basel, Switzerland), v. 27, n. 13, p. 4034, 2022. doi: 10.3390/molecules27134034.

GIUDICE, L.C. *et al.* Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. The FASEB Journal, v. 37, n. 9, 2023. Doi: 10.1096/fj.202300907.

MATTHES, A.L.B. *et al.* Endometriose - uma revisão abrangente sobre patogenia e epidemiologia, investigação diagnóstica, abordagem clínica e cirúrgica. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, n. 2, p. e68595–e68595, 2024. Doi: 10.34119/bjhrv7n2-256.

SINGH, M. *et al.* Diagnostic and therapeutic approaches for endometriosis: a patent landscape. Archives of Gynecology and Obstetrics, v. 309, n. 3, p. 831-842, 2024. Doi: 10.1007/s00404-023-07151-0.

VILLAYERDE, V.L. Endometriosis E Infertilidad: Una Puesta Al Día. Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana, v. 40, 2023. Disponível em: <<https://www.revistafertilidad.com/index.php/rif/article/view/99/61>>. Acesso em: 20 jul. 2025.