SAÚDE DA MULHER
Epidemiologia, Intervenções, Casos Clínicos e Políticas de Saúde.
Edição 16

Capítulo 30

ENDOMETRIOSE

JOANNE CONCEIÇÃO MARTINS ARAGÃO COSTA DIAS[1]
LAURA BEATRIZ RAMALHO FARO[1]
ANA CLARA OLIVEIRA LIMA[1]
MIRELLA CRISTINA SILVEIRA GOMES MARQUES[2]
LILIANE SILVEIRA DA SILVA[1]
VICTÓRIA TRINDADE LEITE[3]
BÁRBARA ADELINE RAMALHO FARO[1]
JOVITA EDUARDA DE MENDONÇA MACIEL[4]
GUSTAVO HENRIQUE DE SOUZA MARANHÃO[1]
BEATRIZ BARBOSA SILVA SOUZA LISBOA[1]
THIAGO BARRETO DO NASCIMENTO FILHO[1]
GIORDANNA ABDON COLLARES[5]
OSCAR MATHEUS DE MENDONÇA MACIEL[4]
ELLEN VICTÓRIA BUTARELLI RODRIGUES[1]
ISABELLA MOTTA MELO[1]

1. *Discente - Estudante de Medicina pela Universidade Tiradentes.*
2. *Discente - Residente em Ginecologia e Obstetrícia pela Escola de Saúde Pública da Paraíba.*
3. *Discente - Estudante de Medicina pelo Centro Universitário Ingá.*
4. *Discente - Estudante de Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte.*
5. *Discente - Estudante de Medicina pelo Centro Universitário Metropolitano da Amazônia.*

Palavras Chave *Dismenorreia; Endometriose; Infertilidade.*

doi 10.59290/978-65-6029-099-0.30

INTRODUÇÃO

A endometriose (EDM) é uma condição médica crônica de natureza inflamatória, que se caracteriza pelo desenvolvimento de tecido histologicamente semelhante ao endométrio, mas que cresce fora da cavidade uterina. Essa condição costuma afetar órgãos situados na área do peritônio e da pelve, sendo os ovários e o septo retovaginal locais frequentemente afeta-dos na mulher. A endometriose é considerada uma das patologias pélvicas mais comuns, no entanto, sua causa específica ainda não foi completamente elucidada (PABALAN *et al.,* 2017).

Diversas teorias etiopatogênicas buscam explicar a gênese desta condição. A teoria da implantação sugere que o tecido endometrial, por meio da menstruação retrógrada, implanta-se em estruturas pélvicas, desencadeando uma resposta inflamatória. A teoria da metaplasia celômica propõe que células indiferenciadas do peritônio se transformem em tecido endometrial. A teoria do transplante direto explica a endometriose em cicatrizes cirúrgicas, enquanto a disseminação através de vasos sanguíneos e linfáticos justifica sua presença fora da pelve (BRASIL, 2016).

Mulheres em idade fértil que apresentam endometriose podem vivenciar uma redução na fertilidade, denominada subfertilidade, ou até mesmo enfrentar a infertilidade. De acordo com estudos recentes, uma parcela significativa, entre 30% e 50%, das mulheres diagnosticadas com endometriose experimentam subfertilidade. Subfertilidade é definida como a condição na qual a capacidade reprodutiva é diminuída após um período considerável de tentativas sem concepção não planejada, enquanto infertilidade é caracterizada pela incapacidade de alcançar uma gestação após um ano de atividade sexual regular sem o uso de métodos contraceptivos.

Em estágios avançados da endometriose, a infertilidade é frequentemente atribuída à distorção anatômica resultante de aderências pélvicas, as quais comprometem a função das tubas uterinas. Contudo, evidências indicam que o fator de maior relevância para a ocorrência de infertilidade é a própria presença da endometriose, independentemente da sua severidade (CRUZ *et al.,* 2022). A dificuldade em conceber, causada por esta condição, tem implicações significativas nos aspectos emocionais e psicológicos das pacientes afetadas.

O propósito deste estudo é aprimorar o conteúdo educacional destinado a profissionais de saúde, fornecendo informações atualizadas sobre o conceito, epidemiologia, teorias etiopatogênicas, fatores de risco, quadro clínico, fisiopatologia e informações acerca de umas das principais consequências que é a infertilidade**.** Além disso, busca-se disponibilizar orientações cruciais para os pacientes, auxiliando na compreensão e no manejo dessas condições complexas. O acompanhamento das mais recentes pesquisas e avanços neste capítulo contribui para o progresso contínuo do conhecimento nesta área e promove a conscientização sobre estas importantes questões de saúde.

CONCEITO

A endometriose pode ser definida como a presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina. Diversas teorias têm sido propostas para explicar a razão pela qual esse tecido migra para fora de seu local habitual; no entanto, nenhuma delas oferece uma explicação completa para a doença. Geralmente, a região mais afetada é a pelve, principalmente os ovários, o fundo de saco, os ligamentos uterossacros e os ligamentos largos posteriores. No entanto, a endometriose também

pode afetar órgãos fora da pelve, como o tórax, o cérebro, o abdômen e a pele.

Devido a essas diferentes localizações, a patologia pode ser dividida em três tipos principais: peritoneal, ovariana e profunda. Como o próprio nome sugere, na endometriose peritoneal, as áreas afetadas são as partes superficiais do peritônio, como por exemplo, a presença de lesão negra em área peritoneal da escavação retrouterina. Na ovariana, ocorrem implantes superficiais ou cistos, também conhecidos como endometriomas, nos ovários, também com colorações enegrecidas. Por fim, a endometriose profunda afeta a região acima ou abaixo do peritônio, com lesões nodulares que podem invadir estruturas adjacentes e causar distorções na arquitetura anatômica, incluindo lesões no septo retovaginal, no reto, no sigmóide, na bexiga, no ureter, nos ligamentos uterinos, na vagina e nos fórnices.

Ainda, a definição baseada em critérios de profundidade, pode-se classificar a endometriose como superficial, a qual apresenta menos de 5 milímetros de profundidade, ou profunda, quando apresenta mais de 5 milímetros de profundidade ou quando há comprometimento de ligamentos e órgãos (LIAO, 2021).

Apesar da complexidade dessa condição, a endometriose é considerada uma doença benigna. E, como é uma condição influenciada pelos níveis de estrogênio, pode causar sintomas semelhantes aos relatados por pacientes sem essa patologia, tais como dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica e infertilidade. Isso pode significativamente afetar a qualidade de vida da mulher e acarretar consequências socioeconômicas significativas devido aos custos elevados associados ao diagnóstico e tratamento da condição.

EPIDEMIOLOGIA

A endometriose representa um desafio comsiderável em termos de coleta de dados epidemiológicos, com uma notável disparidade nas informações fornecidas por diferentes pesquisadores. Isso se deve, em grande parte, à diversidade de critérios e métodos de diagnóstico adotados pelos centros especializados no tratamento e acompanhamento da doença.

De fato, dois principais vieses relacionados à epidemiologia da endometriose tornam complexa a obtenção de estatísticas claras, como prevalência e incidência da enfermidade: primeiro, o número de mulheres com endometriose assintomática é desconhecido, e, segundo a maioria dos estudos nesse campo é conduzida em centros de referência dedicados ao tratamento da doença, o que, de alguma forma, distorce a contagem de pacientes incluídas na análise dos dados (SILVA, 2023).

Foi realizado um estudo epidemiológico no período de 2009-2013 identificando 51 milhões de internações no Brasil, das quais 71.818 foram em decorrência da endometriose, com a maior parte no setor privado, correspondendo a 64,8%. O valor total dos gastos com todas as internações no Brasil, no período de 2009-2013, foi de 51 bilhões de reais, sendo 47 milhões de reais com endometriose. Com esses dados podemos estimar um gasto anual de 10,4 milhões/ano (LIAO, 2021).

Entre janeiro de 2020 e julho de 2023, foram constatados 31.190 casos de mulheres brancas, pretas e pardas com endometriose. A faixa etária com maior prevalência foram mulheres dos 40 aos 49 anos e, destas, a etnia parda obteve a maior quantidade. A **Tabela 30.1** faz alusão às demais faixas etárias de acordo com cada etnia (DATASUS, 2023).

Tabela 30.1 Número de pacientes com endometriose

Cor/raça	Menor de 1 ano	1 a 4	10 a 14	15 a 19	60 a 69	70 a 79	80 ou mais	Total
Total	7	2	29	199	2.106	783	126	31.190
Branca	2	1	7	79	1.054	394	51	12.834
Preta	-	-	-	4	106	40	9	1.606
Parda	5	1	22	116	946	349	66	16.750

Fonte: DATASUS, 2023.

TEORIAS ETIOPATOGÊNICAS

Atualmente, embora nenhuma teoria explique de forma abrangente a fisiopatologia da endometriose, a Teoria de Sampson, proposta em 1927 e conhecida como Teoria da Menstruação Retrógrada, é a mais amplamente aceita pela comunidade científica. Sampson formulou a ideia com base na observação de que aproximadamente 90% das mulheres apresentam líquido livre na cavidade pélvica durante o período menstrual, sugerindo que uma parte do conteúdo menstrual flui de volta pelas trompas uterinas. A partir dessa premissa, concebeu-se que as células endometriais provenientes dessa menstruação retrógrada poderiam aderir, implantar e proliferar no peritônio e em outros órgãos pélvicos, desencadeando, assim, a doença. Entretanto, a vulnerabilidade dessa teoria reside na inconsistência estatística, uma vez que somente 5% a 10% das mulheres são diagnosticadas com emdometriose, mesmo quando 90% delas apresentam líquido livre na pelve.

Diversas outras teorias foram propostas para explicar a fisiopatologia da endometriose. A Teoria da Metaplasia Celômica postula um processo de transformação das células do epitélio celômico ovariano e peritoneal em tecido endometrial. Por sua vez, a Teoria da Menstruação Neonatal baseia-se no sangramento que ocorre em bebês do sexo feminino, influenciado pelos hormônios maternos. No entanto, devido ao colo uterino longo e com presença de grande quantidade de muco, esse sangramento é extravasado pelas tubas uterinas na cavidade pélvica, aguardando a ativação pelo estímulo estrogênico na puberdade.

As Teorias Genéticas ou Epigenéticas buscam explicar a endometriose independentemente da origem de uma célula inicial, concentrando-se em fatores imunológicos e inflamatórios que podem desencadear a doença. A Teoria da Disseminação Linfática ou Vascular argumenta que a endometriose é causada pela disseminação do tecido endometrial por meio de vasos sanguíneos ou linfáticos, o que é favorecida pela descoberta da endometriose em locais pouco comuns, como o tórax, a região inguinal e até mesmo o cérebro. Contudo, a comprovação científica dessas teorias é limitada.

A Teoria da Indução postula que algum fator pode induzir a transformação de células indiferenciadas em células endometriais. No entanto, essa teoria falha ao não explicar o motivo no qual esses fatores causam a endometriose em algumas mulheres, mas não em outras, sendo, portanto, considerada incompleta. Por fim, a Teoria Imunológica propõe que deficiências no sistema imunológico, envolvendo células como células NK, macrófagos, linfócitos, citocinas e interleucinas, são responsáveis por não eliminar adequadamente as células endometriais que refluíram durante a menstruação retrógrada, contribuindo para o desenvolvimento dessa patologia.

Adicionalmente, a Teoria Iatrogênica fornece uma explicação para a ocorrência de endometriose próxima a cicatrizes cirúrgicas, como as resultantes de cesarianas e episiotomias, bem como em áreas afetadas por punções de videolaparoscopia. Essa teoria sugere que durante esses procedimentos, ocorre um transporte de células endometriais do útero para o local afetado, onde essas células podem aderir e proliferar (SILVA, 2023; LOPES, 2022).

FATORES DE RISCO

Baseando-se na teoria mais aceita do refluxo menstrual, pode-se classificar como principal fator de risco o maior tempo de exposição da mulher ao período menstrual, como por exemplo, situações de menarca precoce, menopausa tardia, polimenorreia, nuliparidade e gestação tardia.

Os defeitos anatômicos também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da endometriose. A obstrução do sistema reprodutivo, seja por má formação ou adquirido (estenose cervical pós-procedimentos cirúrgicos) predispõe ao desenvolvimento da endometriose, pois favorece o refluxo menstrual.

Pode-se observar também, um aumento da incidência em familiares de primeiro grau de mulheres com endometriose, o que sugere uma herança genética. Embora não se tenha identificado um padrão mendeliano evidente de transmissão genética, o aumento da incidência em familiares de primeiro grau sugere padrão hereditário poligênico/multifatorial (HOFFMAN, 2014).

Um estudo com mais de mil famílias com irmãs afetadas, identificou uma região do cromossomo 10q26 com ligação significativa nessas irmãs com endometriose. Neste estudo, também foi identificada uma conexão menos evidente no cromossomo 20p13. Dentro ou nas proximidades desse local, foram identificados dois genes candidatos. Um deles é o gene EMX2, responsável pela codificação de um fator de transcrição fundamental para o desenvolvimento do trato reprodutivo. (TRELOAR, 2005).

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas clássicos da endometriose incluem a dismenorreia, a dispareunia, a dor pélvica crônica e a infertilidade. A dismenorreia manifesta-se de forma progressiva, agravando-se ao longo do tempo.

A dispareunia, outro sintoma prevalente associado à endometriose, frequentemente manifesta-se como dor profunda durante a relação sexual, resultante de lesões endometriais presentes nos fundos de saco anterior e posterior, ligamentos uterossacros e parede retal anterior. Em raras ocasiões, as pacientes também podem relatar dispareunia de penetração, associada a lesões no hímen, períneo ou cicatriz de episiotomia.

A dor pélvica crônica, de natureza acíclica, está correlacionada com as lesões peritoneais e é também um dos sintomas decorrentes dos endometriomas ovariano, resultante da compressão de estruturas adjacentes.

Aproximadamente um quarto das pacientes diagnosticadas enfrenta problemas de infertilidade. A endometriose provoca distorção na arquitetura pélvica, aderências e disfunções imunológicas na cavidade pélvica, criando um ambiente que pode ser descrito como "tóxico" para a fertilização e implantação embrionária, que será discutido posteriormente.

FISIOPATOLOGIA

Ao unir todas as teorias citadas, entende-se que a patogênese da endometriose é multifatorial, isto é, inclui o tecido endometrial ectópico, imunidade alterada, proliferação e apop-

tose desequilibradas de células, defeito na sinalização endócrina e fatores genéticos.

Como dito anteriormente, os implantes de endometriose são dependentes de estrogênio e possuem mecanismos autossuficientes para produzi-los. Em condições não patológicas, a maior parte do estrogênio é sintetizado nos ovários e uma pequena parte é gerado pela conversão de androgênios em estrogênio pela enzima aromatase nos tecidos periféricos. Patologicamente, os tecidos endometrióticos possuem uma enzima chamada de 17-beta-hidroxi-desidrogenase do tipo I, que converte a estrona, derivado da androstenediona pela enzima aromatase, em estradiol, uma forma muito mais potente.

O endométrio normalmente não apresenta aromatase, mas sim níveis elevados de 17-beta-hidroxi-desidrogenase do tipo II. A 17-beta-hidroxi-desidrogenase do tipo II faz o caminho inverso da enzima do tipo I, convertendo o estradiol (mais potente) em estrona (menos potente). A produção de 17-beta-hidroxidesidrogenase do tipo II, pelo endométrio normal, acontece em resposta ao estímulo da progesterona. É dessa forma que a progesterona faz oposição à ação proliferativa do estrógeno sobre o endométrio. Além disso, os implantes de endometriose apresentam uma diminuição dos receptores de progesterona, diminuindo sua ação antiproliferativa.

A prostaglandina E2 (PGE2) é reconhecida como o mais potente estimulador da atividade da enzima aromatase em células estromais endometriais. Esse efeito é mediado através da ativação do subtipo EP2 do receptor da prostaglandina. Consequentemente, a produção aumentada de estradiol, como resultado do aumento da atividade da aromatase, estimula a enzima cicloxigenase tipo 2 (COX-2) nas células endoteliais do útero.

Isso estabelece um ciclo de retroalimentação positiva, que amplifica os efeitos estrogênicos na proliferação da endometriose. O conceito subjacente a esse processo de produção local de estrogênio com ação intrínseca na endometriose serve como base para o uso de inibidores da aromatase em casos de endometriose que não respondem adequadamente à terapia convencional (HOFFMAN, 2014).

Trazendo à tona a teoria de Sampson e a teoria imunológica, a endometriose surge devido à menstruação retrógrada, na qual células endometriais entram na cavidade peritoneal através das trompas. No entanto, embora a menstruação retrógrada seja comum em muitas mulheres, apenas algumas desenvolvem endometriose. Isso sugere a presença de um possível defeito no sistema imunológico, que falha em eliminar as células endometriais que alcançam a cavidade peritoneal. As células do sistema imunológico, como as células natural killer (NK), macrófagos e linfócitos, não conseguem destruir eficazmente as células endometriais ectópicas.

Um estudo publicado em 1994, conseguiu identificar que o líquido peritoneal de mulheres com endometriose suprime a atividade das células NK, sugerindo fatores solúveis que embora o número de células natural killer possa estar inalterado, o seu potencial citotóxico pode estar diminuído (HOFFMAN, 2014).

Além disso, observa-se um aumento nos níveis de substâncias inflamatórias, como interleucina-1b, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral (TNF), no líquido peritoneal de mulheres com endometriose. No entanto, é importante destacar que nenhum desses marcadores é específico o suficiente para diagnosticar a endometriose.

Também é notável o aumento dos níveis de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) no líquido peritoneal de mulheres com

endometriose. O VEGF é um fator de crescimento vascular influenciado pelo estrogênio que contribui para o desenvolvimento da vascularização dos implantes endometrióticos.

Todas essas evidências sugerem que a endometriose pode ter um componente autoimune. Isso pode explicar o ambiente adverso no peritônio, que afeta a fertilidade das umlheres com endometriose. A presença de citocinas, fatores de crescimento e substâncias inflamatórias no líquido peritoneal pode prejudicar a ovulação, a fertilização e a nidação. Além disso, a infertilidade também pode ser atribuída à distorção da anatomia pélvica causada pelas aderências e implantes de endometriose.

DIAGNÓSTICO

Os principais exames solicitados são o ultrassom pélvico ou transvaginal com preparo intestinal, a ressonância magnética e a videolaparoscopia. O diagnóstico clínico pode ser suficiente para iniciar o tratamento empírico.

Ultrassonografia

É bastante útil no diagnóstico de endometriomas de ovário e pode afastar outras causas de dor pélvica, como é visualizado na **Figura 30.1** abaixo.

Os endometriomas de ovário apresentam-se como lesões císticas, hipoecogênicas e homogêneas, mas pode haver septações e paredes espessadas com focos hiperecogênicos.

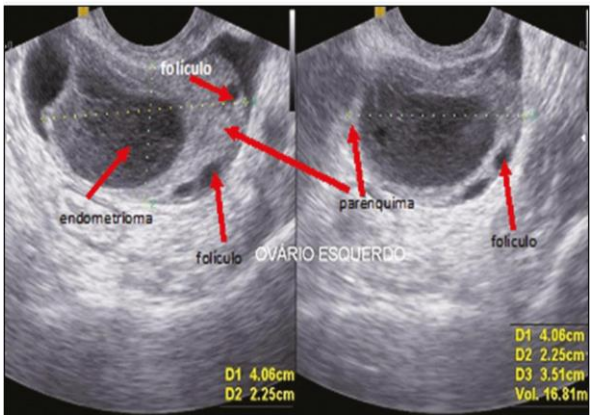
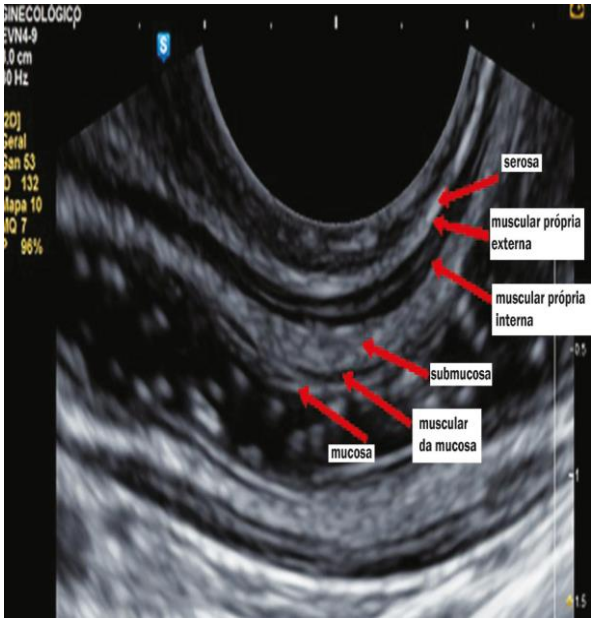


Figura 30.1 Endometrioma no interior do ovário esquerdo. Pode-se observar o parênquima ovariano com folículos na periferia. As setas indicam os folículos ovarianos, o endometrioma e o parênquima.

Fonte: Oliveira *et al.*, 2019.

Também é útil para o diagnóstico de endometriose de parede abdominal (**Figura 30.2**), a qual aparece ao ultrassom como uma massa hipoecóica, vascular e sólida, com margens irregulares, geralmente espiculadas, que parecem infiltrar-se no tecido adjacente. Mas, para isso, precisa do preparo intestinal para limpar o intestino.

Figura 30.2 Imagem sagital de ultrassonografia transvaginal do reto normal obtida após a preparação do intestino, mostrando da camada externa para a camada interna



Fonte: Oliveira *et al.*, 2019.

Ressonância magnética

A ressonância magnética tem sido cada vez mais usada como método não invasivo para diagnóstico da endometriose. É útil, também, para o diagnóstico dos endometriomas de ovário, sendo o método de imagem padrão-ouro para o diagnóstico dessas lesões. É usada quando não há disponibilidade de ultrassonografia com preparo intestinal, apresentando sensibilidade e especificidade similares.

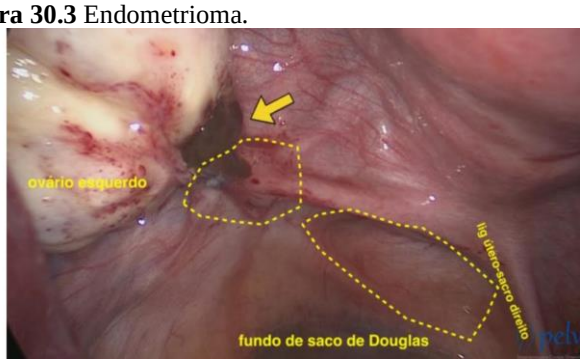
Videolaparoscopia

É o padrão-ouro, as lesões apresentam-se com cores variáveis, podendo ser vermelhas, negras ou brancas.

A inflamação presente nos implantes endometrióticos provoca a lise dos glóbulos vermelhos e resulta na formação de histiócitos pigmentados e macrófagos contendo hemossiderina. Quanto mais antiga a lesão, mais pigmentada ela se torna, até que essa pigmentação é substituída pela fibrose. Por isso, durante a videolaparoscopia, encontramos lesões de cores diferentes (vermelha, negra ou branca). As lesões vermelhas são mais recentes e bastante vascularizadas; as lesões negras são menos vascularizadas e as lesões brancas apresentam intensa fibrose e pouca vascularização.

A **Figura 30.3** representa uma endometriose profunda por exame videolaparoscópico em associação com um endometrioma em ovário esquerdo.

Figura 30.3 Endometrioma.



Legenda: O ovário com endometrioma encontra-se aderido à lesão nos ligamentos largo e útero-sacro esquerdo (seta). Linhas pontilhadas demonstram duas lesões de endometriose profunda, sendo (a) aderida ao endometrioma e (b) como falha peritoneal (lesão de Allen Master) no fundo de saco de Douglas, a qual é a "ponta do iceberg" de uma lesão profunda. **Fonte:** Zanatta, 2015.

Exames laboratoriais

Não há um exame específico para a endometriose. O exame CA 125 pode estar elevado em mulheres com endometriose (> 35 U/ml), mas somente nos casos avançados. Nos casos iniciais, o CA 125 costuma estar inalterado. Além disso, o CA 125 é um exame muito pouco específico, apresentando-se alterado em diversas patologias.

Conduta da endometriose em mulheres sem o desejo de engravidar

Vários fatores precisam ser considerados ao determinar como tratar a endometriose, como a idade da paciente, quão forte é a dor, se ela deseja ter filhos, se tem cistos no ovário causados pela endometriose, o quanto a doença se espalhou, quais efeitos colaterais os medicamentos podem ter e os riscos de cirurgia.

A endometriose é uma doença crônica que pode afetar a vida da paciente por muitos anos, até mesmo após a menopausa. Portanto, é importante planejar um tratamento a longo prazo para evitar cirurgias repetidas e possíveis iatrogenias.

Tratamento Clínico

O tratamento clínico se baseia na intensidade da dor e no desejo da paciente de ter filhos. O principal objetivo é aliviar a dor. No entanto, não resolve os problemas físicos causados pela endometriose, como as aderên-cias e os cistos nos ovários. Agora, vamos analisar quais opções de medicamentos podem ser usadas para aliviar a dor da endometriose.

Tratamento Sem Uso de Hormônios

Uma opção é usar anti-inflamatórios não esteroides para alívio da dor.

Tratamento Com Hormônios

Para entender como os tratamentos hormonais funcionam, é útil lembrar que a endometriose muitas vezes piora durante o período menstrual porque os implantes endometrióticos sangram nessa época. Portanto, se conseguirmos impedir ou reduzir a menstruação da paciente, podemos melhorar seus sintomas e aliviar a sua dor.

O bloqueio hormonal, que suprime a função dos ovários, reduz a dor associada à endometriose. Existem diferentes medicamentos que podem fazer isso, como pílulas anticoncepcionais combinadas, progestágenos e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Todos eles são eficazes na redução da dor, mas têm diferentes efeitos colaterais e custos.

O uso de doses baixas de pílulas combinadas de estrógeno e progesterona bloqueia a produção hormonal dos ovários e faz com que o tecido endometrial diminua em vez de crescer, isso é fundamental por se tratar de uma patologia dependente de estrógeno para sua proliferação.

Anticoncepcionais Combinados

Os anticoncepcionais combinados são a escolha principal para a maioria das mulheres que têm dor devido à endometriose e não desejam engravidar. São práticos, amplamente disponíveis e têm um custo acessível. Eles funcionam impedindo que o tecido endometrial cresça e causando sua descamação.

É importante lembrar que todos os anticoncepcionais combinados são igualmente eficazes no tratamento da dor causada pela endometriose. Os anticoncepcionais combinados contínuos, que impedem a menstruação, são mais eficazes em casos mais graves, pois o objetivo é fazer com que a paciente pare de menstruar. Esses anticoncepcionais podem ser administrados de várias formas, como pílulas orais, injeções, adesivos ou anéis vaginais.

Tratamento cirúrgico

A intervenção cirúrgica é recomendada para pacientes que não obtiveram alívio da dor com o tratamento clínico ou quando o uso de medicamentos não é aconselhado. O propósito da cirurgia é eliminar ou destruir completamente todos os focos de endometriose, restaurando assim a anatomia original e a função reprodutiva. Esse procedimento pode ser realizado por meio de laparoscopia ou laparotomia, sendo a laparoscopia a preferência devido à possibilidade de uma visão mais abrangente e do acesso mais eficaz à pelve, incluindo o fundo de saco. Além disso, a recuperação da paciente é geralmente mais rápida após uma cirurgia laparoscópica.

Em resumo, as indicações para o tratamento cirúrgico são: dor refratária ao tratamento medicamentoso, recusa ao tratamento clínico ou contraindicações medicamentosas, necessidade de diagnóstico histológico de endometriose, exclusão de malignidade, trato urinário com obstrução, presença de endometrioma de ovário de 5 a 6 centímetros e para tratar a infertilidade, que será discutido posteriormente.

Infertilidade em mulheres com endometriose

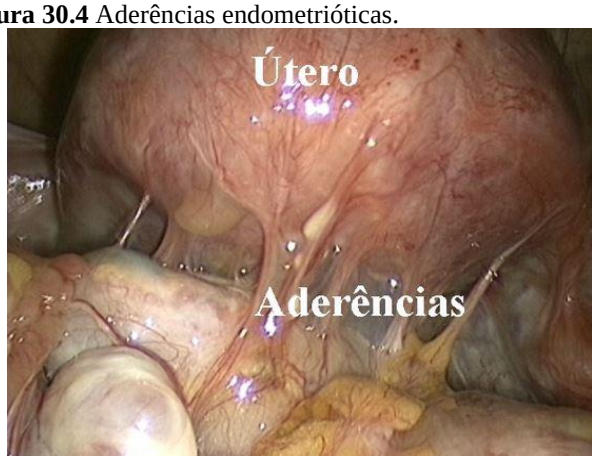
A endometriose constitui uma significativa etiologia da infertilidade feminina que impacta as mulheres no período fértil. Entretanto, a etiopatogenia da endometriose associada à infertilidade permanece, em grande parte, obscura. Nesse contexto, investigações que se propõem a elucidar a relação entre polimorfismos

genéticos, infertilidade e endometriose desempenham um papel crucial na elucidação dos mecanismos moleculares subjacentes à fisiopatologia dessas condições (EGASHIRA et al, 2022).

Conforme previsto na teoria da menstruação retrógrada previamente mencionada, as células endometriais têm a capacidade de se posicionar nas proximidades das trompas de Falópio e potencialmente se estabelecerem nessa localização crucial para a fecundação que requer um ambiente propício e saudável para um desenvolvimento bem-sucedido (AKHMATOVNA *et al.*, 2021).

As causas da infertilidade em mulheres com endometriose são variadas, abrangendo desde distorções anatômicas decorrentes de aderências teciduais e fibrose (**Figura 30.4**), até anomalias em sistemas endócrinos e imunológicos.

Figura 30.4 Aderências endometrióticas.



Fonte: Santos, 2023.

Na cavidade pélvica, ocorrem alterações inflamatórias crônicas no líquido peritoneal que podem ter um impacto significativo na qualidade do ovo, na foliculogênese e na função lútea. Isso inclui a proliferação de macrófagos e disfunção fagocítica, bem como a liberação de fatores pró-inflamatórios e angiogênicos. Além disso, essas alterações no líquido peritoneal podem afetar a interação entre espermatozóides e oócitos. Outras complicações incluem defeitos mecânicos, como a distorção da anatomia normal das trompas de Falópio, o que pode dificultar o contato entre o tubo e o ovário.

Nos ovários, pode ocorrer uma redução do tecido ovariano funcional, também conhecido como reserva ovariana, devido à presença de endometriose e/ou intervenções cirúrgicas. Além disso, a disfunção ovariana pode ser atribuída às alterações inflamatórias crônicas na pelve.

No útero, a receptividade endometrial pode ser afetada principalmente devido a alterações inflamatórias crônicas. Isso pode incluir a produção autócrina de estrogênios e resistência à progesterona. Além disso, disfunções como a disperistalse do miométrio podem causar alterações no transporte útero-tubário (TOMASSETTI *et al.*, 2018; RASHEED *et al.*, 2020).

O endométrio humano é regulado por hormônios e torna-se receptivo à implantação do embrião por 2 a 4 dias durante a fase de secreção intermediária. Esse período, denominado de janela de implantação, necessita da coordenação precisa dos sinais hormonais e algumas condições patológicas, como a endometriose, são capazes de perturbar a função endometrial e interromper a implantação, gerando um quadro de subfertilidade (PEIRA *et al.*, 2020).

Diversos estudos foram realizados para desvendar quais alterações moleculares e funcionais podem afetar a implantação do embrião, seja por alterações no perfil de RNA mensageiro ou mitocondrial nessas pacientes, entretanto, até o momento não há nenhum estudo que comprove essas alterações na janela de implantação (BROI *et al.*, 2021).

Segundo BROI *et al.* 2021, foi observado que a adição de FF (fluido folicular) de mulheres inférteis com endometriose ao meio de maturação in vitro de oócitos bovinos não teve

impacto significativo nas taxas de clivagem (divisão celular) e na formação de blastocistos (estágio embrionário avançado). No entanto, foi identificada uma diminuição na taxa de eclosão (liberação dos embriões) nesse grupo. Isso sugere que a qualidade embrionária pode ser afetada quando o fluído folicular é introduzido, possivelmente devido a danos no fuso meiótico dos oócitos.

É importante mencionar que a clivagem no contexto in vivo, durante o transporte embrionário do oviduto ao útero, é influenciada por diversos fatores, o que pode explicar a falta de diferença nas taxas de clivagem no grupo com fluído folicular (BROI *et al.*, 2021).

Além disso, um estudo recente que avaliou o impacto da endometriose no desenvolvimento e qualidade embrionária após a técnica de ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) encontrou taxas de clivagem semelhantes entre grupos de mulheres com e sem endometriose, o que está em linha com os resultados deste estudo. Outro estudo também não encontrou diferenças na taxa de formação de blastocistos ao comparar grupos de controle e endometriose submetidos à Técnicas de Reprodução Assistida (TARV). Portanto, especula-se que a endometriose leve pode afetar a qualidade dos oócitos, sem impactar nas taxas de clivagem e blastocistos, mas reduzindo a taxa de eclosão, o que poderia explicar a menor fértilidade natural em algumas mulheres com essa condição (GIORGI *et al.*, 2021).

Além do mais, alguns estudos se dedicaram também a comparar a taxa de fertilidade em mulheres com endometriose em estágio I e II que foram submetidas a procedimentos de laparoscopia, tanto diagnóstica quanto terapêutica, que envolve a remoção de tecidos endometriais ectópicos.

Um estudo conduzido por Parazzini et al. 1999, com 18 mulheres com endometriose estágio I e II dividiu as participantes em dois grupos: aquelas submetidas à ablação láparoscópica de todas as lesões endometriais e aquelas submetidas apenas à laparoscopia diagnóstica. Neste estudo controlado e randomizado, foi observado que 24% das mulheres que passaram pela ablação laparoscópica engravidaram, emquanto 29% daquelas que receberam apenas a laparoscopia diagnóstica concebera. No entanto, essa diferença não alcançou significância estatística ($p > 0,05$). Portanto, os autores sugeriram que a ablação laparoscópica não parece melhorar a fertilidade em mulheres com doença endometriótica mínima.

Em contrapartida, um estudo de coorte prospectivo conduzido por Bérubé *et al.* 1998, foram comparadas a taxa cumulativa de gravidez e a probabilidade de engravidar nas primeiras 36 semanas após a laparoscopia, bem como a continuação da gravidez por mais de 20 semanas, em mulheres com endometriose em estágios I e II. Um grupo recebeu laparoscopia terapêutica, enquanto o grupo de comparação passou apenas pela laparoscopia diagnóstica. Os resultados indicaram que as mulheres com endometriose mínima e leve, que tiveram todas as lesões removidas durante a laparoscopia terapêutica, apresentaram uma taxa de gravidez significativamente maior em comparação com o grupo de comparação.

Ainda, houve indicativos que não existem diferenças significativas nas taxas de gravidez entre grupos com endometriose estágio I e em grupos controle sem endometriose presente, seja por infertilidade inexplicável ou ablação de todos os tecidos endometrióticos visíveis (CARVALHO *et al.*, 2012).

Conduta da infertilidade em umlheres com endometriose

A escolha dos tratamentos Técnicas de Reprodução Assistida (TARV) deve levar em consideração diversos fatores, como o grau da doença de endometriose, o envolvimento das trompas de Falópio, a idade da paciente, o tempo de infertilidade e a presença de outros fatores associados. Para casos de endometriose mínima ou leve, a inseminação intrauterina com indução da ovulação pode ser uma opção eficaz. No entanto, é importante que a anatomia pélvica esteja preservada, com pelo menos uma trompa em boas condições e pérvia, e que o exame de capacitação espermática revele valores de espermatozoides acima de 5 milhões por mililitro. Pacientes com idade acima de 35 anos podem considerar a fertilização in vitro como uma abordagem inicial, especialmente nos casos de endometriose grau 3 ou 4, que apresentam comprometimento tubário, ou quando tratamentos anteriores não obtiveram sucesso (DUCCINI *et al.,* 2019).

A perda progressiva de folículos ovarianos é muitas vezes responsável pela subfertilidade e pode impactar negativamente nos resultados obtidos com o uso de TARV. Essa perda é importante para mulheres que atualmente não estão tentando engravidar, mas estão interessadas em preservar as chances de uma gravidez futura. A avaliação da reserva ovariana é uma etapa essencial no tratamento de mulheres com endometriose, principalmente daquelas que serão submetidas a tratamento de infertilidade, portanto, deve apoiar e orientar os médicos no que diz respeito à preservação da fertilidade. A presença de lesões e cistos endometrióticos e os procedimentos cirúrgicos para tratar essas umlheres podem colocar em risco a reserva ovariana e reduzir o número de ovócitos disponíveis para a realização das TARV (CARNEIRO *et al.,* 2021).

A idade da mulher representa o fator de maior importância na predição do sucesso das TARV, uma vez que as taxas de gravidez tendem a diminuir de forma acentuada com o avançar da idade. Assim, é fundamental realizar a avaliação dos marcadores da reserva ovariana, a fim de proporcionar às pacientes informações mais precisas sobre as taxas de sucesso esperadas antes de proceder a qualquer intervenção relacionada à preservação da fertilidade ou à cirurgia destinada ao tratamento da condição patológica em questão.

Os exames disponíveis para esta avaliação compreendem a dosagem hormonal do hormônio folículo-estimulante (FSH) durante a fase folicular, a determinação dos níveis de hormônio antimülleriano (AMH), bem como a contagem de folículos antrais (CFA) e a estimativa do volume ovariano por meio de ultrassonografia transvaginal. Estes testes têm a capacidade de antecipar a quantidade de oócitos que podem ser obtidos após a estimulação ovariana controlada (HOC) e estão associados às taxas de sucesso na obtenção de gravidez.

A presença de endometriose ovariana está correlacionada com níveis séricos mais baixos de hormônio antimülleriano (AMH), uma menor contagem de folículos antrais (AFC), uma resposta ovariana reduzida à estimulação com hormônios e o uso de doses mais elevadas de gonadotrofinas nos ciclos de TARV. É relevante destacar que a diminuição na reserva ovariana não se limita apenas às mulheres com endometriomas ovarianos, mas também é observada em casos de endometriose de gravidade mínima a leve.

A excisão de endometriomas ovarianos pode representar uma preocupação substancial devido à aderência dos oócitos à parede desses cistos. Existe um risco de 2,4% de insuficiência

ovariana após a excisão bilateral de endometrioma ovariano. Além disso, a cistectomia pode prejudicar o suprimento sanguíneo ovariano e afetar as taxas de ovulação espontânea. A avaliação confiável do impacto da cistectomia na reserva ovariana pode ser realizada por meio da dosagem sérica de AMH.

Apesar da suposição de que a drenagem do cisto e a ablação da parede possam ser menos danosas para a reserva ovariana, esses procedimentos estão associados a menores chances de alívio dos sintomas, taxas de gravidez mais baixas e maiores índices de recorrência do emdometrioma. Portanto, eles não são recomendados como primeira escolha.

Consequentemente, pacientes que planejam engravidar não devem ser submetidos a cirurgias repetitivas de preservação ovariana, a fim de minimizar o impacto adverso na reserva folicular. Para aquelas que não têm planos imediatos de gravidez, uma estratégia de preservação da fertilidade deve ser considerada antes da cirurgia para endometrioma ou durante intervenções para casos avançados de endometriose. A dosagem de AMH deve ser oferecida a todas as mulheres em torno dos 30 anos que não têm planos imediatos de gravidez, visto que a avaliação clínica detecta apenas aproximadamente metade das mulheres em risco de redução da reserva ovariana (CARNEIRO *et al.*, 2021).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BÉRUBÉ, S.; et al. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fertil Steril. 1998; 69(16): 1034-1041.

BRASIL. Portaria nº 879, de 12 de julho de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. Brasília DF, jul., 2016. Disponível em: PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (www.gov.br). Acesso em: 13 out. 2023.

BROI, M. G. *et al.* Triagem de variantes no perfil transcrito do endométrio eutópico de mulheres inférteis com endometriose durante a janela de implantação. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 43, 2021.

CARNEIRO, M.M. *et al.* Preservação da fertilidade em mulheres com endometriose. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 43, 2021.

CARVALHO, L. F. P. *et al.* Endometriose mínima e leve impacta negativamente no resultado da gravidez. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 58, 2012.

CRUZ, B. A. *et al.* Endometriose e seu impacto na infertilidade feminina. Research, Society and Development, v. 19, 2022.

DATASUS. Sistema de informática do Sistema Único de Saúde (SUS). Disponível em: TabNet Win32 3.2: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil (datasus.gov.br). Acesso em: 13 out. 2023.

GIORGI, V. S. I. *et al.* Fluido folicular de mulheres inférteis com endometriose leve prejudica o desenvolvimento in vitro de embriões bovinos: papel potencial do estresse oxidativo. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 43, 2021.

HOFFMAN, B.L. *et al*. Endometriose. Ginecologia de Williams. 2. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

LIAO, A. & YOSHIDA, A. Endometriose. In: COUTINHO, W. Ginecologia e obstetrícia Febrasgo para o médico residente. 2. Ed. São Paulo: Manole, 2021.

LOPES, A.B. *et al*. Abordagem sobre a endometriose: revisão narrativa. Revista Eletrônica Acervo Científico, v. 42, 2022.

OLIVEIRA, J. G. A. *et al*. Ultrassonografia transvaginal na endometriose profunda: ensaio iconográfico. Revista Brasileira de Radiologia, v. 51, 2019.

PABALAN, N. *et al.* Associação do polimorfismo não receptor 22 da proteína tirosina fosfatase (PTPN22) com endometriose: uma meta-análise. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa – Albert Einstein, v. 15, 2017.

PARAZZINI, F. *et al.* Ablação de lesões ou nenhum tratamento na endometriose mínima-leve em mulheres inférteis: um ensaio randomizado. Grupo italiano para o Studio dell'Endometriosi, 14(5), 1999.

RASHEED, H.A.M & HAMID, P. Da inflamação à infertilidade: visão panorâmica da endometriose. Cureus, v. 12, 2020.

SANTOS, F.R. Endometriose. Clínica de Medicina Reprodutiva GinoFerty. Disponível em: GinoFerty | Endometriose. Acesso em: 13. out. 2023.

SILVA, A.A & MENEZES, A.N.O. & CAMPANER, A.B *et al*. In: FERNANDES, C. E., *et al.* Febrasgo – Tratado de Ginecologia. 3. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023.

TOMASSETTI, C. & D'HOOGHE, T. Endometriose e infertilidade: insights sobre o nexo causal e estratégias de manejo. Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology, v. 51, p. 25-33, 2018.

TRELOAR, S. A. *et al.* Estudo de ligação genômica em 1.176 famílias de pares de irmãs afetadas identifica um locus de suscetibilidade significativo para endometriose no cromossomo 10q26. Revista Americana de Genética Humana, v. 77, p. 365-376, 2005.

ZANATTA, A. O verdadeiro significado do endometrioma ovariano. Disponível em: 06.01.2015 - O verdadeiro significado do endometrioma ovariano - Dr. Alysson Zanatta - Ginecologia e Endometriose - Brasília, DF. Acesso em: 13 out. 2023.