

Capítulo 16

ENDOMETRIOSE

ANA ROSA FERREIRA BASTOS¹
CAMILA MACHADO RABELO¹
EDUARDA NAVES GONÇALVES DE ALMEIDA¹
EDUARDA PANDIÁ CÂMARA MATTOS¹

1. Discente - Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras-Chave: Endometriose; Mulheres; Órgãos Genitais.

INTRODUÇÃO

A endometriose pélvica é uma síndrome altamente complexa e clinicamente significativa, caracterizada por um processo inflamatório crônico dependente de estrogênio, que tem como principal alvo os tecidos pélvicos, especialmente os ovários. Essa condição ginecológica desafiadora ocorre quando o tecido endometrial, normalmente presente no revestimento uterino, é descartado durante o ciclo menstrual e, ao invés de ser eliminado do corpo, move-se retrogradamente para a cavidade abdominal inferior. Esse deslocamento desencadeia uma série de eventos que levam à formação de lesões, nódulos e aderências nos tecidos circundantes. (BULUN *et al.*, 2019)

A endometriose emerge como a causa mais comum de dor pélvica crônica em mulheres em idade reprodutiva e está intimamente associada à infertilidade. Esta condição afeta não apenas a saúde física, mas também tem repercussões significativas no bem-estar social, profissional e mental das mulheres que a enfrentam. Com uma variedade de sintomas, incluindo períodos dolorosos, relação sexual desconfortável, dor pélvica crônica e infertilidade, a endometriose impacta profundamente a qualidade de vida das pacientes. (BULUN *et al.*, 2019)

A definição clássica da endometriose baseia-se na detecção cirúrgica de tecido endometrial fora da cavidade uterina. No entanto, essa abordagem tem suas limitações, levando a uma evolução no entendimento da doença. Uma perspectiva mais centrada no paciente considera as origens celulares e moleculares, a história natural da doença, sua natureza sistêmica, os tecidos envolvidos e a necessidade de supressão de ovulação a longo prazo para um manejo bem-sucedido. (BULUN *et al.*, 2019)

Além disso, os avanços nas últimas duas décadas têm se concentrado em aspectos

clínicos, biológicos e genéticos, proporcionando insights valiosos para abordagens potenciais de tratamento e prevenção. A associação da endometriose com dismenorreia, episódios ovulatórios e estágios progressivos da doença destaca sua natureza multifacetada. (BULUN *et al.*, 2019)

Este artigo busca explorar a complexidade da endometriose pélvica, examinando desde sua etiologia até as implicações clínicas e as possíveis estratégias de tratamento. Além disso, abordaremos a prevalência global da endometriose, estimando que aproximadamente 200 milhões de mulheres em todo o mundo, ou 1 em cada 10 mulheres em idade reprodutiva, possam estar enfrentando essa condição desafiadora. (BULUN *et al.*, 2019)

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de novembro de 2023 a janeiro de 2024, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados os descriptores “endometriosis”, “endometriosis AND treatment”, “endometriosis AND symptoms”, “endometriosis AND pathophysiology”.

Os critérios de inclusão foram: artigos no idioma inglês, publicados no período de 1999 a 2023 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Os artigos foram submetidos à leitura e os resultados obtidos foram apresentados em forma de discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fisiopatologia da endometriose ainda não é amplamente conhecida. Muitas teorias foram

fundadas para explicar o surgimento das lesões. Um artigo de John Sampson, publicado em 1927, desenvolve a hipótese de que a menstruação retrógrada (fluído menstrual sai do útero através das trompas de Falópio e transporta células-tronco mesenquimais endometriais, células progenitoras epiteliais e fibroblastos estromais que se fixam ao peritônio) é equivalente a uma “semente” que cresce no “solo” da parede peritoneal (SAUNDERS & HORNE, 2021). Notavelmente, o título do artigo de Sampson deixa claro que ele considerava esta uma possível explicação para a “doença peritoneal” e, em suas extensas investigações sobre patologia endometrial, ele encontrou células “quedas” na vasculatura, o que pode ser um mecanismo mais provável para a formação de doença profunda e pode explicar por que a endometriose ocorre frequentemente em associação com adenomiose (SAUNDERS & HORNE, 2021). Outras teorias para a formação de lesões incluem a transformação do mesotélio peritoneal (a chamada “metaplasia celômica”), um mecanismo que explicaria apenas a presença de lesões no peritônio, mas não em outros locais, e a disseminação por vias linfáticas e hematológicas.

A fisiologia das intensas cólicas provocadas pela endometriose é explicada pela inflamação crônica causada pelo tecido endometrial dependente de estrogênio. A dor deriva do aumento de prostaglandinas, compressão e infiltração de nervos adjacentes. O aumento da expressão do fator de crescimento nervoso, o aumento da densidade das fibras nervosas, a angiogênese e as alterações na inervação do útero também podem contribuir.

A endometriose ocorre principalmente por menstruação retrógrada, afetando vários órgãos pélvicos e extrapélvicos. Esse acometimento de outras regiões podem gerar possíveis sintomas. Os principais sintomas relacionados à endome-

triose são dismenorreia, dor abdominal inferior cíclica e acíclica, disúria cíclica, disquezia, dispareunia, bem como infertilidade (GRUBER, T. & MECHSNER, S, 2021).

Certos marcadores na adolescência podem estar associados a um diagnóstico posterior da doença (STEEENBERG *et al*, 2013). De acordo com um estudo, cerca de 60% das mulheres diagnosticadas com endometriose relatam que suas queixas se iniciaram antes dos 20 anos de idade (GRUBER, T. & MECH-SNER, S, 2021), assim é de grande importância o diagnóstico antes da idade adulta, a fim de amenizar os sintomas e possivelmente limitar as sequelas. Além disso, geralmente, todas as lesões podem causar uma variedade de sintomas, mas as queixas geralmente aparecem em combinação, sendo os sintomas isolados bastante raros (GRUBER, T. & MECHSNER, S, 2021).

As mulheres com histórico de dismenorreia têm maior probabilidade de ter e desenvolver endometriose do que mulheres que nunca ou raramente sentem dor durante a menstruação, e o risco aumenta com a quantidade de dor relatada. Contudo, a maioria dos adolescentes descreve dor pélvica não cíclica e não apenas dismenorreia, que é tradicionalmente considerada o sintoma clássico em adultos. As lesões endometrióticas mais comumente observadas em adolescentes diferem na aparência e também são comprovadamente mais dolorosas do que aquelas observadas em adultos. (STEEENBERG *et al*, 2013).

As lesões de endometriose podem ser encontradas em mulheres assintomáticas e são detectadas em até 50% das mulheres que procuram tratamento para infertilidade. (SAUNDERS, P. & HORNE, A. 2021). Se a endometriose causa subfertilidade ainda é um tópico de controvérsia. No entanto, 25-50% das pacientes inférteis são afetadas pela endometriose, especialmente se sofrem de dismenorreia

severa e, 30 a 50% de todas as pacientes com endometriose são subférteis (GRUBER, T. & MECHSNER, S, 2021).

Ademais, as mulheres com endometriose também relatam uma influência dessa doença no aparecimento de sintomas depressivos. Um estudo também apontou a influência do papel da dor como mediador no desenvolvimento de sintomas depressivos na endometriose (SKEGRO, B. *et al.*, 2021). Outras variáveis, como traços de personalidade, disfunções sexuais e infertilidade, também são propostas para afetar o bem-estar emocional (SKEGRO, B. *et al.*, 2021).

Estudos epidemiológicos também relatam que mulheres com lesões de endometriose correm maior risco de desenvolver câncer de ovário e de mama, melanoma, asma, artrite reumatoide e doenças cardíacas (SAUNDERS, P. & HORNE, A. 2021).

O diagnóstico de endometriose é, muitas vezes, tardio, ocorrendo em média 10 anos após o início dos sintomas, porque sintomas como dor pélvica e/ou infertilidade também estão associados a outras condições (SAUNDERS *et al.*, 2021) (NNOAHAM *et al.*, 2011) (GRUBER *et al.*, 2021). Abordagens diagnósticas não cirúrgicas, incluindo ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética (RM), podem ser úteis na detecção de endometriose ovariana e profunda (SAUNDERS *et al.*, 2021). No caso de adolescentes, a opinião do Comitê do Congresso Americano de Obstetras e Ginecologistas sobre Endometriose em Adolescentes recomenda o uso de laparoscopia para o diagnóstico definitivo de endometriose (STEEENBERG *et al.*, 2013).

O tratamento de mulheres com endometriose é feito por meio de diferentes estratégias terapêuticas, entre elas estão a remoção cirúrgica das lesões, a terapia de supressão hormonal e o uso de analgésicos e neuromoduladores

(SAUNDERS, P. & HORNE, A. 2021). O tratamento inclui desafios: o momento do tratamento de fertilidade e o alívio da dor crônica (GRUBER, T. & MECHSNER, S, 2021).

Também é válido ressaltar que o conhecimento da natureza e da distribuição das lesões causadas pela endometriose permitem uma melhor compreensão dos possíveis efeitos e a formação de uma abordagem de tratamento multidisciplinar (GRUBER, T. & MECHSNER, S, 2021). Ademais, também é recomendado a psicoterapia, para lidar com a ansiedade e sintomas depressivos, além de aconselhar uma terapia sexual ou de casal para casais inférteis (SKEGRO, B. *et al.*, 2021).

As intervenções atuais para a endometriose têm eficácia limitada e efeitos colaterais/riscos inaceitáveis e estão associadas a altas taxas de recorrência dos sintomas (SAUNDERS, P. & HORNE, A. 2021). Além de que muitos tratamentos médicos têm efeitos secundários indesejados (SAUNDERS, P. & HORNE, A. 2021).

Os tratamentos atuais incluem a remoção cirúrgica de todas as lesões visíveis durante a operação e o uso de medicamentos que suprime a produção de hormônios ovarianos. Das mulheres submetidas a cirurgia, mais de metade terá um novo procedimento cirúrgico até aos 5 anos, com uma maior taxa de recorrência em mulheres adolescentes do que em adultos (STEEENBERG *et al.*, 2013). Também destaca-se a importância da excisão do tecido endometriótico no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida das mulheres (STEEENBERG *et al.*, 2013).

O tratamento clínico inicial recomendado são os anti-inflamatórios não hormonais em combinação com contraceptivos orais. O objetivo da terapia hormonal é manter um estado hipoestrogênico local, e o objetivo dos contraceptivos orais é inibir a produção de E2 ovariano e a ovulação. O tratamento médico de

segunda linha inclui monoterapia com progesterona e um agonista de GnRH (WANG, Y. *et al.*, 2020).

Os contraceptivos hormonais combinados (CHC) são a primeira escolha ideal devido à segurança documentada, eficácia, baixo perfil de efeitos colaterais e baixo custo. Um ensaio clínico randomizado (ECR) demonstrou redução da recorrência de dismenorreia pós-operatória em usuárias cíclicas versus não cíclicas. Outro ECR demonstrou melhora nos escores de dor tanto para o uso cíclico quanto para o uso prolongado (SACHEDINA, A. *et al.*, 2020). O uso dos CHC sugere-se um regime de ciclos longos, em que as meninas deixem de tomar as pílulas uma semana a cada três ou quatro meses, para prevenir sangramentos de disruptão (STEEENBERG *et al.*, 2013).

Já a monoterapia com progesterona é usada em pacientes resistentes a contraceptivos orais com mais de 35 anos ou suscetíveis aos efeitos colaterais da terapia antiestrogênica (por exemplo, trombose venosa profunda). Além de inibir a esteroidogênese ovariana, a progestina também induz a deciduização e apoptose do tecido endometrial ectópico (WANG, Y. *et al.*, 2020). As progestinas demonstraram uma melhora de 80-100% nos sintomas devido aos efeitos antiangiogênicos, imunomoduladores e anti inflamatórios. Os efeitos colaterais incluem sangramento não programado, distensão abdominal, sensibilidade mamária, ganho de peso e alterações de humor. Os efeitos colaterais relacionados à progestina podem ser mais comuns em regimes orais. (SACHEDINA, A. *et al.*, 2020)

E por fim, os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) melhoram a dor relacionada à endometriose, induzindo um estado hipogonadico através da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Aproximadamente 90% das usuárias são amenorréicas. O

GnRHa também pode melhorar a dor, reduzindo a inflamação, a angiogênese e induzindo a apoptose nas células endometriais (SACHEDINA, A. *et al.*, 2020). A maioria dos efeitos colaterais vem do estado hipoestrogênico, e eles incluem sangramento de escape, alterações do perfil lipídico, ganho de peso, mudança de humor e perda óssea (WANG, Y. *et al.*, 2020). Geralmente não é recomendado para meninas mais jovens, devido ao efeito adverso provocado na mineralização óssea durante a adolescência, devendo ser sempre prescritos com terapia complementar (estrogênio ou estrogênio/progestina) e suplementos de cálcio e vitamina D (STEEENBERG *et al.*, 2013)

CONCLUSÃO

A endometriose, um distúrbio ginecológico prevalente em mulheres em idade reprodutiva, é caracterizada pela presença de tecido endometrial viável fora da cavidade uterina. As teorias da histogênese, incluindo metaplasia celômica, implantação e indução, refletem sua etiologia multifatorial, sendo a menstruação retrógrada amplamente aceita como uma explicação, especialmente quando associada a fatores imunológicos e peritoneais. (SAUNDERS & HORNE, 2021)

Além da menstruação retrógrada, outros elementos como mudanças imunológicas, genéticas e ambientais desempenham um papel significativo na susceptibilidade à endometriose. Essa condição é complexa, sendo seu desenvolvimento influenciado por uma combinação de fatores. As anormalidades no sistema imunológico, tanto sistêmicas quanto peritoneais, são cruciais na patogênese da endometriose. A imunidade inata e adaptativa mostram-se comprometidas, evidenciadas por alterações na presença de células T auxiliares, citotoxicidade deficiente de linfócitos e aumento da atividade

de macrófagos peritoneais. Essas disfunções imunológicas contribuem direta-mente para a progressão da endometriose. (SENTURK & ARICI, 1999)

Fatores adicionais, como mudanças na atividade das células B e a presença de autoanticorpos, reforçam a complexidade imunológica associada à endometriose. Estratégias terapêuticas, como a modulação da resposta imunológica por meio de medicamentos imunomoduladores, surgem como promissoras para o

tratamento dessa condição desafiadora. (SENTURK & ARICI, 1999)

Portanto, uma abordagem integrada, considerando a interação entre fatores imunológicos, genéticos e ambientais, é essencial para compreender profundamente e gerenciar eficazmente a endometriose. A pesquisa contínua nessas áreas é crucial para avançar no desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais precisas e eficientes. (SAUNDERS & HORNE, 2021)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. (2019). Endometriosis. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- Saunders, P. T. K., & Horne, A. W. (2021). Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807–2824. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
- Senturk, L. M., & Arici, A. (1999). Immunology of endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*, 43(1), 67–83. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(98\)00079-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(98)00079-5)
- Gruber, T. M., & Mechsner, S. (2021). Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. *Cells (Basel, Switzerland)*, 10(6), 1381. <https://doi.org/10.3390/cells10061381>
- Steenberg, C. K., Tanbo, T. G., & Qvigstad, E. (2013). Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 92(5), 491–495. <https://doi.org/10.1111/aogs.12121>
- Škegro, B., Bjedov, S., Mikuš, M., Mustač, F., Lešin, J., Matijević, V., Čorić, M., Elveđi Gašparović, V., Medić, F., & Sokol Karadjole, V. (2021). Endometriosis, pain and mental health. *Psychiatria Danubina*, 33(Suppl 4), 632–636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718292/>
- Nnoaham, K. E., Hummelshøj, L., Webster, P., d'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., Jenkinson, C., Kennedy, S. H., & Zondervan, K. T. (2011). Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility and Sterility*, 96(2), 366-373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>
- Wang, Y., Nicholes, K., & Shih, I.-M. (2020). The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology*, 15(1), 71-95. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654>
- Sachedin, A., & Todd, N. (2020). Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 12(1), 7-17. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.50217>