

Capítulo 10

ENDOMETRIOSE

AMANDA RIBEIRO FRANÇA¹

CAIO FERREIRA SOUZA¹

JOANA RIBEIRO FRANÇA²

KAMILLE VICTÓRIA FÉLIX ASSUNÇÃO²

1. Discente - Medicina da Universidade Federal do Amazonas.

2. Discente – Medicina do Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos.

Palavras Chave: Endometriose; Saúde da Mulher; Doença Crônica.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição benigna, crônica e dependente de estrogênio, definida pelo crescimento de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, em locais como peritonio, ovários e septo retrovaginal, e também em alguns casos no sistema nervoso central e pericárdio. A endometriose é caracterizada principalmente por dor pélvica e infertilidade. A prevalência dessa patologia é cerca de 20% em mulheres com idade reprodutiva e de 30 a 50% em mulheres inférteis, e apesar de sua relevância clínica, sua fisiopatologia ainda não é totalmente conhecida (NACUL & SPRITZER; 2010).

A teoria mais aceita a respeito da fisiopatologia é a de Sampson, feita em 1927, denominada teoria da implantação. De acordo com esta, durante a menstruação ocorreria o refluxo de tecido endometrial pelas trompas de falópico, e logo após esse tecido se implantaria o peritônio e ovário. Ademais, existem fatores genéticos, hormonais ou ambientais que poderiam propiciar o desenvolvimento da doença (NACUL; SPRITZER; 2010). Mulheres que têm expressão maior de genes envolvidos com a apoptose celular, por exemplo, c-fos, facilitam a sobrevivência e adesão desse tecido no peritônio. Além disso, pesquisas apontam que 5,3% das pacientes relatam ter história familiar positiva (NACUL & SPRITZER; 2010).

A doença apresenta na maioria das vezes sintomas variáveis e inespecíficos. Dor pélvica e infertilidade são os principais, mas as pacientes podem apresentar também dismenorreia, queixas urinárias e intestinais.

Pacientes com maior grau de escolaridade (segundo e terceiro graus completos), apresentam diagnóstico mais precoce, o que indica que mulheres com maior acesso a cuidados médicos

têm maior preocupação quando se trata de dor pélvica e infertilidade (MARQUI; 2014).

Outrossim, estudos mostram que a endometriose afeta psicologicamente as mulheres, sendo a depressão relatada em cerca 92% das pacientes e a ansiedade 87,5%, além de interferir na vida sexual das mesmas (MARQUI, 2014). Vale destacar, ainda, que essa doença pode afetar as atividades laborativas das pacientes.

O objetivo deste estudo foi realizar uma descrição e discussão mais profunda sobre a endometriose, visto que essa é uma patologia de alta prevalência nas mulheres, e que afeta diretamente sua qualidade de vida, diminuindo a vitalidade e afetando as relações familiares, sociais e de trabalho.

Fisiopatologia

Embora a endometriose seja uma doença prevalente, sua patogênese ainda não é completamente esclarecida. Sua fisiopatologia parece ser multifatorial, o que inclui a migração de tecido endometrial ectópico do útero para a cavidade peritoneal, alterações imunológicas, desequilíbrio na proliferação e apoptose celular e fatores genéticos (GIUDICE, 2010).

Foram identificadas regiões genômicas e anormalidades em genes causadores de câncer, como o PIK3CA, KRAS, ARID1A, que também se associam a endometriose. Essa relação pode ser utilizada para explicar a agressividade de lesões invasivas e profundas em comparação com as lesões peritoneais superficiais (RAHMI-OGLU *et al.*, 2014).

Diante das várias teorias propostas para explicar o desenvolvimento da endometriose, acredita-se que mais de uma ocorra para o estabelecimento clínico da doença. A teoria mais postulada é a da menstruação retrógrada de Sampson, na qual as células endometriais fluem

pelas tubas para a cavidade peritoneal durante o período menstrual. Essa teoria se apoia nos dados de que a incidência de endometriose é maior em mulheres com obstruções do trato genital e que consequentemente aumentam o refluxo tubário. No entanto, o fato de aproximadamente 90% das mulheres terem menstruação retrógrada e a maioria não evoluir clinicamente com endometriose sugere que outros fatores devem estar envolvidos (VERCELLINI *et al.*, 2014).

Outra situação clínica que questiona a teoria de Sampson é a existência de endometriose em meninas antes da menarca. Possíveis explicações para essa situação é a existência de restos embrionários mullerianos, que podem ser lesões antecedentes à forma clássica de endometriose e que se tornam clinicamente expressadas devido a sangramento uterino neonatal causado por exposição materna (OLIVEIRA *et al.*, 2012).

Outros mecanismos alternativos são postulados como fontes em potencial de células endometriais ectópicas, como células-tronco, vestígios embrionários, disseminação linfática ou vascular ou metaplasia de células celômicas (GIUDICE, 2010).

Quadro clínico

A apresentação da endometriose é variável. Algumas mulheres podem ser assintomáticas, cerca de 3 a 22%, ou cursar com infertilidade, dismenorreia severa, dispareunia profunda, dor pélvica crônica, dor ovulatória, sintomas urinários ou evacuatorios perimenstruais e fadiga crônica (NACUL & SPRITZER; 2010).

O sintoma mais prevalente é a dor pélvica crônica, seguida por dispareunia de profundidade, sendo citados, respectivamente 56,8% e 54,7% das pacientes. De acordo com Nacul e Spritzer (2010), para identificar endometriose profunda infiltrativa, a paciente pode apresentar são nodulações palpáveis no fórnice vaginal posterior ou septo retovaginal, espessamento

dos ligamentos uterossacros ou lesões violáceas na vagina.

Ao realizar o exame ginecológico, a paciente pode queixar-se de dor a mobilização do colo uterino. Pode ser evidenciada a retroversão uterina ou ovários aumentados, entretanto não são específicos de endometriose (NACUL; SPRITZER; 2010).

As pacientes acometidas podem também apresentar sintomatologia atípica, como sinais e sintomas de síndrome do cólon irritável, de doença inflamatória pélvica e de cistite intersticial. Essas queixas podem surgir a depender da implantação dos focos de endometriose, bem como sua profundidade de invasão no tecido acometido (NACUL; SPRITZER; 2010).

Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico definitivo da endometriose ocorre por meio da avaliação cirúrgica, sendo o padrão ouro a videolaparoscopia com biópsia. No entanto, a somatória dos sintomas com achados no exame físico, de imagem e laboratoriais possuem alto valor preditivo positivo para o diagnóstico da doença (NACUL; SPRITZER; 2010).

A endometriose tem 4 estágios de acordo com American Society of Reproductive Medicine/ASRM, I (doença mínima), II (leve), III (moderada) e IV (severa). Exames que também contêm boa acurácia são: dosagem de CA-125, interleucina-6, ultrassonografia pélvica transvaginal e ressonância magnética, entretanto, o diagnóstico definitivo apenas é feito com laparoscopia (MARQUI; 2014). A dosagem de CA-125, principalmente quando coletado no primeiro ou segundo dia do ciclo menstrual, principalmente se os valores forem maiores de 100 UL/ml (NACUL; SPRITZER; 2010).

Ademais, o diagnóstico de endometriose muitas vezes é atrasado, estima-se que em mé-

dia ele atrasa 4 anos para as mulheres com infertilidade e 7,4 anos para aquelas com dor pélvica (MARQUI; 2014).

Um dos exames mais empregados atualmente é a ultrassonografia pélvica transvaginal, preferencialmente com preparo intestinal. Essa exame possui alta acurácia, sendo sua sensibilidade de 94% e especificidade de 98% na identificação de focos de endometriose profunda (NACUL; SPRITZER; 2010).

Assim, um resultado negativo pode indicar que a paciente não tenha endometriose devida sua alta especificidade. No entanto, caso o exame seja positivo para endometriose, o tratamento pode ser instituído sem necessidade de aprofundamento com outros exames (NACUL; SPRITZER; 2010).

No entanto, caso qualquer dúvida exista, como massas ovarianas não típicas de endometrioma, a ressonância magnética passa a ser o exame de escolha, tanto por sua alta acurácia para o diagnóstico de endometriose, permitindo estadiamento e profundidade dos implantes, como também por seu papel no estabelecimento de diagnósticos diferenciais (NACUL; SPRITZER; 2010).

Uma outra opção recente de diagnóstico é a ecoendoscopia retal, que possui boa visualização de alterações sugestivas de doença do septo retovaginal, ligamentos uterossacros ou do retosigmoido (NACUL; SPRITZER; 2010).

No caso de endometriose urogenital, a uroressonância pode ser utilizada como método alternativo à urografia excretora para avaliação de dilatações do sistema coletor renal (NACUL; SPRITZER; 2010).

Tratamento

O tratamento da endometriose e seus sintomas necessita de uma escolha terapêutica apo-

iada na gravidade dos sintomas, extensão e localização da doença, desejo de engravidar e idade da paciente (FRANÇA *et al.*, 2022).

O tratamento de mulheres com dor associada a endometriose inclui o uso de analgésicos, que agem de forma apenas sintomática, tratamento hormonal e cirurgia, sendo o tratamento hormonal (contraceptivos combinados, progestágenos, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), antagonistas do GnRH ou inibidores da aromatase) o mais recomendado (BECKER *et al.*, 2022).

A terapia hormonal da endometriose suprime as flutuações dos hormônios gonadotróficos e ovarianos e é comumente apoiada na progesterona, que induz a decidualização das células endometriais, gerando atrofia. Assim, tipicamente impede a ovulação e a liberação hormonal pelos ovários, incluindo o estrogênio, o que remete à redução do desenvolvimento das lesões e da atividade endometrial. Entre os efeitos colaterais mais comuns tem-se o sangramento vaginal pesado, secura vaginal, redução de libido, desconforto mamário, insônia e depressão. (CHAUHAN *et al.*, 2022).

A terapia progestogênica, considerada de primeira escolha mesmo que 25% das pacientes não respondam ao tratamento, consiste no uso de contraceptivos orais combinados e progestinas e é capaz de inibir a ovulação e a decidualização, redução de lesões e redução de sintomas na maioria das pacientes. Os efeitos adversos mais comuns que podem ocorrer incluem o sangramento súbito, sensibilidade mamária, náuseas, cefaleias e alterações de humor (FRANÇA *et al.*, 2022).

A terapia hipoestrogênica (agonistas do GnRH), é a de segunda escolha, e consiste no feedback negativo na hipófise, inibindo gonadotrofinas, o que remete a regulação negativa da

esteroidogênese ovariana, com uso pelas vias parenteral, subcutânea, intramuscular, via spray nasal ou intravaginalmente. Seus sintomas adversos incluem sintomas vasomotores, hipotrofia genital e instabilidade do humor, além de apresentar risco de osteopenia pelo balanço negativo de cálcio (FRANÇA *et al.*, 2022).

A terapia hiperandrogênica (danazol ou gestrinona) inibe a liberação de GnRH, o pico do hormônio luteinizante e a produção ovariana, além de aumentar a testosterona livre, remetendo na atrofia de implantes endometrióticos. Pode gerar efeitos androgênicos como seborreia, hipertricose, ganho ponderal, aumento de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e redução de proteínas de alta densidade (HDL), assim, não é indicado para tratamentos duradouros (FRANÇA *et al.*, 2022).

Os inibidores da aromatase (IA) inibem uma enzima que participa da biossíntese do estrogênio, a aromatase P450, provoca a redução das lesões e da dor pélvica. As drogas de 3º geração são capazes de diminuir os níveis séricos de 17 β -estradiol em 97-99% após 24 horas. Pode gerar efeitos adversos como a perda de cálcio nos ossos, secura vaginal, insônia, sintomas vasomotores, náuseas e cefaleia (FRANÇA *et al.*, 2022).

Para o tratamento da infertilidade associada a endometriose, a cirurgia Laparoscópica tem se mostrado favorável como opção para melhorar as taxas de gravidez espontânea. Também pode ser realizado estimulação ovariana com inseminação intrauterina (CARSON & KALLEN, 2021).

No entanto, quando a endometriose está associada a infertilidade os tratamentos de reprodução assistida, que inclui inseminação intrauterina e fertilização in vitro, podem ser opções terapêuticas (NACUL & SPRITZER, 2010).

A escolha do método leva em consideração o grau da doença, envolvimento tubário, a idade

da paciente, o tempo de infertilidade e a presença de comorbidade e outros fatores relacionados (NACUL & SPRITZER; 2010).

Nos casos de endometriose classificada como mínima ou leve, em que a anatomia da pelve está preservada e pelo menos uma trompa está pérvia, a inseminação intrauterina com indução da ovulação parece ser uma terapêutica eficaz. Para isso, a capacitação espermática deve estar acima de 5 milhões/ mL. Esse tratamento deve ser oferecido por até seis ciclos (NACUL & SPRITZER, 2010).

Já no caso de pacientes com idade superior a 35 anos, a fertilização in vitro (FIV), parece ser a melhor opção inicial (NACUL & SPRITZER, 2010).

Além da indicação pela idade, a FIV é a terapêutica indicada para os casos de endometriose mais avançados, como graus 3 e 4, com comprometimento das tubas e também se houverem fatores masculinos associados a infertilidade do casal (NACUL & SPRITZER, 2010).

Outra indicação da FIV consiste na refratariedade aos outros métodos de fertilização (NACUL & SPRITZER, 2010).

Os tratamentos cirúrgicos inclui mecanismos como a cauterização monopolar, tesouras, lasers e bisturis ultrassônicos (CHAUHAN *et al.*, 2022) e são indicados para sintomas persistentes ou quantos os efeitos adversos das terapias sobressaem aos benéficos (FRANÇA *et al.*, 2022). Contudo, atualmente não há marcadores prognósticos que auxiliem na seleção de pacientes que se beneficiariam da cirurgia, além de existir a chance de recidiva da doença (BECKER *et al.*, 2022).

Uma indicação clássica de cirurgia na endometriose são os endometriomas sintomáticos ou grandes, visto que não costumam responder satisfatoriamente ao tratamento medicamentoso (NACUL & SPRITZER, 2010).

Em pacientes jovens e com desejo de gestar, a cirurgia conservadora deve ser a primeira escolha. As opções de cirurgia conservadora incluem a exérese da pseudocápsula, drenagem e ablação do cisto ou punção e esvaziamento. É recomendado enviar parte da pseudocápsula para análise histopatológica para confirmação do diagnóstico ou eventuais diagnósticos diferenciais (NACUL & SPRITZER; 2010).

Embora se opte pela cirurgia conservadora, é necessário salientar que a cirurgia excisional está associada com menor recorrência dos sintomas de dismenorreia, dispareunia e dor não-menstrual em relação à drenagem e ablação da cápsula (NACUL & SPRITZER, 2010).

Quanto a necessidade de reintervenção, assim como aumento dos índices de gestação espontânea nas pacientes com subfertilidade, a cirurgia excisional apresenta melhores dados. O que pode explicar tal fato é que há uma melhor resposta folicular ovariana à estimulação com citrato de clomifeno e gonadotrofinas nas pacientes que realizaram cirurgia excisional (NACUL & SPRITZER; 2010).

A ooforectomia deve ser reservada para mulheres na perimenopausa e nos casos de recidiva da dor (NACUL & SPRITZER; 2010).

Os suplementos dietéticos também podem ser aliados contra a endometriose, por suas características anti-inflamatórias, antioxidantes, anti proliferativas e imunomoduladoras. Foi constatado que baixos níveis de vitamina D, zinco e vitamina E aumentam o risco de endometriose. Além disso, o ômega 3 e o ácido alfa-lipóico podem melhorar a dor associada à endometriose. Ademais, a curcumina, o ômega 3, a N-acetilcisteína (NAC) e a vitamina C mostraram-se capazes de reduzir as lesões endometrióticas (BAHAT *et al.*, 2022).

As novas opções de tratamento para a endometriose incluem: Elagolix, um antagonista GnRH que suprime parcialmente o estradiol e evita um estado hipoestrogênico; Resveratrol, um polifenol que induz a produção de enzimas antioxidantes; Curcumina, um produto natural extraído da Curcuma longa L., que diminui a transição epitelio-mesenquimal, expressão de ciclo-oxigenase-2 e produção de fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6; Pueraria, inibidora da enzima aromatase nas células endometriais e supressora da adesão e proliferação celular (FRANÇA *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAHAT, P.Y. *et al.* Dietary supplements for treatment of endometriosis: A review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, v. 93, n. 1, 2022.
- BECKER, C.M. *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. *Human reproduction open*, n. 2, 2022.
- CARSON, S.A. & KALLEN, A.N. Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, v. 326, n. 1, p. 65-76, 2021.
- CHAUHAN, S. *et al.* Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*, v. 14, n. 9, 2022.
- FRANÇA, P.R.C. *et al.* Endometriosis: a disease with few direct treatment options. *Molecules*, v. 27, n. 13, p. 4034, 2022.
- GIUDICE, L.C. Clinical Practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine*, vol. 362,25, p. 2389–2398, 2010.
- MARQUI, A.B.T. Endometriose: do diagnóstico ao tratamento. *Rev. enferm. atenção saúde*, p. 97-105, 2014.
- NACUL, A.P. & SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de ginecologia e obstetrícia*, v. 32, p. 298-307, 2010.
- OLIVEIRA, F.R. *et al.* Stem cells: are they the answer to the puzzling etiology of endometriosis?. *Histology and histopathology*, vol.27, n. 1, 2012.
- RAHMIOGLU, N. *et al.* Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Human reproduction update*, v. 20, n. 5, p. 702-716, 2014.
- VERCELLINI, P. *et al.* Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 10, n. 5, p. 261-275, 2014.