




ENDOMETRIOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE A FISIOPATOLOGIA, COMPLICAÇÕES E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA UMA DOENÇA CRÔNICA COMPLEXA

 <https://doi.org/10.56238/levv15n42-051>

Data de submissão: 20/10/2024

Data de publicação: 20/11/2024

Marcella Correa Nascimento

Graduanda em Medicina na Universidade de Franca – UNIFRAN
E-mail: marcellacorrea22@gmail.com

Silvia Gomes Paranhos

Graduanda em Medicina na Universidade Anhembi Morumbi (UAM) - S. J. dos Campos -SP
E-mail: silviaparanhos2@gmail.com

Lorena Kellen Silva Guilherme

Graduanda em Medicina na Universidade de Franca - Unifran
E-mail: lorenakellensilvaguilherme@gmail.com

Larissa Eduarda Terra Silva

Graduanda em Medicina na Universidade de Franca - UNIFRAN - Franca-SP
E-mail: larissaterraeduardasilva@gmail.com

Felipe Serra D'Amico

Graduando em Medicina na Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos - FACISB
E-mail: fe.damico77@gmail.com

Kaike Paschoal de Souza

Graduando em Medicina na Universidade de Franca - Unifran
E-mail: kaikesouza2013@hotmail.com

Marcos Antonio Granero Ferrari Neto

Graduando em Medicina na Universidade de Franca - Unifran
E-mail: Graneromarcos@hotmail.com

Flávia Borges Duarte

Graduanda em Medicina na Universidade de Franca - Unifran
E-mail: flavinhabduarte@hotmail.com

Luana Carolina Rodrigues Guimarães

Orientadora
Médica pela Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT) - Itajubá/ SP; Ginecologista, Obstetra e mestre em promoção da Saúde
E-mail: luanarodriguesgo@gmail.com



RESUMO

Objetivo: O objetivo geral deste estudo é analisar a produção científica sobre a Endometriose, identificando as principais complicações e tratamentos dessa patologia. **Metodologia:** Esta é uma revisão sistemática focada em compreender os aspectos essenciais da Endometriose. A pesquisa foi guiada pela pergunta: "Quais são as principais complicações e tratamentos para a Endometriose?". Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed utilizando cinco descritores combinados com o termo booleano "AND": (Infertility) AND (Endometriosis) AND (Endometrial diseases) e (Female infertility) AND (Endometrial diseases). Isso resultou em um total de 23 artigos, dos quais foram selecionados 23 para análise detalhada. **Resultados:** As complicações principais identificadas incluem dor pélvica crônica, infertilidade e uma variedade de problemas relacionados à inflamação e à presença de tecido endometriótico fora do útero. Tratamentos hormonais, como progestinas e agonistas de GnRH, são os mais comumente utilizados, embora novas terapias estejam sendo investigadas, como inibidores de aromatase e moduladores seletivos de receptores hormonais. Além disso, abordagens cirúrgicas são frequentemente necessárias para casos graves ou resistentes a tratamentos médicos. A revisão também destaca a importância de um diagnóstico precoce e um manejo multidisciplinar para melhorar os resultados para as pacientes. **Conclusão:** Conclui-se que a Endometriose é uma condição complexa que requer uma abordagem multifacetada para seu manejo. A caracterização das complicações e o desenvolvimento de estratégias de tratamento eficazes são fundamentais para melhorar a qualidade de vida das pacientes. A combinação de tratamentos hormonais, cirúrgicos e novas terapias em desenvolvimento oferece esperança para um controle mais eficaz da doença.

Palavras-chave: Endometriose. Complicações. Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

Endometriose refere-se à implantação ectópica e ao crescimento de tecidos endometriais frequentemente encontrados no ovário, ligamentos, superfície peritoneal, intestino e bexiga. Esta doença, clinicamente se manifesta como dor pélvica crônica e infertilidade, afeta até 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva. Pacientes com endometriose são atualmente tratadas com supressão hormonal da doença ativa, tratamento sintomático e ablação cirúrgica de lesões visíveis. Esses procedimentos terapêuticos não podem superar a alta propensão recorrente desta doença, e em muitos casos a doença se torna uma doença persistente impactando negativamente a fertilidade e a qualidade de vida. A aplicação a longo prazo de compostos naturais, por exemplo, fitoestrógenos de fontes alimentares, tem sido investigada por seus potenciais benefícios preventivos e terapêuticos. (CAI et al., 2021).

Várias teorias sobre o processo fisiopatológico da endometriose são levantadas e estudadas por pesquisadores. A hipótese da menstruação retrógrada enfatiza o crescimento ectópico de tecidos endometriais regurgitados durante os ciclos menstruais. Foi proposto que neste processo a células-tronco endometriais podem desempenhar um papel fundamental. A metaplasia celômica e as respostas inflamatórias localizadas podem explicar o surgimento de lesões peritoneais. No celular e níveis moleculares, evidências de estimulação excessiva de estrogênio, inflamação, aumento da angiogênese e proliferação ativa são comumente observadas em casos de endometriose. Entre essas alterações, a atividade estrogênica excessiva é bem reconhecida por estar amplamente envolvida em todos os aspectos patológicos da endometriose (CAI et al., 2021).

A endometriose pode ser mais bem considerada uma "síndrome", seja porque está intimamente relacionada a uma ampla gama de sintomas, incluindo dismenorrea grave, dor pélvica crônica, menstruação intensa, sintomas intestinais e da bexiga, fadiga e depressão, ou porque muito pouco se sabe sobre a endometriose devido à sua alta heterogeneidade de sintomas e complexidade cada vez mais aparente da patogênese (GUO; ZHANG, 2024). Os tratamentos atuais para endometriose visam aliviar a dor associada à endometriose e/ou tratar a infertilidade associada à doença e incluem tratamento cirúrgico e médico. A supressão ovariana limita a atividade e o crescimento das lesões, levando à redução dos sintomas de dor. Os métodos comuns de supressão ovariana incluem anticoncepcionais orais e agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) com TRH adicional (GRUBER; MECHSNER, 2021). Embora a supressão ovariana possa aliviar os sintomas de dor, o tratamento também é contraceptivo e, portanto, inapropriado para mulheres que pretendem engravidar (HOGG; HORNE; ERIN, 2020).

Além disso, os agonistas do GnRH estão associados a efeitos colaterais como perda de memória, insônia e ondas de calor em um estudo recente de pacientes com endometriose com uso prolongado. Os tratamentos também podem incluir anti-inflamatórios não esteroides, como o

ibuprofeno, no entanto, o tratamento da dor a longo prazo para mulheres com endometriose geralmente abrange uma combinação de tratamentos. Além da terapia médica, a cirurgia laparoscópica para remover lesões pode proporcionar alívio dos sintomas em alguns pacientes, no entanto, até 50% das mulheres apresentam uma recaída dos sintomas dentro de 2 anos após a cirurgia (HOGG; HORNE; ERIN, 2020).

Este artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre a fisiopatologia, complicações e os principais métodos terapêuticos da Endometriose. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento atual sobre a condição, mas também identifique lacunas na pesquisa e direcione futuras investigações e práticas clínicas. Ao oferecer uma análise aprofundada das evidências, este trabalho pretende servir como um recurso para profissionais da saúde, pesquisadores e acadêmicos, auxiliando na otimização das abordagens preventivas e diagnósticas da Endometriose.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender as principais complicações e tratamentos da endometriose, bem como demonstrar os meios utilizados no diagnóstico e as abordagens terapêuticas, objetivando garantir um diagnóstico precoce e tratamento eficaz dessa doença. Para o desenvolvimento desta pesquisa foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): "Quais são as principais complicações e tratamentos para a endometriose?"

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados cinco descritores em combinação com o termo booleano "AND": (Infertility) AND (Endometriosis) AND (Endometrial diseases) e (Female infertility) AND (Endometrial diseases). Desta busca, foram encontrados 23 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2019 a 2024 e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, além de estudos de revisão, observacionais e experimentais, disponibilizados na íntegra. 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.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas, foram encontrados um total de 23 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos para compor a coletânea da discussão.

3 RESULTADOS

tabela 1 - criado pelo autor

Autor	Principais Colaborações na Revisão Sistemática
Vannuccini et al., 2022	Descrição da fisiopatologia da endometriose, incluindo a teoria da menstruação retrógrada e os mecanismos de proliferação celular e invasão peritoneal. Discussão sobre a dependência de estrogênio e resistência à progesterona. Análise dos efeitos da inflamação crônica e da fibrogênese na dor associada à endometriose. Contribuições sobre a complexidade dos sintomas, incluindo dor pélvica crônica, dispareunia e disúria.
Yang et al., 2024	Exploração dos mecanismos moleculares de sinalização de estrogênio em lesões endometrióticas. Discussão sobre as vias de sinalização c-MYC, Greb-1 e FGF-9 associadas ao crescimento das células estromais endometriais (ESC) mediado por estrogênio. Análise da resistência à progesterona e dos mecanismos celulares envolvidos.
Camboni; Marbaix, 2021	Detalhamento da aparência macroscópica e patológica das lesões endometrióticas. Descrição das diferentes formas de endometriose pélvica e extra pélvica. Discussão sobre os achados patológicos ao longo da evolução da doença, incluindo mudanças na pigmentação das lesões e formação de cicatrizes fibróticas. Contribuições sobre a influência da microbiota intestinal e a relação com doenças autoimunes.
Guo; Zhang, 2024	Investigação da relação entre a microbiota intestinal e a endometriose. Discussão sobre a influência da microbiota na diferenciação dos linfócitos T e na resposta inflamatória. Análise da ligação entre a endometriose e doenças autoimunes, incluindo a ativação de células B e T e a disfunção imunológica.
Gonnella et al., 2024	Estudo sobre a associação entre obesidade e a gravidade da endometriose. Discussão sobre os mecanismos pelos quais a obesidade pode influenciar a progressão da doença. Análise das observações clínicas que sugerem que mulheres obesas apresentam formas mais graves de endometriose.
Chen et al., 2023	Exploração da teoria da metaplasia celômica e dos remanescentes müllerianos como mecanismos de formação das lesões endometrióticas. Discussão sobre os tratamentos hormonais, incluindo a eficácia de progestinas, agonistas e antagonistas de GnRH. Análise dos efeitos colaterais dos tratamentos hormonais e a resistência à progesterona. Investigação das complicações obstétricas associadas à endometriose.
Brichant et al., 2021	Avaliação da eficácia e segurança do antagonista de GnRH elagolix em mulheres com endometriose. Discussão sobre os efeitos colaterais associados ao uso de elagolix, incluindo ondas de calor e perda óssea. Análise do uso de cetrorelix como tratamento e seus resultados em reduzir a gravidade da endometriose. Consideração dos efeitos adversos dos tratamentos, como sangramento uterino anormal e dores de cabeça.
Singh; Sethi, 2022	Contribuições sobre as aderências pélvicas em pacientes com endometriose profunda. Discussão sobre como as aderências pélvicas interferem na liberação e transporte dos óvulos, afetando a fertilidade. Análise dos mecanismos pelos quais a inflamação crônica na endometriose cria um ambiente local desfavorável à concepção.

Vercellini et al., 2023	Discussão sobre como a endometriose pode afetar negativamente o curso da gravidez, incluindo a fibrose dos vasos pélvicos e a rigidez da parede arterial. Investigação sobre a relação entre endometriose e complicações obstétricas, como aborto espontâneo e pré-eclâmpsia. Análise das mudanças genéticas e epigenéticas que podem vincular a endometriose a resultados adversos da gravidez.
Ghasemi et al., 2022	Estudo dos mecanismos de dor associados à endometriose, incluindo os processos nociceptivos e neuropáticos. Discussão sobre os fatores neurogênicos, como BDNF e NGF, e sua superexpressão em lesões endometrióticas. Análise das alterações centrais e comportamentais observadas em pacientes com endometriose, incluindo sensibilização central e impacto psicológico.

4 DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença crônica caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina, afetando mulheres em idade reprodutiva com dor pélvica e infertilidade. A prevalência varia entre 2 e 10% das mulheres em idade reprodutiva, 30–50% entre mulheres inférteis e 5 a 21% entre mulheres com dor pélvica intensa. A fisiopatologia da endometriose ainda é uma questão de investigação, mas os antecedentes endócrinos e inflamatórios são bem caracterizados, reconhecendo uma dependência de estrogênio e uma resistência à progesterona. Os principais mecanismos envolvidos na localização ectópica das células endometriais incluem menstruação retrógrada, disseminação vascular e linfática e/ ou metaplasia/células-tronco. A teoria mais aceita é a da menstruação retrógrada, segundo a qual fragmentos do endométrio menstrual migram através das trompas de falópio para cavidade peritoneal, onde se implantam, proliferam e invadem o peritônio pélvico. O fluxo de retorno das células endometriais para a pelve é fisiológico, resultando em apoptose/autofagia e imunidade mediada por células, o sistema de eliminação dessas células, enquanto em pacientes endometrióticas influências hormonais e fatores genéticos/epigenéticos determinam um comprometimento desses mecanismos, promovendo a sobrevivência celular, proliferação e invasão peritoneal (VANNUCCINI et al., 2022).

Aumento da atividade dos receptores de estrogênio, produção de estrogênio em lesões endometrióticas e resistência à progesterona são os determinantes da apoptose prejudicada, função imunológica reduzida e aumento da inflamação. Assim, as células endometrióticas se fixam, penetram e invadem o peritônio, determinando o crescimento de lesões que sofrem sangramento cíclico com lesão e reparo repetidos do tecido, neoangiogênese e neurogênese. A transdiferenciação fibroblasto-miofibroblasto contribui para a produção de colágeno e fibrogênese, com aprisionamento de fibras nervosas que, associadas à inflamação crônica, explicam os sintomas de dor (VANNUCCINI et al., 2022).

A endometriose é uma doença inflamatória dependente de estrogênio, caracterizada por sinalização excessiva de estrogênio em lesões endometrióticas. Isso é atribuído à produção elevada de

estrogênio, metabolização inadequada de estrogênio e expressão alterada de receptores de estrogênio. A regulação positiva de ER e a regulação negativa de ER no endométrio ectópico sugerem que ER funciona como um receptor primário de estrogênio no endométrio. A ativação de ER pelo estrogênio estimula a expressão de PGE2 e inibidor de crescimento regulado por estrogênio (RERG) semelhante a Ras, promovendo assim a proliferação de enESCs. Além disso, outras vias de sinalização, incluindo c-MYC, Greb-1 e FGF-9, foram associadas ao crescimento de ESC mediado por estrogênio (YANG et al., 2024).

A metaplasia celômica, outra teoria bem reconhecida para a formação de lesões endometrióticas, é baseada na transformação do mesotélio peritoneal. Além disso, a hipótese dos remanescentes müllerianos propôs que a endometriose pode ser diferenciada dos remanescentes embriológicos. O mecanismo pelo qual as lesões endometrióticas se originam “in situ” por metaplasia ou de remanescentes müllerianos explica ainda mais a endometriose em adolescentes logo após a menarca e em fetos com ausência de menstruação (CHEN et al., 2023).

A endometriose pode estar localizada dentro da pelve ou em locais extra pélvicos, frequentemente afetando múltiplos locais. Três formas diferentes de endometriose pélvica foram identificadas, a saber, peritoneal superficial, ovariana e endometriose de infiltração profunda (DIE). A DIE é definida como endometriose que infiltra o peritônio em > 5 mm e geralmente está localizada em a parte mais declinada da pelve (incluindo a bolsa de Douglas, sigmóide, reto, ligamentos uterossacrais e largos, vagina, ureter e bexiga). Em localizações extra pélvicas. Focos endometrióticos foram relatados em diferentes locais: cavidade abdominal (parede abdominal, virilha e períneo), órgãos abdominais (rins, fígado, pâncreas, intestino e vias biliares), tórax, nervo e músculo extra pélvico, pele, linfonodo, nariz, olhos e cérebro (CAMBONI; MARBAIX, 2021).

Os achados patológicos macroscópicos da endometriose dependem da duração da doença, profundidade de penetração das lesões, localização e momento do ciclo menstrual. Os implantes endometrióticos variam de focos pontuais e pequenas manchas estreladas (geralmente menos de 2 cm) a massas císticas, nodulares ou polipoides. As lesões apresentam diferentes aparências durante a evolução da doença devido ao acúmulo de hemossiderina. São inicialmente despigmentadas ou vermelhas, depois evoluem para lesões maduras de pigmentação azul ou escura e, finalmente, tornam-se cicatrizes fibróticas brancas. A aparência da endometriose pode mudar sob estimulação hormonal e as lesões ficam mais inchadas e congestionadas devido ao sangramento durante o ciclo menstrual. Hemorragias e o acúmulo de ferro resultante são responsáveis por gerar um quadro inflamatório que leva à fibrose, cicatrizes e aderências, causando distorção do normal anatomia pélvica (CAMBONI; MARBAIX, 2021).

O local mais comum de envolvimento é o ovário, onde a endometriose se apresenta como cistos endometrióticos ovarianos (endometriomas) cheios de sangue, comumente conhecidos como “cistos

de chocolate'. Em mais da metade dos casos, os endometriomas são bilaterais e geralmente não 8 de 16 não excedem 15 cm de diâmetro. Os endometriomas têm paredes fibróticas, um revestimento liso e conteúdo cístico denso, marrom-escuro, frequentemente aderente aos órgãos adjacentes (CAMBONI; MARBAIX, 2021).

A disbiose intestinal e os metabólitos bacterianos podem levar à ruptura da barreira intestinal, translocação de bactérias e endotoxinas, desregulação do sistema imunológico, resultando em estresse oxidativo e respostas inflamatórias, aumentando assim a prevalência de várias doenças autoimunes. Muitos pesquisadores trabalharam para vincular doenças autoimunes à endometriose porque a endometriose compartilha características com algumas doenças autoimunes, incluindo ativação de células B policlonais, células T e disfunção de células B, diminuição do apoptose, dano tecidual e envolvimento multiorgânico, e a endometriose é frequentemente associada a doenças autoimunes (GUO; ZHANG, 2024).

A microbiota intestinal pode influenciar a diferenciação de linfócitos T em diferentes tipos de linfócitos T auxiliares (Th1, Th2 e Th17) ou linfócitos T reguladores (células Treg), como bactérias filamentosas segmentadas (SFB) que estimulam diretamente a diferenciação de Th17, Clostridium spp. que participam na indução da produção de Treg e Bacteroides envolvidos na regulação do equilíbrio Th1/Th2. Muitos estudos mostraram que as células Th17 e seus perfis de citocinas estão significativamente aumentados no fluido peritoneal de mulheres com endometriose, e o excesso de IL-17 das células Th17 está relacionado à gravidade da doença (GUO; ZHANG, 2024).

No diagnóstico cirúrgico da endometriose, verificou-se que uma proporção maior de mulheres obesas (definidas como um índice de massa corporal [IMC] > 30 kg/m²) apresentavam uma doença avançada e mais grave, com um número reduzido dessas mulheres apresentando um estágio inicial e mínimo da doença. Essas observações podem implicar que a obesidade pode aumentar a gravidade da doença. Tal postulado poderia ser facilmente testado em modelos experimentais para endometriose, mas até o momento, poucos estudos foram realizados (GONNELLA et al., 2024).

A endometriose é uma doença altamente subdiagnosticada e subtratada, com um longo intervalo de tempo de 8 a 12 anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico definitivo. Como a maioria dos sintomas não são específicos, atualmente não existem técnicas de diagnóstico não invasivas que possam identificar com precisão um problema que possa diagnosticar definitivamente uma condição. Entretanto, uma história clínica completa, um exame ginecológico com espéculo, um exame pélvico bimanual, técnicas de imagem, ultrassonografia, ultrassom transperineal tridimensional e quadridimensional, ressonância magnética (RM) e exames bioquímicos são benéficos no diagnóstico precoce da doença. Os sintomas comuns incluem dismenorreia e dor pélvica não menstrual, que pode evoluir para dor pélvica crônica, com impacto relevante na vida diária. Outras dores relacionadas à endometriose são dispareunia, disquezia e disúria, geralmente associadas a lesões DIE. De acordo com

o envolvimento anatômico do intestino, os pacientes podem alternar constipação e diarreia, disquezia ou sangue nas fezes (em particular perimenstrualmente) ou quando o trato urinário é afetado, disúria recorrente, macrohematúria cíclica ou cistite intersticial são observadas. Dor no peito e no ombro deve ser considerada suspeita de endometriose diafragmática, enquanto a endometriose na região íleo-cecal ou peri-apendicular tem sido significativamente associada a dor abdominal, náusea, vômito e diarreia (GHASEMI et al., 2022) (VANNUCCINI et al., 2022).

Em relação à fisiopatologia da dor relacionada à endometriose, mecanismos nociceptivos (incluindo inflamatórios), neuropáticos e uma combinação desses mecanismos estão envolvidos, sob a influência de aberrações hormonais, estresse, inflamação e a interação entre os sistemas nervosos periférico e central. Fatores neurogênicos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento nervoso (NGF) são relatados como superexpressos no fluido peritoneal e em lesões endometrióticas de mulheres afetadas. Os fatores neurotróficos também respondem aos estrogênios, prostaglandinas e citocinas e estimulam o crescimento e a sensibilização dos terminais de fibras nervosas sensoriais, particularmente na DIE, apresentando alta densidade de fibras nervosas (VANNUCCINI et al., 2022).

O desenvolvimento de um ciclo vicioso caracterizado pela sensibilização dos nociceptores e pela neoneurogênese local, desencadeado por mediadores inflamatórios e imunológicos, é observado na endometriose. As próprias lesões endometrióticas enviam sinais nocivos aos neurônios da medula espinhal da raiz dorsal e ativam a microglia espinhal para manter os estímulos de dor, resultando em uma sensibilização central. De fato, uma série de mudanças centrais são observadas: alterações na resposta comportamental e central à estimulação nociva, mudanças na estrutura cerebral, atividade alterada tanto do HPA quanto do sistema nervoso autônomo e sofrimento psicológico, com maior volume em regiões envolvidas na modulação da dor e regulação da função endócrina. De fato, a dor crônica e o estresse experimentados por pacientes com endometriose podem causar múltiplas doenças psiquiátricas e o transtorno somatoforme é o mais comum. Traços de ansiedade e depressão e uma maior tendência à catastrofização da dor estão comumente presentes em pacientes com endometriose e podem amplificar a percepção da dor. Outro sintoma frequentemente presente, mas muitas vezes negligenciado, em mulheres com endometriose é a fadiga crônica, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente compreendido (VANNUCCINI et al., 2022).

A infertilidade é o outro sintoma principal da endometriose, embora um diagnóstico de endometriose nem sempre implique infertilidade. A endometriose é identificada em aproximadamente 30% das mulheres em casais inférteis. A doença afeta adversamente a fertilidade por diferentes mecanismos que atuam no nível da cavidade pélvica, ovário e útero. A cavidade pélvica é um ambiente hostil porque as alterações inflamatórias crônicas no fluido peritoneal e a distorção da anatomia normal das trompas de falópio dificultam o contato tubo-ovariano e afetam a interação espermatozoide-oócito;

o ovário produz oócitos de baixa qualidade, foliculogênese prejudicada e função lútea, com reserva ovariana reduzida por OMA e/ou por cirurgia. Além disso, na endometriose o próprio útero tem uma receptividade endometrial alterada principalmente devido a alterações nos fatores de crescimento locais (integrina, LIF, activina, CRH), a alterações hormonais (ER e PR) e à distorção do miométrio, devido à associação com adenomiose (VANNUCCINI et al., 2022).

Aderências pélvicas, documentadas na maioria dos pacientes com lesões profundas endometriose infiltrativa (DIE) (VANNUCCINI et al., 2022), pode perturbar a anatomia pélvica, interferir na liberação de oócitos ou impedir a absorção de oócitos ou transporte pelas trompas de Falopio (SINGH; SETHI, 2022). Além disso, a inflamação pélvica crônica pode resultar em um ambiente local desfavorável à concepção. Citocinas, fatores de crescimento, prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio, encontradas em altos níveis no peritônio fluidos e lesões de pacientes com endometriose, podem interferir com ovulação, captação de oócitos, função do esperma, fertilização de gametas e migração de embriões. Macrófagos peritoneais, que aumentam em número e apresentam uma disfunção fenotípica em mulheres com endometriose, são centrais para estes fenômenos. Sua capacidade aumentada de produzir mediadores pró-inflamatórios perpetua a inflamação pélvica e promove o recrutamento de outras células imunes. Como a endometriose pode afetar negativamente o curso da gravidez é mais difícil de hipotetizar. Em formas avançadas de endometriose, um aprisionamento fibrótico dos vasos pélvicos pode determinar um aumento na rigidez da parede arterial com secundária diminuição da complacência vascular, dificultando assim a adaptação hemodinâmica fisiológica que ocorre durante a gravidez (VERCELLINI et al., 2023).

Pesquisas emergentes demonstraram a relação entre endometriose e complicações obstétricas, incluindo aborto espontâneo, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, hemorragia anteparto, descolamento prematuro da placenta, placenta prévia, pré-eclâmpsia, distúrbios hipertensivos e metabólicos gestacionais (diabetes ou colestase) e resultados neonatais adversos (pequeno para a idade gestacional, baixo peso ao nascer, admissão em terapia intensiva neonatal e morte neonatal). Endometriose e doenças obstétricas compartilham algumas características moleculares e mecanismos fisiopatológicos da zona juncional defeituosa, peristaltismo uterino perturbado e inflamação aberrante. Vários genes diferencialmente expressos envolvidos na endometriose são comuns em resultados adversos da gravidez, como pré-eclâmpsia, pequeno para a idade gestacional ou parto prematuro. Alterações de grupos de genes impressos (CDKN1C, DLX5, GATA3) na ligação entre endometriose e decidualização anormal são consideradas reguladores críticos da embriogênese e da placentação. Ambientes maternos adversos podem levar a alterações genéticas e epigenéticas placentárias, que alteram a capacidade da placenta de modular a exposição fetal e a resposta ao cortisol materno, causando déficits neurocomportamentais infantis. Além da placentação subótima, a superexpressão da secreção de COX-2 e prostaglandinas na inflamação

crônica pode levar ao amadurecimento cervical precoce e à hipercontratibilidade uterina em mulheres com endometriose, causando assim resultados fetais adversos (CHEN et al., 2023).

Terapias hormonais são as mais comumente usadas para tratar mulheres com endometriose. O objetivo é bloquear menstruações causando um estado de menopausa iatrogênica ou pseudogravidez. A terapia médica hormonal atual não cura definitivamente a doença, mas é capaz de controlar os sintomas de dor para prevenir ou adiar a cirurgia e controlar a doença a longo prazo. Terapias hormonais de primeira linha incluem progestinas, enquanto terapias de segunda linha são representadas por agonistas de GnRH (GnRH-a) e antagonistas. O uso fora do rótulo de contraceptivos orais combinados (COCs) é comum. Novos medicamentos hormonais (inibidores de aromatase, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERM), moduladores seletivos do receptor de progesterona (SPRM)) estão sob investigação para o tratamento da endometriose (VANNUCCINI et al., 2022).

Os medicamentos mais prescritos são ACOs e progestinas. No entanto, as usuárias de longo prazo podem reclamar de sangramento irregular, mastodinia e/ou distúrbios psicológicos, ganho de peso, alterações de humor ou, para algumas pacientes, efeitos colaterais androgênicos inconvenientes (acne, perda de cabelo, alterações no perfil lipídico e/ou hirsutismo). Após a ligação ao PR, as progestinas têm efeitos antiestrogênicos, pró-apoptóticos, anti-inflamatórios, antivasclogênicos, antiproliferativos e antineurogênicos, todos os quais permitem o alívio da dor e a inibição da progressão da doença. Elas reduzem ou suprimem a dor em cerca de 90% dos pacientes. Elas interrompem o crescimento celular e induzem a decidualização e atrofia endometriótica. No entanto, não se deve esquecer que a endometriose é bem conhecida por ser uma condição resistente à progesterona (BRICHANT et al., 2021).

Progestinas, atuando como progesterona natural, podem induzir anovulação e pseudo-decidualização endometrial, resultando na atrofia de implantes endometrióticos pela diminuição da inflamação e angiogênese. Pílulas somente de progestina, incluindo dienogest, noretisterona e medroxiprogesterona, são atualmente o tratamento de primeira linha para endometriose sintomática e visam prevenir a recorrência após cirurgia. Além disso, as progestinas podem ser administradas por outras vias, como intramuscular, subcutânea (implante de etonogestrel) ou intrauterina (dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, DIU-LNG). Dienogest (2 mg por dia), um derivado da 19-nortestosterona, pode aumentar a expressão de PR em lesões endometrióticas, superando potencialmente a resistência à progesterona. Vários ensaios clínicos randomizados provaram sua eficácia para dor associada à endometriose em relação a diferentes fenótipos. Dienogest pode diminuir o tamanho do endometrioma ovariano sem diminuir a reserva ovariana e reduzir os sintomas de dor relacionados à endometriose profunda infiltrante (dismenorreia, dispareunia, disquezia e dor pélvica crônica), melhorando assim a qualidade de vida das pacientes. O acetato de noretisterona (NETA, 2,5–

15 mg diariamente), um derivado da 19-nortestosterona, foi confirmado como eficaz quanto o dienogest na redução do tamanho do endometrioma ovariano e dos sintomas relacionados à endometriose, enquanto o dienogest foi superior no alívio dos sintomas e na tolerabilidade (CHEN et al., 2023).

Acetato de medroxiprogesterona (MPA, 10–60 mg por dia), um derivado da 17OH-progesterona disponível como formulação oral ou de depósito (administrado a cada três meses por via subcutânea ou intramuscular), é tão eficaz quanto os análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (agonista do GnRH) e limitado ao tratamento da endometriose refratária devido ao estado hipoestrogênico de longo prazo, consequentemente levando à perda óssea. O DIU-LNG, um potente derivado da 19-nortestosterona liberado diretamente na cavidade uterina, melhora os distúrbios menstruais e os sintomas de dor pélvica relacionados à endometriose. Os efeitos colaterais comumente relatados das terapias baseadas em progesterona são sangramento uterino anormal, que melhora progressivamente com a continuação do tratamento, dor de cabeça, alterações de humor e, particularmente, com o uso prolongado de MPA de depósito, bem como perda de densidade da medula óssea (CHEN et al., 2023).

A endometriose é uma doença dependente de estrogênio. Os agonistas do GnRH (acetato de leuprolida, goserelina, etc.), ao reduzir a pulsatilidade do GnRH, reprimem o eixo gonadotrópico, impedindo a estimulação do estrogênio nas glândulas ectópicas. Isso leva a níveis pós-menopausa de estrogênio, levando à perda óssea progressiva e/ou sintomas vasomotores graves que restringem seu uso a 6 meses sem terapia de reposição. Os agonistas do GnRH também impactam o desenvolvimento da endometriose por meio da regulação da migração celular. Os antagonistas do GnRH (GnRHant) permitem a rápida inibição da liberação de gonadotrofina. Um pequeno estudo que avaliou a administração subcutânea de cetorelix 3 mg uma vez por semana durante 8 semanas mostrou uma menor gravidade da doença durante a laparoscopia em 60% dos pacientes (BRICHANT et al., 2021).

Os principais efeitos colaterais foram sangramento uterino anormal (SUA) e dores de cabeça em 20% dos pacientes. Nenhum efeito foi observado ao avaliar o humor, ondas de calor, libido ou secreta vaginal. As concentrações de estradiol permaneceram dentro da faixa normal para evitar perda óssea (50 pg/mL). Elagolix, um GnRHant oral, permite a inibição do gonadotropo dentro de 24 h após a administração. Sua eficácia e segurança foram confirmadas em um estudo de 155 mulheres com endometriose. Elagolix foi avaliado em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, comparando duas dosagens por 6 meses (150 mg e 200 mg por dia). O tratamento de longo prazo com Elagolix permitiu uma redução significativa na dismenorria, dor pélvica não menstrual e dispareunia. Os principais efeitos colaterais foram ondas de calor, e deve-se notar que a perda óssea e os lipídios aumentaram após 12 meses (BRICHANT et al., 2021).



5 CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença crônica que afeta mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora do útero, causando sintomas como dor pélvica e infertilidade. A prevalência é de 2 a 10% das mulheres nessa faixa etária, chegando a 50% em casos de infertilidade e dor intensa. Embora a causa exata ainda não seja completamente compreendida, teorias sugerem a menstruação retrógrada, onde o endométrio migra para fora do útero e se implanta em outras áreas, ou a metaplasia celômica. O acúmulo de células endometrióticas causa inflamação crônica, dor, e formação de aderências, impactando também órgãos próximos como os ovários e intestino. Em muitos casos, as lesões podem infiltrar órgãos mais profundamente (DIE), agravando sintomas como dispareunia, disúria e dificuldades intestinais.

A endometriose compartilha características com doenças autoimunes, como respostas imunológicas anormais e inflamação aumentada. Estudos sugerem que alterações na microbiota intestinal e fatores genéticos e epigenéticos podem contribuir para o desenvolvimento e gravidade da doença. O diagnóstico geralmente ocorre tardiamente, devido à ausência de métodos não invasivos confiáveis e ao fato de os sintomas serem inespecíficos. O tratamento é focado principalmente no alívio dos sintomas, com terapias hormonais como progestinas e contraceptivos orais, que ajudam a controlar a dor e a retardar a progressão da doença, mas não a curam. Em casos avançados, a cirurgia pode ser necessária. Além disso, a endometriose está associada a complicações na gravidez, como parto prematuro e abortos espontâneos.



REFERÊNCIAS

- BRICHANT, Geraldine et al. New therapeutics in endometriosis: a review of hormonal, non-hormonal, and non-coding RNA treatments. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 19, p. 10498, 2021.
- CAI, Xia et al. Phytoestrogens for the management of endometriosis: Findings and issues. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 6, p. 569, 2021.
- CAMBONI, Alessandra; MARBAIX, Etienne. Ectopic endometrium: the pathologist's perspective. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 20, p. 10974, 2021.
- CHEN, Liang-Hsuan et al. A lifelong impact on endometriosis: pathophysiology and pharmacological treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 8, p. 7503, 2023.
- GHASEMI, Fahimeh et al. MicroRNAs dysregulation as potential biomarkers for early diagnosis of endometriosis. *Biomedicines*, v. 10, n. 10, p. 2558, 2022.
- GONNELLA, Francesca et al. The Molecular Link between Obesity and the Endometrial Environment: A Starting Point for Female Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 13, p. 6855, 2024.
- GRUBER, Teresa Mira; MECHSNER, Sylvia. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells*, v. 10, n. 6, p. 1381, 2021.
- GUO, Cuishan; ZHANG, Chiyuan. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of endometriosis: a review. *Frontiers in microbiology*, v. 15, p. 1363455, 2024.
- HOGG C, Horne AW; ERIN, C. Endometriosis-associated macrophages: origin, phenotype, and function. *Front. Endocrinol.(Lausanne)*. 2020; 11: 7. 2020.
- SINGH, Neeta; SETHI, Ankita. Endometritis-Diagnosis, Treatment and its impact on fertility-A Scoping Review. *JBRA assisted reproduction*, v. 26, n. 3, p. 538, 2022.
- VANNUCCINI, Silvia et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 23, n. 3, p. 333-355, 2022.
- VERCELLINI, Paolo et al. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertility and sterility*, v. 119, n. 5, p. 727-740, 2023.
- YANG, Shaoliang et al. An Estrogen–NK Cells Regulatory Axis in Endometriosis, Related Infertility, and Miscarriage. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 6, p. 3362, 2024.