

Endometriose

**Eduardo P. Passos¹, Fernando Freitas¹,
João Sabino da Cunha Filho¹, Andréa C. Facin¹,
Carlos Augusto B. de Souza¹, Cristiano Caetano Salazar¹**

Endometriose é caracterizada pela presença de glândulas e estroma endometrial fora da cavidade e musculatura uterinas. É uma doença de contrastes, onde não há associação entre a intensidade do quadro clínico e a quantidade das lesões. Uma parcela das pacientes são assintomáticas, com a outra porção variando na apresentação do quadro clínico que é caracterizado por dor pélvica, infertilidade, dismenorréia e dispareunia. Não existe até o momento uma etiopatogenia definida para a endometriose e as teorias mais conhecidas envolvem a metaplasia celômica, os implantes ectópicos e a indução de células multipotenciais. O diagnóstico da endometriose normalmente é realizado através da laparoscopia, onde a identificação de lesões características firma o diagnóstico. O tratamento pressupõe um estado de pseudogestação. Há diversas medicações que produzem esse efeito como os progestágenos, os derivados androgênicos, os anticoncepcionais e os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH). Outra forma de tratamento é o cirúrgico conservador onde há cauterização e/ou ressecção das lesões. Os casos mais resistentes ou onde não existe mais preocupação com fertilidade podem ser manejados com tratamentos cirúrgicos mais agressivos como a histerectomia. A infertilidade é tratada com técnicas de reprodução assistida quando há fator anatômico associado. Em todas as formas de tratamento há um índice relativamente alto de recorrências e falhas a determinados tipos de tratamento, que devem ser manejados com outras opções terapêuticas.

Unitermos: Endometriose; infertilidade; fluido peritoneal; laparoscopia.

Endometriosis

Endometriosis is characterized by the dissemination of glands and endometrial stroma to ectopic sites in the uterine cavity and musculature. It is a contrasting disease that presents no association between clinical status and quantity of lesions. Some of the patients present asymptomatic, whereas others present diverse manifestation of clinical status characterized by pelvic pain, infertility, dysmenorrhea, and dyspareunia. The etiopathogeny of endometriosis is uncertain, and the most widely known hypotheses are related to celomic metaplasia, to transplantation, and to induction. The diagnosis of endometriosis is usually carried out through laparoscopy, in which case the identification of typical lesions confirms the diagnosis. Treatment for endometriosis includes induction of a pseudopregnancy state. There are many drugs that can be used

¹ Setor de Reprodução Assistida, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Correspondência: Dr. Eduardo Pandolfi Passos, Rua Ramiro Barcelos 2350/11° andar, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-3316-8117; fax: +55-51-3341-7155; e-mail: epp@pro.via-rs.com.br

to induce pregnancy, such as progestational hormones, derived forms of androgen, birth-control medication, and analogous forms of the gonadotropin-releasing hormone (GnRH). Endometriosis can also be surgically treated with a conservative procedure of cauterization and/or resection of the lesions. Cases of endometriosis that are more resistant or that occur in patients who are not worried about their fertility can be managed with more aggressive surgical procedures such as hysterectomy, for example. Infertility is treated with techniques of assisted reproduction in cases associated with anatomical factors. In all forms of treatment there is a relatively high incidence of recurrence and failure, in which case different therapeutic options should be employed.

Key-words: Endometriosis; infertility; peritoneal fluid; laparoscopy.

Revista HCPA 2000;20(2):150-60

Introdução

A endometriose é uma das situações mais encontradas na clínica ginecológica. Sua associação com dor pélvica, infertilidade, dismenorréia e dispareunia torna seu diagnóstico um fato importante para a paciente.

Endometriose é um processo benigno caracterizado pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da musculatura e cavidade uterina. Sampson foi o primeiro a descrever a endometriose como uma entidade clínica em uma paciente com cistos ovarianos de "chocolate" (1). A prevalência da endometriose varia dependendo do modelo do estudo e população estudada. Na população feminina varia de 5 a 15%, chegando até 60% se estudarmos apenas as pacientes com infertilidade. Mulheres com endometriose têm 20 vezes mais chance de serem inférteis (2,3).

Há situações que aumentam a freqüência da endometriose, como história familiar (irmãs ou mães com endometriose), principalmente em suas formas mais graves e recidivantes. É excepcional em mulheres na pós-menopausa ou em homens, exceto se utilizarem hormonioterapia. Em pacientes púberes, deve-se investigar a presença de malformações do trato genital que bloqueia o fluxo menstrual (4). Até o momento, não foi determinada associação com etnia ou outros fatores.

A descoberta da etiopatogenia da endometriose permanece desconhecida. Há inúmeras teorias tentando explicar sua

etiopatogenia. Até agora, 3 teorias são as mais aceitas (4). A teoria da Metaplasia celômica parte do princípio de que o endométrio e as células peritoneais derivam do mesmo epitélio embrionário (epitélio celomático), que teria a capacidade de transformar-se em vários tipos celulares, inclusive células endometriais. Até hoje, no entanto, não se consegue demonstrar que uma célula diferenciada possa transformar-se em outra célula madura. A teoria dos Implantes ectópicos engloba hipótese canalicular descrita por Sampson, em 1927, de que através da menstruação retrógrada as células endometriais seriam implantadas na cavidade peritoneal (1). Outros mecanismos, tais como a disseminação linfática, vascular ou até mesmo iatrogênica, partem do mesmo princípio da teoria descrita por Sampson, ou seja, o implante de células endometriais na superfície peritoneal. Até 30% das pacientes com endometriose têm linfonodos com células endometriais, e a presença de implantes no pulmão ou qualquer outro órgão à distância poderia ser explicada pela disseminação linfática ou vascular, respectivamente. A principal crítica que se faz a essa teoria é que cerca de 70 a 90% das mulheres apresenta menstruação retrógrada e somente uma minoria irá desenvolver endometriose. Como última teoria mais aceita, coloca-se a teoria da Indução, onde substâncias indutoras liberadas por células endometriais ectópicas induziriam as células multipotenciais do mesênquima indiferenciado a transformar-se em novas células endometriais. Seria uma mistura da

teoria canalicular com a metaplásica (5,6).

Fisiopatologia

O quadro clínico da endometriose é bastante variável. Ela é considerada uma “doença dos contrastes” clínicos (doença benigna com quadro clínico que pode ser devastador). Cerca de 30 a 40% dos casos são assintomáticos (5).

O sintoma mais comum é a dor pélvica que, na maioria das vezes, é cíclica, acentuando-se no período perimenstrual, podendo irradiar-se para membros inferiores ou região lombar. Nos casos mais sintomáticos a paciente irá se queixar de dispareunia profunda e dismenorréia (6). A dor pélvica parece ser secundária à reação inflamatória causada pelos implantes peritoneais através da liberação de prostaglandinas e extravasamento de sangue em tecidos adjacentes. Não há correlação entre o quadro clínico e a quantidade dos implantes ou o estadiamento da doença. Podemos relacionar a sintomatologia e a profundidade do tecido ectópico, ou seja, aqueles implantes com invasão tecidual mais profunda seriam mais sintomáticos (4,7).

As pacientes com dispareunia profunda apresentam uma maior incidência de implantes vaginais, assim como as pacientes com endometriose em ovários têm poucos sintomas álgicos (4,7-9). Uma lesão característica são os endometriomas. Estes são focos macroscópicos de endometriose que formam uma lesão expansiva; a paciente terá dor e um desconforto abdominal e sintomas compressivos. Cerca de 15 a 20% das pacientes com endometriose podem apresentar menorragia e *spotting* pré-menstrual (7).

Em casos raros pode ocorrer manifestação da doença através de sintomas como hemoptise, tenesmo, dor pleurítica, derrame pleural, disúria, hematúria ou até mesmo como sintomas focais do sistema nervoso central (7).

Em nosso serviço, em uma revisão de 190 laparoscopias, a endometriose foi o principal diagnóstico em pacientes com queixa de dor pélvica, com 56,1%, e o segundo achado nas pacientes com infertilidade, com 28,3% (10).

A associação da endometriose com infertilidade sempre foi estudada, porém nenhuma justificativa é completamente aceita, principalmente se não existe uma distorção anatômica importante. Parece-nos que as pacientes com endometriose se classificariam como subférteis, e a associação de alterações e mecanismos de sua doença com outros fatores as tornariam inférteis. As pacientes com endometriose têm cerca de 20 vezes mais chance de serem inférteis do que o grupo controle sem endometriose. De 25 a 60% das pacientes com infertilidade apresentam implantes endometrióides (2,11,12).

Há uma série de hipóteses que são apresentadas a seguir:

- **Disfunção tubária:** a concentração aumentada de prostaglandinas no fluido peritoneal secretada pelos implantes e pelas células inflamatórias recrutadas causaria uma disfunção tubária, prejudicando o transporte do espermatozóide e embrião.
- **Fatores mecânicos:** os endometriomas e a fibrose reacional secundária aos implantes alterariam a anatomia da pelve feminina podendo levar à infertilidade. Pacientes com endometriose moderada ou severa pela *American Society for Reproductive Medicine* apresentam obstrução tubária como causa anatômica para a infertilidade.
- **Alterações do líquido peritoneal:** o líquido peritoneal das pacientes com endometriose estaria com maior número de macrófagos e leucócitos ativados; as enzimas proteolíticas derivadas da reação inflamatória também estariam aumentadas, assim como as imunoglobulinas, linfocinas, prostaglandinas, fatores de crescimento e a interleucina-1. Estas alterações consistiriam um ambiente inflamatório e hostil, prejudicando a função ovariana, fagocitando espermatozóides e oócitos, diminuindo a capacidade de captura das fímbrias, alterando a interação espermatozóide-oócito e interferindo no desenvolvimento do embrião e na capacitação espermática.
- **Fatores imunológicos:** haveria um aumento no número de anticorpos antifosfolípidios, antinúcleo e antiendométrio. Clones de células *natural killer* (NK) estariam alterados em algumas pacientes, estas

alterações em conjunto com as alterações do líquido peritoneal produziram uma resposta auto-imune. Vários autores já têm a tendência de classificar a endometriose como uma doença auto-imune, principalmente nas pacientes com história familiar.

- Alteração na secreção de gonadotrofinas: as pacientes teriam uma disfunção hipotalâmica/hipofisiária com secreção anômala do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), cerca de 17% das pacientes seria oligovulatória ou anovulatória, com disfunção oocitária e folicular.
- Hiperprolactinemia: os níveis de prolactina seriam duas vezes maiores do que o grupo controle e a resposta aos testes de estimulação seria exacerbada. Em recente estudo, Cunha Filho demonstrou que pacientes com infertilidade e endometriose leve possuem níveis de prolactina mais elevados que uma população de pacientes férteis. Isto poderia ser uma causa de infertilidade em pacientes sem alterações anatômicas (5).
- Disfunção da fase lútea: 25% teriam alguma disfunção lútea, podendo ser explicada pelo aumento da prolactina basal, diminuição da progesterona ou secreção inadequada de gonadotrofinas.
- Síndrome do folículo não roto luteinizado: condição clínica controversa, caracterizada pela falta da eclosão do oócito, apesar de haver aumento na temperatura basal e progesterona, esta última com níveis inferiores se comparados a pacientes sem endometriose.

Avaliação diagnóstica

Certamente a avaliação diagnóstica da paciente com suspeita de endometriose inclui a laparoscopia. A laparoscopia é o padrão-ouro no diagnóstico de endometriose. As lesões podem ser avaliadas em seus diferentes estágios de evolução, tendo portanto diferentes aspectos. O achado típico é a lesão pigmentada azul-escura (*powderburn*) em ovários, superfície peritoneal, bexiga, ligamentos uterinos, etc. As lesões podem ser vistas ainda como manchas, vesículas ou pápulas, algumas vezes só iremos visualizar retrações cicatriciais secundárias à doença. A cor do implante também é bastante heterogênea, podendo ser vista como “cistos

de chocolate”, amarelada, hemorrágica ou até preta (4,6). Parece que as lesões nodulares infiltrativas e profundas seriam morfologicamente mais ativas e com uma sintomatologia dolorosa mais importante (3) com localização no fundo de saco posterior ou ligamentos útero-sacros (4). As aderências pélvicas são mais prevalentes no grupo de pacientes que apresentam endometriomas (64%); apenas 10% das pacientes com endometriose sem endometrioma terão aderências (3).

O local mais comumente afetado são os ovários, com uma frequência de até dois terços das pacientes; segue em ordem decrescente ligamentos útero-sacros (28 a 60%), fundo de saco posterior (30 a 34%), folheto posterior do ligamento largo (16 a 35%) e fundo de saco anterior (15 a 35%); outros locais como vagina, colo, alças intestinais, bexiga e serosa uterina são menos comuns (3,6).

Em 1985, a *American Society for Reproductive Medicine* revisou sua classificação para endometriose mediante a visualização dos implantes por laparoscopia (13,14). Essa classificação é útil para o seguimento das pacientes em futuras reavaliações, levando em conta a condição anatômica e principalmente o futuro reprodutivo. Porém, não há correlação entre os achados laparoscópicos e a sintomatologia das pacientes, e a classificação proposta tem valor limitado apenas para as pacientes com infertilidade (13).

A anamnese e exame físico são a parte inicial da investigação pois caracterizam a dor e auxiliam no diagnóstico diferencial. O exame físico dificilmente fornecerá o diagnóstico, mas poderá excluir outras causas de dor pélvica.

Outros exames podem auxiliar na avaliação da endometriose:

- Ecografia: como é uma doença de superfície (peritônio), a ecografia somente irá nos ajudar nos casos de endometriomas, os quais serão vistos como massas pélvicas complexas, podendo mimetizar tumores ovarianos (3).
- Ressonância nuclear magnética (RNM): tem uma acurácia de 63%, podendo ser utilizada no diagnóstico de massa pélvica. Não possui perfil para rastreamento ou diagnóstico

da endometriose pela baixa sensibilidade. Alguns autores postulam que se pode realizar ressonância para o controle da doença após iniciado o tratamento (3).

- CA-125: marcador de tumor ovariano epitelial está aumentado em pacientes com endometriose, principalmente nos estágios mais avançados; pode ser útil no seguimento das pacientes (3,6).

Tratamento e seguimento

Há uma alta incidência de recorrência em pacientes tratadas com hormonioterapia e é observada resistência ao tratamento em certos casos. O tratamento hormonal tem como objetivo criar um ambiente desfavorável aos implantes ectópicos, produzindo um estado de pseudomenopausa, pseudogestação ou de anovulação crônica. A nossa meta é fazer com que as pacientes em tratamento hormonal fiquem em amenorréia.

- Acetato de medroxiprogesterona é o progestágeno mais utilizado em nosso meio, principalmente sua forma injetável via intramuscular 100 mg 15/15 dias por 4 vezes, com aplicação de 200 mg ao mês, completando 6 meses. Causa decidualização dos implantes, seu efeito colateral mais comum é o *spotting*, podendo ocorrer edema, ganho de peso e depressão. Pode-se utilizar por via oral com a dose de 10 mg por dia. Nesses casos, a restauração da ovulação é mais rápida que a terapia injetável. Os derivados da norestisterona (C-19) possuem ação mais androgênica.
- Danazol, isoxazol de testosterona é uma droga androgênica e anabolizante sem efeito progestágeno e mínimo efeito estrogênico. Causa diminuição dos picos de FSH/LH, produzindo um estado de anovulação crônica, diminui os níveis da globulina carreadora de esteróides e aumenta a fração livre (ativa) de testosterona. A dose utilizada é de 600 a 800 mg por dia em 4 doses. Há efeitos adversos, algumas vezes irreversíveis, que devem ser acompanhados: aumento de peso, diminuição das mamas, câibra, acne, rubor, hirsutismo, fadiga, depressão, alteração da libido, masculinização, alterações nas provas de função hepática e, se utilizada por longo período, diminuição da lipoproteína de alta densidade.

- A gestrinona é um derivado da 17-nortestosterona, tem ação androgênica, antagoniza os estrógenos e é um agonista-antagonista dos progestágenos. Seu mecanismo de ação é semelhante ao danazol, com inibição do pico de FSH/LH, aumento da testosterona livre e diminuição da SHBG, criando um estado de anovulia. Deve ser tomado de 5,0 a 7,5 mg por semana divididos em 2 ou 3 doses. Seus efeitos colaterais são os mesmos do danazol, porém, como há menor metabolismo hepático, são menos intensos.

Autores comprovaram que os implantes peritoneais das pacientes com endometriose durante a gestação sofriam regressão; a partir desses achados pode-se utilizar como forma de tratamento hormonal pílulas anticoncepcionais combinadas, provocando um estado de pseudogravidez (14).

Pseudomenopausa poderá ser obtida também através da administração de análogos do GnRH, que causariam uma inibição da liberação gonadotrófica por *down regulation*, levando a um hipogonadismo hipogonadotrófico. Os efeitos adversos são de atrofia genital, diminuição da libido, fogachos, insônia, fadiga e dispareunia. A administração dessa droga permite uma aplicação a cada 28 dias, não sendo recomendável a sua utilização por mais de 6 meses pelo risco de osteoporose. Alguns autores já estão utilizando antagonistas do GnRH cujo efeito é imediato e sem os parafefeitos observados com os análogos (15). Os antagonistas do GnRH brevemente estarão no mercado para uso comercial

O tratamento cirúrgico poderá ser radical ou conservador. Caso a paciente tenha prole completa e for resistente ou não tolerar o tratamento hormonal, podemos realizar pan-histerectomia com retirada de lesões visíveis. O tratamento conservador é indicado para a lise de aderências importantes, endometriomas e cauterização de implantes. Vários estudos comparando a ablação por eletrocautério e o tratamento hormonal mostraram resultados semelhantes. Aparentemente, quanto mais precoce é realizada a cauterização dos focos em pacientes com doença dos estádios I e II, melhor é o futuro reprodutivo (16). A neurectomia pré-sacra é raramente indicada,

ficando apenas como alternativa para os casos mais resistentes. Sua indicação ainda carece de maiores comprovações na literatura. A ooforectomia isolada nunca deve ser indicada.

Os antiinflamatórios não-esteróides têm indicação para a melhora da analgesia das pacientes com dismenorréia grave e incapacitante. Tratamento com mifepristone ou tamoxifeno estão em estudo, não tendo uma indicação precisa, o uso de corticóides foi adotado por alguns autores sem muito sucesso (3,12).

Alguns autores citam o uso de tratamento combinado, ou seja, a paciente faz o tratamento hormonal por 3 a 6 meses e uma laparoscopia ou laparotomia posterior para a ablação dos focos residuais. O tratamento hormonal prévio diminuiria as aderências, tornando a cirurgia mais fácil (6,12,15).

A literatura é extensa na comparação dos resultados dos diferentes tratamentos propostos, concluindo que as suas eficácias são equivalentes, isto é, devemos optar pelo melhor tratamento para aquela paciente, individualizando sua resposta terapêutica e os parâmetros apresentados. Para a dor pélvica, 70% das pacientes no final do primeiro mês terão melhora importante dos sintomas; o restante geralmente responde nos próximos 3 a 4 meses. Se as pacientes não fossem tratadas, 64% apresentariam progressão espontânea dos focos (3,12).

Em pacientes com infertilidade e endometriose estádios I e II, o tratamento ou a conduta expectante resultam em índices de gestação semelhantes, não havendo indicação de tratamento hormonal nesse grupo de pacientes (17).

A recidiva após tratamento cirúrgico com ooforectomia é de 10,1%, e de 62% se optarmos em preservar os ovários. O tempo de início da reposição hormonal após o tratamento cirúrgico não é significativo: cerca de 10% das pacientes reativará sua doença com a terapia hormonal substitutiva e terá sintomas (18). A recorrência após tratamento hormonal dependerá do estágio inicial da doença e do tipo de implante; parece que os implantes mais profundos e com fibrose cicatricial têm uma resposta terapêutica pior. Cerca de 25 a 60% das pacientes terá sintomas

após a interrupção do tratamento (19). Nas pacientes com endometriose severa e infertilidade com alteração da anatomia pélvica, o tratamento é a indicação de fertilização *in vitro*.

Referências

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-35.
2. Muse KN, Wilson EA. How does mild endometriosis cause infertility? *Fertil Steril* 1982;38:145-52.
3. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
4. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-67.
5. Cunha-Filho JS, Gross JL, Castilho M, Brandelli A, Lemos NA, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild/minimal endometriosis. Submitted to publication. *Horm Endocrinol Metabol Resarch*, 2000.
6. Passos EP, Cunha Filho JSL, Facin AC. Endometriose. In: Freitas FM, Menke CH, Rivoire W, Passos EP. Rotinas em ginecologia. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p. 78-83.
7. Audebert A, Bäckström T, Barlow DH, et al. Endometriosis 1991: a discussion document. *Hum Reprod* 1992;7:432-5.
8. Vercellini P, Trespidi L, Giorgi O, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
9. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovary hormone. A report of 58 cases. *Fertil Steril* 1959;10:539-46.
10. Palma-Dias R, Brugnara L, et al. Indicações e achados em laparoscopia ginecológicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *FAMED-UFRGS. Rev ATM* 95/1:1995;11-6.
11. Olive DL, Haney AF. Endometriosis — Associated infertility: a critical review of therapeutic approaches. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:538-55.

12. Rodrigues De Lima G, Freitas V, Zamith R. Aspectos endócrinos da endometriose. In: Rodrigues de Lima G, Baracat EC, editores. *Ginecologia Endócrina*. São Paulo: Atheneu; 1995.
13. The American Fertility Society. Management of endometriosis in the presence of pelvic pain. *Fertil Steril* 1993;60:952-5.
14. The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.
15. Shaw RW. *Endometriosis, Current Understanding and Management*. Glasgow: Blackwell Science Ltda; 1995.
16. Murphy AA, Schlaff WD, Hassiakos D, et al. Laparoscopic cautery in the treatment of endometriosis related infertility. *Fertil Steril* 1991;55:246-51.
17. Evers JLH. The pregnancy rate of the no-treatment group in randomized clinical trials of endometriosis therapy. *Fertil Steril* 1989;52:906-7.
18. Nammoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
19. Revelli A, Modotti M, Ansaldi C, et al. Recurrent endometriosis: a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:747-54.