



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Aline Santiago Luiz
Ana Paula Nascimento
Anthony de Freitas de Sousa
Ashiley Lacerda Ribeiro
Bárbara Polli
Brhayan Decosta da Silva
Bruno Eduardo Lara da Silva
Camila Barcellos
Carolina Bonatto do Amarante
Carolina Zanfir Ferreira
Caroline dos Passos
Christofer Adiel Bernstein
Daniela Vargas de Souza
Danielle Mattos Pereira
Débora Milene Ferreira Alves
Diéssy dos Santos Borniger
Eduardo Rockenbach Cidade
Eduardo Stürmer da Silva
Eric do Nascimento Sutil
Felipe Brittes Rott
Felipe Jung Spielmann
Felipe Schütz
Fernanda Engel Gandolfi
Gabriel Schuch Schulz
Guilherme Fernandes Gonçalves
Guilherme Gonzaga Vaz
Gustavo Guimarães
Gustavo Hauenstein
Haniel Bispo de Souza Maranhão
Hellen Dittrich de Assis
Hilter Martin Silva Peña
Igor Ongaratto Scherer

Isabel Meneghetti Coimbra
Isabela Abreu Brinckmann
Isabela Lazzarotto
Ismael Roque Pereira
Jeovana Ceresa
Jéssica Limana
Joanna Thayná C. Lopes Gonçalves
Josué Faustini Centenaro
Juliana Barros Rodrigues
Julio Cesar F. Bertoloto
Kandara Caroline Borges Souto
Laércio Araújo
Laís Santos Dias Gomes
Larissa Horos Bueno
Laura Chuang
Laura Ferrarese Brum
Laura Fontana Steinmetz
Lia Grub Becker
Lucas França Viana
Lucas Uglione da Ros
Marcelo Garroni
Marcelo Henrique Machado
Maria Isabel Schreiber
Mayra Angélica de Souza Antunes
Milena Nunes Pinto
Nicole Mastella
Paola Andressa Ribas
Patrícia Gabriela Riedel
Pedro Henrique Vargas Jesus
Pedro Roberto Bandeira Garcia
Rafael Lopes da Rosa
Renata Fogaça Borges
Ricardo Horn Oliveira

Rodrigo Martins Teixeira
Rosa Maria Moreno Barbosa
Stefon Kareem de Coteau
Thiago Bastos Vasconcelos
Victor Matheus O. Marques
Vinícius Lovison
Vitória Fedrizzi Sakai
Monitores PPSM 2021/2
Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Giovanna Sandi Maroso
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker
Laura Motta Bellan
Leticia Zanotelli Fernandes
Professores
Adriani Oliveira Galão
Ana Selma Bertelli Picoloto
Alberto Mantovani Abeche
Daniela Vanessa Vettori
Eduardo Pandolfi Passos
Helena von Eye Corleta
Janete Vettorazzi
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
José Geraldo Lopes Ramos
Márcia Appel Binda
Maria Celeste Osório Wender
Maria Lúcia Oppermann
Ricardo Francalacci Savaris
Sérgio H. de Almeida Martins Costa
Solange Garcia Accetta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2024/2

Porto Alegre 2022
UFRGS

Infertilidade em pacientes com endometriose peritoneal

*Eric do Nascimento Sutil
Isabel Meneghetti Coimbra
Jéssica Limana
Renata Fogaça Borges
Ariadne Garcia Leite
João Sabino da Cunha Filho*

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e estrógeno-dependente, caracterizada pela presença ectópica de estroma e glândulas endometriais fora do útero, o que pode causar dor pélvica, infertilidade, internações hospitalares e grande piora na qualidade de vida das mulheres. Os locais mais comumente atingidos pela endometriose são: ovários, fundo de saco de Douglas, fundo de saco anterior, ligamentos do útero, tubas uterinas, septo reto-vaginal, superfície do reto, bexiga e parede da pelve.

Os principais sintomas são dor pélvica, dispareunia e dismenorreia; todavia, frequentemente, a endometriose é clinicamente silenciosa. Como fatores de risco, o que se observa, por ser uma doença dependente de estrógeno, é que fatores relacionados ao aumento sérico de tal hormônio tem relação direta com o desenvolvimento da doença pelo aumento do fluxo menstrual, e são eles: idade precoce de menarca, menopausa tardia, nuliparidade, infertilidade, ciclos menstruais prolongados e intensos, ciclos menstruais curtos e uso de anticoncepcionais para tratamento de dismenorreia; além desses, outros componentes importantessão: história familiar (materna de 1º grau), etnias branca e asiática e baixo índice de massa corporal (Passos e outros, 2017; Chapron e outros, 2019; Goldman e outros, 2014; Kasper e outros, 2017).

Epidemiologia

A endometriose possui alta prevalência no Brasil (cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva), principalmente nas mulheres brancas com idades entre 30 e 49 anos. Estudos em população infértil ou adolescentes com dismenorreia intratável demonstram prevalência de até 50%.

Entre os anos de 2015 e 2019, no Brasil, ocorreram aproximadamente 60.000 internações hospitalares para tratar endometriose. Dentre essas, as categorias com os maiores índices são: região Sudeste (42,7%), faixa etária entre 40 a 49 anos (41,6%) e cor de pele autodeclarada branca (38,5%). A média de duração das internações foi de 2,4 dias, gerando custo em serviços hospitalares de quase 30 milhões de reais (Salomé e outros, 2020).

Mecanismos fisiopatológico da endometriose

Embora a endometriose não tenha seus mecanismos fisiopatológicos bem definidos, a principal hipótese é a da menstruação retrógrada: durante o fluxo menstrual, fragmentos endometriais saem do útero, de maneira retrógrada, através das trompas até a cavidade peritoneal e se fixam nas estruturas pélvico-abdominais, se desenvolvem, causam inflamação local e invadem outros tecidos. Fatores como a ação da gravidade sobre o fluxo menstrual, a anatomia abdominopélvica específica de cada mulher e o fluxo peritoneal no sentido horário da menstruação acabam por influenciar na distribuição e deposição anatômica dos fragmentos de endométrio depositados, sendo importantes no desenvolvimento dos três fenótipos da doença (Passos e outros, 2017; Chapron e outros, 2019).

Fenótipos da endometriose

A endometriose pode ser definida como a presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade do útero. Essa é uma doença de caráter inflamatório, porém, benigna e que afeta mulheres durante todos os estágios do ciclo vital hormonal. As lesões dessa condição, geralmente, estão localizadas especificamente na pelve, entretanto, podem ocorrer em outros órgãos como intestino,

bexiga, e, inclusive, órgãos não pélvico-abdominais, a exemplo do músculo diafragma e da cavidade pleural.

Esse processo, na grande maioria dos casos, não apresenta malignidade. Contudo, o tecido ectópico, bem como a inflamação adjacente, causam sintomas que variam entre mínimos e gravemente debilitantes. Esses sintomas, incluem dismenorreia, dor crônica, dispareunia e infertilidade, sendo esse último o tema a ser abordado com maior profundidade neste trabalho.

As lesões originadas em função da endometriose podem ser classificadas em três fenótipos. São elas: lesões peritoniais superficiais, lesões ovarianas e lesões infiltrantes profundas. Apesar das semelhanças ao tecido endometrial presente na cavidade uterina, as lesões endometrióticas, além de apresentarem glândulas endometriais e estroma, possuem ainda conteúdo fibroso anômalo, sangue e cistos. A aparência e extensão das lesões são variáveis e heterogêneas. A classificação a seguir compreende as categorias fenotípicas da endometriose e sua estratificação possibilita um planejamento de tratamento mais útil e adequado (Passos e outros, 2017).

As lesões peritoniais superficiais, em sua essência, compreendem glândulas endometriais e estroma, contudo, esse fenótipo representa um desafio para o diagnóstico histológico. Modificações ou ausência do componente glandular, assim como limitada quantidade desse componente do tecido, e alterações hormonais e metaplásicas dificultam a identificação da lesão. O componente estromal pode sofrer infiltração de células do tipo histiócitos espumosos e pigmentados, fibrose e diversos outros processos que descaracterizam o tecido, prejudicando sua identificação. Alterações inflamatórias e reativas circundadas e aderidas aos focos de endometriose também prejudicam a análise histológica e essa, ainda, pode ser prejudicada quando as amostras enviadas para análise são de tamanho muito reduzido (Varcellini e outros, 2014).

O segundo grupo corresponde ao fenótipo de lesão ovariana, também chamado de endometrioma. Essa lesão ocorre quando tecido endometrial ectópico dentro do ovário sangra

e causa hematoma, sendo recoberto por parênquima ovariano duplicado. Em cerca de um terço dos casos, há envolvimento dos dois ovários. Quando compara-se esse evento aos cistos fisiológicos hemorrágicos, pode-se perceber diversas características diferentes: nos endometriomas comumente há paredes fibróticas e aderências superficiais, preenchimento por líquido amarronzado e revestimento composto por epitélio endometrial, estroma e glândulas. Contudo, esse revestimento pode vir a ser substituído por tecido de granulação e, também, tecido fibroso denso, o que prejudica o diagnóstico histológico. Ainda sob o ponto de vista diagnóstico, a análise do líquido do cisto e a presença de marcadores celulares, além da possível presença de endometriose alojada em outros locais da pelve, contribui positivamente para o diagnóstico dessa síndrome (Brosens e outros, 1994).

A última categoria de endometriose é representada pelo grupo de lesões profundas e infiltrativas. Sua definição corresponde a uma massa sólida, com mais de 5mm de profundidade ao peritônio. Esse tipo de lesão costuma ser encontrada no septo retrovaginal, bexiga, ureter, cólon sigmoide e ligamentos da vagina e uterinos. Devido a esses locais de infiltração, sintomas gastrointestinais como defecação dolorosa, sangramento retal, constipação e edema são frequentes. Paradoxalmente, a extensão das lesões infiltrativas profundas não preconiza o grau de sintomas. Mulheres com grande acometimento de lesão, podem ser assintomáticas, enquanto que pacientes com pequenos focos podem apresentar sintomas graves. O teste padrão para diagnóstico é o estudo histológico de lesão biopsiada (De Cicco e outros, 2011).

Por que a mulher com endometriose peritoneal tem dificuldade para engravidar

Há na literatura um bom entendimento acerca da correlação causal entre a endometriose e os sintomas de dor referidos por muitas das pacientes com essa doença. Entretanto, a correlação causal entre a endometriose e a infertilidade ainda não é tão bem esclarecida assim. A prevalência do distúrbio pode chegar até 50% entre mulheres subfêrteis, enquanto que, entre

as populações férteis ou submetidas à ligadura tubária, ela se apresenta em 5 a 10% dos casos (D'Hooghe e outros, 2003). Além disso, mulheres inférteis possuem de seis a oito vezes maiores chances de ter a doença (Verkauf e outros, 1987). É inegável, portanto, que a endometriose tem papel central em causar a infertilidade de muitas pacientes, o que torna imprescindível a pesquisa pelos mecanismos de como isso ocorre.

Antigamente, se aceitava que a infertilidade seria causada apenas pelos aspectos proliferativos da doença em estágios mais avançados, como a presença de aderências pélvicas e a distorção na anatomia pélvica, ocasionando o impedimento da liberação do oócito pelo ovário ou a captação desse pela tuba uterina. Porém, inúmeros casos de pacientes sem alterações anatômicas e com dificuldade para engravidar foram evidenciados. Apesar de não apresentarem os estágios mais avançados da doença, estudos demonstraram que essas pacientes possuíam alterações da função peritoneal, imunológicas, hormonais e ovulatórias. A dificuldade para engravidar, portanto, seria causada por mecanismos multifatoriais relacionados à doença (Cunha-Filho e outros, 2017).

A patofisiologia da infertilidade pela endometriose se dá por mecanismos que ocorrem em diferentes locais, como cavidade pélvica, útero e ovários. A figura 1, adaptada de Ziegler e outros (2010), resume esses mecanismos de acordo com esses locais. Aqui serão explorados principalmente os aspectos imunológico e hormonal da doença.

Aspectos imunológicos

As lesões causadas pela endometriose na cavidade peritoneal estão associadas com profunda mudança no líquido peritoneal (de Ziegler e outros, 2010), o qual envolve os órgãos pélvicos. Nas mulheres, esse líquido contém secreções ovarianas, incluindo fluido folicular liberado na ovulação. A ampola, local onde ocorre a fertilização humana, é exposta a esse líquido peritoneal e, portanto, alterações nele podem afetar a concepção. A inflamação desse líquido, causada pelas lesões da endometriose, é caracterizada por alterações tais quais: proliferação, ativação e disfunção fagocítica de macrófagos; secreção de fatores de

crescimento, pró-inflamatórios e angiogênicos; e aumento do número de células NK, assim como de linfócitos T e suas disfunções (inclusive redução da sua citotoxicidade) (Halme e outros, 1983; Dmowski e outros, 1998; Sharpe-Timms e outros, 2002; Rana e outros, 1996; Sukhikh e outros, 2004; Oosterlynck e outros, 1992).

Alguns estudos sugerem que o líquido peritoneal de mulheres com endometriose levaria à imobilização de espermatozoides, especialmente através da ação dos macrófagos. Interleucinas 1 e 6 afetam diretamente a mobilidade dos espermatozoides (Yoshida e outros, 2004) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) causa dano ao DNA dos espermatozoides (Mansour e outros, 2009), ambos de forma dependente da quantidade e do tempo de exposição a eles. O fator inibitório da migração de macrófagos, presente no líquido peritoneal de pacientes com endometriose, também altera a mobilidade dos espermatozoides (Carli e outros, 2007). Além disso, alguns estudos apontam que o TNF- α , a interleucina 6, o fator inibitório da migração de macrófagos e o estresse oxidativo (causado pelos macrófagos) poderiam impedir a capacitação espermática (Carli e outros, 2009).

Ademais, o líquido peritoneal dessas pacientes também parece prejudicar a interação entre oócito e espermatozóide. O TNF- α , a interleucina-1, o fator de inibição da migração de macrófagos e certas citocinas diminuem a ligação do espermatozóide à zona pelúcida (Carli e outros, 2007; Faber e outros, 2001; Sueldo e outros, 1990; Barbonetti e outros, 2008). O estresse oxidativo também parece ser responsável por prejudicar a reação acrossomal e a fusão dos gametas (Iborra e outros, 2005; Baker e outros, 2004). Ademais, a superprodução de citocinas tóxicas ao embrião e de prostaglandinas no líquido peritoneal afeta também os oócitos e os embriões consequentes (Sueldo e outros, 1990; Akoum e outros, 2008). Em camundongos, foi identificado que o TNF- α inibe a divisão do embrião de duas células e prejudica a implantação (Carli e outros, 2009; Taketani e outros, 1992; Sales e Jabbour, 2003).

O fator de transcrição p53 também parece exercer influência na infertilidade de pacientes com endometriose. Um de seus alvos é

o fator inibidor de leucemia (LIF do inglês *leukemia inhibitory factor*), o gene codificante da citocina homóloga, a qual já foi identificada previamente como sendo um fator de implantação do blastocisto (Stewart e outros, 1992). Portanto, polimorfismos do p53 poderiam afetar indiretamente a implantação e conseqüentemente a fertilidade da paciente. O polimorfismo PEX4 do gene TP53, responsável pela codificação do fator de transcrição p53, foi associado em estudos prévios com infertilidade (Kang e outros, 2009) ou endometriose (Ammendola e outros, 2008; Chang e outros, 2008; Vietri e outros, 2007). Um estudo (n=347) identificou que tanto o polimorfismo PEX4, quanto o PIN3 parecem estar associados com a endometriose e com a dificuldade para implantação embrionária em pacientes submetidas à fertilização *in vitro* (Paskulin e outros, 2012). Portanto, é possível que a infertilidade das pacientes com endometriose se dê também pela falha de implantação do blastocisto. Além disso, esses polimorfismos poderiam ser utilizados para diagnóstico, especialmente de pacientes com maior dificuldade para realização de fertilização *in vitro*.

A citocina LIF também tem sua expressão mediada por sinalização estrogênica. O estrogênio ativa suas respostas fisiológicas ao ligar principalmente no seu receptor α . Outra hipótese para a infertilidade de pacientes com endometriose é a de que alguns polimorfismos do gene para esse receptor estejam envolvidos, especialmente o polimorfismo de nucleotídeo único ESR1 rs9340799. É possível que estando esse polimorfismo presente, a ação da citocina LIF esteja suprimida, prejudicando assim a implantação do blastocisto. Um estudo de caso-controle (n=347) demonstrou que o polimorfismo ESR1 rs9340799 GG está associado com aumento de risco 4 vezes maior de uma paciente possuir endometriose (OR 4,67) e 3 vezes maior de mulheres inférteis terem falha ao realizarem fertilização *in vitro* (OR 3,33) (Paskulin e outros, 2013). Portanto, este genótipo também poderia ser visto como um marcador para o distúrbio relacionado à infertilidade.

Aspectos hormonais

A quantidade de folículos ovarianos e a sua redução ao longo da vida estão diretamente correlacionadas com a fecundidade de uma mulher, o que levou à criação do termo reserva ovariana.

Portanto, é importante a existência de um método para avaliar a reserva ovariana de determinada paciente. Um desses métodos é a dosagem do hormônio anti-mulleriano (AMH do inglês *antimullerian hormon*), o qual é produzido pelos folículos pré-antrais (Broekmans e outros, 2009). Estudos demonstraram que a concentração média plasmática deste hormônio era reduzida em mulheres inférteis com endometriose, em comparação aos controles (Shebl e outros, 2009). Um estudo prospectivo (n=34) detectou que pacientes inférteis com endometriose peritoneal tinham níveis séricos de AMH reduzidos quando comparados ao grupo controle. Nesse mesmo estudo também se examinou, por ultrassom transvaginal, a contagem de folículos antrais. Essa análise demonstrou que o número de folículos selecionáveis era parecido entre os dois grupos, mas o diâmetro destes nas pacientes com endometriose era diferente, compondo uma coorte folicular heterogênea (Lemos e outros, 2008).

Um estudo de caso-controle (n=28) avaliou também a influência da superfamília TGF- β (do inglês *transforming growth factor β* - fator de transformação de crescimento β) na infertilidade observada na endometriose. A competência e a qualidade dos oócitos depende da comunicação que estabelecem com as células da teca e do cumulus oophorus. Durante a fase pré-antral, a superfamília TGF- β tem papel essencial nessa comunicação e na gênese do folículo. Esse estudo, então, avaliou a expressão gênica de alguns ligantes (hormônio anti-mulleriano, proteína morfogenética óssea 6 - BMP 6 -, fator de diferenciação do crescimento 9 - GDF 9 -, inibina A, inibina B e o TGF- β 3), receptores (receptor para o AMH tipo 2 - AMHR 2 -, receptor para a proteína morfogenética óssea tipo 2 -BMPR2- e o receptor para TGF β tipo 3 -TGF β R3) e fatores de sinalização intracelulares (SMAD3 and SMAD4). Os resultados mostraram que pacientes inférteis com endometriose peritoneal têm expressão gênica reduzida de BMP-6 (quantificação relativa de 0,507, 0,355-0,524) e SMAD4 (quantificação relativa de 0,624, 0,529-0,735) nas células do cumulus oophorus, o que leva ao comprometimento da função dessas células (De Conto e outros, 2020). Isso aponta que a funcionalidade de todas as proteínas da superfamília TGF- β é provavelmente prejudicada nesse grupo de pacientes.

Além disso, estudos sugerem que o endométrio eutópico também é alterado nas pacientes com endometriose, podendo inclusive ser não receptivo para o embrião (Bulun e outros, 2009; Velarde e outros, 2009). Essas alterações no endométrio eutópico se dão por fatores locais como: produção anormal in-situ de estradiol, relacionada com o estado inflamatório da doença; e resistência local aos efeitos da progesterona (Taylor e Lebovic, 2009). A produção de estradiol se dá por alterações da produção de prostaglandinas pelo endométrio eutópico: macrófagos em desenvolvimento produzem interleucina 1 e outras citocinas, as quais levam à produção de prostaglandina E2 e à ativação da enzima COX-2 (Berbic e outros, 2009). Em pacientes com endometriose, ocorre a ativação do fator esteroideogênico 1 (fator de transcrição) pela sua desmetilação, o qual permite que a prostaglandina E2 inicie a expressão da aromatase (Zeitoun e outros, 1999; Noel e outros, 2010). A aromatase é a enzima responsável pela transformação de testosterona em estradiol (61), o qual estará aumentado localmente por conta dessa alteração do fator esteroideogênico. O estradiol leva à diminuição do peristaltismo do miométrio, além de causar resistência local à progesterona (Leyendecker e outros, 2009; Burney e outros, 2007).

Um estudo de caso-controle (n=24) sugeriu que pacientes com endometriose peritoneal parecem apresentar também uma disfunção lútea, associada com anormalidades nas células luteínicas grandes e pequenas. Isso foi evidenciado por menores níveis de estradiol sérico durante o início da fase folicular e secreção diminuída de progesterona durante a fase lútea (Cunha-Filho e outros, 2003). Essas alterações também poderiam ser explicadas por hiperprolactinemia ou disfunção pituitária, já observadas em pacientes com endometriose. Outro estudo de caso-controle (n=107) avaliou a prevalência de diferentes polimorfismos do receptor D2 para dopamina em pacientes com endometriose peritoneal. A frequência do polimorfismo 2 do receptor D2 para dopamina foi maior entre as pacientes com a doença em relação aos controles (OR = 2,98, 95% CI 1,47 – 6,04). Esse polimorfismo poderia ser o responsável pela hiperprolactinemia observada nessas pacientes (Bilibio e outros, 2013). A prolactina é uma potente indutora de angiogênese, o que pode induzir a formação

das lesões da endometriose, um dos fatores responsáveis pela infertilidade observada neste grupo.

Schmitz e outros (2015) analisaram o polimorfismo das gonadotrofinas e dos receptores para elas. LH e FSH são hormônios essenciais na formação dos folículos, na esteroidogênese ovariana, na maturação dos oócitos, na ovulação e na fase lútea. Nessa última, o LH é responsável por manter o nível adequado de secreção de progesterona. Portanto, polimorfismos dos genes responsáveis por esse hormônio e pelo seu receptor poderiam ser a causa dos níveis diminuídos de progesterona durante a fase lútea observada em pacientes com endometriose. Nesse estudo de caso-controle (n=132), foi encontrada prevalência aumentada do gene insLQ para o receptor de LH no grupo com endometriose associada à infertilidade em relação ao grupo controle (OR 3,05, CI 95 % 1,4–6,64, P = 0,001). Apesar disso, não foram encontradas diferenças em relação aos polimorfismos de genes responsáveis pelos receptores de FSH e pelas gonadotrofinas. Portanto, novos estudos são necessários para avaliar ainda mais os aspectos hormonais relacionados à infertilidade em pacientes com endometriose.

Estratégias para fecundação em mulheres inférteis com endometriose

As estratégias de manejo da infertilidade associada à endometriose baseiam-se, principalmente, no controle da endometriose. Dentre os diferentes métodos utilizados para tal objetivo estão: a laparoscopia operatória e a reprodução assistida. Ademais, se necessário, essas estratégias podem ser combinadas entre si. Além disso, a idade feminina, duração da infertilidade, história familiar, dor pélvica e o estágio da endometriose são de importância para definição de um plano terapêutico.

Laparoscopia operatória

Em mulheres inférteis com endometriose no estágio mínimo ou leve, a indicação é a realização de laparoscopia operatória com excisão ou ablação de lesões de endometriose. Esse procedimento é realizado com a intenção de destruir ou

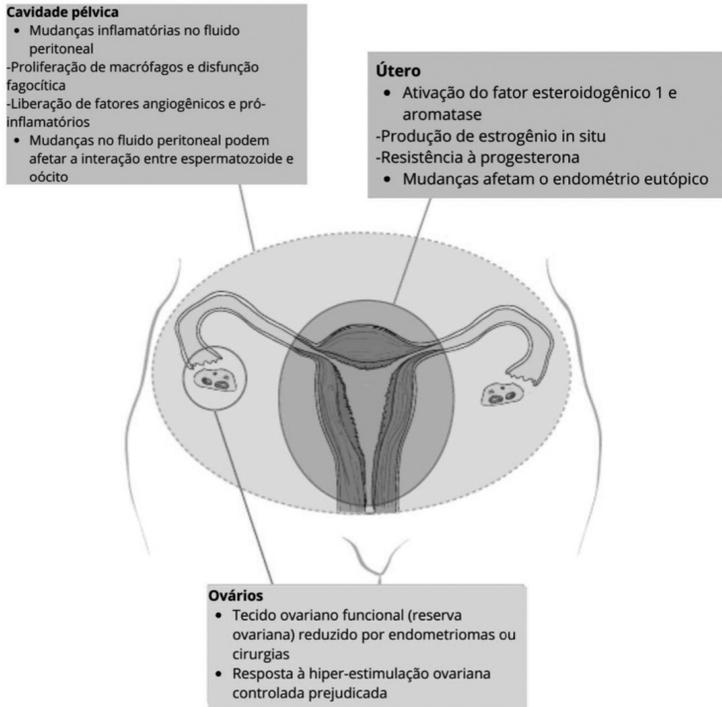


Figura 1: Efeitos locais causados pela endometriose que contribuem para a infertilidade (de Ziegler e outros, 2010).

remover os implantes endometrióticos para, dessa forma, melhorar a fertilidade (Vercellini e outros, 2017). Já na endometriose nos estágios moderado e grave, o objetivo da cirurgia é restaurar a anatomia normal da pelve e remover grandes endometriomas (Tanto e outros, 2017; Bafort e outros, 2020).

As opções para o tratamento do endometrioma são: a excisão do pseudocisto; a abertura do endometrioma com cauterização da parede e a punção com lavagem. A primeira apresenta resultados promissores quando há menor taxa de recorrência e melhores taxas de gestação (Hart e outros, 2008). Porém, essa técnica está associada a maior dano ao parênquima ovariano que pode acarretar redução da reserva ovariana.

Cabe ressaltar que a eficácia do tratamento cirúrgico está diretamente relacionada ao estágio da doença (mínimo, leve,

moderado, grave) e, ainda, esses resultados devem ser comparados com tratamentos alternativos, levando em consideração as outras modalidades de manejo (Bafort e outros, 2020).

Ademais, a indicação de tratamento cirúrgico para pacientes que serão submetidas à reprodução assistida deve ser individualizada e deve ser considerada a presença de sintomatologia dolorosa, a bilateralidade dos endometriomas, a idade das pacientes e a característica do endometrioma (benigno ou maligno, tamanho e localização) (Hart e outros, 2008).

Reprodução assistida

Primariamente, essa técnica pode ser dividida em *in vivo* ou *in vitro*, procedimentos que diferenciam pelo fato de os oócitos serem ou não extraídos dos ovários, fertilizados e cultivados em laboratório antes da transferência para o útero ou para as trompas de Falópio. Ademais, essa técnica também engloba métodos de baixa complexidade como o coito programado com ou sem indução da ovulação.

O procedimento *in vivo* mais frequentemente utilizado é a inseminação intrauterina (IIU) com ou sem estimulação folicular com preparação e manuseio de gametas para contornar as barreiras patológicas da reprodução. Pode-se utilizar o esperma do parceiro ou o de um doador. É um método simples indicado para mulheres com endometriose leve. No caso de mulheres com endometriose moderada e grave não é indicado o seu uso em razão de um provável efeito nas trompas de Falópio.

Na fertilização *in vitro* (FIV), procedimento *in vitro* mais utilizado, ocorre transferência de um ou mais embriões para o útero. Como já dito, demonstrou-se que pacientes portadoras de infertilidade relacionado à endometriose apresentam uma queda na reserva ovariana, causando uma diminuição do número de oócitos após estimulação ovariana controlada para ciclo de fertilização *in vitro*. Porém, observou-se que essa situação não afeta os resultados reprodutivos das mulheres com endometriose submetidas à FIV quando comparados aos resultados de mulheres sem a doença. Embora mulheres com endometriose gerem menos

oócitos, a taxa de fertilização não é prejudicada e a probabilidade de nascer vivo também não é afetada (Gonzáles e outros, 2017).

Além disso, a idade feminina é um fator importante no planejamento da terapia. Após os 35 anos, ocorre uma diminuição significativa da fecundidade - que soma-se a causada pela endometriose - e um aumento na taxa de aborto espontâneo. Logo, a indicação de IIU ou FIV é bastante adequada.

Já o coito programado é uma técnica simples em que ocorre a identificação do período fértil e orientação do momento adequado para que ocorra a relação sexual, aspirando, assim, aumentar a chance de concepção. O período fértil se inicia 5 dias antes e dura até poucas horas após a ovulação. Dessa forma, com a intenção de aumentar a precisão desse período, utiliza-se métodos para predição da ovulação que compreendem detecção urinária de hormônio luteinizante (LH), curva de temperatura basal, padrão do muco cervical, calendário e ultrassonografia (US) pélvica.

A escolha dos fármacos responsáveis por realizar a indução da ovulação deve ser individualizada. Os mais frequentemente utilizados são o citrato de clomifeno (pertencente à classe dos moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), o letrozol (inibidor da aromatase) e as gonadotrofinas.

Ademais, a indicação de utilização desse tratamento engloba a infertilidade sem causa aparente e quadros de anovulação, como síndrome dos ovários policísticos (SOP), hiperprolactinemia e hipogonadismo hipogonadotrófico. Na endometriose, recomenda-se a sua utilização em casos mínimos ou leves.

Comprovou-se o aumento na taxa de nascidos vivos em casais com endometriose mínima ou leve após estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas associada a IIU em comparação com casais com gravidez após conduta expectante (Tummon *et al.*, 1997). Além disso, um estudo longitudinal demonstrou uma taxa de gravidez 5,1 vezes maior (IC 95% 1,1- 22,5) em casais que realizaram IIU após estimulação ovariana controlada com gonadotrofinas em comparação apenas realização de IIU sozinho. (Nulsen *et al.*, 1993).

A endometriose é uma doença debilitante, com sintomatologia que inclui dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade, o que impacta na qualidade de vida dessas pacientes em muitos aspectos - vida sexual, profissional e social. Diversos fatores envolvidos no processo inflamatório crônico (citocinas, quimiocinas, fatores angiogênicos, hormônios e marcadores de estresse oxidativo) estão relacionados aos mecanismos da doença. Infelizmente, ainda é uma doença não totalmente compreendida, devido à sua complexidade e multifatorialidade. Devido aos inúmeros fenótipos, a abordagem de tratamento para a infertilidade das portadoras é complexa também, diferentemente do tratamento para a dor pélvica, o qual é feito especialmente por meio de inibição da ovulação com supressão hormonal (Lamvu e outros, 2021).

Por isso, a escolha do tratamento das pacientes inférteis deve ser individualizada. A presença de alterações nas tubas é o fator determinante sobre a validade e a definição dessas intervenções. O tratamento expectante, por exemplo, é indicado em caso de a paciente ser jovem, possuir tempo de infertilidade pequeno e exames do parceiro sem alterações. Em casos de endometriose mínima e leve, após intervenção cirúrgica e anatomia pélvica preservada, o indicado é a realização de inseminação intrauterina com hiperestímulo ovariano controlado (Marcoux e outros, 1997; Hart e outros, 2005). Já na endometriose avançada com alterações tubárias diagnosticada por imagem - histerossonografia, histerossalpingografia ou laparoscopia - principalmente, fatores masculinos ou falha de tratamento prévio, a opção mais adequada é a FIV.

Referência

1. Akoum A, Al-Akoum M, Lemay A et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. *Fertil Steril* 2008; 89: 1618–24.
2. Audebert A, Petousis S, Margioulas-Siarkou C et al. Anatomic distribution of endometriosis: A reappraisal based on a series of 1101 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 230:36.
3. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10(10):CD011031.

4. Barbonetti A, Vassallo MR, Antonangelo C et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion. *Mol Hum Reprod* 2008; 14: 387–91.
5. Berbic M, Schulke L, Markham R et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 325–32.
6. Bilibio JP, Matte U, de Conto E et al. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertility and Sterility* 2013; 99: 1340-45.
7. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Rev* 2009; 30: 465–93.
8. Bulun SE, Utsunomiya H, Lin Z et al. Steroidogenic factor-1 and endometriosis. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 300: 104–08.
9. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148: 3814–26.
10. Carli C, Leclerc P, Metz CN et al. Direct effect of macrophage migration inhibitory factor on sperm function: possible involvement in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2007; 88 (4): 1240–47.
11. Carli C, Metz CN, Al-Abed Y et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic cells by macrophage migration inhibitory factor: involvement of novel kinase signaling pathways. *Endocrinology* 2009; 150: 3128–37.
12. Chapron C, Marcellin L, Borghese B et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Rev Endocrinol* 2019;15:666–82.
13. Cunha-Filho JS, Gross JL, de Souza CAB et al. Physiopathological Aspects of Corpus Luteum Defect in Infertile Patients with Mild/Minimal Endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 20(3): 117-21.
14. De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; 118:285.
15. De Conto E, Matte U, Cunha-Filho JS. BMP-6 and SMAD4 gene expression is altered in cumulus cells from women with endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol* 2020; 100: 868-75.
16. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730–38.
17. D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA et al. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):243-54.

18. Dmowski WP, Gebel H, Braun DP. Decreased apoptosis and sensitivity to macrophage mediated cytolysis of endometrial cells in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 696–701.
19. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al, ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29(3): 400-12.
20. Faber BM, Chegini N, Mahony MC et al. Macrophage secretory products and sperm zona pellucida binding. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 668–73.
21. Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina Interna*. 24. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2014.
22. González-Comadran M, Schwarze JE, Zegers-Hochschild F et al. The impact of endometriosis on the outcome of Assisted Reproductive Technology. *Reprod Biol Endocrinol* 2017;15(1):8.
23. Halme J, Becker S, Hammond MG et al. Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 333–37.
24. Hart RJ, Hickey M, Maouris P et al. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 16;(2):CD004992. doi: 10.1002/14651858.CD004992.pub3.
25. Iborra A, Palacio JR, Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. *Chem Immunol Allergy* 2005; 88: 150–62.
26. Jansen RP, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic, and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
27. Kasper DL. *Medicina interna de Harrison*. 19 ed. Porto Alegre: AMGH Editora, 2017.
28. Lamvu G, Carillo J, Ouyang C et al. Chronic Pelvic Pain in Women A Review. *JAMA* 2021; 325 (23): 2381-91.
29. Lemos NA, Arbo E, Scalco R et al. Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertility and Sterility* 2008; 89: 1064-68.
30. Mansour G, Aziz N, Sharma R et al. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. *Fertil Steril* 2009; 92: 61–67.
31. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997; 337(4):217-22.
32. Noël J-C, Borghese B, Vaiman D et al. Steroidogenic factor-1 expression in ovarian endometriosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18: 258–61.

33. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 529–38.
34. Oliveira R, Musich DS, Ferreira MPSF et al. (2015) Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. *Reprodução & Climatério* 2015, 30 (1): 5-10.
35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 290–95.
36. Paskulin DD, Cunha-Filho JSL, Paskulin LD et al. ESR1 rs9340799 Is Associated with Endometriosis-Related Infertility and In Vitro Fertilization Failure. *Disease Markers* 2013; 35(6): 907-13.
37. Paskulin DD, Cunha-Filho JSL, Souza CAB et al. TP53 PIN3 and PEX4 polymorphisms and infertility associated with endometriosis or with post-in vitro fertilization implantation failure. *Cell Death and Disease* (2012) 3, e392; doi:10.1038/cddis.2012.116
38. Passos EP, Ramos JGL, Martins-Costa SH et al. *Rotinas em ginecologia [recurso eletrônico]* 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. e-PUB.
39. Rana N, Braun DP, House R et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925–30.
40. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003; 126: 559–67.
41. Salomé DGM, Braga ACBP, Lara TM et al. Endometriose: epidemiologia nacional dos últimos 5 anos. *Revista de Saúde*. 2020 Jul/Dez; 11(2): 39 - 43.
42. Schmitz CR, de Souza CAB, Genro VK et al. LH (Trp8Arg/Ile15Thr), LHR (insLQ) and FSHR (Asn680Ser) polymorphisms genotypic prevalence in women with endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32(6): 991-7.
43. Sharpe-Timms KL, Zimmer RL, Ricke EA et al. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 810–19.
44. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M et al. Anti-mullerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 713–16.
45. Sueldo CE, Kelly E, Montoro L et al. Effect of interleukin-1 on gamete interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med* 1990; 35: 868–72.
46. Sukhikh GT, Sotnikova NY, Antsiferova YS et al. Cytokine production by immunocompetent cells of peritoneal fluid in women with external genital endometriosis. *Bull Exp Biol Med* 2004; 137: 568–71.

47. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 265–70.
48. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96: 659– 667.
49. Taylor RN, Lebovic DI. Endometriosis. In: Strauss JF, Barbieri R, eds. Yen and Jaff e's reproductive endocrinology: physiology and clinical management (6th edn). New York: Elsevier, 2009: 577–95.
50. Velarde MC, Aghajanova L, Nezhat CR et al. Increased mitogen-activated protein kinase kinase/extracellularly regulated kinase activity in human endometrial stromal fibroblasts of women with endometriosis reduces 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate inhibition of cyclin D1. *Endocrinology* 2009; 150: 4701–12.
51. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction* 2009; 24 (2): 254-69.
52. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.
53. Verkauf BS. Incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc.* 1987;74(9):671-5.
54. Yoshida S, Harada T, Iwabe T, et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19: 1821–25.
55. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, et al. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 239–53.
56. Zhao X, Lang J, Leng J, et al. Abdominal wall endometriomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:218.
57. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034.