

# UMA ABORDAGEM INTEGRADA DA ENDOMETRIOSE

Djanilson Barbosa dos Santos

Izabel Aparecida Soares

Luiz Antonio Favero Filho

Marcilio Delan Baliza Fernandes

Neuma Maria Moresco

Rodrigo Patera Barcelos

Samára Santos Sampaio

Suzymeire Baroni



# **Uma abordagem integrada da Endometriose**

# UFRB

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RECÔNCAVO DA BAHIA

REITOR

Paulo Gabriel Soledade Nacif

VICE-REITOR

Silvio Luiz Oliveira Soglia



SUPERINTENDENTE

Sérgio Augusto Soares Mattos

CONSELHO EDITORIAL

Alessandra Cristina Silva Valentim

Carlos Alfredo Lopes de Carvalho

Fábio Santos de Oliveira

Ósia Alexandrina Vasconcelos Duran Passos

Rosineide Pereira Mubarak Garcia

Sérgio Augusto Soares Mattos (presidente)

SUPLENTES

Ana Cristina Vello Loyola Dantas

Geovana Paz Monteiro

Jeanne Saskya Campos Tavares

EDITORA FILIADA À



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

Djanilson Barbosa dos Santos  
Izabel Aparecida Soares  
Luiz Antonio Favero Filho  
Marcilio Delan Baliza Fernandes  
Neuma Maria Moresco Ritt.  
Rodrigo Patera Barcelos  
Samára Santos Sampaio  
Suzymeire Baroni.

# Uma abordagem integrada da Endometriose



Editora UFRB  
Cruz das Almas – Bahia  
2012

Copyright©2012 by Djanilson Barbosa dos Santos, Izabel Aparecida Soares, Luiz Antonio Favero Filho, Marcilio Delan Baliza Fernandes, Neuma Maria Moresco Ritt, Rodrigo Patera Barcelos e Samára Santos Sampaio e Suzymeire Baroni.

Direitos para esta edição cedidos à EDUFRB

Capa: *Leandro Buchner*

Projeto gráfico e editoração eletrônica: *Tag Comunicação*

Revisão, normatização técnica: *Tag Comunicação*

Depósito legal na Biblioteca Nacional, conforme decreto nº 1.825, de 20 de dezembro de 1907.

A reprodução não-autorizada desta publicação, por qualquer meio, seja total ou parcial, constitui violação da Lei nº 9.610/98.

A154 Uma abordagem integrada da endometriose/ Djanilson  
Barbosa Santos [et al]. – Cruz das Almas/BA : UFRB, 2012.  
120 p.

ISBN 978-85-61346-32-4

1. Endometriose I. Santos, Djanilson Barbosa II. Soares, Izabel Aparecida  
III. Fávero Filho, Luiz Antonio IV. Fernandes, Marcilio Delan Baliza V. Ritt,  
Neuma Maria Moresco VI. Barcelos, Rodrigo Patera VII. Sampaio, Samára  
Santos VIII. Baroni, Suzymeire.

CDD 618.1



Editora UFRB

Campus Universitário

Rua Rui Barbosa, nº 710 – Centro

44380-000 Cruz das Almas – BA

Tel.: (75)3621-1293

[gabi.editora@ufrb.edu.br](mailto:gabi.editora@ufrb.edu.br)

# Sumário

<b>Apresentação.....</b>	<b>07</b>
<b>1. Endometriose.....</b>	<b>09</b>
1.1 Aspectos Gerais.....	09
1.2 Infertilidade Feminina e a Endometriose.....	15
1.3 Considerações .....	17
<b>2. Etiopatogenia.....</b>	<b>24</b>
2.1 Descrição das etiopatogenias .....	25
2.1.1 Teoria da metaplasia celômica .....	25
2.1.2. Teoria da Indução .....	26
2.1.3 Teoria dos restos embrionários .....	27
2.1.4 Teoria da extensão direta .....	28
2.1.5 Teoria das metástases linfáticas e vasculares .....	29
2.1.6 Teoria da Transplantação, implantação do tecido endometrial ou menstruação retrograde .....	30
2.2 Considerações .....	34
<b>3. Epidemiologia da Endometriose .....</b>	<b>40</b>
3.1 Prevalência e incidência.....	40
3.2 Fatores de Risco .....	47
3.3 Considerações.....	55
<b>4. Fisiopatologia da Endometriose .....</b>	<b>62</b>
4.1 Função dos hormônios na endometriose.....	67

4.2 A Importância do útero na endometriose.....	71
4.3 Comportamento alimentar e qualidade de vida poderiam ter um papel na endometriose? .....	74
4.4 Considerações .....	75
<b>5. Aspectos Genéticos da Endometriose .....</b>	<b>79</b>
5.1 Endometriose e genética.....	80
5.2 Hereditariedade .....	80
5.3 Abordagens na análise genética .....	82
5.4 Genes candidatos .....	83
5.5 Considerações.....	88
<b>6. Tratamento Farmacológico da Endometriose.....</b>	<b>92</b>
6.1 Progestinas e combinações de estrogênio-progestinas .....	93
6.1.1 Via oral.....	94
6.1.2 Via Intramuscular e Subcutânea.....	96
6.1.3 Via intrauterina .....	98
6.2 Análogos de GnRH: agonistas e antagonistas.....	102
6.3 Danazol e Gestrinona.....	105
6.3.1 Danazol.....	105
6.3.2 Gestrinona .....	106
6.4 Drogas Alternativas .....	107
6.4.1 Os inibidores de aromatase.....	108
6.4.2 Imunomoduladores e anti-inflamatórios .....	109
6.5 Considerações finais .....	109

# Apresentação

A endometriose é uma das doenças mais complexas e misteriosas para a mulher, e em consequência para seus familiares. Considerada como a doença das teorias, é causada pela presença de tecido semelhante ao endométrio, não neoplásico, fora da cavidade uterina, mantendo sua estrutura histológica e função conservada. Sua importância está no fato de incidir sobre 5% a 15% das mulheres em idade fértil e de 20% a 40% das mulheres com dificuldade para engravidar. Em uma primeira análise, tem-se como uma moléstia insidiosa, progressiva, podendo ser “destruidora” em suas consequências. Dados ainda revelam que de 30% a 50% das mulheres com endometriose, são inférteis. Estima-se que o número de mulheres com endometriose seja de sete milhões nos EUA e de mais de 70 milhões no mundo. Em países industrializados, já é considerada como uma das principais causas de hospitalização ginecológica, sendo uma das doenças mais estudadas em ginecologia. Esta afecção é considerada um importante problema de saúde pública.

O livro *Uma Abordagem integrada da Endometriose* foi escrito com o intuito de unir informações dos estudos nas áreas de Fisiologia, Genética, Epidemiologia juntamente com dados recentes dos possíveis tratamentos. É uma abordagem que, no decorrer dos capítulos,



através das diversas bibliografias utilizadas, foi possível explicar sobre os primeiros indícios dos casos de endometriose, o surgimento das diferentes teorias, sintomas, tratamentos clínicos e cirúrgicos, a relação dos hormônios e endometriose, a identificação de fatores de risco e fatores de proteção para o desenvolvimento da endometriose, além de uma melhor caracterização da população acometida e a relação dos genes candidatos para a endometriose.

# 1. Endometriose

*Izabel Aparecida Soares  
Neuma Maria Moresco Ritt*

## 1.1 Aspectos Gerais

Um erro de eliminação do tecido endometrial? Como poderia o tecido endometrial estar na cavidade do útero?

Endometriose é o termo usado para designar a presença de tecido endometrial ectópico, ou seja, presença e crescimento de glândulas e estroma fora da cavidade uterina. (GIUDICE e KAO, 2004; YANG *et al.*, 2004; SHARPE-TIMMS, 2001). É uma doença ginecológica comum, crônica, benigna, porém agressiva que afeta de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (YANG *et al.*, 2004).

O tecido endometrial ectópico é, normalmente, funcionante e sensível aos hormônios e drogas de maneira similar ao endométrio situado no local original. A diferença entre a localização do tecido está na bioquímica e funcionalmente em numerosas vias, receptividade a esteróides, potencial invasivo e proliferativo (VINATIER *et al.*, 2001; NAP *et al.*, 2004; ULUKUS *et al.* 2006). Sendo assim, está sujeito às alterações que se manifestam no decurso do ciclo sexual feminino e o sangramento das lesões endometrióticas parece contribuir para de-

sencadeamento de reação imunológica local, inflamação e formação de adesões fibróticas, que podem ser responsáveis pela sintomatologia nas mulheres portadoras da doença (ARYA e SHAW, 2005).

Em geral, os sinais clínicos e sintomas da endometriose são dismenorréia (dor pélvica durante a menstruação), dispneúria (dor durante o ato sexual), dor pélvica crônica, irregularidades menstruais e infertilidade (ARYA e SHAW, 2005; WU *et al.*, 2005). Outros sintomas podem estar relacionados à doença, tais como: dor durante a ovulação e fadiga crônica (KENEDY *et al.*, 2005). Em aproximadamente 4% dos casos há queixa de disúria, causada pelo envolvimento da bexiga (HASSA *et al.*, 2005), sendo que 3 a 34% das mulheres afetadas apresentam sintomas relacionados ao trato gastrointestinal (GUSTOFSON *et al.*, 2006). No entanto, muitas pacientes podem ser assintomáticas (NAP *et al.*, 2004).

Os locais mais frequentes das lesões endometrióticas são o peritônio e os órgãos pélvicos – principalmente ovários –, seguidos pelo septo reto-vaginal. Menos de 12% das lesões localizam-se em regiões extra-pélvicas, com maior frequência nos tratos gastrointestinais (sigmóide, reto, área ileocecal e apêndice) e urinário. (VERCELLINI *et al.*, 2007; ARRUDA *et al.*, 2003; ABRÃO, *et al.*, 2006; PODGAEC *et al.*, 2008). Raramente, pode acometer outras partes do corpo, como pulmões, tórax, pericárdio e cérebro. Sua distribuição é variável, desde poucas regiões afetadas e lesões pequenas, até implantes difusos e profundos envolvendo extensas áreas e órgãos pélvicos, além da formação de cistos endometrióticos (endometriomas) e de aderências, as

quais causam distorção da anatomia pélvica (KENNEDY *et al.*, 2005; BARLOW e KENNEDY, 2005).

Devido à variabilidade dos sintomas e à definição diagnóstica, que requer abordagem cirúrgica, a incidência exata da endometriose é desconhecida e difícil de ser determinada (PROWSE *et al.*, 2005). Todavia, acredita-se que aproximadamente 15% da população feminina em idade reprodutiva sejam afetadas pela doença, sendo que 30 a 40% das mulheres inférteis apresentam endometriose. Tem sido também identificada como causa de dor pélvica e abdominal em 15 a 32% dos casos submetidos a diagnóstico laparoscópico. Nas pacientes com endometriose que apresentam dor pélvica, infertilidade ou ambas, a frequência é de 35-50% (HASSA *et al.*, 2005; GIUDICE e KAO, 2004). A prevalência da doença é estimada em sete milhões nos EUA e de mais de 70 milhões no mundo (VERCELLINI *et al.*, 2007).

Alguns fatores de riscos estão associados ao aparecimento da doença como: ciclos menstruais curtos e longa duração do fluxo menstrual. Do mesmo modo, sugere-se que pacientes nulíparas ou com menarca precoce apresentem um maior risco para desenvolver a doença (DARROW *et al.*, 1993; MISSMER e CRAMER, 2003). Também foi relatada uma tendência poligênica e multifatorial para a endometriose, sendo estimado maior risco (5 a 8%) para mulheres com histórico familiar da doença, em parentes de primeiro grau (BISCHOFF e SIMPSON, 2004), bem como uma concordância maior entre irmãs gêmeas (HADFIELD *et al.*, 1997).

O diagnóstico inicial da endometriose é realizado pela história clínica da paciente. Contudo, estabelecer o diagnóstico da endometriose, somente com base na sintomatologia é uma tarefa bastante difícil, pois pode variar desde ausência completa de sintomas até dor pélvica incapacitante durante o período menstrual e infertilidade (VIRCELLINI *et al.*, 1991).

Além do que, a gravidade da doença nem sempre está relacionada ao quadro clínico, podendo haver um intervalo de anos entre o aparecimento de sintomas e o diagnóstico definitivo (KENNEDY *et al.*, 2005). Mesmo utilizando as imagens de ultra-sonografia, ressonância magnética e dosagem das glicoproteínas séricas CA-125 e CA19-9, devido à maior concentração desses marcadores no endométrio ectópico quando comparado ao endométrio normal, são úteis somente para detecção de endometriomas ovarianos e implantes endometrióticos extrapélvicos, respectivamente (SPACZYNSKI e DULEBA, 2003; ARYA e SHAW, 2005). O procedimento padrão para determinação da localização, classificação, extensão e tipo das lesões é a laparoscopia, mesmo que algumas lesões não sejam reconhecidas devido ao pequeno tamanho, ou por estarem atrás de estruturas de adesão (BROSENS *et al.*, 2004). Entretanto, por enquanto, não existe diagnóstico confiável que não utilize esse método cirúrgico (SPACZYNSKI e DULEBA, 2003; BARLOW e KENNEDY, 2005).

A dificuldade de se chegar ao diagnóstico e encontrar alívio para o sofrimento físico, tornam a endometriose uma doença de impacto negativo na vida da mulher, alterando seu rendimento profissio-

nal, suas relações familiares, afetivas e sexuais, reduzindo sua qualidade de vida e principalmente sua autoestima (JONES, 1988; KENNEDY, 1991; CHRISTIAN, 1993; DAMARIO e ROCK, 1995; DENNY, 2004; MARQUES *et al.*, 2004; HUNTINGTON e GILMOUR, 2005).

A fim de fornecer uma forma padronizada de registro dos dados patológicos, a American Society for Reproductive Medicine (1997) organizou e propôs a classificação da endometriose em quatro estágios; grau I (mínima, de 1 a 5 pontos), II (leve, de 6 a 15 pontos), III (moderada, de 16 a 40 pontos) ou IV (severa, mais de 40 pontos). Ainda de acordo com os critérios da Sociedade Americana, o formulário de classificação da endometriose inclui o registro de informações sobre a morfologia da doença, recomendando fotografias coloridas para documentação. As lesões devem ser categorizadas como: lesões vermelhas, lesões brancas e lesões negras. A porcentagem de envolvimento da superfície em cada tipo de lesão deve ser documentada. Além disso, para aumentar a precisão do sistema de pontuação, um endometrioma ovariano deve ser confirmado por histologia ou pela presença de: (a) tamanho do cisto < 12 cm; (b) adesão à parede lateral pélvica; (c) lesões de endometriose na superfície ovariana; (d) fluido persistente, espesso, cor de chocolate. Este método ajuda a avaliar a severidade da doença e quantificar o volume das lesões, além de auxiliar na avaliação da resposta das pacientes ao tratamento (ARYA e SHAW, 2005; KENNEDY *et al.*, 2005). Mesmo sendo esse método de classificação mundialmente aceito (ABRÃO *et al.*, 2003), é provável que outros fatores associados à endometriose, que contribuem para a

infertilidade, sejam incluídos na classificação, permitindo uma previsão mais precisa de gravidez (BIRMINGHAM, 2006).

Embora a endometriose seja uma das alterações ginecológicas mais estudadas, sua etiologia e origem ainda não foram esclarecidas. A teoria mais aceita para explicá-la é a teoria da implantação de Sampson (1927). Prediz que o tecido endometrial liberado durante a menstruação sofre refluxo através das tubas uterinas, adere-se e prolifera em locais ectópicos da cavidade peritoneal. Entretanto, as teorias da metaplasia do epitélio celômico, da indução, dos restos embrionários, da imunidade celular alterada e da metástase das lesões, também têm sido consideradas (WITZ, 1999; GIUDICE e KAO, 2004).

O uso de drogas como análgésicos, pílulas contraceptivas orais e análogos de GnRH, cirurgia ou ambos têm sido utilizados como tratamento (MOUNSEY *et al.*, 2006). Ainda que nenhuma terapia tenha se demonstrado eficaz, as lesões são erradicadas com sucesso através de procedimentos cirúrgicos, como eletrocauterização e destruição a laser. Em 47% dos casos, há recorrência das lesões (ESFANDIARI *et al.*, 2007; MARCOUX *et al.*, 1997). Para casos mais severos, a histerectomia pode ser indicada, mas a taxa de recorrência recidiva nessas pacientes é de 5 a 10% (ARYA e SHAW, 2005).

Em suma, a endometriose, mesmo sendo muito estudada nos dias atuais, permanece rotulada como doença enigmática e de etiologia incerta.

## 1.2 Infertilidade Feminina e a Endometriose

A infertilidade, segundo Bankowski *et al.* (2006), é definida como a falência de um casal em idade reprodutiva para conceber depois de no mínimo 12 meses de coito regular, sem contracepção. Mulheres com diagnóstico de endometriose, de 5 a 25% possuem falta de ovulação ou dificuldade para ovular. Além disso, 25 a 50% de mulheres inférteis apresentam endometriose e 30 a 50% de mulheres com endometriose são inférteis (D' HOOGHE *et al.*, 2003). Vale ressaltar que sintomas característicos da endometriose como, a dismenorrea, dispneúria, dor pélvica não cíclica e infertilidade, podem ser devido a uma inflamação peritoneal local, ocasionada pelos implantes endometriais ectópicos (LEBOVIC *et al.*, 2001) que sofreram sangramento cíclico (ARYA e SHAW, 2005).

A associação da infertilidade com a endometriose pode estar relacionada a alguns fatores como: distorção da anatomia pélvica devido às adesões endometrióticas o que poderia prejudicar a liberação do oócito ou inibição do seu transporte; função peritoneal alterada em pacientes com endometriose, devido ao aumento do volume do fluido peritoneal; aumento da concentração de macrófagos ativados, prostaglandinas, interleucina 1 (IL-1) TNF (*tumor necrosis factor*) e proteases. Essas alterações causariam efeitos adversos no oócito, espermatozoide e embrião (BIRMINGHAM, 2006); a anormalidade na expressão de moléculas endometriais, resultando em falhas na implantação embrionária (KAO *et al.*, 2003). Essa consideração apóia-se no fato de



que a expressão da integrina  $\alpha_v\beta_3$ , importante durante o período de receptividade uterina ao embrião, está ausente no endométrio típico das mulheres afetadas pela patologia (VERNET-TOMÁS *et al.*, 2006), além do que, os altos níveis de óxido nítrico endotelial encontrados nessas mulheres podem ser responsáveis por efeitos citotóxicos, que tornam o útero menos receptivo ao embrião (KHORRAM e LESSEY, 2002), L-selectina em mulheres com endometriose durante a fase de implantação, ou seja, o blastocisto não é capaz de encontrar o local apropriado para aderir ao endométrio levando a uma falha ou defeito no processo de implantação ao útero (GENBACEV *et al.*, 2003), fase lútea deficiente em mulheres portadoras de endometriose. Quando a ovulação ocorre, apresentam insuficiência de corpo lúteo. O folículo transforma-se após a ovulação em corpo lúteo com a função principal de secretar o hormônio chamado de progesterona. O hormônio progesterona auxilia na maturação e transformações do endométrio e é indispensável no início da gravidez. A associação de deficiência de corpo lúteo, aumento nas prostaglandinas e a diminuição da progesterona trazem não só dificuldade para engravidar, como para a manutenção da gravidez caso ela ocorra (ABRAO *et al.*, 2006).

Entretanto, as várias questões fisiopatológicas e terapêuticas a respeito da associação endometriose-infertilidade permanecem não esclarecidas até o momento. É sabido que essa moléstia, associada a danos tubários e/ou ovarianos, tem correlação evidente com infertilidade. No entanto, uma questão clássica do tema parece começar a ser solucionada, ou seja, a questão se a endometriose é uma causa

de infertilidade em qualquer estágio e não um mero fator coexistente (ABRAO e DIAS JR, 2008).

### 1.3 Considerações

A prevalência da dor, a demora no diagnóstico e a infertilidade são características marcantes no quadro da endometriose. Acredita-se que estudos prospectivos, levando-se em conta fatores biológicos, ambientais, sociais, culturais e psicológicos, são de importância fundamental na mediação da doença. A endometriose permanece cercada de mitos, pouco conhecida e compreendida pelas próprias mulheres. A demora no diagnóstico pode significar a cronicidade da doença, independente do estadiamento da doença e de suas complicações. É possível afirmar que todas as mulheres acometidas têm uma história pessoal com a endometriose, seja pela dor ou pela infertilidade.

*Sou o resultado, infelizmente comum em mulheres da minha idade, do sério comprometimento na vida pessoal da doença endometriose.*

*Quadro provocado pela demora no diagnóstico.*

*Demora, talvez, pela falta de conhecimento dos profissionais (médicos-ginecologistas), do que é a endometriose e suas consequências. Finalmente, fui diagnosticada como portadora de endometriose só aos meus 25 anos, porém as dores insuportáveis tiveram início na minha primeira menstruação.*

*As pessoas diziam que essa dor era normal e que, quando eu tivesse um filho tudo passaria.*

*Ledo engano! Tive uma gravidez de risco, necessitei ficar de repouso, fazer uso de muitas medicações antiabortivas e analgésicas.*

*Tive que ouvir no sexto mês de gestação que poderia não ver meu filho vivo.*

*Mas, meu filho nasceu de oito meses, pélvico, com alguns probleminhas pela posição que ele se gerou. Foi um guerreiro, pois enquanto meu útero contraía e os focos*

*de endometriose menstruavam, ele permaneceu quietinho. Ele já sabia o quanto me faria feliz!*

*Após a gravidez, as dores pioraram, tornaram-se incapacitantes. Fiz uma verdadeira via sacra nos ambulatórios médicos, porém, cinco anos se passaram quando fui submetida à primeira videolaparoscopia (no total foram quatro).*

*Diagnóstico: “Endometriose proliferativa com comprometimento em praticamente todos os órgãos próximos ao útero”. Vivi uma luta intensa, muita medicação, menopausa induzida, ganho de peso. Mas, depois de um breve tempo as dores estavam de volta.*

*No final, a endometriose me venceu, talvez por eu não saber absolutamente nada do que sei hoje sobre a doença. O derradeiro final foi uma Histerectomia total.*

*Se estou curada? Ainda não sei, mas meu filho está se tornando um homem. Hoje aos 17 anos, lindo e feliz me enche de orgulho (TOLEDO, PR, 2011).*

## REFERÊNCIAS

ABRÃO, M.S. *et al.* Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. **Fertil Steril.**, v. 86, p. 543-547, 2006.

ABRÃO, M.S., DIAS JR, A.J. Infertilidade e endometriose: causa ou consequência? Sobrage Sociedade Brasileira de Ginecologia Endocrina, 8 ed. 2008.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertil Steril**, v. 67, n. 5, p. 817-21, May. 1997.

ARRUDA, M.S. *et al.* Time elapsed from the onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. **Hum Reprod.**, v. 18, p. 756-759, 2003.

ARYA, P.; SHAW, R. Endometriosis: Current thinking. **Current Obstetrics & Gynaecology**, v. 15, p. 191–8, 2005.

BANKOWSKI, B.J. *et al.* Manual de Ginecologia e Obstetrícia. **Johns Hopkins**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

BARLOW, D.H.; KENNEDY, S. Endometriosis: new genetic approaches and therapy. **Annual Review of Medicine**, v. 56, p. 345-56, 2005.

BIRMINGHAM, A. Endometriosis and infertility. **Fertil Steril**, v. 86, p. 150-60, 2006.

BISCHOFF, F.; SIMPSON, J.L. Genetics of endometriosis: heritability and candidate genes. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 2, p. 219-32, Apr. 2004.

BROSENS, I. *et al.* Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 2, p. 285-303, Apr. 2004.

CHRISTIAN, A. The relationship between women's symptoms of endometriosis and self-esteem. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, v. 22, n. 4, p. 370-6, 1993.

DAMARIO, M.A.; ROCK, J.A. Pain recurrence: a quality of life issue in endometriosis. **Int. J. Gynaecol Obstet.**, (Suppl 1), v. 50, p. 27-42, 1995.

DARROW, S.L. *et al.* Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. Women's experience of endometriosis. **Epidemiology**, v. 4, n. 2, p. 135-42, Mar. 1993.

D'HOODGE, T. M. *et al.* Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? **Semin Reprod Med**, v. 21, p. 243-254, 2003.

DENNY, E. Women's experience of endometriosis. **Journal Adv Nurs**, v. 46, n. 6, p. 641-8, 2004.

ESFANDIARI, N. *et al.* Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 87, n. 2, p. 257-62, 2007.

GENBACEV, O.D. *et al.* Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, v. 299, p. 405-408, 2003.

GIUDICE, L.C.; KAO, L.C. Endometriosis. **Lancet**, v. 364, n. 9447, p. 1789-99, Nov 13-19, 2004.

GUSTOFSON, R.L; KIM, N; LIU, S and STRATTON, P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. **Fertility and Sterility**, v. 86 n.2, p. 298-303, 2006.

HADFIELD, R.M. *et al.* Endometriosis in monozygotic twins. **Fertil Steril**, v. 68, n. 5, p. 941-2, Nov. 1997.

HASSA, H. *et al.* Symptom distribution among infertile and fertile endometriosis cases with different stages and localizations. **European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology**, v. 119, n. 1, p. 82-6, 2005.

HUNTINGTON, A.; GILMOUR, J.A. A life shaped by pain: women and endometriosis. **J. Clin Nurs**, v. 14, n. 9, p. 1124-32, 2005.

JONES, K.P. Emotional aspects of endometriosis: a physician's perspective. **Clin. Obstet Gynecol.**, v. 31, n. 4, p. 874-82, 1988.

KAO, L.C. *et al.* Expression Profiling of Endometrium from Women with Endometriosis Reveals Candidate Genes for Disease-Based Implantation Failure and Infertility. **Endocrinology**, v. 144, p. 2870-81, 2003.

KENNEDY, S. What is important to the patient with endometriosis? **Br J Clin Pract. Symp** (Suppl), v. 7, p. 28-101, 1991.

KENNEDY, S. *et al.* ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 20, n. 10, p. 2698-704, 2005.

KHORRAM, O.; LESSEY, B.A. Alterations in expression of endometrial endothelial nitric oxide synthase and alpha(v)beta(3) integrin in women with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 78, n. 4, p. 860-4, 2002.

LEBOVIC, D.I. *et al.* Immunobiology of endometriosis. **Fertil Steril**, v.75, p.1-9, 2001.

MARCOUX, S. *et al.* Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 4, p. 217-22, 1997.

MARQUES, A. *et al.* Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. **Journal. Reprod Med.**, v. 49, n. 2, p. 115-20, 2004.

MISSMER, S.A.; CRAMER, D.W. The epidemiology of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 30, n. 1, p. 1-19, Mar. 2003.

MOUNSEY, A.L. *et al.* Diagnosis and management of endometriosis. **American Family Physician**, v. 74, n. 4, p. 594-600, 2006.

NAP, A.W. *et al.* Pathogenesis of endometriosis. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 2, p. 233-44, Apr. 2004.

PODGAEC, S. *et al.* Epigastric pain relating to menses can be a symptom of bowel endometriosis. **Med J.**, v. 126, p. 242-244, São Paulo, 2008.

PROWSE, A.H. *et al.* Allelic loss studies do not provide evidence for the “endometriosis-as-tumor” theory. **Fertility and Sterility**, v. 83, n. 1, p. 1134-43, 2005.

SHARPE-TIMMS, K.L. Endometrial Anomalies in Women with Endometriosis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 943, p. 131-47, 2001.

SPACZYNSKI, R.Z.; DULEBA, A.J. Diagnosis of endometriosis. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 21, n. 2, p. 193-208, 2003.

ULUKUS, M. *et al.* The role of endometrium in endometriosis. **J. Soc Gynecol Invest**, n. 13, p. 467-476, 2006.

VERCELLINI, P. *et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. **Hum Reprod.**, v. 22, p. 266-71, 2007.

VERCELLINI, P. *et al.* Peritoneal endometriosis. Morphologic appearance in women with chronic pelvic pain. **Journal. Reprod. Med.**, v. 36, p. 533-536, 1991.

VERNET-TOMÁS, M.M. *et al.* The depolarized expression of the alpha-6 integrin subunit in the endometria of women with endometriosis. **Journal of the Society for Gynecologic Investigation**, v. 13, n. 4, p. 292-6, 2006.

VINATIER, D. *et al.* Theories of endometriosis. **Eur Jour. Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 96, p. 21-34, 2001.

WITZ, C.A. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. **Clin Obstet Gynecol**, v. 42, n. 3, p. 566-85, Sep. 1999.

WU, M.H. *et al.* Suppression of matrix metalloproteinase-9 by prostaglandin E(2) in peritoneal macrophage is associated with severity of endometriosis. **The American Journal of Pathology**, v. 167, n. 4, p. 1061-9, 2005.

YANG, W.C. *et al.* Serum and endometrial markers. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 2, p. 305-18, Apr. 2004.



## 2. Etiopatogenia

*Izabel Aparecida Soares  
Suzymeire Baroni*

A endometriose é uma das alterações ginecológica mais estudada e, embora, com mais de cem anos de estudos científicos, sua etiologia e origem ainda não foram esclarecidas. Este desconhecimento resulta numa proliferação de teorias que, no entanto, se mostram incapazes de explicar todas as formas de aparecimento e manifestação da doença. As implicações deste desconhecimento são ainda mais graves, uma vez que implica o aparecimento de múltiplas propostas terapêuticas, algumas das quais sem fundamento científico adequado e, na maior parte dos casos, totalmente ineficazes para a resolução do problema das doentes.

Alguns aspectos da doença continuam sendo alvo de pesquisa, tendo em vista que ao se entender o motivo do desenvolvimento do foco de endometriose, seria possível direcionar esforços para melhorar o diagnóstico e tratamento.

Segundo revisão de Knapp (1999), com dados históricos sobre a doença, credita-se a primeira descrição ao médico alemão Daniel Shroen, em 1690, e Rokitansky, em 1869. A descrição foi baseada em material de necropsia, já sugerindo ser esta uma doença comum que

acometia mulheres sexualmente maduras. Porém, somente em 1927, Sampson caracterizou a endometriose como é conhecida atualmente, elaborando a hipótese etiológica mais aceita, a teoria da transplantação.

Esta seção tem por objetivo descrever as várias teorias propostas e relacionar, quando possível, com os locais de acometimentos da doença.

## 2.1 Descrição das etiopatogenias

### 2.1.1 Teoria da metaplasia celômica

A teoria da metaplasia celômica, primeiramente proposta por Iwanoff e Meyer (RIDLEY, 1968), sugere que o epitélio celômico possa se transformar, por metaplasia, em tecido do tipo endométrio. Tal teoria tem sua base em estudos embriológicos datados por Gruenwald na década de 40, nos quais demonstrou uma origem comum para os canais mullerianos, o epitélio de superfície do ovário e o peritoneu pélvico (RIDLEY, 1968). A base da sustentação desta teoria reside na ocorrência de endometriose em qualquer local da cavidade abdominal como: endometriose na cavidade torácica, classicamente atribuída a um processo de metaplasia do epitélio pleural (VAN SCHIL *et al.*, 1996; JUBANYIK e COMITÉ, 1997; COIMBRA *et al.*, 2000); endometriose na ausência da menstruação ou pré-púbere (CLARK, 1948); e, sobretudo, a rara ocorrência em homens (OLIKER e HARRIS, 1971; PINKERT *et al.*, 1979; SCHRODT *et al.*, 1980).

Entretanto, as discordâncias de alguns autores devem ser consideradas, como o fato que a endometriose ocorre (na maioria dos casos) quando o endométrio está presente. Sendo assim, os homens seriam poupados da doença, pois esta ocorreria em qualquer lugar onde os tecidos são derivados de epitélio celômico e a frequência de endometriose seria maior com a idade, se a metaplasia celômica fosse semelhante à metaplasia comum (VINATIER *et al.*, 2001; NAP *et al.*, 2004).

Dessa forma, a aceitação desta teoria na patogênese da endometriose não é consensual devido à fragilidade de sustentação da mesma.

### **2.1.2. Teoria da Indução**

A Teoria da Indução tem sido alvo de objeção quando descrita de forma independente da teoria metaplasia celômica, isto porque são consideradas complementares na explicação para o desenvolvimento das lesões endometriais (WITZ, 1999). Uma só teoria nomeada por indução da metaplasia celômica contemplaria facilmente a abrangência da proposta sem, no entanto, depreciar no seu conteúdo. Não obstante, alguns autores continuam a apresentar isoladamente a teoria da indução. A fundamentação desta teoria prediz que fatores imunológicos e bioquímicos são os responsáveis pela indução de células indiferenciadas em tecido endometrial (LEVANDER e NORMANN, 1955). Tais pesquisadores, em estudo experimental, implantaram no tecido celular subcutâneo de coelhas, estimuladas com gonadotrofinas, secções da parede uterina obtidas de coelhas grávidas, com endo-

métrio fresco ou previamente desnaturado. Ao analisarem os cortes histológicos do material, foi possível identificar a presença de células com características de endométrio e formações císticas, sendo a reação tecidular mais pronunciada no caso do endométrio. Este fato levou os autores a concluir que, mais do que as células endometriais viáveis, seriam os produtos de secreção endometrial que estariam na origem do desenvolvimento da endometriose.

Outro estudo semelhante feito por Merrill (1966), que consistiu na implantação de filtros microporosos no fundo de saco de Douglas, no retroperitônio ou no tecido celular subcutâneo de coelhas contendo miométrio, gordura ou tecido endometrial. Através de cortes histológicos, o autor observou que formações císticas revestidas por células com características semelhantes as do endométrio, foram vistas apenas no tecido adjacente aos filtros contendo tecido endometrial. Contudo, a presença de glândulas ou estroma endometrial, dois componentes habituais das lesões de endometriose, não foi passível de demonstração no tecido estudado.

### **2.1.3 Teoria dos restos embrionários**

Teoria baseada na existência de células originárias do ducto de Muller, com potencial desenvolvimento em endométrio funcionante. Foi proposta no final do século XIX, quando Von Recklinghausen, e pouco tempo depois Russel, faz os primeiros relatos da presença de tecido semelhante ao endometrial fora da cavidade uterina,

tendo ambos os autores defendido que, em presença de determinados estímulos, restos celulares de origem mulleriana poderiam sofrer uma diferenciação em tecido endometrial (WITZ, 1999; SELI, *et al.*, 2003).

Segundo Russel, a presença de glândulas uterinas e tecido interglandular em cortes histológicos de ovários normais teriam originado, de acordo com a sua conclusão, de reminiscentes dos canais de Muller. Essa teoria é questionada quando se observa a distribuição anatômica da endometriose não relacionada com as vias dos ductos de Muller (NAP *et al.*, 2004). Outro fato é a rara ocorrência de endometriose em homens (OLIKER e HARRIS, 1971; PINKERT *et al.*, 1979; SCHRODT *et al.*, 1980), constituindo um argumento importante para os defensores deste modelo, embora mesmo nestes casos outras possibilidades etiopatogênicas se possam admitir, como é o caso da metaplasia celômica.

#### **2.1.4 Teoria da extensão direta**

Teoria proposta por Cullen em 1908. Pressupõe que a progressão direta do endométrio eutópico através da musculatura uterina, resultaria no desenvolvimento da endometriose (SELI *et al.*, 2003). Cullen constatou que em 55 de 56 casos estudados existia uma continuidade direta de elementos glandulares característicos de epitélio endometrial, em localização ectópica ao endométrio. A semelhança entre este mecanismo etiopatogênico proposto para explicar o desenvolvimento das lesões de endometriose, e o já então descrito para a adenomiose esteve

na base da designação inicial de adenomiose externa (SELI *et al.*, 2003). No entanto, a questão que se colocou foi à falta da legitimidade da aplicação desta teoria ao desenvolvimento da endometriose. Apesar do reconhecimento da capacidade de crescimento, por um mecanismo de extensão direta, de implantes de endometriose já estabelecidos, nunca foi possível demonstrar que este mecanismo seja o responsável pelo estabelecimento inicial dos referidos implantes endometrióticos.

### **2.1.5 Teoria das metástases linfáticas e vasculares**

Halban (1924), baseado na observação de lesões de endometriose no espaço retroperitoneal, e em localizações não diretamente adjacentes ao tecido peritoneal, propõe a teoria das metástases linfáticas e vasculares. Tal teoria justifica a hipótese da disseminação de tecido endometrial através do sistema linfático (WITZ, 1999; SELI *et al.*, 2003). Em 1925, Sampson acrescenta a possibilidade da via hematogénea para a ocorrência dessa disseminação, sustentando a sua proposta na demonstração da presença de tecido endometrial nas veias uterinas de uma doente com adenomiose (SELI *et al.*, 2003). Tecido endometrial encontrado no sistema linfático em 6,5% das peças operatórias de linfadenectomia pélvica fundamenta ainda mais esse tipo de evidência (JAVERT, 1949).

### 2.1.6 Teoria da Transplantação, implantação do tecido endometrial ou menstruação retrógrada

Teoria mais aceita para explicar a origem da endometriose. Foi proposta por Sampson (1927). Postula que o tecido endometrial, liberado durante a menstruação, sofre refluxo através das tubas uterinas, adere-se e prolifera em locais ectópicos da cavidade peritoneal (BROSENS, 1993). Vários fatores corroboram com essa teoria como: o fluxo menstrual retrógrado que ocorre em 90% das mulheres (HALME *et al.*, 1984); a presença de células epiteliais endometriais viáveis no fluido peritoneal (KRUITWAGEN *et al.*, 1991), ou seja, células endometriais têm características de adesão, implantação, crescimento e angiogênese (VIGANO *et al.*, 2004); e a associação entre fluxo menstrual obstruído e endometriose (OLIVE e HENDERSON, 1987). A fim de comprovar as premissas, estudos realizados por Halme *et al.* (1984) e de Liu e Hitchcock (1986) demonstraram a veracidade da primeira premissa, através da identificação do fenômeno da menstruação retrógrada em procedimentos cirúrgicos pélvicos, realizados durante o período menstrual.

A demonstração da viabilidade das células endometriais regurgitadas foi apresentada com cultura bem sucedida dessas células, obtidas diretamente do sangue catamenial, (KEETTEL e STEIN, 1951) ou do líquido peritoneal (BEYTH *et al.*, 1975; NAGEL *et al.*, 1984; MUNGYER *et al.*, 1987; KRUITWAGEN *et al.*, 1991). A sustentação mais definitiva desta teoria foi obtida com a demonstração de que as

células endometriais, uma vez na cavidade peritoneal, eram capazes de se implantar e originar lesões de endometriose (SELI *et al.*, 2003).

Todavia, vale evidenciar que apenas o refluxo tubário não é suficiente para estabelecer a patologia, pois 90% das mulheres possuem menstruação retrograda, sendo de 10 a 15% as que desenvolvem endometriose. Desta forma, após a disseminação das células menstruais, alguns estágios são necessários para a evolução da doença e sua manutenção tais como:

» Escape imunológico:

A capacidade de células endometriais ectópicas de neutralizar a resposta imune local, foi sugerida como sendo um mecanismo de escape, possivelmente devido a defeitos no sistema de vigilância imunológica e supressão de células do sistema imune (LEBOVIC *et al.*, 2001; SIRISTATIDES *et al.*, 2006). Mulheres com endometriose têm apresentado algumas alterações na modificação da expressão de antígenos do sistema HLA (human lymphocyte antigen) de classe I, que são relevantes no reconhecimento imune (SEMINO *et al.*, 1995), a diminuição da atividade NK (natural Killer) e citotoxicidade contra células endometriais ectópicas (OOTERLYNCK *et al.*, 1991), a secreção de fatores como o TGF- $\beta$  (transforming growth factor) e prostaglandina E2 que inibe as funções dos linfócitos (HIRATA *et al.*, 1994).

» Mecanismos de adesão:

Quanto aos mecanismos de adesão, moléculas como integri-  
nas e caderinas são as principais mediadoras da adesão célula-célula



e célula-matriz celular, sendo sua expressão importante para adesão inicial de tecidos que sofreram descamação (BELIARD *et al.*, 1997). As células endometriais devem ter maior capacidade para estabelecer interações célula-célula e entre células e matriz extracelular nos locais onde se implantam. O tecido endometriótico, sendo capaz de expressar diferentes integrinas, pode explicar a habilidade desse tecido em aderir ao peritônio, uma vez que essas moléculas servem como receptoras de laminina, fibronectina, colágeno tipo I e IV e vibronectina (REGIDOR *et al.*, 1998). Algumas moléculas de adesão como integrinas ( $\alpha 2\beta 1$ ,  $\alpha 3\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha 5\beta 1$ ) e E-caderina são expressas em lesões endometrióticas, podendo estar associada com a doença (WITZ, 2003).

A expressão aumentada de moléculas de adesão, como ICAM-1, em mulheres acometidas pela endometriose, também auxilia na elucidação desse fenômeno (MATALLIOTAKIS *et al.*, 2001).

» Mecanismos de invasão

Após a fixação, as células que formam a lesão devem ser hábeis para invadir o tecido ao qual se ligaram. O mecanismo de invasão pelo tecido ectópico é dependente de metaloprotease da matriz (MMPS). As MMPs têm funções importantes no controle de mudanças cíclicas do endométrio, na proliferação e inibição de crescimento, sendo reguladas pelo estrogênio e progesterona (RODGERS *et al.*, 1994). Logo, o aumento da expressão de metaloproteinasas, como MMP-2, e a expressão reduzida de seus inibidores, como TIMP-3, sugerem maior atividade proteolítica e, conseqüentemente, maior potencial invasivo

de células endometriais em pacientes com endometriose (CHUNG *et al.*, 2002; COX *et al.*, 2001).

» Mecanismos de apoptose

O mecanismo de apoptose elimina as células senescentes da camada funcional do endométrio uterino, durante a fase secretora tardia do ciclo menstrual, substituindo-as por células novas durante a fase proliferativa do ciclo. Porém, em mulheres com endometriose a porcentagem de células que passam por apoptose é menor, evidenciando que algumas células podem continuar a manifestar atividades fisiológicas errôneas (DMOWSKI *et al.*, 2001). A resistência a apoptose devido à desregulação entre moléculas pró-apoptóticas menos expressas, como a p53, e moléculas anti-apoptóticas, como Bcl-2, mais expressas, pode explicar a persistência das lesões endometrióticas fora da cavidade uterina (BRAUN *et al.*, 2007; JONES *et al.*, 1998).

» Neovascularização

O ambiente peritoneal é altamente angiogênico e o aumento na atividade e nas quantidades de VEGF-A (vascular endothelial growth factor), principal molécula envolvida, expressa nos implantes endometrióticos, foi demonstrado no fluido peritoneal e no endométrio de mulheres com endometriose (DONNEZ *et al.*, 1998; VIGANO *et al.*, 2004).

» Proliferação das células ectópicas

A aromatase é uma enzima que catalisa a biosíntese de estrógeno. Em cistos endometrióticos e implantes endometriais extra-ova-

rianos, foi identificada a expressão aumentada de aromatase, sendo possível que esta expressão elevada esteja envolvida na patogênese da doença, pois é um estímulo de crescimento independente do ovário (ZEITOUN e BULUN, 1999). A proliferação dos implantes endometriais é favorecida pelos hormônios esteróides e fatores de crescimento específicos (TAYLOR *et al.*, 2001). Exemplos de fatores que intensificam o crescimento celular incluem FGF, EGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e TNF- $\alpha$  (HAMMOND *et al.*, 1993).

## 2.2 Considerações

Apesar da extensa literatura sobre a determinação da origem da endometriose, sua etiologia permanece desconhecida.

Embora a teoria do fluxo retrógrado seja a mais aceita, diversos autores sugerem uma origem diferente para cada um dos três tipos de endometriose: a endometriose ovárica, endometriose profunda ou de septo rectovaginal e a endometriose peritoneal.

Pensando em Von Recklinghausen, no final do século XIX, ou mesmo em Cullen por volta de 1908, podemos perceber que essa doença merece ter sua etiopatologia conhecida e determinada para que as dúvidas possam ser elucidadas.

Conhecer a origem de uma disfunção pode fazer a grande diferença no processo da busca pela cura e, então, de um possível tratamento preventivo.

## REFERÊNCIAS

BÉLIARD, A. *et al.* Localization of laminin, fibronectin, E-cadherin, and integrins in endometrium and endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 67, n. 2, p. 266-72, 1997.

BEYTH, Y. *et al.* Retrograde seeding of endometrium: a sequel of tubal flushing. **Fétil Steril**, v. 26, p. 1094-7, 1975.

BRAUN, D.P. *et al.* Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 87, n. 2, p. 263-8, 2007.

BROSENS, I.A. Classification of endometriosis revisited. **Lancet**, p. 341:630, 1993.

CHUNG, H.W. *et al.* Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. **Fertility and Sterility**, v. 78, n. 4, p. 787-95, 2002.

CLARK, A.H. Endometriosis in a young girl. **JAMA**, v. 136, p. 690, 1948.

COIMBRA, H. *et al.* Endometriose torácica. **Acta Med Port**, v. 13, p. 115-8, 2000.

COX, K.E. *et al.* Differential regulation of matrix metalloproteinase-3 gene expression in endometriotic lesions compared with endometrium. **Biology of Reproduction**, v. 65, n. 4, p. 1297-303, 2001.

DMOWSKI, W.P. *et al.* Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. **Human Reproduction**, v. 16, p. 1802-1808, 2001.

DONNEZ, J. *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. **Human Reproduction**, v. 13, n. 6, p. 1686-90, 1998.

HALME, J. *et al.* Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. **Obstet Gynecol**, v. 64, p. 151-4, 1984.

HAMMOND, M.G. *et al.* The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 168, n. 4, p. 1131-6, 1993.

HIRATA, J. *et al.* Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. **Gynecol Obstet Invest**, v. 37, p. 43-47, 1994.

JAVERT, C.T. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. Including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. **Cancer**, p. 399-410, 1949.

JONES, R.K. *et al.* Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. **Human Reproduction**, v. 13, n. 12, p. 3496-502, 1998.

JUBANYIK, K.J.; COMITÉ, F. Extrapelvic endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 24, p. 411-40, 1997.

KEETTEL, W. C.; STEIN, R. J. The viability of the cast-off menstrual endometrium.

**Am J Obstet Gynecol**, v.61, n.2, p.440-2, 1951.

KNAPP, V.J. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. **Fertility and Sterility**, v. 72, n. 1, p. 10-4, 1999.

KRUITWAGEN, R.F.P.M. *et al.* Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during early follicular phase. **Fétil Steril**, v. 55, p. 297-303, 1991.

LEBOVIC, D.I. *et al.* Immunobiology of endometriosis. **Fétil Steril**, v. 75, p. 1-10, 2001.

LEVANDER, G.; NORMANN, P. The pathogenesis of endometriosis. An experimental study. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 34, p. 366-98, 1955.

LIU, D.T.Y.; HITCHCOCK A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. **Br J Obstet Gynaecol**, v. 93, p. 859-62, 1986.

MATALLIOTAKIS, I.M. *et al.* Soluble ICAM-1 levels in the serum of endometriotic patients appear to be independent of medical treatment. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 51, n. 1, p. 9-19, 2001.

MERRIL, J.A. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. **Am J Obstet Gynecol**; 94:780-90, 1966.

MUNGYER, G. *et al.* Cell of the mucous membrane of the female genital tract in culture: a comparative study with regard to the histogenesis of endometriosis. **Vitro Cell Dev Biol**, v. 23, p. 111-7, 1987.

NAGEL, T.C. *et al.* **Tubal reflux of endometrial tissue during hysteroscopy.** In: Siegler A.M.; Lindemann, H.J. editors. *Hysteroscopy: principles and practice.* Philadelphia: JB Lippincott, 1984.

NAP, A.W. *et al.* Pathogenesis of endometriosis. **Best practice & research.** V. 18, n. 2, p. 233-44, Apr. 2004.

OLIKER, A.J.; HARRIS, A.E. Endometriosis of the bladder in a male patient. **J Urol**, v. 106, p. 858-9, 1971.

OLIVE, D. HANDERSON, D.Y. Endometriosis and mullerian anomalies. **Obstet. Gynecol**, v.69, p. 783-790, 1987.

OOSTERLYNCK, D.J. *et al.* Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. **Fertility and Sterility**, v. 56, n. 1, p. 45-51, 1991.

PINKERT, T.C. *et al.* Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. **Cancer**, v. 43, p. 1562-7, 1979.

REGIDOR, P. A. *et al.* Expression pattern of integrin adhesion molecules in endometriosis and human endometrium. **Human Reproduction Update**, v. 4(5), p.710-8, 1998.

RIDLEY, J.H. The histogenesis of endometriosis: A review of facts and fancies. **Obstet Gynecol Surv**, v. 23, p. 1-35, 1968.

RODGERS, W.H. *et al.* Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid. **J. Clin Invest**, v. 94, p. 946-953, 1994.

SCHRODT, G.R. *et al.* Endometriosis of the male urinary system: A case report. **J Urol**, v. 124, p. 722-3, 1980.

SELI, E. *et al.* Pathogenesis of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin N Am**, v. 30, p. 41-61, 2003.

SEMINO, C. *et al.* Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 64, n. 5, p. 909-16, 1995.

SIRISTATIDIS, C. *et al.* Immunological factors and their role in the Genesis and development of endometriosis. **J. Obstet Gynaecol**, v. 32, p. 162-170, 2006.

VAN SCHIL, P.E. *et al.* Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. **Ann Thorac Surg**, v. 62, p. 585-6, 1996.

VIGANO, P. *et al.* Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best practice & research**, v. 18, n. 2, p. 177-200, Apr. 2004.

VINATIER, D. *et al.* Theories of endometriosis. **Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 96, p. 21-34, 2001.

WITZ, C.A. Current concepts in the pathogenesis of endometriosis. **Clin Obstet Gynecol**, v. 42, p. 566-85, 1999.

WITZ, C.A. Cell adhesion molecules and endometriosis. **Semin Reprod Med**, v. 21, p. 173-182, 2003.

ZEITOUN, K.M.; BULUN, S.E. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 72, p. 961-9, 1999.



## 3. Epidemiologia da Endometriose

*Djanilson Barbosa dos Santos*

A endometriose representa uma doença ginecológica mais prevalente e mais pesquisada nos dias atuais? Esta é uma questão comum que atualmente tem sido formulada, tendo em vista a quantidade de situações clínicas em que há suspeita da doença, de confirmações obtidas durante procedimentos cirúrgicos ou mesmo achados casuais durante cirurgias por outras indicações. É certo que tal assertiva tem justificativa no fato de o diagnóstico da endometriose ser mais preciso e acessível aos pacientes, graças ao desenvolvimento tecnológico do equipamento laparoscópico, para a realização da laparoscopia, que se tornou procedimento de indicação amplo e seguro. No entanto, diversas questões ainda permanecem sem resposta definitiva, principalmente na identificação de fatores de risco e fatores de proteção para o desenvolvimento da endometriose, além de uma melhor caracterização da população acometida, conforme será discutido no próximo capítulo.

### 3.1 Prevalência e incidência

Endometriose representa uma afecção ginecológica comum, atingindo de 5% a 15% das mulheres no período reprodutivo, e 3%

a 5% na fase pós-menopausa (VIGANO *et al.*, 2004). Estima-se que o número de mulheres com endometriose seja de sete milhões nos Estados Unidos da América e de mais de 70 milhões no mundo (VINATIER *et al.*, 2001). Em países industrializados, é uma das principais causas de hospitalização ginecológica (VERCELLINI *et al.*, 2007).

Duas situações demonstram a relevância da endometriose, envolvendo número de casos diagnosticados: esta afecção representa a terceira principal causa de internação ginecológica nos Estados Unidos entre mulheres de 15 a 44 anos (atrás apenas de moléstia inflamatória pélvica e de cistos de ovário benignos) e foi listada como diagnóstico em 0,6% de todas as mulheres atendidas em serviços americanos de urgência, e 7,9% das internações ginecológicas (exceto relacionadas à gestação) (VELEBIL *et al.*, 1995; ESKENAZI e WARNER, 1997).

A endometriose atinge em torno de seis milhões de brasileiras, 15% das mulheres entre 15 e 45 anos de idade possuem essa doença. Esse percentual sobe para até 70% quando a mulher apresenta histórico de infertilidade. Mulheres com endometriose têm 20 vezes mais chances de serem inférteis. Sua associação com dor pélvica crônica (DPC) pode ocorrer em 70 a 90% dos casos. Pode também ser encontrada em 2 a 43% dos pacientes assintomáticos, submetidos à videolaparoscopia por outras razões (PASSOS *et al.*, 2006).

Pode-se lembrar que a incidência de uma doença é o percentual de novos casos que são detectados numa população hígida, em determinada unidade de tempo (por exemplo, um ano), e a prevalência é o percentual de pessoas numa população em determinado

tempo, acometida pela doença (abrangendo, portanto, casos novos e já detectados previamente). Desta forma, percebe-se que o cálculo da incidência e da prevalência depende de dados populacionais consistentes sobre o diagnóstico das diversas doenças.

No caso específico da endometriose, estes dados são especialmente difíceis de serem obtidos, tendo em vista que seu diagnóstico definitivo depende de um exame histológico e, nesta situação, de procedimento invasivo, fato que somente está disponível e indicado pontualmente. Além disso, não existe relação direta entre a presença da doença e a sintomatologia apresentada pela paciente, o que certamente impede o diagnóstico em portadoras assintomáticas (VERCELLINI *et al.*, 2007).

A ausência de método diagnóstico não cirúrgico que confirme a presença da doença, e a dificuldade na obtenção de conhecimentos sobre a epidemiologia da endometriose repercute consideravelmente sobre a opção quanto à melhor forma de tratamento, se apenas clínico ou cirúrgico (JACOBSON *et al.*, 2009). Já que é inviável o rastreamento de uma população através da realização indiscriminada de procedimentos cirúrgicos, estudos que relacionam a prevalência da endometriose e seus fatores de risco têm sido baseados apenas em casos diagnosticados cirurgicamente, porém, tais estudos apresentam alta taxa de vieses, já que um grande número de casos é perdido (ESKENAZI e WARNER, 1997; ESKENAZI *et al.*, 2001).

Os primeiros estudos epidemiológicos sobre a prevalência da endometriose na população geral e em idade reprodutiva, datam dos anos

40 e 50 e mostram, até hoje, variabilidade de 1 a 50% dos casos (CANDIANI *et al.*, 1991). Nos anos 70, antes da utilização da cirurgia vídeolaparoscópica, encontravam-se apenas pacientes diagnosticadas com a doença em estágios mais graves, e os estudos epidemiológicos eram restritos a pacientes submetidas à laparotomia (WYKES *et al.*, 2004).

Assim, com outros tópicos relativos à endometriose, como etiopatogenia e tratamento, a epidemiologia desta doença apresenta dados conflitantes e inconclusivos. A tentativa de identificação de fatores de risco, a relação com informações sobre a vida reprodutiva feminina, fatores genéticos e ambientais, em nenhum estudo mostraram-se definitivos (ABRÃO *et al.*, 1995).

Sendo assim, os dados existentes são imprecisos e variam de acordo com o modo em que foi realizado o diagnóstico da doença, conforme pode ser observado na Tabela 1. Vale ressaltar que mesmo estudos com metodologias semelhantes apresentam resultados com variação ampla, embora exista consenso que a endometriose encontra-se presente em pelo menos 10% da população feminina em idade reprodutiva (ESKENAZI e WARNER, 1997).

**Tabela 1. Prevalência de endometriose conforme a indicação cirúrgica em diversos estudos clínicos**

Indicação Cirúrgica	Pacientes	Pacientes com Endometriose	
	N	N	%
Anastomose tubária	1860	19	1
Laqueadura tubária	3060	61	2
Histerectomia vaginal	858	69	8
Histerectomia abdominal	5511	606	11
Laparoscopia diagnóstica por esterilidade	724	116	16
Laparoscopia terapêutica	2065	619	30
Laparoscopia diagnóstica (algia pélvica)	140	74	53

Fontes: Balasch *et al.* (1996); Damario e Rock (1995); West (1990).

Para analisar a população específica com suspeita clínica de endometriose, Mathias *et al.* (1996) enviaram questionários validados para 5.263 mulheres entre 18 e 50 anos, o resultado foi de 14,7% de portadoras de dor pélvica crônica, sendo 61% sem causa definida e, 45% de diminuição da capacidade de trabalho devido à dor.

Houston *et al.* (1987) analisaram a população de mulheres brancas de 15 a 49 anos, moradoras de Rochester, Minnesota, no período de 1970 a 1979, encontrando incidência de endometriose confirmada histologicamente em 160 novos casos diagnosticados em 100.000 mulheres/ano. Em perspectiva atual, é certo que todos os estudos realizados antes de 1986 apresentariam resultados diferentes se realizados após esta data, tendo em vista a mudança do diagnóstico da endometriose, graças ao trabalho publicado por Jansen e Russell

(1986), em que foram identificadas as lesões atípicas peritoneais da doença não consideradas anteriormente.

O real perfil da paciente portadora de endometriose é impreciso, embora exista consenso que a doença está presente em pelo menos 10% da população geral (BARBIERI, 1990; WEST, 1990; ESKENAZI e WARNER, 1997), podendo alcançar 50% dos casos em pacientes inférteis ou com dor pélvica crônica (HOUSTON *et al.*, 1987; DAMARIO e ROCK, 1995; MATORRAS *et al.*, 1996; BALASCH *et al.*, 1996). Koninckx *et al.*, (1991) demonstraram prevalência da doença de 68% das mulheres com queixa de infertilidade, em 71% com algia pélvica crônica e 84% em mulheres com ambas as queixas.

Esses números são difíceis de ser definidos por dois motivos principais:

- » Não existe relação direta entre a presença da doença e o sintoma descrito pela paciente. Assim, há mulheres com muitos sintomas e que apresentam o diagnóstico da doença em sua forma mais simples e há mulheres sem sintomas, mas com a doença em seu grau mais avançado (VERCELLINI *et al.*, 2007);
- » O diagnóstico definitivo ainda é obtido pela realização de uma biópsia e, portanto, depende de um procedimento cirúrgico invasivo para obtenção deste material. No entanto, a cirurgia somente é realizada em casos onde há forte suspeita clínica de endometriose (ABRÃO *et al.*, 2003).

A correta avaliação da incidência e da prevalência de endometriose ainda não é possível, mas a impressão obtida através dos diversos

estudos – assim como da vivência clínica –, mostra que a prevalência da patologia na população geral não é negligenciável, e provavelmente é maior do que a descrita. É importante que se suspeite da presença da endometriose em mulheres com quadro clínico de dismenorréia (dores em cólicas de forte intensidade no período menstrual), dispareunia (dor à relação sexual), irregularidade menstrual, disúria perimenstrual (dor durante a micção no período menstrual), poliúria (aumento da frequência miccional), urgência miccional e hematúria (emissão de sangue através de uretra, acompanhado ou não pela urina), alterações intestinais ou urinárias cíclicas e infertilidade, embora muitas destas pacientes sejam assintomáticas (MATORRAS *et al.*, 1996).

Historicamente, a frequência da endometriose tem sido descrita somente em relação à prevalência em mulheres submetidas à hospitalização e outras pertencentes a grupos específicos. Na compilação de dados, Houston (1984) demonstrou que a prevalência da endometriose, avaliando-se casos submetidos a procedimentos cirúrgicos, tende a variar amplamente de 0 a mais de 50% dos casos. Como esperado, esta tende a ser maior em mulheres com antecedentes ginecológicos compatíveis com manifestações clínicas da doença. Outros fatores que tendem a influenciar as estimativas incluem o interesse do cirurgião perante a doença, o tipo de cirurgia realizada (laparotomias e laparoscopias versus procedimentos por via vaginal), critérios estritos de definição dos casos a serem selecionados, e encaminhamento das pacientes para centros médicos de referência (HOLT e WEISS, 2000; ZONDERVAN *et al.*, 2002).

O padrão da variação de incidência da endometriose ao longo do tempo, é desconhecido, já que os casos populacionais, a longo prazo, não são disponíveis. Estatísticas de mortalidade não são úteis, neste caso, para estimar as tendências a longo prazo, já que a endometriose raramente é fatal (ZONDERVAN *et al.*, 2002).

### 3.2 Fatores de Risco

Qual grupo de pacientes deve ser considerado de risco para endometriose? Diversas teorias foram propostas no sentido de esclarecer a patogênese da doença, convergindo-se para duas correntes principais de hipóteses: a da metaplasia celônica (MEYER, 1919), onde ocorreria transformação do epitélio ovariano ou do mesotélio peritoneal em endométrio, e a do implante de células endometriais provenientes do refluxo do sangue menstrual pelas trompas para a cavidade abdominal (SAMPSON, 1921), que ocorreria pela influência de um ambiente hormonal favorável e de fatores imunológicos que não “varreriam” tais células deste local impróprio (WEED e ARGUEMBOURG, 1980). A importância destas considerações reside no sentido de se verificar em quais grupos e situações poderiam ser identificados fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da endometriose, principalmente quanto a níveis estrogênicos elevados e distúrbios da imunidade.

No entanto, o principal problema desta identificação se concentra na seleção dos grupos a serem comparados. A identificação de cirurgia e a confirmação laparoscópica da doença se concentram em dois grupos principais: pacientes com dor pélvica e pacientes que



procuram tratamentos para infertilidade. No primeiro grupo, este diagnóstico é realizado nas mulheres que têm acesso a sistema de saúde que permite o procedimento, fato que nem sempre é factível, principalmente ao se considerar o atendimento médico terciário disponível em nosso meio. Neste tipo de avaliação, há interferência (viés) do nível socioeconômico e da escolaridade da paciente e, em última análise, da severidade dos sintomas, que impulsiona a paciente a procurar o tratamento. Este aspecto pode ser observado pela distribuição de pacientes atendidas no Setor de Endometriose do Departamento de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), segundo seu grau de instrução, onde se destaca grande porcentagem (53%) de mulheres com segundo grau e nível universitário, se comparado ao universo de pacientes carentes e de baixa escolaridade (ABRÃO *et al.*, 1995), apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2 - Distribuição das pacientes do setor de endometriose do HC-FMUSP segundo o grau de instrução**

<b>Grau de Instrução</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nenhum	4	1,91
Primeiro grau (completo ou em curso)	94	44,98
Segundo Grau (completo ou em curso)	59	28,23
Universitário (completo ou em curso)	52	24,88
Total	209	100,00

Fonte: Abrão *et al.*, (1995).

A endometriose não era reconhecida como entidade patológica até o século XVIII. Porém, desde sua descrição por Sampson, em 1921, o número de casos apresentados sobre a doença vem aumentando significativamente, além dos estudos, ao longo dos anos, sobre seu comportamento, etiopatogenia e técnicas diagnósticas e terapêuticas (SAMPSON, 1921). No entanto, pouco ainda se sabe sobre esta doença enigmática. Várias características pessoais foram sugeridas na literatura como fatores de risco para endometriose, sendo alguns deles descritos tanto como causas, quanto consequências da doença. Serão descritos, a seguir, alguns destes fatores estudados:

» Idade

A endometriose é uma doença rara antes da menarca, e tende a diminuir após a menopausa (HEILIER *et al.*, 2007; PARAZZINI *et al.*, 2004). A maioria dos estudos demonstra forte associação entre endometriose e idade reprodutiva (MELIS *et al.*, 1994), apesar de existirem relatos de casos de endometriose em mulheres que nunca menstruaram e, ou ainda de mulheres na menopausa. Observa-se um declínio em sua incidência a partir dos 44 anos de idade. O risco de doença em mulheres entre 45 e 49 anos é cerca de três vezes maior quando comparado a mulheres entre 15 e 19 anos, provavelmente pela ação hormonal estrogênica persistente por longo tempo (SIGNORELLO *et al.*, 1997).

Bellelis *et al.* (2010) encontraram a média de idade de 33,2 anos, das 892 pacientes com endometriose, indo ao encontro do

publicado na literatura (ARRUDA *et al.*, 2003), tanto com relação à mulheres inférteis quanto àquelas com queixas algicas. Arruda *et al.* (2003) demonstraram idade média de diagnóstico de endometriose de 30 anos para mulheres inférteis, e de 33 anos para pacientes com queixas algicas.

Sangi-Haghpeykar e Poindexter (1995) evidenciaram razão de chances (OR) de 2,0 em mulheres com mais de 36 anos para a ocorrência de endometriose, quando comparadas a um grupo de mulheres mais jovens.

No passado, vários autores inferiram, de maneira incorreta, a idade de maior risco da endometriose como sendo relacionada ao momento do diagnóstico. No estudo realizado no Brasil, Arruda *et al.* (2003) observaram atraso de 7 anos entre o início dos sintomas e a realização de diagnóstico definitivo para a doença, intervalo variando de 3,5 e 12,1 anos, dependendo da idade da paciente e da queixa clínica específica, se infertilidade ou dor. Sendo assim, o diagnóstico definitivo pode ser protelado por vários anos, devido ao grande arsenal terapêutico que temos a disposição e, que de forma indireta acaba por retardar a obtenção do diagnóstico definitivo da doença (KENNEDY *et al.*, 1996).

#### » Raça

O uso de variáveis como: raça e etnicidade nos estudos epidemiológicos, tem tido um papel instrumental na identificação e documentação dos padrões de saúde entre determinados grupos populacionais, no controle de presumíveis fatores de risco potencialmente confundidores e na revelação de iniquidades em saúde.

Alguns estudos demonstram que a grande maioria das pacientes com endometriose são da raça branca (HEMMINGS *et al.*, 2004). No entanto, ainda não foi bem estabelecido se tal fato indica suscetibilidade racial ou apenas um viés. As associações encontradas nos estudos são, em geral, realizadas de acordo com a idade de acometimento e prevalência estimada da doença. Além disso, tais comparações não são ajustadas em relação ao estado sócioeconômico destas mulheres, contribuindo ainda mais para estas diferenças. Normalmente, esta associação é realizada somente em relação à admissão destas mulheres em serviços públicos ou privados, o que no caso da endometriose não representa padrão fidedigno para estratificar tais mulheres (HOUSTON, 1984).

Outros estudos ainda demonstram ocorrência comum da endometriose em mulheres orientais, porém todos eles apresentam falhas em sua metodologia (MIYAZAWA, 1976). Sangi-Haghpeykar e Poindexter (1995) demonstraram OR de 8,6 entre mulheres asiáticas comparadas a mulheres brancas, em estudo controlado.

Bellelis *et al.* (2010) observaram uma predominância de mulheres brancas acometidas pela endometriose e uma diferença importante entre as raças negra e amarela, em que a segunda representou somente 4,6% do total de pacientes. A literatura demonstra taxas que podem chegar até 97% de mulheres caucasianas acometidas pela doença, e outras que demonstram uma predominância de mulheres japonesas (KASHIMA *et al.*, 2004; HEMMINGGS *et al.*, 2004).

Deve ser lembrado que a maioria dos estudos encontra diferenças na prevalência entre as diversas raças, porém, estas não são estatís-

ticamente significantes (STEFANSSON *et al.*, 2002), o que leva a não creditar diferenças raciais entre fatores de risco para a doença. Desta forma, estudos populacionais comparativos ainda são necessários para se confirmar o risco da doença embasado na raça da paciente.

» Escolaridade

O nível educacional entre mulheres com endometriose tende a ser mais elevado, assim como o nível socioeconômico (STEFANSSON *et al.*, 2002; HEMMINGS *et al.*, 2004). Concordante com a primeira informação, tem-se no grupo de interesse 51,9% de mulheres com nível universitário (BELLELIS *et al.*, 2010). Talvez isto ocorra devido ao viés de maior acesso a cuidados médicos e por maior preocupação com a saúde individual, em se tratando de dor pélvica ou infertilidade (STEFANSSON *et al.*, 2002; PARAZZINI *et al.*, 2004). Matorras *et al.* (1996) não relataram diferenças quanto ao nível socioeconômico, comparando mulheres férteis com ou sem endometriose.

» Estado civil

O estado civil vem recebendo pouca atenção quando comparado aos demais fatores de risco para a ocorrência da endometriose. Houston *et al.* (1987) relataram prevalência de 12% entre mulheres solteiras. Sangi-Haghpeykar e Poindexter (1995) observaram 73% em pacientes casadas em estudo comparativo de mulheres com endometriose e controles. Tal associação apresenta relevância quando se considera a ocorrência de gestações (mais frequentes em mulheres com uniões estáveis) ou em relação ao papel do número de parceiros sexuais (CALHAZ-JORGE *et al.*, 2004).

» Características do ciclo menstrual

A maioria dos estudos epidemiológicos demonstra que idade precoce da menarca, geralmente definida como inferior a 11 anos, aumenta o risco para a doença (PARAZZINI *et al.*, 2004; MOEN, 1993). Vários estudos também associam o aumento do risco à presença de ciclos menstruais mais curtos, definidos com duração menor que 27 dias (CANDIANI *et al.*, 1991). Sangi-Haghpeykar e Poindexter (1995) demonstraram maior risco para endometriose em mulheres com ciclos mais longos (30 dias ou mais), quando comparadas a mulheres com ciclos mais curtos (10 a 14 dias) (OR=1,7). Matorras *et al.* (1996) observaram maior proporção de mulheres com endometriose com duração do ciclo igual ou inferior a 27 dias (OR=1,8).

» Gestação

Em relação aos antecedentes obstétricos, a nuliparidade vem sendo constantemente retratada como tendo forte associação com a endometriose (KUOHUNG *et al.*, 2002). Na realidade, não é possível a determinação da nuliparidade como fator de risco para a doença, ou se pacientes portadoras de endometriose têm uma maior dificuldade em engravidar (VIGANÒ *et al.*, 2004). Abortamentos parecem não estar relacionados à endometriose ou ao seu risco (STEFANSSON *et al.*, 2002; PARAZZINI *et al.*, 2004), sendo que no estudo de Bellelis *et al.* (2010), há prevalência maior de nuligestas, nulíparas e pacientes que nunca tiveram abortamentos.

Do mesmo modo, a endometriose confere até 20 vezes mais chances de infertilidade (VINATIER *et al.*, 2001) e é interessante observar nos dados extraídos que cerca de 40% das pacientes são inférteis, primária ou secundariamente. Sabe-se, no entanto, que tais situações podem levar a uma maior exposição ao estrogênio, propiciando condições mais favoráveis ao aparecimento desta enfermidade. Além disso, pode-se observar associação com outras doenças estrogênio-dependentes, como o leiomioma uterino ou o câncer de endométrio (HEMMINGS *et al.*, 2004).

» Tendência Familiar

A base genética e hereditária da endometriose é a cada dia mais evidenciada. A identificação do fator familiar e genético revela-se, do mesmo modo, difícil devido ao problema do diagnóstico invasivo da endometriose. Até a década de 1960, a ideia da tendência familiar para o desenvolvimento de endometriose era baseada apenas em relatos de caso. Moen e Magnus (1993) entrevistaram 533 pacientes norueguesas com endometriose confirmada cirurgicamente, e 149 pacientes com pelve normal documentada através de esterilização tubária laparoscópica. Encontraram tendência estatisticamente significativa de manifestações sugestivas de endometriose em pacientes com histórico familiar: 3,9% de mães e 4,8% irmãs afetadas pela doença no grupo de pacientes com endometriose e somente 0,6% de irmãs de mulheres do grupo de controle eram portadoras de endometriose. Este estudo também relatou a existência de seis dentre oito gêmeas monozigóticas (75%) que apresentaram endometriose documentada cirurgicamente.

Kennedy *et al.* (1996) analisaram 230 pacientes portadoras de endometriose e observaram 19 casos de mãe e filha portadoras, 16 pares de irmãs e um caso de irmãs gêmeas. Bellelis *et al.* (2010) analisaram 892 pacientes com endometriose e encontraram aproximadamente 5,3% das pacientes que relatavam antecedentes familiares de primeiro grau, com história de endometriose. Ainda sem evidência do modo exato de transmissão, foi observado que o risco genético deve ser mais provavelmente devido a diversos genes (e não apenas a um gene altamente penetrante), cada um responsável por um pequeno incremento de risco.

Estudos encontraram riscos maiores de três a nove vezes para irmãs e mães de mulheres com endometriose (KASHIMA *et al.*, 2004; TRELOAR *et al.*, 1999), além de estudos com gêmeos mostrarem que a concordância entre gêmeas monozigóticas é duas vezes maior que a concordância entre dizigóticas (SANGI-HAGHPEYKAR e POIN-DEXTER, 1995). Outros estudos foram publicados com resultados semelhantes, concluindo-se que a história familiar da endometriose, talvez possa ser explicada pela mesma herança genética, mas também podem ocorrer similaridades no estilo de vida das pacientes que viabilizem tal fato.

### 3.3 Considerações

Os estudos epidemiológicos podem contribuir de maneira significativa para a investigação de uma doença. Quando se estuda a endometriose, o interesse foca-se em pacientes sintomáticas. Desta



forma, sugere-se que a endometriose deva ser definida não somente pela presença de endométrio ectópico, mas também pela evidência de atividades das lesões ou alterações da fisiologia normal das mesmas. Independente de qual definição usar, há a necessidade de se estabelecer quais fatores de risco poderiam ser importante, a fim de se diagnosticar uma paciente com endometriose e avaliar se estes fatores seriam suficientes para a seleção de um grupo controle adequado.

Apesar dos vários estudos existentes sobre a epidemiologia, e o quadro clínico da doença, nenhum trouxe clareza no direcionamento propedêutico e nem esclareceu as chances da paciente ser portadora da doença. Assim, o conhecimento adequado das variações no comportamento da doença, aliados a uma adequada abordagem clínica e uma correta utilização dos métodos diagnósticos são fundamentais para se alcançar adequada resposta terapêutica. Esta resposta pode fazer com que, apesar da complexidade citada, a endometriose possa ser bem controlada, permitindo à paciente uma boa qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ABRAO, M.S. *et al.* Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int. J. Gynaecol. Obstet*, v. 82, n. 1, p. 31-40, 2003.

ABRÃO, M.S. *et al.* Perfil epidemiológico e clínico da endometriose: estudo de 180 casos. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, v. 17, n. 8, p. 779-784, 1995.

ARRUDA, M.S. *et al.* Time elapsed from the onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. **Hum Reprod**, v. 18, n. 4, p. 756-759, 2003.

BALASCH, J. *et al.* Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. **Hum Reprod**, v. 11, p. 387-391, 1996.

BARBIERI, R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 162, p. 565-567, 1990.

BELLELIS, P. *et al.* Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica – uma série de casos. **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 56, n. 4, p. 467-471, 2010.

CALHAZ-JORGE, C. *et al.* Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. **Hum Reprod**, v. 19, p. 2126-2131, 2004.

CANDIANI, G.B. *et al.* Mild endometriosis and infertility: a critical review of epidemiologic data, diagnostic pitfalls, and classification limits. **Obstet Gynecol Surv**, v. 46, n. 6, p. 374-382, 1991.

DAMARIO, M.A.; ROCK, J.A. Pain recurrence: a quality of life issue in endometriosis. **Int. J. Gynecol. Obstet**, v. 50, p. 27-42, 1995.

ESKENAZI, B.; WARNER, M.L. Epidemiology of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 24, p. 235-258, 1997.

ESKENAZI, B. *et al.* Validation study of non surgical diagnosis of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 76, n. 5, p. 929-935, 2001.

HEILIER, J.F. *et al.* Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. **Environ Res**, v. 103, n. 1, p. 121-129, 2007.

HEMMINGS, R. *et al.* Evaluation of risk factors associated with endometriosis. **Fertil Steril**, v. 81, n. 6, p. 1513-1521, 2004.

HOLT, V.L.; WEISS, N.S. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. **Epidemiology**, v. 11, p. 654-659, 2000.

HOUSTON, D.E. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. **Epidemiol. Rev.**, v. 6, p. 167-191, 1984.

HOUSTON, D.W. *et al.* Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. **Am J Epidemiol.**, v. 125, p. 959-965, 1987.

JANSEN, R.P.S.; RUSSEL, P. Non-pigmented endometriosis: clinical laparoscopic and pathologic definition. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 155, p. 1154-1159, 1986.

JACOBSON, T.Z. *et al.* Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 4, n. 4, 2009. CD001300.

KASHIMA, K. *et al.* Familial risk among Japanese patients with endometriosis. **Int J Gynecol Obstet**, v. 84, n. 1, p. 61-64, 2004.

KENNEDY, S. *et al.* Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. **Hum Reprod**, v. 11, p. 403-405, 1996.

KONINCKX, P.R. *et al.* Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. **Fertil Steril**, v. 55, p. 759-765, 1991.

KUOHUNG, W. *et al.* Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. **Fertil Steril.**, v. 78, p. 767-772, 2002.

MATHIAS, S.D. *et al.* Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. **Obstet Gynecol.**, v. 87, p. 321-327, 1996.

MATORRAS, R. *et al.* Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? **Am J Obstet Gynecol.**, v. 174, n. 2, p. 620-623, 1996.

MELIS, G.B. *et al.* Epidemiology and diagnosis of endometriosis. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 734, p. 352-357, 1994.

MEYER, R. The current question of adenomyositis and adenomyomas in general and particulary seroepithelial adenomyositis and sarcomatoid adenomyometritis. **Zentralbl Gynakol.**, v. 43, p. 745-750, 1919.

MIYAZAWA, K. Incidence of endometriosis among Japanese women. **Obstet Gynecol.**, v. 48, p. 407-409, 1976.

MOEN, M.H.; MAGNUS, P. The familial risk of endometriosis. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, v. 72, p. 560-564, 1993.

PARAZZINI, F. *et al.* Selected food intake and risk of endometriosis. **Hum Reprod.**, v. 19, n. 8, p. 1755-1759, 2004.

PASSOS, E.P. *et al.* **Endometriose.** In: FREITAS, F. Rotinas em ginecologia. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. 584p.

SAMPSON, J.A. Perforating hemorrhagic cysts of the ovary, their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. **Arch Surg.**, v. 3, p. 245-247, 1921.

SANGI-HAGHPEYKAR, H.; POINDEXTER, A.N. Epidemiology of endometriosis among parous women. **Obstet Gynecol**, v. 85, p. 983-992, 1995.

SIGNORELLI, L.B. *et al.* Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. **Ann Epidemiol**, v. 7, p. 741-767, 1997.

STEFANSSON, H. *et al.* Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. **Hum Reprod**, v. 17, p. 555-559, 2002.

TRELOAR, S.A. *et al.* Genetic influences on endometriosis in a Australian twin sample. **Fertil Steril**, v. 71, n. 4, p. 701-710, 1999.

VELEBIL, P. *et al.* Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. **Obstet Gynecol**, v. 86, n. 5, p. 764-769, 1995.

VERCELLINI, P. *et al.* Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. **Hum Reprod**, v. 22, n. 1, p. 266-271, 2007.

VIGANÒ, P. *et al.* Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. **Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol**, v. 18, n. 2, p. 177-200, Apr. 2004.

VINATIER, D. *et al.* Theories of endometriosis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 96, n. 1, p. 21-34, 2001.

WEED, J.C.; ARGUEMBOURG, P.C. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? **Clin Obstet Gynecol.**, v. 23, p. 885-889, 1980.

WEST, C.P. Endometriosis. **Br. Med. J**, v. 301, p. 189-90, 1990.

WYKES, C.B. *et al.* Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. **Bjog.**, v. 111, p. 1204-1212, 2004.

ZONDERVAN, K.T. *et al.* What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. **Hum Reprod.**, v. 17, p. 1415-1423, 2002.

## 4. Fisiopatologia da Endometriose

*Suzymeire Baroni  
Rodrigo Patera Barcelos*

A mulher apresenta uma característica peculiar dentro da raça humana: a natureza a programou para gerar seus descendentes. Para isso, sua anatomia e fisiologia foram desenhadas e geneticamente programadas para essa função. Embora as fêmeas da raça humana se sintam privilegiadas por acolherem o processo de formação de sua prole, elas pagam um alto preço, fisiologicamente falando.

Desde a fase embrionária, a mulher já apresenta diferenciações nas suas programações tanto genéticas como fisiológicas, que a preparam para seu futuro desempenho. A sequência de eventos genéticos na formação dos gametas obedece um delicado e sutil mecanismo de ligar e desligar genes. O perfeito caminho da síntese de proteínas, que determinam as inúmeras fases, prepara o organismo da fêmea para liberar seus gametas, que se fecundados formam o embrião o qual deverá ser mantido íntegro até o nascimento.

Em seu celebre livro *Menstruação: a sangria inútil* (1996), o professor Dr. Elsimar Coutinho, aborda com muita propriedade a evolução da fisiologia dos processos formadores e mantenedores da fer-

tilidade da fêmea humana. Essa abordagem enfatiza a menstruação como um fenômeno ligado implicitamente ao endométrio e mostra como, no decorrer dos séculos, a mulher sofreu alterações profundas nesse processo fisiológico.

Na pré-história, tempos que a espécie humana era puramente uma raça coletora e nômade, a mulher raramente menstruava. Após a menarca, que ocorria por volta dos 18 anos, a mulher era copulada pelo homem e logo engravidava. Assim, as mulheres primitivas alternavam períodos de gestação e lactação sem menstruar (amenorréia) e morriam por volta do 28 anos.

Com a evolução da organização social do *Homo sapiens* a situação da mulher mudou. O acasalamento obedecia regras, mas ainda assim elas passavam grande parte de sua vida em gestação e amamentação. A menstruação regular era reservada para as mulheres estéreis, que por consequência eram repudiadas por seus maridos e se tornavam prostitutas.

Nos primeiros séculos, a medicina ainda engatinhava quando Andrea Vesalius (1514-1564) detalhou o corpo humano (como nunca havia sido anteriormente) em sua obra *De Humanis Corporis Fabrica*. Vesalius descreveu corretamente o útero, e seus discípulos deram continuidade ao seu trabalho descrevendo os grandes lábios e a vagina. Com o aperfeiçoamento do microscópio no século XVIII, as pesquisas permitiram um conhecimento mais detalhado das alterações do endométrio durante o ciclo menstrual. Mas, ainda assim, foi somente



no século XX que a atividade cíclica do útero foi estudada por pesquisadores alemães (HITSCHMANN e MONATSSCHR, 1908).

Em 1909, os termos proliferativo e secretório foram usados pela primeira vez (ALLEN, 1927) para explicar as fases pré e pós-ovulatórias do endométrio. O conhecimento dos hormônios trouxe uma perspectiva relevante do ciclo do endométrio e suas patologias. O entendimento sobre a fisiologia reprodutiva da mulher deve-se basicamente a esse ciclo e sua dinâmica frente à ação hormonal.

No século XX, a mulher conquistou um lugar de valor na sociedade humana e, com isso, pode decidir sobre seu corpo, no que diz respeito a engravidar ou não. Métodos anticoncepcionais trouxeram uma nova perspectiva para o crescimento populacional, além de proporcionar à mulher um melhor desempenho na vida sexual, visto que o temor de uma gravidez indesejada estava afastado. Com isso, a menstruação passou a ser um evento bem comum na vida da mulher moderna.

A menstruação é uma hemorragia uterina provocada pela descamação da camada funcional do endométrio advinda da queda dos níveis dos hormônios ovarianos. O processo contrátil que expulsa a camada funcional do endométrio ocorre pela ação do miométrio. O evento menstrual é reconhecido pelo seu caráter hemorrágico de duração auto-limitada (cerca de 5 a 7 dias) e que se repete periodicamente em intervalos de 28 dias em caso de não concepção (AGAJANOVA *et al.*, 2011; BIANCO *et al.*, 2010; BUMS e SCHENKEN, 1999; CHEESMAN *et al.*, 1982; VALLE, 2002).

O insucesso reprodutivo se repetirá quando a mulher for infértil, ou se abster voluntária ou involuntariamente de manter contato sexual, ou tiver relações com homens inférteis ou, sendo fértil, recorra a métodos artificiais contraceptivos. Esse insucesso resultará na menstruação.

O útero, neste aspecto, torna-se um órgão cíclico que varia conforme as informações hormonais. Esse tecido, nas mulheres do século XXI, possui uma dinâmica diferente das mulheres ancestrais e com essa nova dinâmica, muitas patologias catameniais surgiram e trouxeram outras limitações para as mulheres.

O endométrio, na sua fase proliferativa, se caracteriza pela sua reepitelização e pela renovação da camada funcional, reconstrução do tecido conjuntivo das artérias espiraladas e das glândulas. Essa fase é concomitante ao desenvolvimento dos folículos ovarianos, e por isso também chamada de fase estrogênica (CHEESMAN *et al.*, 1982).

Nesta fase, o mecanismo de sinalização celular é fundamental, já que células da base das glândulas se proliferam, revitalizam o epitélio do útero e potencializam as novas glândulas que vão acumular glicogênio semelhante às células do estroma endometrial. Por volta da época da ovulação, o endométrio está totalmente restaurado à espera da ovulação. Mas, qual mulher do século XXI está disposta a manter seu endométrio hora proliferando para ser nidado e hora mantido pela gestação?

Vivencia-se uma nova era da resposta celular do endométrio frente à mulher que pode dominar seu ciclo ovulatório. Desta forma, o endométrio estimulado pela progesterona entra na fase secretória, onde há um aumento em seu espessamento, fruto das secreções ricas

em glicogênio e como não ocorreu a nidadação essa fase é seguida pela fase menstrual. Pode-se, assim, concluir que a mulher do século XX e XXI passa a maior parte de sua vida menstruando, desde sua menarca, que ocorre mais cedo, até sua menopausa. A interrupção da menstruação, em mulheres normais, só ocorre pela gestação seguida de amamentação ou se houver interferência via terapia hormonal que estimule períodos de amenorréia

Historicamente a mulher trocou a gestação pela menstruação e, com isso, houve uma alteração na programação biológica do organismo da fêmea. Por conta dessa alteração no ciclo uterino e ovariano, algumas doenças surgiram.

Doença catamenial, bem explicada pelo doutor Elsimar Coutinho, se refere à várias patologias que se manifestam durante a menstruação. Essas patologias são provocadas pelas alterações imunológicas, hemodinâmicas e metabólicas que ocorrem no período menstrual ou onde o processo menstrual potencializa doenças pré-existentes.

A endometriose é considerada uma doença catamenial, visto que ela está intimamente ligada à dinâmica do endométrio. Essa patologia é definida pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, que tem as mesmas características teciduais e fisiológicas do endométrio original, sendo altamente responsivo a ação hormonal e um potencializador de esterilidade (BUMS e SCHENKEN, 1999; COUTINHO, 1996; CHEESMAN *et al.*, 1982; MUSE e WILSON, 1982).

Há discussões sobre a histogênese do tecido endometrial fora da cavidade uterina. Uma teoria (Teoria da Deslocação ou Menstru-

ação retrograda) preconiza que o fluxo menstrual escapa do útero através das tubas uterinas e penetra na cavidade peritoneal. Outra, propõe que células epiteliais do peritônio se diferenciam em células endometriais (Teoria Metaplásica), e uma terceira proposta, teoriza que a endometriose tem origem na disseminação linfática de células endometriais no período menstrual (YANEZ, 2008).

Independentemente da origem destas células fora do útero, uma coisa é fundamental na sua fisiopatologia: esse tecido sofre todas as mudanças cíclicas do endométrio na cavidade uterina, isto porque o tecido endometrial ectópico possui células com receptores de membrana para os hormônios que se fazem presentes durante o ciclo ovariano e, desta forma, sua fisiologia se assemelha ao endométrio que está dentro da cavidade uterina.

#### **4.1 Função dos hormônios na endometriose**

A fisiologia do endométrio se relaciona intimamente com a regulação endócrina. O hormônio luteinizante (LH) e o folículo estimulante (FSH) são glicoproteínas cuja função é regular os processos reprodutivos e secreção dos esteróides sexuais pelo ovário, no caso da mulher. A secreção destes dois hormônios, por sua vez, é estimulada por um único hormônio que é produzido no hipotálamo, hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (FOX, 2007; AIRES, 2008; SILVERTHORN, 2010).

O GnRH é um decapeptídeo sintetizado ao nível do núcleo arqueado e na área pré-óptica do hipotálamo, sendo posteriormente transportado até a iminência mediana e armazenado em grânulos de secreção.

Anteriormente a puberdade, o GnRH tem secreção contínua e não consegue estimular a secreção de gonadotrofinas pela hipófise. Na puberdade, pela maturação do sistema límbico, a secreção do GnRH se torna pulsátil modulada por influências inibitórias (dopaminérgicas) e excitatórias (noradrenérgicas).

O GnRH chega à adeno-hipófise através dos vasos do sistema porta-hipofisário e se liga a receptores de membrana dos gonadotrófos. Esta sinalização gera segundos mensageiros (cálcio-calmodulina, fosfatilinositol e derivados) estimulando a exocitose dos grânulos de gonadotrofinas presentes na adeno-hipófise (AIRES, 2008; CUNHA-FILHO *et al.*, 2001).

Da mesma forma, a secreção de LH e FSH ocorre de maneira pulsátil após a puberdade, nas diferentes condições da vida reprodutiva. O padrão pulsátil destes dois hormônios é mantido e regulado pela secreção, também pulsátil, do GnRH (SILVERTHORN, 2010).

Interessante aqui, é ressaltar o motivo da terapia com GnRH nos casos de endometriose. O mecanismo *down-regulation*, onde a secreção pulsátil do GnRH mantém a sensibilidade dos gonadotrófos, assegura a secreção de gonadotrofinas. Mas, se a frequência de pulsos de GnRH é muito alta, bem como sua concentração elevada, os receptores de GnRH dos gonadotrófos são inibidos e dessensibilizados, diminuindo a secreção de LH e FSH. Desta maneira, a terapia usando

GnRH, ou análogos em altas concentrações, em mulheres portadoras de endometriose, levam a uma baixa taxa de hormônios sexuais, que têm ação trófica sobre o endométrio uterino e o ectópico.

Os mecanismos envolvidos na geração destes pulsos não estão ainda bem estabelecidos, mas há uma hipótese de um “gerador de pulsos de GnRH” no hipotálamo, que parece contar com neurônios que funcionam como marca-passo. Discute-se se o pico de GnRH e gonadotrofinas é consequência de uma aumento de amplitude, ou de frequência, ou de ambos (SILVERTHORN, 2010).

Os hormônios progesterona e estrogênio (hormônios ovarianos) são bem conhecidos das mulheres durante sua vida reprodutiva. Os ginecologistas mais cuidadosos sempre pedem dosagens desses hormônios, pelo menos a cada dois anos em mulheres jovens. Esses hormônios em dosagens ideais revelam o equilíbrio da adeno-hipófise e, conseqüentemente, do hipotálamo, já que os hormônios gonadotróficos (FSH e LH) têm ação direta sobre os ovários.

A secreção cíclica sincronizada de hormônios ovarianos e gonadotrofinas tem funções como: induzir o crescimento do folículo e a ovulação, aumentar a receptividade sexual no período ovulatório e preparar o sistema reprodutor feminino para a gestação. Isso inclui o preparo do útero para a implantação do embrião a ser fecundado (GARTNER e HIATT, 2007).

Estudos já feitos sugerem que alterações hormonais estejam relacionadas ao aparecimento de tecido endometrial ectópico (fora do

útero). Essa correlação foi observada na anormalidade de secreção de progesterona, estrogênio e alterações da formação do corpo lúteo.

Outros autores (MIO *et al.*, 1992; MOON *et al.*, 1993) fazem correlação da endometriose com galactorréia, síndrome do folículo não roto (óvulo não é eliminado do ovário) além da secreção anômala do LH.

Um estudo de Aghajanova *et al.* (2011) revela nos seus resultados, que receptores TSHR (Thyroid-Stimulating Hormone Receptor) e receptores de hormônios tireoidianos estão relacionados com a endometriose humana e consequente esterilidade.

O organismo da mulher está programado geneticamente para a reprodução, e todo o aparato hormonal que regula as mais delicadas etapas do ciclo devem estar em homeostasia, com controle de retroalimentação negativa e positiva em sincronia com todo o organismo. Na grande maioria, as mulheres pouco conhecem seu próprio corpo, não percebem mudanças sutis que podem estar associadas a patologias, como a endometriose.

Mulheres que se interessam em conhecer o funcionamento dos mecanismos hormonais de seu ciclo, e o que esperar de cada etapa têm melhores chances de detectarem diferenças e alterações no seu ciclo menstrual ao longo dos anos férteis. Achar comum sangramentos abundantes, dores que a incapacitam por um ou dois dias e ciclos irregulares é postergar a busca de terapia, que certamente evitaria a infertilidade e neoplasias futuras.

## 4.2 A Importância do útero na endometriose

Há uma ideia errada relacionada ao útero. Muitas mulheres ainda acreditam que o útero tem como função principal conter o feto no período gestacional. Outras, ainda pensam que o útero tem relação com a libido ou a possibilidade do coito. Mas, hoje se sabe que a dinâmica uterina e seus eventos no ciclo ovulatório possuem um papel fundamental no equilíbrio da vida da mulher.

O útero é um órgão basicamente muscular e glandular. Ele possui duas camadas que podem ser classificadas de fora para dentro respectivamente como: miométrio e endométrio. Ele está subdividido em três partes: fundo (região bem acima), corpo e cervix – que toda mulher conhece como colo do útero. O miométrio é composto por uma musculatura bem espessa que permite sua extensibilidade durante o período gestacional. O endométrio, por sua vez, é uma camada mais delgada com a presença de glândulas e que é responsiva a ação dos hormônios ovarianos, estrógenos e progesterona (GARTNER e HIATT, 2007).

Deste modo, essa camada endometrial é chamada de camada funcional, já que ela tem características cíclicas hormônio-dependentes.

Na preparação para uma fecundação, o ciclo ovariano ocorre em sincronia com o ciclo uterino que é dependente do estrogênio e da progesterona que estão sendo liberados pelo corpo lúteo. Caso não haja fecundação do óvulo, o corpo lúteo regride diminuindo assim a liberação de progesterona e estrógeno. A diminuição desses hormô-



nios provoca alterações vasculares que induzem a isquemia (espasmos das arteríolas do endométrio) e necrose do tecido uterino. A descamação deste revestimento, acompanhada de sangue, constitui a menstruação, cujo fluxo dura de cinco a sete dias, como dito anteriormente.

Após o período de ovulação, o útero entra numa fase chamada de secretória que se caracteriza pela atividade das glândulas secretórias do endométrio, que se tornam tortuosas pelo formato espiralado das arteríolas endometriais e pela condição edematosa do endométrio. Durante essa fase, o endométrio pode atingir 5 a 6 mm. Essa característica secretória é mantida pela progesterona e estrógeno produzidos pelo corpo lúteo. Caso haja fecundação, o endométrio sofre alterações que permitem a implantação do embrião, chamado de decidualização; caso não ocorra implantação do embrião, ele vai necrosar e ocorrerá a menstruação.

Como dito anteriormente, as mulheres do século XXI menstruam praticamente a maior parte de sua vida reprodutiva. Desta forma, o útero passa por esse processo cíclico a cada trinta dias, 12 vezes por ano e sabe-se por quantos anos em mulheres jovens.

Mas, para mulheres portadoras de endometriose surge um questionamento comum: como relacionar o útero a endometriose? A resposta dessa pergunta é o que caracteriza a patologia, visto que a endometriose, como o nome já diz, tem relação total com a camada funcional do útero (endométrio).

Ao se implantar na cavidade peritonea, o organismo preconiza uma reação de defesa com processo inflamatório já que, para o

sistema imunológico, o tecido endometrial fora do útero é tido como invasor. Desta forma há recrutamento de macrófagos, células NK, citocinas e linfócitos o que determinam os processos de dores pélvicas, dismenorréia e infertilidade.

Para o mecanismo de evolução da endometriose tem-se proposto cinco etapas, que consistem em adesão, invasão, recrutamento, angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos) e proliferação.

Para que esse tecido se prolifere, o processo de angiogênese é muito importante. Embora ainda se desconheça de que maneira os hormônios sexuais regulam a angiogênese endometrial, os estudos se focam nos receptores de estrógenos nas células endoteliais, receptores  $\alpha$  e  $\beta$ . A angiogênese é um processo de crescimento complexo e multifatorial que permite a evolução e o sustento das células endometrióticas, ou seja, serão esses novos vasos que trarão nutrientes para esse tecido (GARAI *et al.*, 2006).

Outro fato curioso nos achados científicos, é um alto índice de substâncias oxigênio-reativas (SOR), ou seja, de radicais livres (RL) no líquido peritoneal de portadoras de endometriose (ISHIKAWA *et al.*, 1999). A fonte principal de RL provém da reação de Fenton, que converte  $H_2O_2$  e  $O_2$  em radicais hidroxila, catalizada pelo ferro do fluido peritoneal pélvico daquelas mulheres que apresentaram considerável quantidade de hemácias e, por conseguinte, grande quantidade de hemoproteínas e ferro responsáveis pela formação de peróxidos nos tecidos. Esse aumento de RL leva a um precoce envelhecimento dos oócitos e, possivelmente, infertilidade em portadoras de endometriose.

O endométrio ectópico de mulheres portadoras da patologia, ainda expressa genes anti-apoptóticos; Bcl-2 (genes que inibem a morte celular programada), o que potencializa o processo de proliferação de células endometrióticas e menos morte celular. Esse evento pode sugerir o aparecimento de neoplasias associadas à endometriose.

Pode-se ainda questionar se os desreguladores endócrinos têm papel significativo na fisiopatologia da endometriose. Estudos sobre essa hipótese estão em andamento e, certamente, há uma correlação importante no processo de proliferação do endométrio ectópico. Essas substâncias têm a propriedade de mimetizar, bloquear ou modular a resposta endócrina através da interação delas com os receptores hormonais (pesticidas, fungicidas, dioxinas, hidrocarbonetos aromáticos, bisfenol A, fitoestrogênios, metais pesados, estrogênios sintéticos e outros).

Vivencia-se uma era de mulheres engajadas no trabalho, com uma alimentação imprópria, cheia de conservantes, corantes, acidulantes que levam o organismo à alterações fisiológicas significativas. Poderia esse ser um fator importante na fisiopatologia da endometriose?

### **4.3 Comportamento alimentar e qualidade de vida poderiam ter um papel na endometriose?**

A correlação entre os desreguladores endócrinos e a endometriose ainda é um enigma. O mecanismo exato de ação dos desreguladores endócrinos ainda não foi totalmente esclarecido, mas acredita-se que essas substâncias possam levar à modificação epigenética

e resultar em expressão gênica alterada. Estudos epidemiológicos e experimentais serão necessários para esclarecer o papel dos desreguladores endócrinos na fisiopatologia da endometriose.

#### 4.4 Considerações

Ao se trabalhar conteúdo sobre o ciclo ovariano em sala de aula são comuns os relatos sobre a matéria. Não são poucas as meninas que apresentam disfunções sintomáticas sugerindo que algo não está bem.

Esta é a nova mulher que passa da adolescência para a fase adulta. Mulheres que, na sua melhor fase reprodutiva, já revelam indícios de disfunções. Disfunções essas, que tiram o equilíbrio que a natureza programou, impossibilitam uma vida normal e uma gravidez planejada. A fisiopatologia dessa doença catemenial está intimamente relacionada ao metabolismo endócrino feminino.

O aparato reprodutor feminino possui uma regulação endócrina delicada e precisa. O organismo deve estar em harmonia, obedecendo aos níveis estabelecidos geneticamente. Qualquer erro, qualquer alteração traz alterações homeostáticas e deve ser encarado com cuidado pelos médicos e pela própria mulher.

Há muitas perguntas a serem respondidas. Desafios para médicos e pesquisadores, possibilidades, dúvidas.

A endometriose é uma doença? Ou uma condição?

A endometriose tem origem hormonal? Ambiental? Emocional?

Tantas perguntas e ainda muitas hipóteses.

Só se pode afirmar que ela não obedece à fisiologia normal da fêmea humana. Cabe à mulher contemporânea conhecer seu corpo, os pequenos detalhes, aprender a distinguir disfunções sutis de cada ciclo menstrual e também aos pesquisadores e médicos entender os processos que levam ao estabelecimento desse novo inimigo da mulher do século XXI.

## REFERÊNCIAS

AGAJANOVA, L. *et al.* Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. **Fertility and Sterility**, v. 95, p. 230-232, 2011.

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

ALLEN, E. Menstrual cycle of monkeys, *Macacus Rhesus*: observations on normal animals, effects of removal of ovaries and effects of injections ovarian and placental extracts into spayed animals. **Contrib. Embryol**, v. 19, n. 1, 1927.

BIANCO, B. *et al.* O papel dos desreguladores endócrinos na fisiopatologia da endometriose: revisão da literatura. **Arquivo Brasileiro de Ciência e da Saúde**, v. 35, p. 103-110, 2010.

BUMS, W.N.; SCHENKEN, R.S. Pathophysiology of endometriosis associate infertility. **Clin Obstret Gynecol**, v. 42, p. 586-610, 1999.

CHEESMAN, K.L. *et al.* Relationship of luteinizing hormone, pregnanediol-3-glucuronide, and estriol-16-glucuronide in urine of infertile women with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 38, p. 542-548, 1982.

COUTINHO, E. **Menstruação, a sangria inútil**. São Paulo: Gente, 1996. p.173.

CUNHA-FILHO, J.S.; GROSS, J.L.; LEMOS, N.A.; BRANDELLI, A.; CASTILHOS, M.; PASSOS, E.P. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Hormone and metabolic Research*, v. 33, p.216-220, 2001.

FOX, S.I. **Fisiologia Humana**. 7. ed. Barueri: Manole, 2007. p.744.

GARAI, J. *et al.* Endometriosis: harmful survival of an ectopic tissue. **Frontiers in Bioscience**, v. 11, p. 595-619, 2006.

GARTNER, L.P.; Hiatt, J.L. **Tratado de Histologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. p. 576.

HITSCHMANN, F.; MONATSSCHR, A.L. Der Bau der uterusschleimhaut des geschlechtsreifen weibs mit besonderen berucksichtigung der menstruation. **Geburtshilfe gynaecol**, v. 27, p. 1-82. 1908.

ISHIKAWA, Y. *et al.* Generation of reactive oxygen species, release of L -glutamate and activation of caspases are required for oxygen-induced apoptosis of embryonic hippocampal neurons in culture. **Brain Research**, v. 824, p. 71-78, 1999.

MIO, Y. *et al.* Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 167, p. 271-273, 1992.

MOON, C.E. *et al.* The presence of luteinized unruptured follicle syndrome and altered folliculogenesis in rats with surgically induced endometriosis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 169, p. 677-682, 1993.

MUSE, K.N.; WILSON, E.A. How does mild endometriosis cause infertility? **Fertility and Sterility**, v. 38, p. 145-152, 1982.

SILVERTHORN, D.U., **Fisiologia Humana: uma abordagem integrada**. 5. ed. Barueri: Artmed, 2010.

VALLE, R.F. Endometriosis: current concepts and therapy. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 78, p. 107-119, 2002.

YANEZ, R.A.; Gonzalez, M.M. Endometriosis: Fisiopatología y líneas de investigación. **Ginecología y obstetricia de México**, 76:549-557, 2008.

## 5. Aspectos Genéticos da Endometriose

*Marcilio Delan Baliza Fernandes*

O estudo dos genes é relativamente recente para a ciência, e apenas em 1998 surgiu o conceito de doença genômica. Contudo, associação entre polimorfismos genéticos e doença clínica é reconhecida há mais tempo, a exemplo da relação de um grupo sanguíneo com câncer gastrointestinal descrito nos anos de 1950. Com o advento de novas ferramentas biotecnológicas no estudo das ciências biomédicas, um novo campo de pesquisas se abriu. As primeiras investigações diretas sobre o DNA estão, sem dúvida, na lista dos mais impactantes. Esse cenário gerou uma série de mudanças na área da genética em todo o mundo, possibilitando um novo horizonte de pesquisa, diagnóstico, tratamento e, conseqüentemente, melhoria na qualidade de vida das pessoas.

Atualmente, o conhecimento “ômico” deixou de ser apenas estrutural, de geração de dados sobre a estrutura do DNA, mas também relacionado à função e regulação dos genes. Por outro lado, o conhecimento epigenético também tem possibilitado esclarecer as possíveis relações existentes entre a expressão de genes e a influência



de efeitos ambientais na sua regulação. Assim, principalmente para as doenças consideradas multifatoriais, a exemplo da endometriose, é de suma importância conhecer as possíveis causas que levam ao processo de adoecimento. Esse entendimento amplo perpassa pelo conhecimento do genoma, transcriptoma, proteoma e epigenoma. Somente assim se terá um entendimento detalhado dos mecanismos de instalação e progressão das doenças.

### **5.1 Endometriose e genética**

A endometriose é uma doença comum que pode resultar em um vasto número de problemas ginecológicos, incluindo dor pélvica e infertilidade. Apesar das crescentes evidências que indicam um componente genético influenciando essa condição ginecológica, a etiologia e patogenia básica da endometriose permanecem pouco conhecidas. O risco observado de 5 a 8% para parentes de primeiro grau desenvolverem a doença, é mais consistente com efeitos poligênicos/multifatoriais do que para um simples gene mutante. O aumento da gravidade da doença em casos familiares corrobora com a ideia de herança poligênica (BISCHOFF e SIMPSON, 2004a).

### **5.2 Hereditariedade**

Muitos aspectos da função reprodutiva feminina são influenciados por fatores genéticos. A endometriose, além de afetar a fertilidade feminina, também apresenta relação com o câncer de ovário.

A coexistência frequente de câncer do ovário e endometriose tem sido relatada, demonstrando uma estreita relação entre essas doenças (PROWSE *et al.*, 2006). Entretanto, a endometriose é uma doença benigna e não está associada com um aumento geral na incidência de câncer (SOMIGLIANA *et al.*, 2006). Além disso, fatores de risco comuns podem predispor a ambas as doenças, ou lesões de endometriose podem sofrer eventos mutacionais somáticos e tornarem-se lesões precursoras de câncer (ZHAO *et al.*, 2006).

Para muitas dessas condições, a procura por marcadores genéticos persiste, sem ainda terem sido identificados, até o momento, genes como fortes candidatos (TEMPFER *et al.*, 2009). Além disso, vários estudos têm indicado tendência familiar para endometriose. Dados relatados de estudos de base populacional demonstram que o risco de irmãs de mulheres afetadas é maior do que para primas, por exemplo. Mulheres com mãe ou irmãs afetadas são mais propensas em ter endometriose grave do que moderada ou leve. Quanto maior a proporção de familiares afetados, maior será a probabilidade de que o probando tenha endometriose severa (BISCHOFF e SIMPSON, 2004a; BISCHOFF e SIMPSON, 2004b).

Estudos com gêmeos também tem demonstrado relação genética no risco de desenvolver endometriose, como exemplo: o estudo australiano que descreve a relação do risco de afetados *versus* prevalência na população de 3,58 para gêmeos monozigóticos e 2,32 para gêmeos dizigóticos (TEMPFER *et al.*, 2009).

### 5.3 Abordagens na análise genética

A base genética das doenças pode ser elucidada de maneiras diferentes. Uma delas é fazer a varredura de todo o genoma para identificar marcadores de interesse. Outra maneira é investigar genes candiados específicos. A análise de todo o genoma visa identificar regiões cromossômicas compartilhadas por indivíduos relacionados com a predisposição à doença. Em estudos de ligação, tem sido relatado uma possível região no braço longo do cromossomo 10 relacionada com susceptibilidade (TREALOR *et al.*, 2007; TEMPFER *et al.*, 2009). Além disso, análise de ligação em famílias com três ou mais membros afetados tem sugerido que pode haver um ou mais *loci* de alta penetrância de susceptibilidade para endometriose no cromossomo 7 (ZONDERVAN *et al.*, 2007). Porém, faltam estudos de associação genética com indivíduos sem parentesco.

O fato dessa doença apresentar característica complexa, indica que vários fatores genéticos podem vir a ter um efeito adicional. Além disso, a etnia também funciona como uma importante fonte de variação. Associações genéticas são muitas vezes inconsistentes entre diferentes etnias, que pode ser explicado devido as diferentes frequências de alelos polimórficos. Com isso, associação de uma doença genética em determinada etnia específica pode não ser válida para indivíduos de outra etnia (TEMPFER *et al.*, 2009).

## 5.4 Genes candidatos

Numerosos estudos têm tentado identificar genes de susceptibilidade para doenças tais como síndrome dos ovários policísticos, miomas, câncer, endometriose, que afetam a fertilidade feminina, bem como para doenças cardiológicas, imunológicas, dentre outras, em todo o mundo. Na endometriose, a procura por polimorfismos de susceptibilidade incidiu principalmente sobre genes envolvidos na inflamação, regulação de esteróides sexuais, metabolismo, síntese, detoxificação, função vascular e remodelação tecidual (TEMPFER *et al.*, 2009).

Trabalhos realizados em Taiwan, relataram que polimorfismo no promotor do gene, que expressa o Fator Transformador de Crescimento beta 1 (TGF- $\beta$ 1), no gene do receptor  $\beta$  da Interleucina 2 (IL-2) e no promotor do gene da Interleucina 10 (IL-10), tem relacionado susceptibilidade a endometriose. Entretanto, em estudos realizados na população holandesa, polimorfismo no TGF- $\beta$ 1 não foi associado a susceptibilidade para endometriose. Outros dois polimorfismos, na região promotora do gene da IL-10, foram investigados em mulheres japonesas, mas não parecem influenciar, nesta população, na susceptibilidade a endometriose. Polimorfismos em genes de outras interleucinas, como IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 e IL-8, bem como em seus receptores, não mostraram associação consistente com susceptibilidade a endometriose. Alguns estudos têm investigado uma possível relação entre polimorfismos no gene do Fator de Necrose Tumoral (TNF) e aumento do risco para o desenvolvimento de endometriose. Os resul-

tados mostraram que polimorfismos encontrados na região promotora desse gene parecem não influenciar neste aumento em mulheres da Coreia e Taiwan. Da mesma forma, estudos na população australiana que investigaram associação entre susceptibilidade e endometriose, avaliando polimorfismos no promotor e regiões codificantes do gene TNF, também não encontraram associação. Genes relacionados ao complexo de histocompatibilidade (MHC), como os antígenos leucocitários humano (HLA), envolvidos nos processos de sinalização celular – como ativação de células T – foram avaliados em mulheres com endometriose. Na população chinesa, o genótipo HLA-B foi descrito como associado com susceptibilidade a endometriose, o que não foi visto para o genótipo HLA-B. Em mulheres japonesas, os alelos HLA-DRB1\*1403 e HLA-DQB1\*0301 têm sido associados ao aumento do risco para endometriose. Enquanto os alelos HLA-DPB1, parecem não afetar a susceptibilidade (TEMPFER *et al.*, 2009). Entretanto, estudos na população polonesa não encontraram associação entre susceptibilidade para endometriose, quando avaliados os alelos HLA-DRB1. (ROSZKOWSKI *et al.*, 2005).

Investigações sobre a influência de polimorfismos em genes que codificam hormônios sexuais e reguladores hormonais, na população da Europa e da Ásia, têm demonstrado resultados controversos. Avaliando o polimorfismo no comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) do gene receptor de estrogênio (ESR1), com XbaI e PvuII, não foram encontradas associações com endometriose em uma população coreana, mas parecem afetar a susceptibilidade para

endometriose em mulheres de Taiwan, gregas e italianas, bem como, parecem influenciar a severidade da doença, mas não a susceptibilidade, em mulheres alemãs e egípcias. Outro estudo mostrou que a presença do polimorfismo +331G/A, em receptores de progesterona, está associado com a diminuição do risco de endometriose profunda (KAAM *et al.*, 2007; TEMPFER *et al.*, 2009).

O microssatélite CAG, encontrado no gene que codifica receptor de andrógeno, tem sido associado a um aumento do risco de miomas uterinos, bem como, associação com susceptibilidade a endometriose em mulheres de Taiwan. Entretanto, um estudo italiano não encontrou associação entre o comprimento da repetição CAG e susceptibilidade a endometriose (TEMPFER *et al.*, 2009).

Genes que codificam enzimas de detoxificação, a exemplo do CYP1A1 e CYP1B1, envolvidos no metabolismo do estrogênio, não foram associados com susceptibilidade a endometriose nas populações austríaca, indiana, chinesa e japonesa. No entanto, estudos na Grécia e no Reino Unido indicaram que o RFLP MspI (6235T / C) no gene CYP1A1, pode influenciar a susceptibilidade à endometriose, quando associada com o gene da glutationa-S-transferase, variante GSTM1 que apresenta atividade nula por deleção. Polimorfismos em genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo do estrogênio (COMT), ou fase I de detoxificação, também foram investigados, mas não conseguiram demonstrar um efeito na susceptibilidade a endometriose (TEMPFER *et al.*, 2009).

Os genes *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *NAT1* e *NAT2* que codificam enzimas de fase II de detoxificação também foram avaliados. Deleções de efeito nulo no gene da glutationa-S-transferase (*GSTM1*), foram associados ao aumento do risco de endometriose em mulheres francesa, russa, indiana, chinesa e de Taiwan. Essas deleções não mostraram associação entre susceptibilidade e endometriose em mulheres coreanas, japonesas e australianas, embora o estudo australiano tenha indicado que a deleção homozigótica do *GSTM1*, com efeito nulo, pode predispor a lesões endometriais malignas (TEMPFER *et al.*, 2009).

Em função da endometriose apresentar algumas das características observadas em células malignas, como a vascularização e invasão local, o polimorfismo em vários genes envolvidos no crescimento vascular e celular tem sido investigado quanto a uma possível influência na endometriose. O Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) tem a função de intermediar a permeabilidade vascular e angiogênese, sendo conhecida por ser uma molécula chave na patogênese da endometriose. Três polimorfismos do gene VEGF foram avaliados em mulheres com endometriose. O polimorfismo 405G/C tem sido associado com susceptibilidade à endometriose em mulheres do sul da Índia e com susceptibilidade à endometriose em estágio avançado em mulheres coreanas. Em contraste, o polimorfismo 2460C/T não parece afetar a susceptibilidade para endometriose em qualquer uma destas populações, mas pode influenciar o risco de endometriose em mulheres de Taiwan (TEMPFER *et al.*, 2009).

Vários outros genes estão descritos na literatura científica, demonstrando correlação com susceptibilidade à endometriose. A Tabela 1 mostra outros genes que apresentaram resultados positivos e negativos com relação à susceptibilidade na endometriose.

Outra abordagem, avaliar se a sensibilidade mutagênica determinada pela medida de quebras da cromátide, induzidas pela bleomicina em linfócitos periféricos, pode prever o risco de desenvolvimento da endometriose, demonstrou que o número médio de cromátides quebradas por células, foi significativamente maior em pacientes com endometriose do que nos controles. Esse fato aumenta a evidência de que endometriose, como nas neoplasias, pode requerer alterações genéticas somáticas para o seu desenvolvimento (LIN *et al.*, 2003).

**Tabela 1: Genes candidatos a marcadores de susceptibilidade à endometriose.**

Genes (lôcus, proteína e função)	Associação com susceptibilidade para endometriose	
	Positiva	Negativa
GALT (9p13, Galactose 1 fosfato transferase, metabolismo da galactose)	mulheres norte americanas	mulheres do Reino Unido, chinesas
PPARG (3p25, Receptor $\gamma$ ativado dos proliferadores peroxissomais, fator de transcrição)	mulheres alemãs	mulheres japonesas
ACE (17q23.3, enzima conversora de angiotensina I, mediadora da homeostase vascular)	mulheres taiwanesas	
AHSG (3q27, alfa 2-Heremans Schmidt glicoproteína, desenvolvimento de tecidos)	mulheres coreanas	

*continua*



*continuação*

Genes (lócus, proteína e função)	Associação com susceptibilidade para endometriose	
	Positiva	Negativa
MMP (11q22.3, Metaloproteinase, remodelação do tecido)	mulheres chinesas	mulheres italianas, chinesas (norte da China)
STAT6 (12q13, sinal de transdução e ativador de transcrição, genes envolvidos em transformações malignas)	mulheres do sul da Índia	
KRAS (12p12.1, Sarcoma de Kirsten viral, proto-oncogene)		mulheres australianas
PTEN (10q23.3, fosfato e homólogos de tensina, Supressor de tumor)		mulheres australianas
NAT2 (8p22, N-acetiltransferase 2, detoxificação de fase II)	mulheres francesas, Reino Unido, russas	mulheres japonesas e do sul da Índia
COMT (22q11.21, catecol-o-metil transferase, biossíntese de esteróides, metabolismo de estrogênio)		mulheres australianas e taiwanesas

Fonte: Tempfer *et al.*, (2009).

## 5.5 Considerações

O esclarecimento da etiologia genética da endometriose é de suma importância, com implicações para o diagnóstico, identificação de indivíduos em risco e desenvolvimento de alvos terapêuticos. Vários estudos existentes sobre polimorfismo genético, associado a endometriose, realizados até o momento, evidenciaram que a maioria dos polimorfismos analisados não estão associados a esta doença.

Esse fato pode ser explicado pelo limitado número de estudos sobre o tema ou pelo fato de muitos dos resultados obtidos terem sido contraditórios. A título de exemplo, estudos associando polimorfismos em genes que codificam mediadores inflamatórios e proteínas envolvidas na atividade de hormônios sexuais apresentaram resultados inconsistentes, relacionados com associação de susceptibilidade a endometriose, apesar do grande número de polimorfismos encontrados.

Polimorfismos, que em genes específicos, codificam proteínas envolvidas na função vascular e na remodelação de tecidos e sua relação com endometriose, também foram avaliados, sem evidências consistentes desta associação. Além desses, genes envolvidos na transdução de sinal, regulação do crescimento celular, apoptose e metabolismo de galactose não evidenciaram associação consistente na susceptibilidade a endometriose.

Obviamente, a ausência de indícios de uma associação entre um determinado polimorfismo e endometriose, não descarta a possibilidade que esse gene, ou outros polimorfismos neste gene, possa ter envolvimento com a etiologia da doença. As evidências mais sólidas até o momento, associando polimorfismos específicos para endometriose, foram encontradas em estudos que investigam enzimas de detoxificação de fase II. Essas investigações demonstraram que variantes da glutathione-S-transferase, GSTM1 e GSTT1, possuem associação entre polimorfismos e endometriose, com 29% de aumento no risco para endometriose em portadores de deleção com atividade nula em GSTT1.

Novas abordagens permitirão a identificação de polimorfismos com forte ligação de susceptibilidade à endometriose, podendo auxiliar no desenvolvimento de novas drogas ou esquemas terapêuticos. Além disso, a descoberta de genes que influenciam a resposta ao tratamento poderá permitir acompanhamento individualizado a ser adaptado em função do genótipo do paciente.

## REFERÊNCIAS

BISCHOFF, F.; SIMPSON, J. L. Genetics of Endometriosis: heritability and candidate genes. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 18, n. 2, p. 219-232, 2004a.

BISCHOFF, F.; SIMPSON, J. L. Genetics Basis of Endometriosis. **Ann. New York Academy of Sciences**. v. 1034, p. 284-299, 2004b.

KAAM, K.J.A.F. *et al.* Progesterone receptor polymorphism +331G/A is associated with a decreased risk of deep infiltrating endometriosis. **Human Reproduction**. v. 22, n. 1, p. 129-135, 2007.

LIN, J. *et al.* Mutagen sensitivity as a susceptibility marker for endometriosis. **Human Reproduction**. v. 18, n. 10, p. 2052-2057, 2003.

PROWSE, A. *et al.* Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. **Int. J. Cancer**, v. 119, p. 556-562, 2006.

ROSZKOWSKI, P. *et al.* Susceptibility to ovarian endometriosis in Polish population is not associated with HLA-DRB1 alleles. **Human Reproduction**. v. 20, n. 4, p. 970-973, 2005.

SOMIGLIANA, E. *et al.* Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. **Gynecol Oncol.** v. 101, p. 331–341, 2006.

TEMPFER, C.B. *et al.* Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part II – endometriosis. **Human Reproduction Update**, v. 15, n. 1, p. 97-118, 2009.

TRELOAR, S. *et al.* Variants in EMX2 and PTEN do not contribute to risk of endometriosis. **Molecular Human Reproduction**, v. 13, n. 8, p. 587-594, 2007.

ZHAO, Z.Z. *et al.* KRAS variation and risk of endometriosis. **Molecular Human Reproduction**, v. 12, n. 11, p. 671-676, 2006.

ZONDERVAN, K. *et al.* Significant evidence of one or more susceptibility loci for endometriosis with near-Mendelian inheritance on chromosome 7p13-15. **Human Reproduction**. v. 22, n. 3, p. 717-728, 2007.

## 6. Tratamento Farmacológico da Endometriose

*Luiz Antonio Favero Filho  
Samára Santos Sampaio*

A endometriose é uma doença crônica inflamatória dependente de estrogênio (GIUDICE, 2010), que em alguns casos pode ser efetivamente curada através de procedimento cirúrgico (SHAKIBA *et al.*, 2008), sendo que esta foi a única alternativa terapêutica por muitos anos. Entretanto, nas duas últimas décadas, tornou-se progressivamente evidente que a gravidade da doença não está correlacionada com a frequência e severidade dos sintomas (VERCELLINI *et al.*, 2006), fazendo com que a abordagem terapêutica tenha se focado mais nas queixas das pacientes do que na extirpação das lesões endometrióticas (VERCELLINI *et al.*, 2003a).

No entanto, as duas posições ainda coexistem. Por um lado, alguns afirmam que o tratamento definitivo da endometriose deve se dá pela erradicação cirúrgica; por outro lado, outros focam o tratamento na utilização dos resultados da investigação que sejam importantes às pacientes, principalmente os relacionados ao alívio da dor

e possibilidades de gravidez (REDWINE *et al.*, 2000; FARQUHAR, 2000).

Esta seção tem por objetivo discutir os princípios gerais em que se baseiam as estratégias de tratamento farmacológico, descrevendo os tipos mais utilizados de drogas, além de identificar alternativas hormonais e tratamentos não hormonais em desenvolvimento que podem ser disponibilizados no futuro.

## 6.1 Progestinas e combinações de estrogênio-progestinas

Tem-se demonstrado que os hormônios utilizados na terapia médica da endometriose não são redutores teciduais (PRENTICE, 2001). Na restauração da ovulação e dos níveis fisiológicos de estrogênio, o endométrio, tanto eutrópico quanto ectópico, retomam suas atividades metabólicas. Visto que o tratamento farmacológico é sintomático, e o retorno da dor é regra quando o tratamento é suspenso (VERCELLINI *et al.*, 1997), as drogas que podem ser administradas por longos períodos de tempo devem ser identificadas.

Como a terapia medicamentosa para endometriose, frequentemente deve ser seguida por anos, agentes que devem ser suspensos após alguns meses, seja pela baixa tolerabilidade, severos efeitos colaterais a nível de metabolismo ou alto custo, não beneficiam mulheres com endometriose sintomática. As características de progestógenos e contraceptivos orais combinados (COCs) tornam esses agentes a escolha farmacológica ideal.

### 6.1.1 Via oral

» A pílula anticoncepcional

Por muitos anos, os COCs têm sido amplamente utilizados na prática clínica para redução de dor pélvica e dismenorréia associada à endometriose. Apesar de sua eficácia ser reconhecida pela maioria dos médicos ginecologistas, apenas um número limitado de estudos formais quantificaram os seus efeitos, ou os compararam com os de outras drogas (VERCELLINI *et al.*, 1993; PARAZZINI *et al.*, 2000).

Os COCs utilizados ciclicamente são a única alternativa terapêutica para a endometriose que permitem o sangramento mensal uterino (menstruação), visto que a dismenorréia é a queixa mais frequente e mais grave em mulheres com esta doença. O sintoma pode, portanto, não desaparecer completamente durante a administração de um COC. Estudos recentes demonstram que mulheres com problemas relacionados à menstruação, durante a utilização cíclica de um COC, podem se beneficiar de uma mudança para administração contínua (SULAK *et al.*, 1997; SULAK *et al.*, 2002; COFFEE *et al.*, 2007).

Embora a eliminação do intervalo de sete dias seja recomendada por vários especialistas (DULEBA *et al.*, 1996), não existem dados específicos sobre as mulheres com endometriose. Quando o uso cíclico de COCs não resolve a dor associada à menstruação, a administração contínua pode se constituir numa opção simples, eficaz, segura e bem tolerada para o tratamento de longo prazo em mulheres que não querem ter filhos. Muitos médicos consideram o tratamento farmacológico com COCs como o de melhor custo/benefício.

» Acetato de noretisterona

O acetato de noretisterona (ou acetato de noretisterona, NETA) é uma progestina forte derivada de 19-nortestosterona. Sua eficácia foi estudada por Muneyyirci-Delale e Karacan (1998), em 52 mulheres com endometriose sintomática e confirmada por laparoscopia. O acetato de noretisterona foi utilizado no início do ciclo menstrual na dose diária de 5 mg, que foi aumentada em 2,5 mg até 20 mg/dia, a fim de alcançar a amenorréia. O tratamento foi continuado por 6 meses a mais de um ano. A dismenorréia regrediu em 92% dos indivíduos e a dor pélvica crônica em 89% indivíduos. No final do tratamento, 94% das mulheres tinham pouco ou nenhum sintoma.

Este progestógeno oferece várias vantagens para o tratamento de longo prazo da endometriose: permite um bom controle do sangramento uterino comparado com outros compostos, tem um efeito positivo sobre o metabolismo de cálcio, produzindo aumento da densidade mineral óssea maior do que o produzido pelo alendronato, e não tem efeitos negativos sobre o perfil das lipoproteínas em baixas dosagens (RIIS *et al.*, 2002). A administração contínua de NETA para tratar a endometriose está aprovada nos Estados Unidos da América pelo Food and Drug Administration (FDA). Ele é encontrado à venda no Brasil em associação com outros hormônios.

» Acetato de ciproterona

O acetato de ciproterona (CPA) é um derivado da 17-hidroxi-progesterona com propriedades antiandrogênicas e anti-gonadotrópicas. Foi primeiramente utilizado no tratamento de endometriose por



Fedele *et al.* (1989a) na dose de 27 mg/dia. Estudos demonstraram redução da dismenorréia em pacientes que o utilizaram. Também foi relatado melhora na qualidade de vida, do perfil psicológico e da satisfação sexual (VERCELLINI *et al.*, 2002). Recomenda-se o uso do acetato de ciproterona quando os efeitos subjetivos e metabólicos de estrógenos devem ser evitados, ou em mulheres indispostas a utilizar contraceptivos em virtude de objeções culturais ou religiosas.

### **6.1.2 Via Intramuscular e Subcutânea**

O acetato de medroxiprogesterona (AMPD) na fórmula injetável (depósito) tem sido amplamente avaliado para fins contraceptivos, sendo utilizado por aproximadamente 12 milhões de mulheres ao redor do mundo (KAUNITZ, 1994). A modalidade de administração é extremamente conveniente e consiste em uma injeção intramuscular única de 150 mg a cada 3 meses. O aumento de risco de câncer de mama em usuárias de AMPD não é maior do que em usuárias de COCs (SKEGG *et al.*, 1995). A literatura sugere que a desmineralização óssea secundária ao hipoestrogenismo pode desenvolver-se em usuárias crônicas (CUNDY *et al.*, 1991; SCHOLETS *et al.*, 2002; CLARK *et al.*, 2004; SHAARAWY *et al.*, 2006).

Resultados do primeiro estudo formal sobre o uso de AMPD em pacientes com endometriose, foram publicados em 1996 (VERCELLINI *et al.*, 1996). Um grupo que utilizou AMPD foi comparado com um grupo que utilizou uma combinação de contraceptivo oral

monofásico e danazol (50 mg/dia). Após um ano de tratamento, 72% das mulheres que utilizaram AMPD estavam satisfeitas, em comparação com 57% das mulheres que receberam o COC associado com danazol. Uma redução significativa dos sintomas de dor, avaliados com uma escala visual analógica e uma multidimensional, foi observada em ambos os grupos. Entretanto, as pacientes no grupo do COC associado ao danazol queixaram-se de uma maior frequência e severidade da dismenorreia, que é uma consequência lógica da administração cíclica. Ambos os tratamentos induziram uma redução significativa similar dos níveis séricos da fração HDL do colesterol, enquanto que um aumento na fração LDL do colesterol foi observado somente em indivíduos que utilizaram o COC associado ao danazol. A incidência de efeitos colaterais foi maior em usuárias de AMPD, no qual a média de atraso na aparência de um ciclo menstrual regular após a suspensão, foi de sete meses a um ano. Mais recentemente, a eficácia do AMPD como terapia para endometriose foi confirmada em dois estudos (CROSIGNANI, 2006a; SCHLAFF *et al.*, 2006).

O AMPD é uma alternativa eficaz, segura e extremamente econômica para o tratamento de endometriose sintomática. No entanto, por causa de algumas de suas características, as candidatas para o tratamento devem ser selecionadas com cuidado. Na verdade, uma demora prolongada na retomada da ovulação é uma contraindicação para o uso de AMPD, em mulheres que querem engravidar em um futuro próximo. Além disso, hemorragias uterinas podem ser prolongadas, repetidas e incômodas para corrigir. Em geral, o tratamento não pode ser

interrompido no caso de efeitos colaterais, tornando o manejo clínico complicado quando estes são graves ou mal toleráveis. Sua indicação de escolha é a endometriose sintomática residual após a cirurgia definitiva. Em tais circunstâncias, não há problemas sobre a concepção futura ou sangramento uterino irregular, e o uso de AMPD permite supressão simples e bem tolerada de focos persistentes após operações não radicais, sem a necessidade de optar por uma administração diária de medicamentos ou cirurgia adicional (VERCELLINI *et al.*, 2011).

### 6.1.3 Via intrauterina

O levonorgestrel é um progestógeno potente com atividade androgênica e antiestrogênica no endométrio. Um dispositivo intrauterino liberando 20 µg por dia de levonorgestrel (DIU-LNG), uma progestina derivada da 19-nortestosterona, pode induzir a amenorréia de maneiras diferentes, em comparação com os tratamentos padrão, e gerar alívio da dor menstrual. De fato, a administração local de levonorgestrel tem um profundo efeito sobre o endométrio, que se torna atrófico e inativo, embora a ovulação não seja geralmente suprimida (SALMI *et al.*, 1998).

A identificação de alternativas seguras e eficazes para prolongar o tratamento constitui um elemento essencial para a pesquisa clínica atual sobre a endometriose sintomática. Neste sentido, a possibilidade de apontar a ação terapêutica de drogas em órgãos específicos, reduzindo o impacto metabólico geral é um assunto de grande interesse.

O dispositivo intrauterino de levonorgestrel tem sido usado em pacientes com lesões endometrióticas no peritônio, na superfície ovariana e retovaginal, e também como uma medida pós-operatória. O estudo de Lockhat *et al.* (2005) avaliou três anos de utilização do dispositivo intrauterino e demonstrou que, num período de 12 meses, 67,6% das mulheres se adaptaram com a utilização do mesmo, percentual que foi reduzido para 61,8% após dois anos, e 55,9% após três anos. Das que descontinuaram o uso, 33% o fizeram por ocorrência de sangramentos irregulares, na sua grande maioria, nos seis meses iniciais do tratamento. Dor pélvica (20,6%) e ganho de peso (8,8%) foram, respectivamente, a segunda e terceiras causas mais comuns para a solicitação de retirada do DIU. Outro estudo demonstrou que após seis meses de tratamento, a proporção de pacientes que relataram dor menstrual severa ou moderada reduziu de 96% para 50% (LOCKHAT *et al.*, 2004).

Outro estudo avaliou o uso do DIU-LNG após cirurgia laparoscópica para endometriose, em comparação com mulheres tratadas somente com a cirurgia. Na avaliação de 12 meses, a amenorréia foi relatada por 28% das pacientes que utilizaram o DIU-LNG, a hipomenorréia foi relatada por 50% das mulheres e o fluxo normal foi relatado por 22% das mulheres. Além disso, dispareunia e dor não menstrual foram reduzidos em maior grau com o uso pós-operatório de DIU-LNG. Aos 12 meses, 75% das mulheres no grupo de cirurgia mais DIU-LNG, estavam satisfeitas ou muito satisfeitas em comparação com 50% no grupo somente cirurgia. A inserção do dispositivo

após a cirurgia conservadora para a endometriose pode constituir um tratamento inovador, eficaz, seguro e conveniente para a redução do risco de recorrência da dismenorréia (VERCELLINI *et al.*, 2003b).

Outro trabalho de Petta *et al.* (2005) demonstrou que, tanto o DIU-LNG quanto um análogo do GnRH, são efetivos no tratamento da dor pélvica crônica, sem diferença significativa entre os grupos. No entanto, destacou que o DIU-LNG tem as vantagens de não provocar hipostrogenismo, além de requerer apenas uma intervenção médica para sua introdução a cada cinco anos.

O uso de um DIU-LNG em mulheres com endometriose, confere várias vantagens sobre outras terapias convencionais sistêmicas (não é necessária a administração repetida, a contracepção é eficaz e, possivelmente, ocorre menor incidência de efeitos colaterais) e pode aumentar a adesão à terapêutica durante tratamentos de longa duração. Embora possa ser um tratamento mais caro no início, os custos acumulados ao final do tratamento podem ser menores do que os de outros medicamentos. As mulheres devem ser informadas de que durante os primeiros 3 e 4 meses de uso, os principais transtornos menstruais são esperados, incluindo manchas menstruais, sangramento prolongado ou contínuo e até mesmo menorragia. Após o primeiro ano de uso, poucas mulheres relatam sangramento intermenstrual e cerca de 20 a 30% são amenorrêicas. Isso é relevante visto que dismenorréia é o sintoma mais frequente em pacientes com endometriose. A administração intrauterina de levonorgestrel, com uma possível distribuição direta a tecidos pélvicos, pode implicar numa concentração

local maior que seus níveis plasmáticos. Isto poderia se traduzir em uma eficácia superior com poucos efeitos adversos, também devido à ausência do efeito de primeira passagem hepática após administração oral da droga. Baseado sobre a dose de droga administrada, as consequências metabólicas do DIU-LNG deve ser menos pronunciada do que os de outros métodos contraceptivos. Entretanto, um efeito secundário geral não pode ser excluído, visto que ocorre a absorção uterina de levonorgestrel (VERCELLINI *et al.*, 2011).

A taxa de expulsão do dispositivo é superior a 5% e o risco de infecção pélvica é de cerca de 1,5%. Assim, o perfil recomendado das pacientes é de mulheres que já deram a luz, sem história de doença inflamatória pélvica. Mulheres que ainda não deram a luz não devem ser excluídas do tratamento com o levonorgestrel, mas o uso do DIU em úteros menores pode estar associado com cólicas uterinas aumentadas. Isso pode ser particularmente preocupante em pacientes com dismenorréia severa associada com endometriose (SHULMAN *et al.*, 2004).

Por último, há poucas informações disponíveis sobre o risco de formação de endometrioma durante longos períodos de tratamento. De fato, foi demonstrado que o desenvolvimento de cistos ovarianos de endometriose está associado à ovulação (JAIN e DALTON, 1999), no entanto, o DIU-LNG geralmente não inibe a ovulação, exceto nos primeiros meses após a inserção. Teoricamente, isso pode constituir uma desvantagem específica do DIU-LNG em comparação com outras formas de tratamento com progestinas (VERCELLINI *et al.*, 2005). Ensaios comparativos também são necessários para confir-

mar o efeito sobre os sintomas da dor orgânica e verificar se os bons resultados observados são mantidos durante todo o período de cinco anos de eficácia. Estudos também demonstram que a utilização do DIU de levonorgestrel para o tratamento da endometriose retovaginal, também é eficaz (FEDELE *et al.*, 2001).

## 6.2 Análogos de GnRH: agonistas e antagonistas

O hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é um decapeptídeo, que é liberado de forma pulsátil nos capilares da circulação porta-hipofisária. Ele liga-se seletivamente aos receptores altamente específicos nas células gonadotróficas pituitárias anteriores, e ativa vias de sinalização intracelular que regulam a produção e liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) (JANSSENS *et al.*, 2000). Nas últimas três décadas, vários análogos estruturais foram sintetizados, incluindo os agonistas e antagonistas. Os análogos agonistas têm uma maior afinidade para o receptor, do que o GnRH em si, e produzem um aumento imediato na secreção de LH e FSH, que é consistentemente seguida por um estado de inibição da secreção de gonadotrofinas e esteróides sexuais, um exemplo típico da regulação dos receptores. O efeito final desses compostos é determinar uma condição hipoestrogênica semelhante ao da menopausa (GUILLEMIN, 2005). Nos anos mais recentes, análogos de GnRH com atividade antagonista têm sido desenvolvidos. A vantagem óbvia desses compostos é que eles produzem uma diminuição imediata nas gonadotrofinas circulantes e

nos níveis dos esteróides gonadais, são facilmente reversíveis e não são precedidos pelo aumento observado com os agonistas.

Os agonistas GnRH têm funcionado muito bem na redução dos sintomas da dor associada à endometriose, incluindo dismenoréia, dispareunia e dor pélvica não-menstrual (OLIVE, 2004; BATZER, 2006). No entanto, recentemente, um estudo meta-analítico (DAVIS *et al.*, 2007) demonstrou que há pouca ou nenhuma diferença entre agonistas de GnRH e outros tratamentos farmacológicos para a endometriose. Apesar de pouca ou nenhuma diferença quanto à eficácia terapêutica, existem diferenças relacionadas aos efeitos colaterais (DAVIS *et al.*, 2007; PRENTICE *et al.*, 2007). A este respeito, vale ressaltar que a administração de agonistas de GnRH não pode ser estendida por mais de seis meses, já que seu uso prolongado expõe mulheres para os efeitos do hipoestrogenismo, tais como: a redução na densidade óssea (PICKERSGILL, 1998; BEDAIWY e CASPER, 2006). Além disso, sintomas de deficiência estrogênica, como alterações emocionais, insônia, perda da libido e secura vaginal, normalmente ocorrem durante o tratamento (BATZER, 2006).

O entusiasmo inicial em torno do advento dos agonistas de GnRH na prática clínica foi reduzido quando surgiram evidências de que o tratamento não era capaz de erradicar a doença. De fato, assim como outras alternativas terapêuticas disponíveis, os agonistas GnRH representam um supressor de sintomas, mas não uma terapia curativa, sendo que os sintomas de dor normalmente retomam após suspensão do seu uso. No geral, apesar de sua eficácia bem reconhecida, agonis-



tas de GnRH não representam a primeira linha de tratamento médico para curar a endometriose associada à dor pélvica. Como os agonistas de GnRH inibem a secreção de gonadotropinas, ocorre prejuízo da função ovariana. Como consequência, a ocorrência de gravidez durante o seu uso é extremamente rara. Assim, por um lado, agonistas de GnRH são capazes de efetivamente suprimir a doença, mas, por outro lado, seu uso não é recomendado em mulheres tentando engravidar (VERCELLINI *et al.*, 2011).

Enquanto os agonistas de GnRH estão no mercado há mais de duas décadas, os antagonistas só se tornaram disponíveis recentemente (HUIRNE e LAMBALK, 2001). Este atraso foi em razão de que os primeiros antagonistas tinham o efeito colateral da liberação de histamina pelos mastócitos, sendo que o desenvolvimento de drogas sem estes efeitos adversos demorou diversos anos. Com base em suas propriedades farmacológicas, espera-se que os benefícios dos antagonistas do GnRH sobre a endometriose sejam semelhantes aos observados com os agonistas de GnRH. Entretanto, poucos são os dados clínicos disponíveis que garantam tal expectativa. Atualmente, dá-se preferência aos agonistas de GnRH em detrimento aos antagonistas, visto que não existem dados que demonstrem que os antagonistas são mais eficazes. Além disso, os agonistas estão disponíveis em formulações farmacêuticas de longa duração (depósitos), gerando uma maior adesão ao tratamento. Finalmente, é importante destacar que o custo do tratamento com agonistas é bem menor do que com antagonistas. Mulheres gestan-

tes, lactantes e com hipersensibilidade a análogos de GnRH não devem utilizar estes medicamentos (VERCELLINI *et al.*, 2011).

### 6.3 Danazol e Gestrinona

Danazol e gestrinona são duas drogas que receberam muita atenção no passado. Embora a origem farmacológica desses dois agentes seja diferente, eles compartilham um perfil de efeitos colaterais similares, caracterizados por atividade androgênica. A disponibilidade de alternativas, que são igualmente eficazes e mais toleráveis, tem limitado a sua utilização.

#### 6.3.1 Danazol

O danazol é um agente oral androgênico que induz a amenorréia com a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, acompanhado de níveis séricos aumentados de andrógenos e de níveis diminuídos de estrogênio. A sua lógica terapêutica é a de interferir com a atividade cíclica ovariana, o que inviabilizaria os mecanismos patológicos que levam ao desenvolvimento de sintomas de endometriose associada à dor (CROSIGNANI *et al.*, 2006b).

O danazol representava o padrão de tratamento na década de 1980. Vários estudos demonstraram sua eficácia na redução da dor associada à endometriose (TELIMAA *et al.*, 1987; HENZL *et al.*, 1988; FRASER *et al.*, 1991; ROTONDI *et al.*, 2002), fato confirmado por uma revisão meta-analítica (SELAK *et al.*, 2001). No entanto, de for-

ma semelhante a outros tratamentos supressivos, os sintomas geralmente retornavam após a interrupção de seu uso. Além disso, o uso de danazol está associado com notáveis efeitos androgênicos/anabolizantes. Os efeitos colaterais mais comuns incluem ganho de peso, retenção de líquidos, atrofia da mama, acne, pele oleosa, ondas de calor e hirsutismo (CROSIGNANI *et al.*, 2006b). Este perfil farmacológico tem um efeito negativo sobre a adesão terapêutica. Os efeitos colaterais dos análogos de GnRH são melhor tolerados do que os efeitos androgênicos e anabolizantes do danazol (ROTONDI *et al.*, 2002).

Doses de 800 mg/dia são frequentemente utilizadas na América do Norte, enquanto que na Europa e Austrália, comumente são prescritas doses de 600 mg/dia. Aparentemente, a ausência de menstruação é um melhor indicador de resposta terapêutica do que a dose da droga. Uma estratégia prática para o uso de danazol é iniciar o tratamento com uma dose de 400 mg/dia (200 mg duas vezes ao dia) e aumentar a dose, se necessário, até a obtenção de um quadro de amenorréia. No Brasil, ele é encontrado na forma de cápsulas de 100mg e 200mg. Pacientes gestantes, lactantes, com sangramento genital de origem desconhecida, com disfunção hepática grave e com hipersensibilidade ao fármaco, não devem fazer uso deste medicamento (CROSIGNANI *et al.*, 2006b; ROTONDI *et al.*, 2002).

### 6.3.2 Gestrinona

A gestrinona é um derivado da 19-nortestosterona com propriedades androgênicas, antiprogestagênicas, antiestrogênicas e anti-

gonadotróficas. Ela bloqueia o desenvolvimento folicular e a produção de estradiol, liga-se ao receptor de androgênio como um análogo e exibe os efeitos agonistas e antagonistas após a ligação aos receptores de progesterona (SURREY, 2006). Tem se mostrado uma opção eficaz para o tratamento de dor associada à endometriose.

O alívio dos sintomas da dor é semelhante ao observado com o uso de danazol ou de análogos de GnRH (FEDELE *et al.*, 1989b; GESTRINONE ITALIAN STUDY GROUP, 1996). No entanto, como mencionado acima, a sua utilização é limitada pela sua baixa tolerabilidade. Os principais efeitos colaterais incluem diminuição da fração de alta densidade de lipoproteína do colesterol (HDL), aumento da fração de baixa densidade de lipoproteína do colesterol (LDL), ganho de peso, hirsutismo, seborréia e acne. A sua dose recomendada é de 2,5 mg duas vezes na semana. É contraindicado seu uso durante a gravidez, em virtude do risco de masculinização do feto (SURREY, 2006).

## 6.4 Drogas Alternativas

Muitos especialistas sustentam que o desenvolvimento de tratamentos não-hormonais para prevenir ou tratar a endometriose e sintomas associados é uma prioridade e que tais tratamentos deveriam reduzir a dor e os problemas relacionados à fertilidade sem supressão da ovulação, permitindo a opção de uma gestação normal e segura durante o tratamento. Eles também recomendam a avaliação de drogas que interferem com a inflamação, fibrose e angiogênese (ROGERS *et al.*, 2009).

A busca de drogas que causem destruição dos implantes pélvicos pode causar um alto risco de danos à mucosa normal, com consequências no padrão menstrual, na fertilidade e sobre a possibilidade de futuras gestações (NOEL *et al.*, 2010).

#### 6.4.1 Os inibidores de aromatase

A aromatase é uma enzima do citocromo P450 que catalisa a etapa limitante na biossíntese de estrogênio, isto é, a conversão de androgênios para estrogênios (SELI *et al.*, 2003). A endometriose e os implantes endometrióticos extraovarianos expressam altos níveis de aromatase. Assim, a expressão da aromatase no tecido endometriótico pode estar envolvida nos mecanismos patogênicos desta doença, promovendo a sobrevivência e o crescimento das lesões (BULUN *et al.*, 1998).

Os novos inibidores da aromatase podem ser divididos em dois grupos: inibidores esteroidais irreversíveis da síntese de estrogênio, que competem no local de ligação do substrato; e inibidores reversíveis não-esteroidais, que interferem com a enzima citocromo P450. O anastrozol e letrozol são inibidores de aromatase não esteroidais, exemestane e formestane são inibidores esteroidais (SELI *et al.*, 2003).

Dois estudos observacionais avaliaram o efeito de inibidores de aromatase combinado com progestina (AILAWADI *et al.*, 2004), ou um contraceptivo oral (AMSTERDAN *et al.*, 2005) em mulheres na pré-menopausa com endometriose resistente ao tratamento cirúrgico ou farmacológico. Ambos os estudos mostraram efeitos benéficos

dos tratamentos sobre sintomas da doença, sem efeitos colaterais pesados. O único estudo randomizado publicado (SOYSAL *et al.*, 2004) avaliou a eficácia clínica do uso de uma combinação de um inibidor de aromatase, associado a um análogo do GnRH comparado com o uso isolado de um análogo do GnRH, durante 6 meses em um cenário pós-operatório, em 80 pacientes com endometriose severa. Vinte e quatro meses após o final da experiência, a combinação do inibidor de aromatase com o análogo do GnRH, foi capaz de reduzir os sintomas de dor a um grau maior do que o análogo do GnRH sozinho, sem efeitos deletérios sobre a densidade mineral óssea ou sobre a qualidade de vida. De qualquer forma, faltam ainda maiores dados científicos para comprovar a eficácia terapêutica deste grupo medicamentoso.

#### **6.4.2 Imunomoduladores e anti-inflamatórios**

Dois diferentes tipos de imunomoduladores têm sido utilizados para o tratamento da endometriose: agentes que aumentam a ação citolítica do sistema imune e agentes que reduzem o componente inflamatório da doença. Não existem dados disponíveis que sustentem a utilização destes grupos de drogas como terapêutica essencial para o tratamento da endometriose (VERCELLINI *et al.*, 2011).

#### **6.5 Considerações finais**

O tratamento medicamentoso da endometriose deve estar baseado nas diferentes características dos pacientes, bem como no objetivo

terapêutico específico identificado. É indicado em mulheres que não pretendem engravidar no curto prazo, já que as terapias disponíveis geralmente inibem a ovulação. O tratamento é apenas sintomático, já que a doença não é curada, mas apenas temporariamente suprimida.

O arsenal terapêutico disponível atualmente para o tratamento da endometriose faz com que dois principais objetivos terapêuticos possam ser atingidos: alívio da dor por períodos prolongados e prevenção da progressão da doença durante o intervalo entre a cirurgia conservativa e tentativa de engravidar.

De acordo com as opções terapêuticas disponíveis atualmente, pode-se considerar que o tratamento da endometriose com contraceptivos orais combinados, ou com progestinas é a opção mais segura, eficaz e bem tolerada. Trata-se também da opção mais econômica e que pode ser utilizada por longo período de tempo. Além disso, existem poucas alternativas farmacológicas de longa duração comparadas a estas drogas. Apesar da grande quantidade de dados que demonstrem que as progestinas e os COCs podem beneficiar a maioria das pacientes com sintomas ou com endometriose recorrente, estas medicações continuam sendo vistas com ceticismo e, muitas vezes, não são nem mencionadas entre as alternativas terapêuticas efetivas. As progestinas e os COCs são taxados de ineficazes, baseado no fato de que parte das mulheres tratadas não responde à terapia. Nem todas as mulheres que utilizarem progestinas terão alívio da dor ou ficarão satisfeitas com o tratamento e muitas acabarão por serem submetidas a um procedimento cirúrgico. Contudo, pelo menos dois terços delas

podem melhorar substancialmente sua qualidade de vida, controlando a doença com poucos efeitos colaterais relacionados à doença ou ao tratamento (VERCELLINI *et al.*, 2011).

Em outros casos, a intervenção cirúrgica acaba sendo necessária. Não se trata de desconsiderar esta opção, mas sim deixá-la como última escolha, visto todo o impacto que um procedimento deste tipo pode causar nas pacientes, sem contar que na maior parte das mulheres que não pretende engravidar, a endometriose pode ser controlada de uma forma não invasiva.

## REFERÊNCIAS

AILAWADI, R.K. *et al.* Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. **Fertil Steril**, v. 81, p. 290–296, 2004.

AMSTERDAN, L.L. *et al.* Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. **Fertil Steril**, v. 84, p. 300–304, 2005.

BATZER, F.R. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. **J Minim Invasive Gynecol**, v. 13, p. 539–545, 2006.

BEDAIWY, M.; CASPER, R. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. **Fertil Steril**, v. 86, p. 220–222, 2006.

BULUN, S.E. *et al.* Aromatase expression in endometriosis: biology and clinical perspectives. In: LEMAY, A.; MAHEUX, R. (eds).



**Understanding and Managing Endometriosis: Advances in Research and Practice.** Quebec City: Parthenon, p. 139–148, 1998.

CLARK, M.K. *et al.* Bone mineral density changes over two years in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate. **Fertil Steril**, v. 82, p. 1580–1586, 2004.

COFFEE, A.L. *et al.* Long-term assessment of symptomatology and satisfaction of an extended oral contraceptive regimen. **Contraception**, v. 75, p. 444–449, 2007.

CROSIGNANI, P.G. *et al.* Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. **Hum Reprod**, v. 21, p. 248–256, 2006a.

CROSIGNANI, P.G. *et al.* Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. **Hum Reprod Update**, v. 12, p. 179–189, 2006b.

CUNDY, T. *et al.* Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. **BMJ**, v. 303, p. 13–16, 1991.

DAVIS, L. *et al.* Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, 2007. CD001019.

DULEBA, A.J. *et al.* Evaluation and management of chronic pelvic pain. **J Am Assoc Gynecol Laparosc**, v. 3, p. 205–227, 1996.

FARQUHAR, C.M. Endometriosis. **BMJ**, v. 320, p. 1449–1452, 2000.

FEDELE, L. *et al.* Comparison of cyproterone acetate and danazol

in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. **Obstet Gynecol**, v. 73, p. 1000–1004, 1989a.

FEDELE, L. *et al.* Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. **Fertil Steril**, v. 51, p. 781–785, 1989b.

FEDELE, L. *et al.* Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. **Fertil Steril**, v. 75, p. 485–488, 2001.

FRASER, I.S. *et al.* A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, v. 31, p. 158–163, 1991.

GESTRINONE ITALIAN STUDY GROUP. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. **Fertil Steril**, v. 66, p. 911–919, 1996.

GIUDICE, L.C. Endometriosis. **N Engl J Med**, v. 362, p. 2389–2398, 2010.

GUILLEMIN, R. Hypothalamic hormones a.k.a. hypothalamic releasing factors. **J Endocrinol**, v. 184, p. 11–28, 2005.

HENZL, M.R. *et al.* Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. **N Engl J Med**, v. 318, p. 485–489, 1988.

HUIRNE, J.A.; LAMBALK, C.B. Gonadotropin-releasing-hormone-receptor antagonists. **Lancet**, v. 358, p. 1793–1803, 2001.

JAIN, S.; DALTON, M.E. Chocolate cysts from ovarian follicles. **Fertil Steril**, v. 72, p. 852–856, 1999.

JANSSENS, R.M. *et al.* Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. **Hum Reprod Update**, v. 6, p. 505–518, 2000.

KAUNITZ, A.M. Long-acting injectable contraception with depot medroxyprogesterone acetate. **Am J Obstet Gynecol**, v. 170, p. 1543–1549, 1994.

LOCKHAT, F.B. *et al.* The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. **Hum Reprod**, v. 19, p. 179–184, 2004.

LOCKHAT, F.B. *et al.* The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. **Hum Reprod**, v. 20, p. 789–793, 2005.

MUNEYYIRCI-DELALE, O.; KARACAN, M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. **Int J Fertil Womens Med**, v. 43, p. 24–27, 1998.

NOEL, J.C. *et al.* Estrogen and progesterone receptors in smooth muscle component of deep infiltrating endometriosis. **Fertil Steril**, v. 93, p. 1774–1777, 2010.

OLIVE, D. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. **Treat Endocrinol**, v. 3, p. 83–89, 2004.

PARAZZINI, F. *et al.* Estroprogestin vs. gonadotropin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 88, p. 11–14, 2000.

PETTA, C.A. *et al.* Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. **Hum. Reprod.**, v. 20, n. 7, p. 1993–1998, 2005.

PICKERSGILL, A. GnRH agonists and add-back therapy: is there a perfect combination? **Br J Obstet Gynaecol**, v. 105, p. 475–485, 1998.

PRENTICE, A. Endometriosis. **BMJ**, v. 323, p. 93–95, 2001.

PRENTICE, A. *et al.* Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, 2007. CD000346.

REDWINE, D. *et al.* Evidence on endometriosis. Elitism about randomised controlled trials is inappropriate. **BMJ**, v. 321, p. 1077–1078, p. 2000.

RIIS, B.J. *et al.* Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs: a review. **Am J Obstet Gynecol**, v. 187, p. 1101–1106, 2002.

ROGERS, P.A. *et al.* Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. **Reprod Sci**, v. 16, p. 335–346, 2009.

ROTONDI, M. *et al.* Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. **Eur J Gynaecol Oncol**, v. 23, p. 523–526, 2002.

SALMI, A. *et al.* The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. **Mol Hum Reprod**, v. 4, p. 1110–1115, 1998.

SCHLAFF, W.D. *et al.* Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. **Fertil Steril**, v. 85, p. 314–325, 2006.

SCHOLES, D. *et al.* Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. **Epidemiology**, v. 13, p. 581–587, 2002.

SELAKE, V. *et al.* Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, 2001. CD000068.

SELL, E. *et al.* Pathogenesis of endometriosis. **Obstet Gynecol Clin North Am**, v. 30, p. 41–61, 2003.

SHAARAWY, M. *et al.* Effect of long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as hormonal contraceptive on bone mineral density and biochemical markers of bone remodeling. **Contraception**, v. 74, p. 297–302, 2006.

SHAKIBA, K. *et al.* Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. **Obstet Gynecol**, v. 111, p. 1285–1292, 2008.

SHULMAN, L.P. *et al.* Recent developments in hormone delivery system. **Am J Obstet Gynecol**, v. 190, p. 39–48, 2004.

SKEGG, D.C.G. *et al.* Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: a pooled analysis of the World Health Organization and New Zealand Studies. **JAMA**, v. 273, p. 799–804, 1995.

SOYSAL, S. *et al.* The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. **Hum Reprod**, v. 19, p. 160–167, 2004.

SULAK, P.J. *et al.* Extending the duration of active oral contraceptive pills to manage hormone withdrawal symptoms. **Obstet Gynecol**, v. 89, p. 179–183, 1997.

SULAK, P. *et al.* Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms. **Am J Obstet Gynecol**, v. 186, p. 1142–1149, 2002.

SURREY, E.S. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. **J Minim Invasive Gynecol**, v. 13, p. 528–534, 2006.

TELIMAA, S. *et al.* Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. **Gynecol Endocrinol**, v. 1, p. 13–23, 1987.

VERCELLINI, P. *et al.* A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a lowdose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. **Fertil Steril**, v. 60, p. 75–79, 1993.

VERCELLINI, P. *et al.* Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 175, p. 396–401, 1996.

VERCELLINI, P. *et al.* Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. **Fertil Steril**, v. 68, p. 393–401, 1997.

VERCELLINI, P. *et al.* Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. **Fertil Steril**, v. 77, p. 52–61, 2002.

VERCELLINI, P. *et al.* Progestogens for endometriosis: forward to the past. **Hum Reprod Update**, v. 9, 387–396, 2003a.

VERCELLINI, P. *et al.* Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. **Fertil Steril**, v. 80, 305–309, 2003b.

VERCELLINI, P. *et al.* The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. **Curr Opin Obstet Gynecol**, v. 17, p. 359–365, 2005.

VERCELLINI, P. *et al.* Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current system. **Hum Reprod**, v. 21, p. 2679–2685, 2006.

VERCELLINI, P. *et al.* Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 26, n. 1, p. 3-13, 2011.





Formato: 14 x 21 cm  
Mancha: 11,3 x 15,7 cm  
Tipologia: Garamond  
Papel: Pólen 80 g/m<sup>2</sup> (miolo)  
Cartão Supremo 250g/m<sup>2</sup> (capa)  
Gráfica: Imprima Soluções Gráficas Ltda.  
Tiragem: 500 exemplares

O sonho de uma menina é ser “moça”. Significado marcado pela presença do primeiro ciclo menstrual. Para algumas um pouco mais cedo: 9 anos; para outras, porém, um pouco mais tarde: 15 anos. Após esse sonho realizado, inicia-se a longa jornada de consultas ginecológicas para manter tudo em perfeito estado, a fim de que se possa planejar, para um futuro próximo, o segundo sonho: “ser Mãe”. Não me recordo das várias consultas feitas, pois apenas uma me deixou marcada, a que recebi o resultado do procedimento cirúrgico: “Endometriose nível 4, portadora assintomática”. Enfrentei uma menopausa induzida juntamente com todos os desconfortos do tratamento. Após sete anos de tratamento, finalmente “sou mãe”.

