

ÍNDICE

Índice	1
Resumo	2
Abstract	3
1. Introdução	4
2. Objectivos	5
3. Epidemiologia	6
4. Etiopatogenia	8
5. Clínica	17
6. Diagnóstico	21
7. Tratamento	26
• Atitude Expectante	26
• Tratamento Médico	27
• Tratamento Cirúrgico	31
• Técnicas de Procriação Medicamente Assistida	34
8. Bibliografia	39

RESUMO

Endometriose é uma patologia ginecológica, estrogênio-dependente, caracterizada pela presença de tecido endométrico ectópico. Pode ser assintomática, mas normalmente está associada a dor pélvica, infertilidade ou à presença de massas anexiais. É essencialmente uma doença da mulher em idade reprodutiva, afectando cerca de 10% desta população, o que pode ser explicado pelo meio estrogénico fortemente implicado na sua patogénese. Ainda não se conhecem todos os mecanismos etiopatogénicos, mas factores como a idade, a informação genética, o ciclo menstrual, o estilo de vida, exposições ambientais e outras características estão implicados na origem e desenvolvimento da doença.

A endometriose e a infertilidade estão associadas clinicamente, contudo permanece controversa a relação causa-efeito entre ambas e não existe consenso de qual a melhor estratégia terapêutica a se preconizar. Infertilidade é por definição a incapacidade de conceber depois de um ano de relações desprotegidas e regulares e as suas causas são multifactoriais, envolvendo o homem e a mulher.

A prevalência de endometriose em mulheres inférteis estima-se entre os 25-50%, e 30-50% das mulheres com endometriose são inférteis. Por outro lado, apenas 0,5-5% das mulheres férteis têm endometriose. Acredita-se que a prevalência de endometriose tem vindo a aumentar nos últimos anos (embora existam poucos estudos nesse sentido), bem como a prevalência de endometriose associada à infertilidade. Para além do aumento do número de diagnósticos existe também uma aparente diminuição da idade de diagnóstico.

Palavras-chave: endometriose, infertilidade, fertilidade, epidemiologia, endométrio, implantação, laparoscopia.

ABSTRACT

Endometriosis is a gynecological disease, estrogen-dependent, defined as the presence of endometrial tissue outside of the uterine cavity. It can be asymptomatic, but usually has pelvic pain, infertility or adnexal masses associated. It affects up to 10% of reproductive-aged women, essentially, which can be explained by the estrogenic milieu, tightly associated to its pathogenesis. We don't know yet every etiopathogenetic mechanisms of endometriosis, but factors as age, genetic factors, menstrual parameters, lifestyle factors, environmental exposures and a number of other characteristics may be implicated in its origin and growth.

Endometriosis and infertility are associated clinically, though uncertainty persists over the causal relation between the two, and agreement about treatment options has been difficult to establish. Infertility is defined as the inability to conceive after one year of unprotected and regular intercourse, and its causes are multifactorial, involving both men and women.

Endometriosis has a prevalence of 25-50% in infertile women, and 30-50% of women with endometriosis are infertile. On the other hand, only 0.5-5% of fertile women has endometriosis. Although there is few data, it believes that the prevalence of endometriosis is rising, as well as its prevalence associated with infertility. There is so a decrease at the age of the diagnostic.

Keywords: endometriosis, infertility, fertility, epidemiology, endometrium, implantation, laparoscopy.

1. INTRODUÇÃO

A endometriose, descrita desde os anos 1800, é definida como a presença de tecido endometrial (glândulas e estroma) ectópico, isto é, fora da cavidade uterina, sendo os locais de implantação mais frequentes as vísceras pélvicas (trompa, ovário, recto), onde, aliás, é mais frequente, podendo também localizar-se no restante peritoneu, no tubo digestivo e até nos pulmões. As manifestações da doença, que se caracteriza essencialmente por dor pélvica, infertilidade e massas anexiais, podem ir desde lesões de endometriose mínimas, até endometriomas (quistos nos ovários) e lesões extensas, que provocam distorção da anatomia tubo-ovárica e aderências extensivas envolvendo o intestino, bexiga e ureter. Consideráveis progressos têm sido feitos na compreensão da patogénese, evolução espontânea, diagnóstico e tratamento da endometriose.

Apesar de a associação entre a endometriose e a infertilidade ser clinicamente reconhecida, não é clara a sua relação. A ideia que prevalece é a de que a infertilidade na endometriose é multifactorial, com várias formas identificadas de como a endometriose pode interferir na reprodução (Zigler, D., et al., 2010). Segundo a Sociedade Americana para a Medicina Reprodutiva, vários relatórios referem que as mulheres inférteis têm 6 a 8 vezes mais probabilidade de ter endometriose de que as mulheres férteis, e quando a têm, têm maior probabilidade de a ter num estágio mais avançado.

A infertilidade é definida como a incapacidade de engravidar depois de um ano de relações sexuais regulares e desprotegidas, e é um problema que afecta 1 em cada 5 casais. As causas subjacentes para a infertilidade são multifactoriais, sendo inúmeros os factores de ordem estrutural, hormonal e fisiológica que afectam o casal, podendo se dividir em 5 categorias: (1) infertilidade masculina, (2) problemas estruturais ou bioquímicos envolvendo o colo uterino,

(3) obstrução tubar ou causas uterinas, (4) disfunção ovulatória e (5) factores peritoneais, incluindo aderências pélvicas e endometriose (Holoch, K.J., et al., 2010).

A prevalência de endometriose em mulheres inférteis estima-se entre os 25-50%, e 30-50% das mulheres com endometriose são inférteis (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004). Por outro lado, apenas 0,5-5% das mulheres férteis têm endometriose (Ozkan, S., et al., 2008).

Os principais objectivos no tratamento da endometriose são o alívio dos sintomas, remover ou reduzir as lesões de endometriose ectópicas, restaurar a anatomia pélvica normal e impedir a progressão da doença. As opções terapêuticas incluem atitude expectante, terapêutica médica e cirúrgica (isolada ou em associação) e técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). No entanto, o seu sucesso nos casos de endometriose associada a infertilidade apresenta variações consideráveis nos resultados, permanecendo a necessidade de mais ensaios clínicos que avaliem e comparem a eficácia das várias formas terapêuticas.

2. OBJECTIVOS

O objectivo deste trabalho é a elaboração de uma revisão geral acerca da endometriose e avaliar a sua associação à infertilidade, fazendo referência ao seu contexto epidemiológico, discutindo a sua etiopatogenia, clínica, diferentes meios de diagnóstico, opções de tratamento actualmente disponíveis e os factores e dados controversos que existem, relacionados com a sua natureza heterogénea.

3. EPIDEMIOLOGIA

A endometriose é encontrada em todas as etnias e grupos sociais, predominantemente em mulheres em idade reprodutiva, embora também venha a ser relatada, mais recentemente, em adolescentes e mulheres pós-menopausa sob terapêutica hormonal. Em mulheres com dor pélvica ou infertilidade tem sido relatada uma elevada prevalência de endometriose (20-90%). Nas mulheres assintomáticas com permeabilidade tubar, a prevalência da endometriose varia de 3% a 43%. A discrepância dos valores encontrados pode ser explicada pelo método diagnóstico usado (laparoscopia *versus* laparotomia), pelo grau da doença (lesões mínimas menos fáceis de encontrar), e é também importante a experiência do cirurgião, porque existe uma grande variabilidade no aspecto das lesões, quistos e aderências endometrióticas.

A verdadeira prevalência da endometriose permanece incerta. Variações nas populações, nos métodos e critérios de diagnóstico, e a falta de estudos epidemiológicos bem estruturados, têm dificultado um melhor conhecimento desta patologia enigmática.

A endometriose é encontrada em 2-8% da população geral, é menos comum em mulheres férteis do que em mulheres inférteis (25-40%), e 30-50% das mulheres com endometriose são inférteis (Holoch, K.J., et al., 2010). Este grupo de autores refere ainda que a prevalência da endometriose depende da apresentação clínica, da experiência do cirurgião, das razões clínicas para a cirurgia (mais frequentemente encontrada quando existe dor pélvica e infertilidade), do ano da cirurgia, do tipo de equipamento usado e até da fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontrava aquando da cirurgia.

Paris, K., Aris, A., (2010) concluíram, num estudo com duração de 10 anos, na região do Quebec, no Canadá, haver um aumento da incidência da endometriose (4.36% de 1997 até 2008) e da endometriose associada a infertilidade. Para além disso, foi diagnosticado em

mulheres mais novas, levantando a hipótese de um início mais precoce da doença. No entanto, por ser um estudo muito restrito geograficamente, mais investigações devem ser desenvolvidas para esclarecer este facto.

A fecundidade é definida como a probabilidade da mulher conseguir alcançar um nado-vivo em cada mês. Em casais saudáveis a taxa de fecundidade é de 15 a 20% (0.15 a 0.2), enquanto as mulheres com endometriose, não submetidas a qualquer tratamento, têm uma taxa inferior a 5% (0.05) (Holoch, K.J., et al., 2010).

4. ETIOPATOGENIA

São numerosas as teorias para a causa e patogénese da endometriose, no entanto, não existe uma explicação que por si só esclareça a origem da endometriose na totalidade dos casos. Desta forma, têm-se desenvolvido diversas teorias para tentar explicar o seu aparecimento, complementando-se umas às outras.

Teoria da Implantação

É a teoria mais amplamente aceite, descrita inicialmente por Sampson em 1925, que sugeriu que a endometriose se devia à menstruação retrógrada, que levava à implantação pélvica de fragmentos de endométrio viável. Efectivamente verificou-se, inicialmente por laparotomia e mais tarde por laparoscopia, a saída de sangue de aspecto menstrual pelas tubas uterinas e a presença deste nas regiões mais baixas da cavidade peritoneal, onde o sangue se acumula (fundo-de-saco de Douglas, ligamentos útero-sagrados, fossetas ováricas e folhetos posteriores dos ligamentos largos), que são precisamente as localizações peritoneais mais frequentes de endometriose pélvica. Vários estudos (Haney, A.F., 1987; Ramey, J.W., 1993) apoiam esta hipótese, mas Halme, J., et al., 1984, verificou que a menstruação retrógrada ocorria em 70-90% das mulheres, valor bastante superior ao número de casos de endometriose, o que nos deixa adivinhar que não será suficiente esta explicação. No entanto, por ser a teoria que explica um maior número de casos, é a que reúne maior consenso.

Teoria da Metaplasia

Esta teoria propõe a ocorrência de fenómenos de metaplasia do mesotélio peritoneal, na presença de factores irritativos (como o sangue menstrual), de forma a justificar a endometriose pélvica. Esta versão, não refuta a anterior, pelo contrário, associa-a à presença de refluxo menstrual para o aparecimento da endometriose. Estas duas versões explicam, se não a totalidade, a maioria dos casos de endometriose pélvica.

Teoria Metastática

Tecido endometrial presente em locais mais distantes, como nos pulmões ou em cadeias ganglionares, não se consegue explicar pelas teorias anteriores. Halban, J., (1924) propôs a possibilidade de migração ou “metastização”, por via hemática ou linfática.

Teoria das Células Percursoras

Restos embriofetais, de provável origem genital, poderiam ser estimulados pelas hormonas que normalmente actuam no endométrio e provocar este efeito.

Teoria Auto-imune

Esta teoria tem por base as alterações fisiopatológicas comuns a múltiplas doenças auto-imunes, que explicam não só a doença, mas também algumas das suas consequências, como a infertilidade. Não exclui as teorias anteriores, mas ajuda a explicar porque nem todas as mulheres apresentam endometriose, nem as manifestações da doença são as mesmas.

Recentemente outros factores têm sido estudados e novas teorias têm sido avançadas, como possíveis explicações, na tentativa de melhor compreensão do surgimento da doença.

Factores Epidemiológicos

As mulheres em risco para a endometriose incluem aquelas que nunca estiveram grávidas, as que têm um sistema imune deficitário, mulheres com menstruações abundantes, com intervalos entre menstruações curtos ou menstruações muito abundantes, mulheres com obstrução do colo uterino, actividade física reduzida, elevado índice de massa corporal e estrato social mais elevado (associado a uma menor frequência de gravidezes e mais tardiamente, e a disfunções imunitárias associadas ao stress). Exposições ambientais a toxinas também têm sido implicadas nesta patologia. Certos traços psicológicos, a raça e a idade também parecem influenciar a incidência da doença (Holoch, K.J., et al., 2010).

Factores Genéticos

As teorias até aqui apresentadas não justificam as situações em que as mulheres são expostas às circunstâncias ditas como propícias para o desenvolvimento da endometriose e não desenvolvem a doença. Tal facto parece apontar para uma predisposição genética, que tem por base várias constatações: prevalência seis a nove vezes superior à da população geral nos familiares de 1º grau; presença em vários membros de uma mesma família (Kennedy, S.H., et al., 1995); e presença em gémeas monozigóticas (Hadfield, R.M., et al., 1997).

Factores Imunológicos

Como já referido, o sistema imunitário parece estar alterado em mulheres com endometriose e a doença parece se desenvolver como resultado de níveis imunológicos reduzidos das células endometriais viáveis da cavidade pélvica (D'Hooghe, T.M., Hill, J.A., 1996).

Um nível basal aumentado dos macrófagos presentes no peritoneu das mulheres com endometriose pode dificultar a fertilidade ao reduzir a mobilidade espermática, aumentando a fagocitose dos espermatozóides, ou interferindo na fertilização, possivelmente pelo aumento da secreção de citocinas, como o factor de necrose tumoral α (α -TNF). Este último parece também facilitar a implantação pélvica de endométrio ectópico. Os macrófagos promovem o crescimento de células endometriais, através da secreção de factores de crescimento e factores angiogénicos.

Endometriose e Infertilidade

Como referido anteriormente, está comprovada, em inúmeras investigações e publicações, a relação entre a endometriose e a infertilidade, no entanto nem sempre existe uma explicação causal óbvia dos mecanismos subjacentes, principalmente nos casos moderados da doença. Um dos muitos obstáculos ao estudo da doença é a sua heterogeneidade e as variações fenotípicas entre as mulheres com esta patologia, embora umas consigam engravidar facilmente, outras parecem completamente estéreis (Holoach, K.J., et al., 2010).

É consensual, e facilmente dedutivo, que os casos graves e avançados de endometriose, com profundas distorções anatómicas e aderências, afectam gravemente a fertilidade da mulher, independentemente da existência de mecanismos fisiopatológicos subjacentes, por nós ainda mal compreendidos. Para comprovar estes factos, existem múltiplos casos em que a exérese das lesões ou dos endometriomas ováricos, e a eliminação das aderências possibilitam a curto-médio prazo a ocorrência de uma gravidez. Menos simples e conhecidos são os mecanismos envolvidos nos casos de endometriose mínima e moderada associada a infertilidade, bem como se se justifica ou não a realização de terapêutica específica.

A Tabela 1 apresenta os mecanismos possíveis de como a endometriose afecta a fertilidade.

Efeitos da endometriose na reprodução humana
<p>Cavidade Pélvica</p> <ul style="list-style-type: none">- alterações inflamatórias no líquido peritoneal (proliferação de macrófagos e disfunção fagocitária; libertação de factores pró-inflamatórios e angiogénicos).- alterações no líquido peritoneal podem afectar a interacção ovócito-espermatozóide.

Útero

- activação do factor 1 esteroideogénico e aromatase (produção de estrogénio in situ, resistência à progesterona), que afectam o endométrio

Ovários

- tecido ovárico funcional reduzido pela presença de endometriomas ou por excisão cirúrgica

- resposta dificultada a hiperestimulação ovárica controlada (Técnicas de Procriação Medicamente Assistida)

Tabela 1: Efeitos da endometriose na reprodução humana. Adaptado de Zigler, D., et al., 2010.

Cavidade Pélvica

A inflamação pélvica, característica da endometriose, para além de resultar das lesões endometrióticas, é também um factor promotor de proliferação e crescimento de tecido endometrial ectópico. A ampola, onde ocorre a fecundação, está exposta ao líquido peritoneal, pela proximidade ao ovário, pelo que alterações nas características do líquido peritoneal afectam a concepção natural.

O reconhecimento da importância da composição do líquido peritoneal é quase consensual, nomeadamente na perturbação dos mecanismos da captação ovular e fecundação, destacando-se elementos celulares (macrófagos), factores bioquímicos associados a processos inflamatórios e substâncias relacionadas com problemas auto-imunes. Zigler, D., et al., (2010), refere proliferação, activação e disfunções fagocitárias dos macrófagos, secreção de

factores angiogénicos, factores de crescimento e pró-inflamatórios, aumento das células “natural killer” e linfócitos T, e sua disfunção, incluindo uma diminuição na actividade citotóxica.

Embora actualmente seja uma possibilidade mais desvalorizada, as disfunções ováricas e/ou tubáricas, como as alterações da foliculogénese, a insuficiência luteínica e a luteinização sem ruptura folicular são hipóteses a considerar. Outras fases do processo reprodutivo também foram consideradas afectadas pela endometriose, nomeadamente a fecundação, através do comprometimento da mobilidade e capacidade fecundante dos espermatozóides pelo líquido peritoneal, da eventual perda da qualidade dos ovócitos ou alterações da captação e do transporte tubário. No entanto, ainda há muito por definir em relação à sua evolução e à sua sensibilidade aos diferentes agentes terapêuticos.

Útero

Já está actualmente estabelecido, e muitas investigações estão a decorrer nesse sentido, que existem alterações no endométrio eutópico nas mulheres com endometriose (Bulun, S.E., Utsunomiya, H., Lin, Z., et al., 2009). Holoch, K.J., et al., 2010 refere que as alterações inflamatórias presentes no líquido peritoneal influenciam a tendência para a doença agravar ou recorrer, e que podem contribuir com alterações no endométrio tornando-se prejudicial para a fertilidade (contribui para a disfunção endometrial, levando ao desenvolvimento de resistência à progesterona).

As alterações encontradas no endométrio de mulheres com endometriose modificam as características das células endometriais, e são essencialmente de dois tipos: produção in-situ anormal de estradiol, relacionado com a inflamação; e resistência aos efeitos da progesterona (Taylor, R.N., Lebovic, D.I., 2009).

Detritos endometriais colhidos da cavidade pélvica peri-operatoriamente implantam e proliferam in-vitro mais rapidamente quando são originários de mulheres com endometriose, (Bulletti, C., et al., 2004), portanto a endometriose não resulta apenas da menstruação retrógrada.

Ovários

O ovário é uma fonte rica de estrogénio e também um local de eleição para estabelecimento da endometriose, através de quistos, tomando o nome de endometriomas. Estes quistos podem interferir com a normal ovulação e é um dos tipos de endometriose visível por ecografia. (Holoch, K.J., et al., 2010). Através de reacções locais ou de efeitos de ocupação do espaço, os quistos podem diminuir a quantidade de tecido ovárico funcional disponível, o que pode ser agravado com a cirurgia (Taylor, R.N., Lebovic, D.I., 2009). Embora seja incerto qual a melhor estratégia cirúrgica, reconhece-se actualmente que qualquer tipo de cirurgia pode causar prejuízo adicional à função ovárica já comprometida (Garcia-Velasco, J.A., Somigliana, E., 2009).

Esta deterioração da função ovárica pode já estar implicada, antes mesmo da cirurgia, por isso têm sido propostas várias técnicas para avaliação da reserva ovárica, através do número de ovócitos remanescentes (Broekmans, F.J., Soules, M.R., Fauser, B.C., 2009). As duas técnicas mais frequentes são a medição do nível de FSH (hormona folículo-estimulante) no 3º dia do ciclo menstrual e a contagem do número de folículos ováricos antrais.

Etiologia - Investigação futura

O estudo da endometriose é agravado pela necessidade de exclusão de outras causas e de avaliação de sintomas dentro do contexto da condição pélvica (a presença ou ausência da doença). A patogénese da endometriose, a patofisiologia da infertilidade relacionada e a sua evolução espontânea, continuam a ser investigadas.

5. CLÍNICA

Apresentação/ Quadro Clínico

Embora possa ser assintomática, deve-se suspeitar de endometriose nas mulheres com infertilidade, dismenorreia, dispareunia ou dor pélvica crónica.

Dor

A dor é o elemento clínico mais significativo para o seu diagnóstico, mas nem todos os casos apresentam um padrão fixo e a sua intensidade não está relacionada com a severidade da endometriose, mulheres com endometriose extensa não têm dores enquanto outras com doença mínima podem ter dor severa.

Na mulher adulta a dismenorreia secundária (que surge após vários anos com menstruação livre de dor), progressiva e total (começa antes do início da menstruação e continua durante todo o período menstrual) pode ser especialmente sugestiva de endometriose. Nas adolescentes a dismenorreia pode ser primária (essencial/funcional), isto é, desde a menarca, sem menstruação livre de dor, sem existir associação a qualquer patologia orgânica. A distribuição da dor é variável, mas frequentemente é bilateral.

A principal causa para a dor é a infiltração profunda das lesões endometrióticas, que penetram a muscular própria dos órgãos adjacentes, como a bexiga e o recto (Chapron, C., et al., 2010).

Num segundo lugar de valorização encontra-se a dispareunia, com localização profunda, simples ou com irradiação. Em conjunto com a dor lombossagrada espontânea, está associada a formas de doença infiltrativa.

Embora a endometriose extra-pélvica seja regularmente assintomática, deve se suspeitar quando surge uma massa palpável fora da pélvis, acompanhada de dor, com um padrão cíclico. A endometriose envolvendo o tracto gastrointestinal, especialmente cólon e recto, que é o local extra-pélvico mais frequente da doença, pode causar dor abdominal e lombar, distensão abdominal, obstipação e obstrução intestinal. Inclusivamente, a endometriose tem sido frequentemente encontrada em mulheres com diagnóstico de síndrome do intestino irritável ou cistite intersticial (Holoch, K.J., et al., 2010). Envolvimento uretral e da bexiga podem levar a obstrução urinária, disúria e hematúria. Endometriose pulmonar pode se manifestar através de um pneumotórax, hemotórax ou hemoptises, durante a menstruação.

Infertilidade

Como referido anteriormente, é aceite na generalidade a associação entre a endometriose e a infertilidade. Quando a endometriose é moderada a severa, envolvendo os ovários e causando aderências que bloqueiam a permeabilidade tubo-ovárica e a libertação do óvulo, entende-se o mecanismo através do qual a mulher é infértil. A associação que permanece controversa é a da endometriose mínima a moderada com a infertilidade. Têm-se avançado com numerosos mecanismos como tentativa de explicação, como aliás, já foi referido: disfunção ovulatória, insuficiência luteínica, síndrome do folículo luteínico não roto, abortos repetitivos, alterações imunitárias e inflamação intraperitoneal.

Alterações endócrinas

A endometriose tem sido associada a anovulação, desenvolvimento folicular anormal, insuficiência luteínica, spotting pré-menstrual (pequenas perdas tipo borra de café, durante 3-4 dias), galactorreia e hiperprolactinémia. No entanto, não existem dados convincentes para concluir que a incidência destes achados está aumentada nas mulheres com endometriose.

Exame Objectivo

Em muitas mulheres com endometriose não são detectadas alterações durante o exame físico ginecológico (é raro a ocorrência de endometriose na vulva, vagina e colo do útero), no entanto, deve-se procurar sinais de doença porque, nalguns casos, pode-se confirmar a suspeita de endometriose sugerida pela história clínica através do exame ginecológico com espéculo. A observação de manchas azuladas cervicais (possivelmente equivalentes das lesões em queimadura de pólvora) e de pequenos sangramentos precedendo a menstruação (spotting), não são frequentes e estão normalmente associados a outros diagnósticos, mas a presença de nódulos visíveis no fundo-de-saco posterior, particularmente quando assumem um aspecto polipóide, frequentemente vascularizado, correspondem frequentemente a processos infiltrativos graves de endometriose. Tem sido historicamente referido no toque vaginal a presença de um útero em retroversão como um dos mais importantes indícios da presença de endometriose (associado a uma diminuição da mobilidade das tubas uterinas). Mais do que isso, é de valorizar as profundas distorções anatómicas associadas aos processos graves: encurtamentos dos ligamentos útero-sagrados (por vezes unilateralmente), nódulos múltiplos e irregulares, palpação de massas, correspondendo eventualmente a endometriomas ováricos, despertando dor intensa à palpação.

Evolução Natural da Endometriose

À semelhança do que acontece com os vários aspectos relativos à endometriose, também não existe grande consenso no que toca à sua evolução, havendo dados contraditórios.

De uma forma geral, na maioria dos casos as lesões endometrióticas tendem a persistir ao longo da vida reprodutiva da mulher. Na maioria das lesões superficiais, a tendência é para se manterem estáveis ou evoluírem no sentido de um agravamento. Também parece se verificar um outro tipo de evolução: a passagem de focos considerados mais recentes e activos (lesões vermelhas, polipóides ou vesiculares) para as lesões clássicas em queimadura de pólvora, o que permitiria deduzir uma remissão espontânea da doença, no sentido de atenuação da actividade funcional.

A gravidez, e a situação endócrina a ela associada, tem sido classicamente admitida como a situação ideal para contenção e remissão duradoura da doença, o que levou à criação da ideia de “pseudogravidez” para o tratamento da endometriose, assente na abolição da menstruação e criação de um ambiente hormonal favorável à decidualização e, conseqüentemente, à reabsorção dos focos de endometriose. No entanto, este conceito não é consensual, havendo casos descritos de agravamento nas semanas iniciais da gravidez (embora com melhoria posterior), e outros de ausência de melhoria até ao final da gravidez (o que leva a pensar que seriam casos associados à ausência de receptores hormonais nas lesões de endometriose). Tratando-se de uma patologia estrogênio-dependente, a instalação da menopausa provocaria uma regressão completa e definitiva da doença, o que não se verifica na totalidade dos casos, levando a pensar na possibilidade de produção hormonal endógena, pós-menopausa.

6. DIAGNÓSTICO

Exames Complementares

Historicamente, perante uma suspeita clínica, a histerossalpingografia foi o exame auxiliar de diagnóstico de eleição para o diagnóstico de endometriose. Até aqui tem-se considerado a laparoscopia o único meio de diagnóstico, idealmente realizado durante a fase menstrual. No entanto, sabe-se actualmente que o diagnóstico de endometriose deveria ser sempre confirmado com biópsia de lesões suspeitas obtidas laparoscopicamente, embora tal não se verifique na prática.

Ecografia, Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou Ressonância Magnética (RM) podem ser utilizadas para fornecer ou confirmar informação, mas não podem por si só fazer o diagnóstico. Estes meios auxiliares de diagnóstico estão cada vez mais capacitados para a detecção de lesões de endometriose profunda, mas falham na detecção das lesões superficiais (Ziegler, D., et al., 2010).

Resultados Laparoscópicos/ Histológicos

Durante a laparoscopia deve-se procurar a presença de endometriose na cavidade pélvica e abdominal (Fig. 1), com a inspecção e palpação do intestino, bexiga, útero, trompas, ovários, fundo-de-saco de Douglas e ligamento largo.

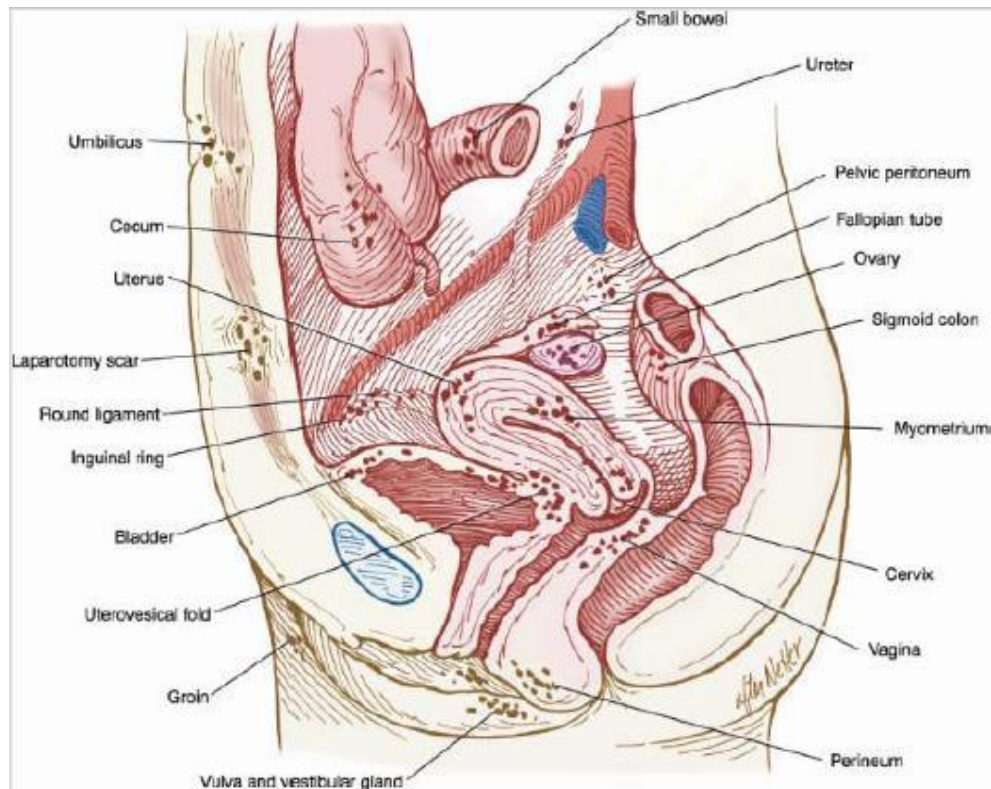


Fig.1 Localizações pélvicas da endometriose. Tirado de “Berek & Novak’s Gynecology”, 14ª edição, 2007.

As lesões peritoneais superficiais apresentam características próprias, quase sempre acompanhadas de focos ováricos, também superficiais. A inspeção cuidada de ambos os ovários facilita o diagnóstico, o que pode ser dificultado caso existam aderências, em estádios mais avançados da doença. Os endometriomas localizam-se geralmente na superfície anterior do ovário, associado a retracção, pigmentação e aderências ao peritoneu posterior.

As lesões peritoneais têm um aspecto típico, descrito como queimaduras de pólvora, de localização preferencial, como já referido, no fundo-de-saco de Douglas, nos ligamentos útero-sagrados e no folheto posterior do ligamento largo. Embora inicialmente se duvidasse que correspondesse à mesma entidade, actualmente são reconhecidas lesões variadas, com zonas vermelhas, pequenas formações de aspecto polipóide, vesículas, placas esbranquiçadas ou manchas castanho-amareladas, como diferentes expressões de endometriose peritoneal.

Walter, A.J., et al., (2001), verificou que, de 36% de casos de endometriose diagnosticada em laparoscopia, apenas 18% destes se confirmou histologicamente, o que revelou uma baixa precisão diagnóstica da inspeção laparoscópica, com um valor preditivo positivo de 45%. Por isso, para o diagnóstico de endometriose é essencial a confirmação histológica. A nível microscópico as lesões endometrióticas consistem em glândulas e estroma do tecido endometrial (Fig. 2).

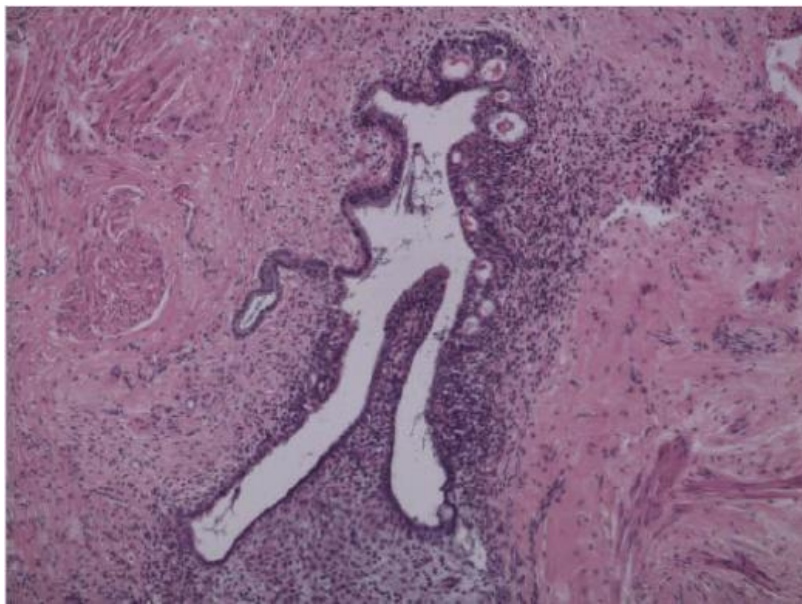


Fig.2 Aparência histológica da endometriose: epitélio glandular endometrial, cercado por estroma numa lesão típica. Tirado de “Berek & Novak’s Gynecology”, 14ª edição, 2007.

Classificação/ Estadiamento

Desde que se conhece a endometriose tem havido a necessidade de uma classificação que possa estabelecer um prognóstico e avaliar a eficácia dos vários tratamentos instituídos (principalmente nos casos de infertilidade). Com várias tentativas falhadas ao longo dos anos, a classificação actualmente utilizada teve por base as investigações feitas através de laparoscopias, na área da infertilidade, desde os anos 70.

A classificação da Sociedade Americana de Medicina da Reprodução (Quadro 1), revista em 1996, (e aceite mundialmente) é essencialmente dirigida para o papel da endometriose na infertilidade, e é baseada no aspecto, tamanho e profundidade das lesões endometrióticas peritoneais e ováricas; a presença, extensão e tipo de aderências anexiais; e o grau de obliteração do fundo-de-saco de Douglas. Estabelece-se, através de pontuação, quatro estádios da doença: Estádio I (mínimo): 1-5 pontos; Estádio II (ligeiro): 6-15 pontos; Estádio III (moderado): 16-40 pontos; Estádio IV (grave ou severo): > 40 pontos. Embora reflita a extensão da doença, não é baseado na correlação com a dor.

Quadro 1: Classificação da endometriose da Sociedade Americana de Medicina da Reprodução (1996).

Lesões peritoneais (considerar apenas a lesão mais grave superficial ou profunda)		
Peritoneu	Superficiais	Profundas
< 1	1	2
1-3 cm	2	4
> 3 cm	4	6
Lesões ováricas (considerar apenas a lesão mais grave e adicionar os scores dos ovários direito e esquerdo)		
Ovário direito	Superficiais	Profundas
< 1	1	2
1-3 cm	2	16
> 3 cm	4	20
Ovário esquerdo	Superficiais	Profundas
< 1 cm	1	4
1-3 cm	2	16
> 2/3	4	20
Aderências anexiais (adicionar os scores dos ovários direito e esquerdo e das trompas direita e esquerda)		
Ovário direito	Finas	Densas
< 1/3	1	4
1/3-2/3	2	8
> 2/3	4	16
Ovário esquerdo	Finas	Densas
< 1/3	1	4
1/3-2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompa direita	Finas	Densas
< 1/3	1	4
1/3-2/3	2	8
> 2/3	4	16
Trompa esquerda	Finas	Densas
< 1/3	1	4
1/3-2/3	2	8
> 2/3	4	16
Pavilhão tubar englobado em aderências = 16		
Obliteração do fundo-de-saco de Douglas		
Parcial	4	
Total	40	

Tirado de “Manual de Ginecologia”, Volume I, 2009.

7. TRATAMENTO

Nenhuma estratégia terapêutica revelou até hoje ser eficaz na prevenção da endometriose, e conseqüentemente na infertilidade associada a ela. É um problema clínico comum o achado incidental de endometriose mínima a moderada numa jovem mulher, sem interesse imediato em engravidar. Muitas das formas de endometriose (com exceção para os casos de dor intensa, que apresentam massas pélvicas, ou que têm infertilidade arrastada subjacente) não justificam a realização de terapêutica. A necessidade ou utilidade da terapêutica passa também pelo seu valor profilático, ao prevenir o aparecimento de novas lesões, de evitar a sintomatologia incapacitante, ou possibilitar a manutenção de um potencial reprodutivo.

A doença moderada pode ser tratada com remoção cirúrgica das lesões, no momento do diagnóstico, seguido de tratamento médico, com contraceptivos orais combinados, de forma cíclica, em baixa dose, de forma a prevenir a recorrência. Doença mais avançada pode ser tratada medicamente, durante 6 meses, seguido de contraceptivos orais, de forma cíclica ou contínua, para prevenir a progressão da doença. O tratamento médico ou cirúrgico para eliminação das lesões de endometriose frequentemente apenas fornece um alívio temporário. Por isso, associado à eliminação das lesões, o objectivo deverá ser o tratamento das sequelas (dor e infertilidade), regularmente associadas à doença.

Atitude Expectante

A opção de não realização de tratamento dirigido às lesões existentes acontece sobretudo nos casos pouco graves (estádios I e II e alguns III) associados a infertilidade. Embora existam

variados estudos sobre o assunto, são contraditórias as informações que defendem a intervenção ou a atitude expectante, não havendo um consenso sobre o assunto. A idade da mulher nos casos associados a infertilidade tem um papel importante, havendo a tendência para não actuar quando esta é nova (menos de 35 anos), mas tem-se verificado uma má aceitação desta postura não-intervencionista por parte dos casais. Holoch, K.J., et al., (2010) refere ainda que perceber a causa da dor e da infertilidade é a solução para o diagnóstico e tratamento precoces, e é psicologicamente benéfico para os casais inférteis que não sabem que tratamento fazer a seguir.

Tratamento Médico

Como referido anteriormente, a endometriose é estrogênio-dependente, por isso a terapêutica hormonal proposta para a endometriose prevê a supressão da síntese de estrogénio, induzindo desse modo a atrofia das lesões de endometriose ou interrompendo o ciclo menstrual. No entanto, têm-se verificado diferenças histológicas e bioquímicas no tecido endométrico ectópico comparativamente com o endométrio normal, na actividade glandular, na actividade enzimática e nos níveis de receptores hormonais esteróides. Todas as formas de tratamento médico disponíveis para a endometriose bloqueiam a função ovárica, são eficazes no tratamento da dor e reduzem o risco de recorrência dos sintomas após a cirurgia (Zigler, D., et al., 2010).

As desvantagens em relação à terapêutica cirúrgica são os elevados custos, elevada prevalência de efeitos secundários e uma taxa mais elevada de recorrência da endometriose. Em relação à infertilidade, não existem evidências que comprovem que o tratamento médico seja melhor na endometriose mínima a ligeira do que a atitude expectante. Segundo Ziegler,

D., et al., (2010) o tratamento médico não está indicado para a infertilidade associada a endometriose, como única opção terapêutica ou após a cirurgia.

Estroprogestativos

A supressão hormonal através de contracepção oral combinada (conhecida também como “pseudogravidez”), com 30-35 µg de etinilestradiol, durante 6 a 12 meses é eficaz, ao induzir a amenorreia e melhora a dismenorreia e dor pélvica em 60-95% dos casos. A amenorreia pode reduzir a quantidade de menstruação retrógrada, diminuindo o risco de progressão da doença. Infelizmente não existem evidências convincentes de que os contraceptivos orais possam ser uma terapêutica definitiva (em muitos pacientes com a cessação da terapêutica dá-se o reaparecimento das lesões).

Mais questionável é o seu papel na resolução das situações de infertilidade, nos casos de endometriose mínima a moderada. Carlos Freire de Oliveira em “Manual de Ginecologia” refere “experiência francamente positiva” com o uso de pílula associada a um análogo dos agonistas da hormona estimuladora da libertação das gonadotrofinas (GnRH) por um período inferior a um mês, no pós-operatório de situações em que predominam os endometriomas ováricos.

Progestativos

Exercem um efeito antiendometriótico ao provocar inicialmente decidualização do tecido endométrico, seguido de atrofia. Podem ser considerados como primeira escolha porque são

tão eficazes como o Danazol e têm menor custo e menos efeitos secundários. As doses eficazes estão na Tabela 2.

Os efeitos secundários dos progestativos incluem náuseas, aumento de peso, retenção hídrica, hemorragias (devido à hipoestrogenémia) e depressão em 1% das mulheres.

Tabela 2: Tratamento Médico da Endometriose associada a dor (duração habitual 6 meses).

	<i>Administration</i>	<i>Dose</i>	<i>Frequency</i>
<i>Progestogens</i>			
<i>Medroxyprogesterone acetate</i>	PO	30 mg	Daily
<i>Megestrol acetate</i>	PO	40 mg	Daily
<i>Lynoestrenol</i>	PO	10 mg	Daily
<i>Dydrogesterone</i>	PO	20–30 mg	Daily
<i>Antiprogestins</i>			
<i>Gestrinone</i>	PO	1.25 or 2.5 mg	Twice weekly
<i>Danazol</i>	PO	400 mg	Daily
<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>			
<i>Leuprolide</i>	SC	500 mg	Daily
	IM	3.75 mg	Monthly
<i>Goserelin</i>	SC	3.6 mg	Monthly
<i>Buserelin</i>	IN	300 µg	Daily
	SC	200 µg	Daily
<i>Nafarelin</i>	IN	200 µg	Daily
<i>Triptorelin</i>	IM	3.75 mg	Monthly
PO, oral; SC, subcutaneous; IM, intramuscular; IN, intranasal.			

Tirado de “Berek & Novak’s Gynecology”, 14ª edição, 2007.

Danazol

Trata-se de um derivado da 17- α -etinitestosterona, conhecido por uma acção indutora de pseudomenopausa. As propriedades farmacológicas reconhecidas são supressão da hormona estimuladora da libertação das gonadotrofinas (GnRH), inibição directa da esteroidogénese, e aumento dos níveis metabólicos de estradiol e progesterona.

A estratégia terapêutica é iniciar com dose de 400 mg por dia e aumentar, se necessário, até atingir a amenorreia e o alívio dos sintomas. Os efeitos adversos estão relacionados com as suas propriedades androgénicas e hipoestrogénicas, sendo os mais comuns o aumento de peso, retenção hídrica, acne, pele oleosa, hirsutismo, afrontamentos, vaginite atrófica, diminuição do volume mamário, diminuição da libido, fadiga, náuseas, câibras musculares, instabilidade emocional e aprofundamento da voz (irreversível), o que levou a que actualmente seja pouco utilizado. Está contra-indicado na gravidez, pelos seus efeitos androgénicos no feto, em doentes com patologia hepática, uma vez que é amplamente metabolizado no fígado, em doentes hipertensas, com insuficiência cardíaca congestiva ou com insuficiência renal.

Gestrinona

É um derivado da 19-nortestosterona, que actua a nível central e periférico, com propriedades androgénicas, antigonadotróficas, antiestrogénicas e antiprogesterónicas. Provoca amenorreia em 50-100% dos casos (dose-dependente). Aparenta ser tão eficaz quanto o Danazol para o tratamento da dor, mas com menos efeitos adversos, com a vantagem de ter uma semi-vida longa (28 horas) e ser administrado 2 vezes por semana (2,5 mg). Contra-indicado na gravidez pelo risco de masculinização do feto.

Agonistas da Hormona estimuladora da Libertação das Gonadotrofinas (GnRH)

Diminui os níveis de LH (hormona luteínica) e FSH (hormona folículo-estimulante), conduzindo a um estado de hipoestrogenismo, o que leva a uma diminuição da produção

esteróide dos ovários, provocando um estado medicamente induzido e reversível de pseudomenopausa. Existem vários agonistas, mas têm de ser administrados via intramuscular, sub-cutânea, ou por absorção intra-nasal. Os resultados são semelhantes aos do Danazol e dos progestativos. Efeitos secundários incluem afrontamentos, diminuição da libido e osteoporose. O objectivo é suprimir a endometriose e manter os níveis de estrogénio a 30-45 pg/ml, de forma a não induzir perda óssea.

Tratamento Cirúrgico

O objectivo da cirurgia é excisar ou coagular todas as lesões de endometriose visíveis e aderências associadas e restaurar a anatomia. É desejável a preservação da função reprodutiva, por isso, deve ser usado o método menos invasivo e menos dispendioso. A laparoscopia pode ser usada na maioria das mulheres, diminui os custos, a morbilidade e a possibilidade de recorrência das aderências no pós-operatório. A laparotomia deve ser reservada para as doentes em estado avançado e para aquelas em que a preservação da fertilidade já não é necessária.

É controverso o tratamento cirúrgico dos endometriomas ováricos, particularmente quando o objectivo principal da terapêutica é resolver um problema de infertilidade e mais ainda quando se admite como muito provável o recurso a uma técnica de procriação medicamente assistida (PMA). Nas situações de infertilidade em que não existam outros factores que levem a pensar na necessidade de recurso à PMA e a idade da doente o permitir, a opção cirúrgica parece óbvia e os resultados compensadores (40-50% de gravidezes em doentes jovens). A grande polémica põe-se quando é forte a probabilidade de recurso ulterior à PMA. Se foi ultrapassada a idade reprodutiva, é inquestionável a indicação operatória, associada ou não a

histerectomia. O mesmo se aplica às formas profundas, infiltrativas e fortemente incapacitantes, em que está hoje bem estabelecido que se deve operar.

Dados não controlados indicam que a cirurgia, em qualquer estágio da doença, aumenta a probabilidade de engravidar, de forma natural. Os critérios a favor da excisão de endometriomas são a reserva ovárica intacta, a não existência de cirurgia ovárica prévia e doença de crescimento rápido. Pelo contrário, os critérios para não excisão são quistos bilaterais, antecedentes cirúrgicos de endometriomas e uma reserva ovárica alterada. O receio de que a cirurgia possa alterar a função ovárica, que já está comprometida de antemão, desencadeou a regra de não realização de cirurgia antes de PMA, com a exceção para os casos acompanhados de dor, hidrossalpinge (reduz os resultados da PMA em cerca de 50% (Daftary, G.S., et al., 2007)) ou endometriomas de grandes dimensões (maiores que 4 cm). Quando a idade, a reserva ovárica, o estado tubário e o estado do parceiro permitem, a cirurgia deve ser considerada de imediato, para que haja tempo disponível para tentar engravidar naturalmente. Noutros casos é preferível o tratamento médico (3 a 6 meses de análogos da hormona estimuladora da libertação de gonadotrofinas) antes de PMA e não se opta pela cirurgia (Zigler, D., et al., 2010). Garcia-Velasco, et al., (2004) mostrou que a cirurgia dos endometriomas não aumenta os resultados da procriação medicamente assistida, em comparação com a atitude expectante.

Os resultados obtidos relativamente à dor são influenciados por muitos factores psicológicos relacionados com a personalidade. Vários estudos sugerem que o laser na laparoscopia é eficaz para o tratamento da endometriose moderada a severa, associada a dor. Nas mulheres com doença mínima, pode diminuir a progressão da doença.

Resultados na Infertilidade

O tratamento médico ou cirúrgico é eficaz na resolução da dor pélvica associada a endometriose, mas o tratamento nos casos associados a infertilidade levanta inúmeras questões clínicas complexas, para já ainda sem resposta (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004).

A questão se a excisão cirúrgica das lesões de endometriose melhora as possibilidades de engravidar naturalmente é complexa, (supostamente seria através da redução da inflamação pélvica, mas nunca foi confirmado) e a confusão deriva das diferentes formas de endometriose (superficial, endometriomas ou formas infiltrativas profundas), dos tipos de cirurgia a que a doente é submetida e os modos de fertilidade avaliada (in-vivo ou in-vitro) (Ziegler, D., et al., 2010).

O sucesso da cirurgia em melhorar a fertilidade está directamente relacionado com a severidade da endometriose. O tratamento da doença moderada tem uma taxa de sucesso na gravidez de 60%, e na doença severa de 35%. (Sutton, C.J.G., et al., 1993). Nas doentes com estado avançado é útil a utilização de terapêutica médica pré-operatoriamente de forma a reduzir a extensão da doença. O tratamento cirúrgico em mulheres inférteis com endometriose mínima e moderada é controverso. A remoção de endometriose peritoneal, cirurgicamente, parece ser importante para prevenir a recorrência da doença, porque a taxa de recorrência é maior quando submetidas a terapêutica médica. No entanto, não está provado que aumenta a fertilidade e aumenta o risco de vir a desenvolver aderências no pós-operatório.

Técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA)

Existe uma grande controvérsia sobre em que circunstâncias e quando utilizar a PMA. Nos casos de endometriose mínima ou ligeira, em que não se conseguiu obter gravidez após terapêutica médica, complementada eventualmente com o recurso a inseminação intra-uterina, deve-se recorrer a fertilização in-vitro.

Nas formas moderadas e graves, o problema primordial é a conduta a assumir perante os endometriomas ováricos, pois não se sabe qual a melhor forma para obter uma resposta satisfatória para o grande dilema: má qualidade eventual dos ovócitos *versus* diminuição da resposta ovárica. A favor da abordagem cirúrgica prévia dos endometriomas está o risco de abcesso pélvico, contaminação do conteúdo hemático, dificuldades na aspiração folicular, prevenção da progressão da endometriose e detecção de degenerescência maligna; contra a cirurgia estão os riscos cirúrgicos genéricos e específicos, diminuição significativa da reserva ovárica, acréscimo considerável dos custos e falta de evidência de uma melhoria dos resultados da fertilização in-vitro/ injeção intra-citoplasmática de espermatozóides. Avançando directamente para a hiperestimulação ovárica controlada nas mulheres com endometriomas assintomáticos consegue-se reduzir os custos, o tempo até conseguir engravidar e as hipotéticas complicações de uma laparoscopia. Não é possível, contudo, no momento afirmar qual a melhor atitude a tomar.

Infertilidade em doentes com endometriose mínima a moderada pode ser tratada com hiperestimulação ovárica controlada associada a inseminação intra-uterina, e fertilização in-vitro (método de escolha quando a distorção anatómica tubo-ovárica contra-indica as hipóteses anteriores). Não é certo que a taxa de gravidez por ciclo, depois da fertilização in-vitro esteja diminuída em mulheres com endometriose mínima a moderada quando comparado

com as que não têm a doença. A baixa taxa de gravidez tem sido explicada por uma taxa (igualmente baixa) de recuperação dos ovócitos, de fertilização do ovócito, e de implantação do embrião, causado por anormalidades na qualidade do embrião e na receptividade do endométrio. Alguns estudos têm sido incapazes de demonstrar uma correlação negativa significativa entre a presença ou estágio da doença e a taxa de gravidez por ciclo. Inoue, M., et al., (1992) refere que a endometriose não teve impacto nas taxas de gravidez das mulheres inférteis, excepto nas situações em que a anatomia pélvica estava bastante afectada.

O tratamento médico prévio com agonistas da hormona estimuladora da libertação das gonadotrofinas (GnRH), durante 3 meses, demonstrou ter efeitos favoráveis nos resultados da PMA em mulheres com endometriose. Embora não se saiba o seu mecanismo, especula-se, no entanto, que será por correcção das alterações endometriais encontradas na endometriose e por uma amplificação da receptividade. Este tratamento prévio não prejudicou a resposta ovárica à hiperestimulação ovárica controlada. A sua duração óptima é desconhecida, no entanto, os estudos efectuados foram com tratamentos de 3-6 meses e revelaram resultados positivos (Surrey, E.S., et al., 2002).

Conduta na Infertilidade

Continua difícil atingir um consenso sobre quais as melhores opções de tratamento na endometriose associada a infertilidade, pois os dados existentes são inconclusivos e conflituosos.

Ziegler, D., et al., (2010) propõe um esquema estratégico que combina as vantagens da cirurgia e da procriação medicamente assistida, de como proceder numa situação de endometriose associada a infertilidade, em concordância com as normas da Sociedade Europeia da Reprodução Humana e Embriologia e da Sociedade Americana da Medicina Reprodutiva. Este grupo de autores refere que a cirurgia deve ser oferecida logo no início do decurso da endometriose, porque o seu primeiro benefício é aumentar as possibilidades de concepção natural. Esta recomendação vai contra a ideia generalizada de que abordagens graduais é que são benéficas. Como referido anteriormente neste trabalho, a cirurgia aumenta a probabilidade de concepção natural, independentemente do estágio da doença (com exceção dos casos em que a cirurgia é realizada imediatamente antes das técnicas de procriação medicamente assistida, fornecendo aí um pequeno benefício, não se justificando), portanto, quando consideramos as vantagens da cirurgia temos de ter em conta a disponibilidade de tempo (para esperar atingir a concepção após a cirurgia, o que não se deve fazer em casais de idade mais avançada), a reserva ovárica, que deve ser avaliada, e a capacidade de engravidar naturalmente (se existem alterações tubárias ou dos espermatozoides). Pelo menos 12 meses têm de ser disponibilizados após a cirurgia para maximizar as possibilidades de concepção. Se estas condições não estiverem reunidas ou se após os 12 meses não houver concepção, deve-se avançar para as técnicas de procriação medicamente assistida. Os mesmos autores desaconselham ciclos de hiperestimulação ovárica controlada com inseminação intrauterina, por vezes recomendados antes das técnicas de procriação medicamente assistida, pois estas medidas têm poucos resultados nas mulheres com endometriose (Omland, A.K., et al., 1998).

Quando é necessário recorrer às técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) a cirurgia tem pouco valor, e chegou-se à conclusão que 3 a 6 meses de tratamento médico com agonistas da hormona estimuladora da libertação das gonadotrofinas (GnRH), antes da PMA,

aumenta quatro vezes as taxas de gravidez (Sallam, H.N., et al., 2006). As exceções para a PMA ser realizada logo após a cirurgia são, como referido anteriormente, dor pélvica (com a possibilidade de se agravar durante a hiperestimulação ovárica controlada), hidrossalpinge e endometriomas volumosos (especialmente quando existem dúvidas da sua natureza).

Escusado será dizer que em todos os casos, as doentes devem ser completamente informadas das várias possibilidades terapêuticas, suas vantagens e inconvenientes.

Concluindo, a causa da infertilidade associada a endometriose permanece desconhecida, com os resultados recentes a sugerirem mecanismos multifactoriais. A endometriose tende a recorrer (excepto quando se realizou tratamento cirúrgico definitivo) e a taxa de recorrência é de aproximadamente 5-20% por ano, atingindo uma taxa cumulativa de 40% aos 5 anos. As vantagens do tratamento médico, cirúrgico e das técnicas de procriação medicamente assistida interrelacionam-se de uma forma complexa, por isso deve-se em cada caso tentar otimizar cada opção, numa perspectiva global de cada doente (Ziegler, D., et al., 2010).

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, (2004) adianta as seguintes recomendações:

- A idade da mulher, a duração da infertilidade, a história familiar, a dor pélvica e o estágio da endometriose são factores que devem ser tidos em conta quando delineamos o plano terapêutico.
- Quando realiza laparoscopia, o cirurgião deve-se assegurar de que excisa todas as lesões visíveis de endometriose.
- Na endometriose no estágio I/II (segundo a classificação da Sociedade Americana de Medicina da Reprodução de 1996), associada a infertilidade, pode-se considerar atitude expectante ou hiperestimulação ovárica controlada/inseminação intrauterina

em mulheres jovens. As mulheres com mais do que 35 anos podem ser tratadas com fertilização in-vitro.

- Nas mulheres com o estágio III/IV de endometriose associada a infertilidade está indicada terapêutica cirúrgica conservativa, com laparoscopia e possível laparotomia. Nas situações em que o tratamento cirúrgico falha ou a mulher tem mais do que 35 anos, fertilização in-vitro é uma alternativa.

8. BIBLIOGRAFIA

Berek, Jonathan S., Asashi, Eli Y., Hillard, Paula A., (1996) “Novak’s Gynecology”, 12^a edição, Williams & Wilkins, Baltimore.

Berek, Jonathan S., edit., (2007) “Berek & Novak’s Gynecology”, 14^a edição, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.

Broekmans, F.J., Soules, M.R., Fauser, B.C., (2009) Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences. *Endocr Ver*; 30: 465-93.

Bulletti, C., et al., (2004) The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. *Ann N Y Acad Sci*; 1034: 64-83.

Bulun, S.E., Utsunomiya, H., Lin, Z., et al., (2009) Steroidogenic factor-1 and endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*; 300: 104-8.

Chapron, C., Bourret, A., Chopin, N., et al., (2010) Surgery for bladder endometriosis: long term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod*; 25: 884-89.

Christel Meuleman, M.D., et al., (2009) High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertility and Sterility*; 92: 68-74.

Daftary, G.S., et al., (2007) Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril*; 87: 367-72.

D'Hooghe, T.M., (2003) Invisible microscopic endometriosis: how wrong is the sampson hypothesis of retrograde menstruation to explain the pathogenesis of endometriosis? *Gynecol Obstet Invest.*; 55:61-62.

D'Hooghe, T.M., Hill, J.A., (1996) Immunobiology of endometriosis. In: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of Reproduction*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific: 332-56.

Garcia-Velasco, J.A., Mahutte, N.G., Corona, J., et al., (2004) Removal of endometriomas before in-vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril*; 81: 1194-97.

Garcia-Velasco, J.A., Somigliana, E., (2009) Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod*; 24: 496-501.

Hadfield, R.M., Mardon, H.J., Barlow, D.H., Kennedy, S.H., (1997) Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril*; 68: 941-2.

Halban, J., (1924) Histeroadenosis metastatica. *Wien Klin Wochensch*; 37:1205-28.

Halme, J., et al., (1984) Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*; 64:151-4.

Haney, A.F., (1987) Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson EA, ed. Endometriosis. New York: AR Liss: 23-51.

Holoch, K.J., et al., (2010) Endometriosis and Infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; 53: 429- 438.

Inoue, M., et al., (1992) The impact of endometriosis on the reproductive outcome of infertile patients. *Am J Obstet Gynecol*; 167: 278-82.

Kennedy, S.H., Mardon, H.J., Barlow, D.H., (1995) Familial endometriosis. *J Assist Reprod. Genetic*; 12:32-4.

Lee, T.C., Ho, H.C., (2011) Effects of prostaglandin E2 and vascular endothelial growth factor on sperm might lead to endometriosis-associated infertility. *Fertility and Sterility*; 95: 360-2.

Oliveira, Carlos Freire, coord., (2009) “Manual de Ginecologia”, Volume I, Permanyer Portugal, Lisboa, Capítulo 17 (pp. 277-293).

Omland, A.K., Tanbo, T., Dalo, P.O., Abyholm, T., (1998) Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*; 13: 2602-05.

Ozkan, S., et al., (2008) Endometriosis and Infertility - Epidemiology and Evidence-based Treatments. *New York Academy of Sciences* 1127: 92-100.

Paris, K., Aris, A., (2010) Endometriosis-associated infertility: a decade's trend study of women from the Estri Region of Quebec, Canada. *Gynecological Endocrinology*; 26: 838-842.

Ramey, J.W., Archer, D.F., (1993) Peritoneal Fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril*; 60:1-14.

Sallam, H.N., Garcia-Velasco, J.A., Dias, S., Arici, A., (2006) Long-term pituitary down-regulation before in-vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*; 1: CD004635.

Sampson, J., (1925) Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*; 14: 422-69.

Surrey, E.S., et al., (2002) Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril*; 78:699-704.

Sutton, C.J.G., Nair, S., Ewen, S.P., Haines, P., (1993) A comparison between the CO₂ and KTP lasers in the treatment of large ovarian endometriomas. *Gynaecol Endoscopy*; 2: 113-8.

Taylor, R.N., Lebovic, D.I., (2009) Endometriosis. In: Strauss JF, Barbieri R, eds. *Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management* (6th edn). New York: Elsevier: 577-95.

The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, (2004) Endometriosis and infertility. *Fertility and Sterility*; 81: 1441-1446.

Walter, A.J., Hentz, J.G., Magtibay, P.M., et al., (2001) Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*; 184:1407–1413.

Zigler, D., et al, (2010) Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 376:730-38.