



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS MONTEIRO ALVES

A INFLUÊNCIA DA ADENOMIOSE NO SUCESSO DA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MARIA BEATRIZ DA SILVA PEREIRA FERRO

DEZEMBRO/2023

Faculdade De Medicina Da Universidade De Coimbra

A INFLUÊNCIA DA ADENOMIOSE NO SUCESSO DA IMPLANTAÇÃO EMBRIONÁRIA

Inês Monteiro Alves ¹

Maria Beatriz Da Silva Pereira Ferro ²

Maria Margarida De Oliveira Figueiredo Dias ^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada Institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde
Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra.

Endereço eletrónico:

ines.kitty2000@gmail.com

Índice

1. Resumo	7
2. Abstract	9
3. Lista de Siglas	10
4. Introdução.....	11
5. Metodologia	13
6. Epidemiologia.....	14
7. Etiopatogenia	15
8. Classificação da adenomiose	17
9. Fatores de risco e Patologias coexistentes	19
10. Clínica.....	21
11. Diagnóstico	23
12. Evidência clínica de correlação entre adenomiose e infertilidade	27
12.1 Anomalias do peristaltismo uterino e do transporte de espermatozoides.....	28
12.2 Alteração da vascularização intrauterina	28
12.3 Arquitetura uterina alterada.....	29
12.4 Alteração do metabolismo dos estrogénios endometriais	29
12.5 Resposta inflamatória exacerbada	29
12.6 Alteração da concentração de recetores de estrogénio e progesterona devido à inflamação crónica.....	30
12.7 Ambiente uterino alterado por radicais livres de oxigénio	30
12.8 Alteração da decidualização	30
12.9 Implantação embrionária prejudicada.....	31
12.9.1 Diminuição das moléculas de adesão.....	32
12.9.2 Redução da expressão de marcadores de implantação	33
13. Tratamento	35
13.1 Tratamento da adenomiose	35
13.1.1 Tratamento farmacológico	36

13.1.2 Tratamento cirúrgico	38
13.2 Tratamento da infertilidade associada à adenomiose	40
14. Conclusão.....	42
15. Agradecimentos.....	43
16. Referências	44

1. Resumo

A adenomiose é uma patologia uterina benigna, mal esclarecida, prevalente entre os 40 e os 50 anos. Consiste numa doença inflamatória crónica dependente de estrogénios, caracterizada pela invasão difusa do miométrio por glândulas endometriais ectópicas e estroma. É uma doença com grande variabilidade clínica, dado que podem não existir sintomas ou estar associada a enorme impacto na vida das doentes, por ser a causa de dor pélvica e hemorragia uterina anormal.

Atualmente, estão disponíveis diversos exames de imagem, tais como a ecografia e a ressonância magnética, que ajudam a suportar o diagnóstico desta patologia, que até recentemente só era conseguido por histologia, através da realização da histerectomia.

Esta é uma patologia com impacto negativo na fertilidade, sendo diversos os fatores que podem estar associados a esta complicação, desde alterações estruturais a funcionais do útero. Assim sendo, é importante destacar a qualidade do embrião e a recetividade do endométrio, como fatores preponderantes. Anomalias nestes dois componentes relacionam-se com dificuldades de implantação.

Assim, é de extrema importância estabelecer tratamentos capazes de reduzir a sintomatologia desta patologia e de restabelecer a fertilidade, em mulheres que ainda não terminaram o seu projeto reprodutivo. Quando os tratamentos farmacológicos e cirúrgicos não são capazes de contribuir para o estabelecimento de uma nova gestação, podem ser utilizadas técnicas de procriação medicamente assistida, de forma a melhorar os resultados.

Contudo, a adenomiose ainda é uma patologia pouco investigada, pelo que teria interesse aprofundar os estudos sobre a sua fisiopatologia e as consequências desta na fertilidade, de forma a poder melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas e contornar complicações como a infertilidade.

Este trabalho tem como objetivo a análise do impacto da adenomiose na implantação embrionária, tendo em conta a clínica e os mecanismos subjacentes a esta patologia e as opções de tratamento, com o intuito de melhorar as taxas de sucesso reprodutivo.

Palavras-chave

Adenomiiose, Gravidez, Infertilidade, Implantação Embrionária

2.Abstract

Adenomyosis is a benign, not completely understood uterine pathology, most prevalent between 40-50 years of age. It is an estrogen-dependent chronic inflammatory disease characterized by diffuse invasion of the myometrium by ectopic endometrial gland and stroma. It is a disease with significant clinical variability, as it may present no symptoms or be associated with a huge impact on patients' lives, since it is the cause of dysmenorrhea and pelvic pain.

Nowadays, there are several imaging tests available, such as ultrasound and magnetic resonance imaging, that help to support the diagnosis of this pathology, which was only achieved by histology, through hysterectomy up until recently.

This pathology has a negative impact on fertility and there are several factors that may be associated with this complication, from structural to functional changes in the uterus. Therefore, it is important to highlight the embryo quality and the endometrium receptivity as preponderant factors. Anomalies in these two components are related to difficulties in embryo implantation.

For this reason, it is extremely important to find treatments that can reduce symptoms of this pathology and reestablish fertility in women who have not completed their reproductive project. When pharmacological and surgical treatments are unable to generate a new pregnancy, assisted reproductive technology techniques can be used to improve those results.

However, in adenomyosis there is still a shortage of investigation, so it would be interesting to dig deeper into its physiopathology and associated consequences on fertility, in order to improve life quality in affected women and overcome complications such as infertility.

The aim of this works is to analyze the impact of adenomyosis on embryo implantation, taking in consideration the clinical symptoms, the mechanisms related to this pathology and treatment options, with the goal to improve reproductive success rates.

Keywords

Adenomyosis, Pregnancy, Infertility, Embryo Implantation

3.Lista de Siglas

AINES: Anti-inflamatórios Não Esteróides

CA-125: *Cancer Antigen 125*

ER- α : Recetores de Estrogénio- α

FIV: Fertilização *in Vitro*

FSH: Hormona Folículo-estimulante

GnRH: Hormona Libertadora de Gonadotrofinas

ICSI: Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides

IL: Interleucina

LH: Hormona Luteinizante

LIF: Fator Inibitório de Leucemia

mRNA: *messenger –Ribonucleic Acid*

NF-kB: Fator Nuclear k-B

PMA: Procriação Medicamente Assistida

SIU-LNG: Sistema Intrauterino de Levonorgestrel

TGF: Fator de Crescimento Transformador

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

ZJ: Zona Juncional

4.Introdução

A adenomiose foi descrita pela primeira vez, em 1860 pelo patologista *Carl Von Rokitansky*, que a denominou como “cistossarcoma adenoide uterino” (1) depois de ter encontrado glândulas endometriais no miométrio. Após 50 anos, esta terminologia continuava a ser adotada por *Thomas Cullen*. Este redigiu a primeira descrição sistemática do que é hoje conhecida como adenomiose, após ter pesquisado exaustivamente a “invasão mucosa”, tendo determinado o mecanismo pelo qual esta invade os tecidos subjacentes. Em 1925, *Frankl* atribui o nome de “adenomiose uterina” a esta entidade, diferenciando-a do termo adenomioma. Constatou ainda que esta doença poderia ser devida a anomalias genéticas e estaria dependente de influência hormonal. Só em 1972 é que surgiu a definição utilizada nos dias de hoje, introduzida por *Charles C. Bird* (2).

É importante mencionar que até à década de 1920, o conceito de adenomiose e endometriose ainda não tinham sido distinguidos, constituindo a mesma entidade clínica. Só em 1925 é que estas foram consideradas patologias distintas, por *Frankl*.

A adenomiose é uma patologia uterina benigna, frequente, subdiagnosticada e mal esclarecida com grande impacto na vida das doentes. Consiste numa doença inflamatória crónica dependente de estrogénios, caracterizada pela invasão difusa do miométrio por glândulas endometriais ectópicas e estroma. Este endométrio vai levar à hiperplasia e hipertrofia das células do miométrio circundante, resultando num útero de dimensões aumentadas.

Tal como a adenomiose, a endometriose é uma síndrome clínica complexa e frequente, caracterizada por um processo inflamatório crónico, dependente de estrogénios. Contudo, o que marca a diferença com a adenomiose é a presença de tecido endometrial ectópico, que envolve outros órgãos que não o útero. Os mais frequentemente afetados são os órgãos pélvicos, levando a distorções da sua anatomia. Apesar de esta ser a apresentação mais comum, a endometriose pode também afetar órgãos à distância (3).

Contudo, este trabalho tem como objetivo focar-se na adenomiose e como ela é aceite, nos dias de hoje.

Pensa-se que a prevalência desta ronde os 20-30% na população geral (4). No entanto, este valor não é exato uma vez que, não existe uma apresentação clínica patognomónica desta patologia e pelo diagnóstico definitivo exigir o estudo histológico do útero, só possível após a realização de uma histerectomia. Atualmente foram desenvolvidos métodos não invasivos, que nos ajudam a detetar alterações estruturais e funcionais

associadas a esta doença, permitindo predizer se essa patologia está presente ou não. Contudo, esses não fornecem provas da invasão do miométrio por endométrio, não permitindo um diagnóstico definitivo.

Teoriza-se que esta patologia se encontra associada a dificuldades de implantação embrionária, o que pode corresponder a um desafio significativo para mulheres que pretendem engravidar. Embora a adenomiose seja frequentemente detetada apenas em idade reprodutiva tardia, sabe-se que esta tem impacto na fertilidade, dado que atualmente o desejo de constituir família está associado a idades mais avançadas (5). Dados sobre esta associação ainda são escassos, existindo ainda pouco suporte científico.

Dada a complexidade desta patologia e as suas implicações na fertilidade feminina, torna-se necessário uma abordagem clínica multidisciplinar para o controlo e tratamento desta patologia. As estratégias clínicas a implementar visam reduzir as manifestações clínicas e melhorar os resultados inerentes à dificuldade de implantação embrionária.

5. Metodologia

Este trabalho tem como objetivo a elaboração de uma revisão narrativa sobre a adenomiose e o seu impacto na implantação embrionária, fazendo referência ao seu contexto epidemiológico e clínico. Através da exposição e discussão dos mecanismos subjacentes a esta patologia, os seus diferentes meios de diagnóstico e opções de tratamento, descritos no presente trabalho, as taxas de sucesso reprodutivo podem ser melhoradas. Deste modo, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos, publicados em língua inglesa, nos últimos 10 anos, disponíveis no PubMed, com os termos Mesh “adenomiose”, “gravidez”, “infertilidade” e “implantação embrionária”.

Foram analisados os artigos mais relevantes, dando principal destaque a revisões narrativas e sistemáticas, tendo em conta o título, data de publicação e conclusões de interesse. Foram também utilizados artigos referenciados pelos manuscritos previamente selecionados, de forma a esclarecer diversos conceitos, relevantes no desenvolvimento desta revisão narrativa. Deste modo, escolheram-se 43 artigos, que foram analisados de forma a elaborar esta revisão sistemática.

6.Epidemiologia

A prevalência da adenomiose varia nas diversas populações e depende de fatores como a idade e os métodos de diagnóstico utilizados. A incidência desta é incerta, variando entre os 20 e os 25% (6).

Esta patologia é mais frequentemente diagnosticada em idades reprodutivas avançadas, contudo tem-se observado um diagnóstico cada vez mais precoce, entre a segunda e a terceira década de vida. Dados mostram que cerca de 20% dos casos de adenomiose envolvem mulheres com idade inferior a 40 anos e os restantes 80% doentes entre os 40 e 50 anos (7).

A maioria dos estudos realizados sobre a adenomiose não avaliam a incidência tendo em conta a etnia ou raça das mulheres, contudo, este aspeto seria importante para determinar o risco desta doença numa determinada população.

A prevalência de infertilidade em mulheres com adenomiose pensa-se que se encontre entre os 7 e os 28%. Contudo, devido ao reduzido número de casos, estes valores têm pouca evidência científica (8).

7. Etiopatogenia

A adenomiose é uma doença dependente de estrogénios, frequente na idade reprodutiva e que tende a regredir na menopausa. Contudo, os mecanismos patogénicos que levam ao seu aparecimento ainda não são bem conhecidos, existindo diversas teorias em estudo.

A hipótese mais defendida atualmente e que sustenta melhor a origem da adenomiose, baseia-se na ausência ou em alterações da zona de junção, ou seja, na disrupção da camada que estabelece o limite entre o endométrio e o miométrio, facilitando a invasão do miométrio por endométrio basal. Associada a este processo, a expressão de genes supressores da apoptose, como é o caso do Bcl-2, leva a que a proliferação do tecido ectópico esteja facilitada, o que contribui para a formação de focos de adenomiose (6).

No seguimento desta, existe outra teoria, que tem por base exames de Anatomia Patológica, que propõe que a infiltração por tecido ectópico no miométrio ocorre através dos vasos linfáticos, dado que estes penetram em profundidade a camada muscular do útero (9).

O miométrio e o endométrio têm a mesma origem embrionária, a partir dos canais de *Müller*. Assim, uma das investigações propõe que a adenomiose pode resultar de uma metaplasia de novo dos remanescentes müllerianos pluripotentes.

Outras teorias sugerem que diversas células sanguíneas possam desempenhar um papel importante na formação de focos adenomióticos. Os miofibroblastos por expressarem proteínas de matriz extracelular, proporcionam o aumento dos focos adenomióticos, levando a hipertrofia uterina. Os mastócitos, que se localizam junto da camada muscular, segregam diversos fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento nervoso, o fator pré adipócito-1 e o fator de crescimento semelhante à insulina-2. O primeiro está associado a mecanismos de exacerbação da dor e ao aumento da gravidade do processo inflamatório. O segundo, pode ser considerado um fator de proteção, contribuindo para uma maior diferenciação celular. Assim, os mastócitos podem preservar o equilíbrio do útero afetado (6).

Alguns estudos mostram que existem fatores hormonais, genéticos e imunológicos, tais como as citocinas e os antigénios, que favorecem o aparecimento da adenomiose. Estes são capazes de manter um estado de imunossupressão, contribuir para o ambiente inflamatório e promover o crescimento dos focos desta doença. Em adição, contribuem também para o aumento da concentração dos mediadores envolvidos na proliferação vascular, como é o caso do VEGF, contribuindo para a formação de vasos espessos e irregulares, que predispõem à formação de lesões de adenomiose (10). Conseguem, também, levar à diferenciação de

fibroblastos em miofibroblastos, capazes de remodelarem a matriz extracelular, e levar ao desenvolvimento desta patologia, tal como descrito anteriormente (6).

Outro fator potencialmente causador desta patologia é a existência de “auto-traumatismo” uterino, que cursa com a ativação de mecanismos de lesão e reparação tecidual (11). Consequentemente, há um aumento das pressões na cavidade uterina, sobretudo quando associado à menstruação ou procedimentos médicos, como a dilatação ou curetagem uterina, culminando na alteração da arquitetura uterina, sobretudo da zona de transição. Assim, a infiltração de tecido endometrial está facilitada, potenciando o desenvolvimento da adenomiose.

8. Classificação da adenomiose

Ao longo dos anos, foram desenvolvidas diversas classificações para o fenótipo da adenomiose. A seleção de características potencialmente relevantes a serem usadas para a categorização, constitui um aspecto fundamental na criação de qualquer sistema de classificação (12). É de ressaltar que estas categorizações devem apresentar definições claras, de fácil compreensão e utilização para terem relevância clínica.

Existem diversos parâmetros que devem ser incluídos aquando da formulação das classificações desta patologia, nomeadamente (12):

- Área afetada
- Localização específica
- Padrão apresentado
- Volume da lesão
- Tipo de lesão

No que respeita à área afetada, podemos distinguir a afetação do miométrio externo ou interno. Entrando em maior especificidade, a localização pode ser também avaliada, tendo em conta qual a parede uterina acometida, dividindo-se em parede anterior, posterior e fundo. Por sua vez, o padrão é dividido em difuso ou focal, sendo este último denominado também de adenomioma. Relativamente ao tipo de lesão podemos distinguir duas vertentes, a muscular e a quística, sendo que o volume da mesma pode ser expresso em centímetros (13).

Como a adenomiose é uma entidade histológica do miométrio, devemos ter em mente a sua distribuição anatómica e aspetos histológicos, para a sua caracterização. Contudo, como esta última depende da realização de histerectomia fica sem efeito para uso clínico.

Desde os tempos de *Bird*, têm sido propostas várias formas de classificação desta patologia, tendo este sido o primeiro a implementar uma dessas categorizações. Esta primeira era constituída por três graus, que tinham por base as características histológicas, tais como a extensão e a profundidade atingidas pelas lesões. O primeiro grau envolvia camadas endometriais peri-miometriais. O grau dois estendia-se desde a estrutura referida anteriormente até à porção média do miométrio. Por fim, o grau três envolvia o restante miométrio, apresentando diferentes estados de comprometimento desta estrutura. Contudo, esta categorização foi considerada precária dado que não inclui muitos dos critérios apresentados nos parágrafos anteriores (12).

Outra classificação desenvolvida, composta por três categorias, é baseada em alterações na linha de junção ou zona de transição, que demarca a separação entre o endométrio e o miométrio, visualizada por imagens de ressonância magnética. O primeiro grau tem uma zona de junção com espessura compreendida entre os 8 e os 12 milímetros, podendo a alteração ser parcial ou difusa. O segundo corresponde a uma zona de junção com mais de 12 milímetros, envolvendo o miométrio externo. Por último, a presença de adenomiosas com limites mal definidos, constituem o grau três. No entanto, ficava a dúvida se estas alterações seriam ou não algo independentes da adenomiose (14).

Foi proposta outra categorização desta patologia, que tem em conta os componentes estruturais, serosa e zona de junção, envolvidos pelas lesões de adenomiose, novamente avaliados por ressonância magnética. A divisão foi feita em quatro subtipos: envolvendo o miométrio intrínseco, o extrínseco, a presença de lesão intramural e indeterminado. O primeiro subtipo é o que mais se enquadra na definição clássica de adenomiose, associado a lesões adjacentes ao endométrio, com espessamento da zona de junção. O segundo subtipo apresenta lesões denominadas extrínsecas, dado ser possível observarem-se alterações na porção externa do miométrio, acometendo e rompendo a serosa. Nesta, a zona de junção apresenta-se normal. Pensa-se que este grau seja uma consequência da endometriose pélvica. O terceiro subtipo é caracterizado por lesões no interior do miométrio sem relação com a zona de junção ou a serosa, constituindo formações de tecido de novo, dentro da camada muscular do útero. Por fim, o quarto subtipo, inclui os doentes que não são abrangidos nas restantes divisões, ou seja, que apresentam lesões tão extensas que não se consegue determinar a relação geográfica com as estruturas referidas anteriormente (12).

Ainda não existe uma classificação universalmente aceite para a adenomiose, variando de acordo com a instituição e a equipa médica, o que torna a interpretação dessa patologia um desafio.

9. Fatores de risco e Patologias coexistentes

É importante referir que existem diversos fatores de risco e patologias ginecológicas associados à adenomiose, a grande maioria destes identificados após estudos retrospectivos.

Como já referido anteriormente, esta patologia é mais frequente em mulheres no período pré-menopausa, pelo que a idade é considerada um fator de risco. Contudo, as manifestações clínicas estão presentes cada vez mais cedo, o que nos faz pensar que esta patologia poderá ter diferentes fenótipos em diferentes idades.

Pensa-se que a multiparidade constitua outro destes fatores, estando associada a um risco duas vezes superior, relativamente às nulíparas. Isto pode ser explicado pela natural invasão do miométrio pelo trofoblasto ou pelo ambiente hormonal alterado aquando da gestação. Apesar do referido previamente, estes valores podem estar enviesados dado que o número de histerectomias em múltiparas é muito superior ao das nulíparas (6).

Cirurgias uterinas prévias ou partos por cesariana podem também estar associados a esta patologia, uma vez que a disrupção da normal anatomia uterina, pode facilitar a implantação de glândulas endometriais no miométrio. Contudo, a literatura é ainda pouco consensual e são necessários mais estudos para um melhor esclarecimento.

As hormonas sexuais, como os estrogénios, têm grande impacto no que respeita a esta patologia. Assim, qualquer estímulo que interfira na sua ação, pode levar ao aumento do risco de adenomiose. Apesar de ainda existirem poucos estudos disponíveis, pensa-se que alguns medicamentos possam estar implicados nesta patologia, como é o caso do Tamoxifeno. Este é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, utilizado em hormonoterapia, no tratamento do carcinoma da mama, dado apresentar propriedades antiestrogénicas no tecido mamário. Contudo, de uma forma paradoxal, esta fármaco tem propriedades agonistas estrogénicas a nível do endométrio. Em análises prospetivas, concluiu-se que a percentagem de mulheres com adenomiose era superior quando o tratamento envolvia fármacos capazes de aumentar os níveis de estrogénios no tecido endometrial, comparativamente a outros tratamentos (15).

O uso de contraceptivos orais com estrogénio está associado a uma exposição aumentada a essa hormona exógena, pelo que alguns autores os consideravam um fator de risco para a adenomiose. Contudo, com a sua utilização há uma diminuição da produção de estrogénios a nível do ovário, o que se associa a atrofia do endométrio, pelo que se considera que constituam um fator protetor. Desta forma, atualmente estes fármacos constituem umas das linhas terapêuticas da adenomiose (15).

Em mulheres com menarca precoce, assim como a menopausa tardia a taxa de presença desta patologia é superior, comparativamente com as restantes, dado que existe exposição precoce e prolongada a estrogénios, respetivamente.

Por outro lado, o tabagismo pode levar a uma menopausa precoce, devido ao efeito tóxico nos folículos ovários, conduzindo a alterações na produção de estrogénio. Este pode também ter um efeito antiestrogénico, por diminuição da conversão pela aromatase de androgénio em estrogénio. Desta forma, existe alguma controvérsia relativamente a este fator, dado que existem estudos que afirmam que este aumenta o risco desta patologia, sobretudo em mulheres com consumo superior a 10 anos, como outros que o veem como fator protetor, pela diminuição da concentração de estrogénios circulantes (15).

Para além de existirem diversos fatores de risco, cerca de 4 em cada 5 doentes com adenomiose apresentam patologias uterinas concomitantes, como é o caso dos leiomiomas e endometriose (6). Pólipos endometriais, hiperplasia endometrial típica ou atípica e carcinoma do endométrio, são também mais prevalentes em mulheres com adenomiose. E, por vezes, a presença concomitante de duas ou mais destas patologias leva a uma exacerbação da sintomatologia (13). As patologias referidas podem também ser consideradas diagnósticos diferenciais de adenomiose, uma vez que, tal como esta doença, cursam com hemorragia uterina anormal e/ou dismenorreia.

10. Clínica

Como já foi referido anteriormente, esta patologia não possui um conjunto de sintomas patognomónico que ajude a identificá-la, podendo mimetizar clinicamente outras. Para além disso, a sintomatologia apresentada é muito heterogénea, consoante a doente em causa, e cerca de 30% destas são assintomáticas, tornando o diagnóstico da adenomiose um desafio ginecológico.

Contudo, existem diversas características clínicas que se encontram presentes na maioria das mulheres, e que ajudam na identificação da adenomiose. Na tabela seguinte estão descritos os sintomas mais frequentes (8):

Sintomatologia	Frequência
Dor pélvica crónica	77%
Hemorragia uterina anormal	40 - 50%
Dismenorreia	15 - 30%
Infertilidade	7 - 28%
Dispareunia	7%

Tabela 1: Sintomatologia apresentada por mulheres com adenomiose e correspondente frequência da sua apresentação

A gravidade da dismenorreia e a quantidade de sangue perdido durante o período menstrual foram positivamente relacionados com as características ecográficas da adenomiose, demonstrando uma possível relação entre os sintomas e a gravidade da doença. Outro fator importante implicado na exacerbação destes dois sintomas é a concentração de prostaglandinas, que se encontra aumentada na adenomiose, dado esta constituir um ambiente inflamatório. Existem outras características uterinas que favorecem a menorragia na adenomiose, tais como o aumento do volume uterino, a vascularização aumentada, o aumento da contratilidade ou a hiperperistalse. Sabe-se também que estes sintomas são mais frequentes e mais graves em doentes mais jovens (8).

A adenomiose foi também associada à infertilidade sobretudo por estas doentes apresentarem, geralmente, maior dificuldade de implantação embrionária ou maior taxa de abortos de repetição, comparativamente com mulheres sem a patologia. Observam-se taxas de aborto espontâneo de 31% em mulheres com adenomiose, comparativamente aos 14,1%

em mulheres sem esta patologia (13). É importante referir que esta complicação é mais frequente e de maior gravidade em idades mais avançadas (12).

11.Diagnóstico

O diagnóstico da adenomiose é difícil, sobretudo em mulheres na pré-menopausa. Existem diversos métodos de diagnóstico que oferecem fatores preditivos de que esta patologia possa estar presente (16). Até há pouco tempo, este era realizado retrospectivamente, com base no exame anatomopatológico, após histerectomia. Este continua a ser o único método de diagnóstico definitivo, uma vez que, apenas assim se comprova a presença de endométrio ectópico no miométrio. Contudo, atualmente, podemos apontar para este diagnóstico tendo em conta a clínica, o exame objetivo e alguns critérios avaliados por exames de imagem, apesar de ainda não serem consensuais.

Um dos primeiros passos em consulta de ginecologia, em mulheres com sintomas característicos da adenomiose, consiste na realização do exame físico ginecológico, com a palpação bimanual. Com isto é pretendido ver se existe despoletar de dor à palpação e determinar a sua localização, avaliar o tamanho, a mobilidade e a consistência uterina e as regiões anexais, ter em conta a presença de massas, e procurar a possível invasão de outros órgãos (17). A realização em exclusivo do exame clínico não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, mas é mais uma ferramenta que nos permite suspeitar da presença desta patologia. Assim, deve-se conjugar a informação clínica e o exame objetivo com as imagens dos exames complementares de diagnóstico.

O primeiro exame de imagem usado para estabelecer o diagnóstico foi a histerossalpingografia, baseada numa técnica de radiofluorescência, que deixou de ser usada por baixa sensibilidade e especificidade. Os achados sugestivos neste exame eram a presença de espículas, com tamanho entre 1 e 4 milímetros que se estendiam do endométrio ao miométrio, um corno uterino rígido ou dilatado e trompas verticalizadas (18).

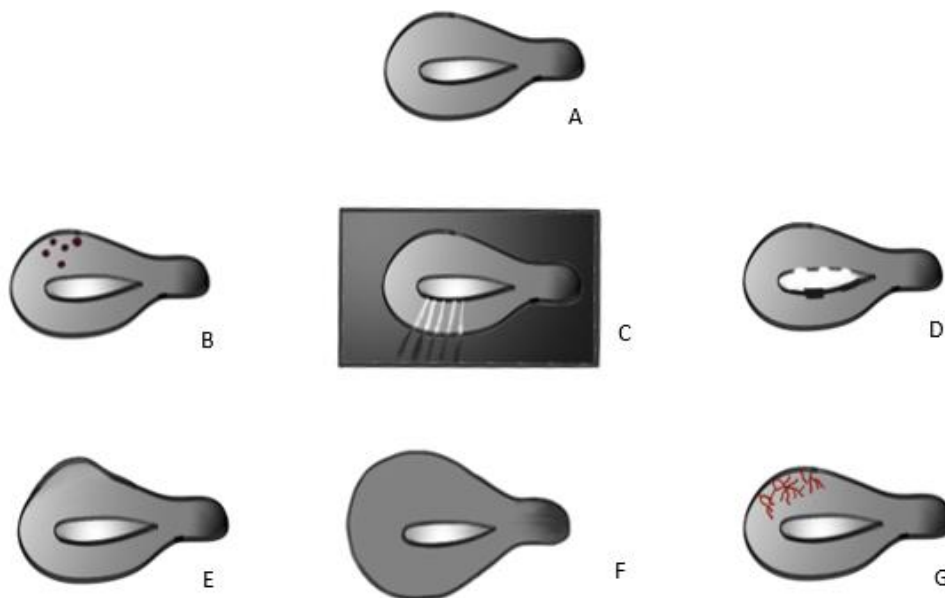
Hoje em dia, a primeira linha de imagem é a ecografia, de preferência com avaliação Doppler, e por vezes complementada por ressonância magnética. Na ecografia pode recorrer-se a duas modalidades de utilização, a transvaginal, sendo esta a mais utilizada, e a suprapúbica. A primeira permite fazer uma melhor diferenciação entre um mioma uterino e adenomioma, bem como a distinção entre patologia focal ou difusa; com a segunda conseguimos observar com mais detalhe o útero com uma distribuição difusa da doença ou úteros mais volumosos. A utilização destas duas conjuntamente aumenta a eficácia diagnóstica (18).

Conhecem-se diversos sinais ecográficos característicos desta patologia, e que nos permitem a suspeição diagnóstica de adenomiose.

Relativamente ao adenomioma, podemos avaliar a presença de nódulos hiperecogénicos, de endométrio ectópico, rodeado de miométrio normal (8).

No que concerne à adenomiose difusa podemos observar ecograficamente (esquema 1):

- Presença de inclusões quísticas no miométrio, por vezes com contornos indistintos (B);
- Estrias lineares do endométrio até ao miométrio (C);
- Zona juncional endométrio-miométrio mal definida ou espessada (D);
- Espessamento assimétrico do miométrio, sobretudo na parede posterior (E);
- Aumento global do volume uterino (F);
- Aumento difuso da vascularização miometrial (G);
- Miométrio heterogéneo.



Esquema 1: representação das características ecográficas uterinas de adenomiose, comparativamente a um útero normal (A).

Um sinal ecográfico associado à presença de adenomiose é o “sinal do ponto de interrogação”, associado ao aumento do útero, presente sobretudo em mulheres com envolvimento da parede posterior. Pode observar-se o corpo uterino curvado para trás, o colo

direcionado anteriormente, para a bexiga. Isto leva a que o endométrio adote a forma de um ponto de interrogação (17).

Quando estão presentes três ou mais dos pontos anteriores, o diagnóstico de adenomiose torna-se altamente sugestivo.

Por sua vez, a ressonância magnética é um exame útil na detecção de adenomiose, constituindo a segunda linha de atuação. É menos dependente do operador e usada sobretudo quando os resultados da ecografia são inconclusivos. Para além de permitir o diagnóstico diferencial com outras patologias uterinas, como os leiomiomas uterinos ou endometriose pélvica, permite identificar a lesão, mostrando a sua localização e o seu tamanho. Estes dois aspetos são importantes no que toca ao planeamento terapêutico, sobretudo caso este venha a ser cirúrgico. Embora tenham sido descritos vários achados de adenomiose em ressonância magnética, estes não permitem confirmar ou excluir o diagnóstico, apontando apenas na direção do mesmo, como já referido anteriormente. As alterações visualizadas podem ser semelhantes às presentes em ecografia, contudo existem alguns achados característicos deste exame complementar (17):

- Útero de dimensões aumentadas com contornos regulares;
- Espessamento assimétrico das paredes do miométrio;
- Áreas hipointensas em T2, com contornos mal definidos, com pequenos focos hiperintensos em T2;
- Espessamento da zona de transição (igual ou superior a 12 milímetros), podendo ser focal ou difuso;
- Zona de transição hipointensa;
- Estrias lineares hiperintensos em T1, que se estendem do endométrio, até ao miométrio.

Um aspeto importante a ter em atenção é a espessura da zona juncional. Embora o espessamento focal possa sugerir a presença de adenomiose, o espessamento difuso deve ser distinguido de alterações fisiológicas. Isto porque estas alterações podem ser visualizadas com a variação do ciclo menstrual. Apesar do referido precedentemente, uma espessura superior a 12 milímetros já é preditiva de adenomiose. Desta forma, este exame não deve ser realizado perto do início da fase menstrual ou durante a mesma (19).

Os exames de imagem não provam a existência de tecido endometrial ectópico no miométrio mas, demonstram que existem alterações a nível da arquitetura do músculo liso (6), características desta patologia.

A histeroscopia, exame que permite a visualização direta da cavidade uterina, apesar de não fazer o diagnóstico definitivo, nem ser considerado um método padrão para identificação da adenomiose, pode ajudar a identificar esta patologia, através de sinais endometriais sugestivos. Destes podemos destacar (20):

- Hipervascularização do endométrio;
- Padrão em morango do endométrio;
- Quistos hemorrágicos submucosos, com cor de chocolate;
- Lesões intrauterinas com aspeto fibroso.

Alguns estudos recentes mostram que o valor de CA-125 pode estar aumentado nesta patologia (21). Contudo, os exames laboratoriais não constituem parte integrante no que diz respeito à identificação da adenomiose, uma vez que também se encontra elevado noutras patologias como a endometriose. Assim, pode apenas contribuir para o diagnóstico diferencial de outras patologias uterinas, com o mesmo espetro sintomatológico e que não tenham por base a elevação deste marcador.

12. Evidência clínica de correlação entre adenomiose e infertilidade

Atualmente a infertilidade é um problema comum, afetando cerca de 12 % da população em idade reprodutiva, tendo desta forma um grande impacto económico e psicossocial. É uma condição mais prevalente em mulheres com idade superior a 40 anos e é definida como a incapacidade de conseguir estabelecer uma gravidez, após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas (22). Pode ser classificada como primária, quando não existe nenhuma gestação prévia, ou secundária, caso tenham existido conceções anteriores.

São conhecidas diversas patologias ginecológicas com impacto na fertilidade, como por exemplo a endometriose, a síndrome do ovário poliquístico devido à disfunção ovulatória e a redução da recetividade do endométrio e a adenomiose (23). Relativamente à última mencionada, apesar da causa ainda não estar bem esclarecida e de existirem diversas teorias em estudo, sabe-se que a infertilidade acomete cerca de 7 a 28% das mulheres afetadas.

Os estudos mencionados anteriormente apresentam diversos mecanismos fisiopatológicos com impacto negativo na capacidade reprodutiva da mulher e que poderão ser a base da associação da infertilidade com a adenomiose. Contudo, a informação disponível relativamente a este assunto ainda é bastante limitada, devido ao reduzido número de pesquisas neste âmbito. Na sua maioria, essas revisões mostram que a infertilidade tem por base fatores que vão desde alterações moleculares a alterações do próprio útero, tais como (7):

- Existência de um ambiente uterino alterado;
- Aumento da inflamação;
- Alterações da contratilidade;
- Função endometrial ectópica anormal;
- Desregulação de fatores imunológicos e inflamatórios;
- Alterações na apoptose e crescimento celular;
- Hipertrofia celular do miócito, contribuindo para um útero estruturalmente anormal.

Apesar dos diversos fatores supracitados estarem implicados na infertilidade, estes prejudicam sobretudo a mobilidade do espermatozoide ao longo do útero, devido ao peristaltismo anormal do órgão, e a implantação do embrião, após a fecundação.

12.1 Anomalias do peristaltismo uterino e do transporte de espermatozoides

O peristaltismo uterino é um fator preponderante no processo reprodutivo, estando muito dependente da arquitetura das fibras musculares. A adenomiose contribui para uma contratilidade uterina anormal, devido às alterações estruturais a nível uterino. A disrupção da normal arquitetura da zona de junção ou do miométrio interno, contribui para uma desestruturação da musculatura do órgão, culminando em hiperperistalse, passível de ser observada por ecografia suprapúbica. Assim, este peristaltismo arritmico é capaz de afetar o transporte dos espermatozóides aos longo das trompas, dificultando assim a fecundação. Nas mulheres com esta patologia podemos observar hipertrofia celular e nuclear, formato nuclear e mitocondrial anormal, corpos de mielina abundantes, entre outras irregularidades (7). Estas alterações levam a distúrbios do ciclo normal e do cálcio nas células do miométrio, culminando em alterações do peristaltismo normal. Portanto, quando este macroelemento se encontra aumentado, há um aumento da atividade dos miócitos (22).

Contrariamente à contratilidade normal, ou seja, subendometrial retrógrada que ocorre durante a fase secretora do ciclo menstrual, na adenomiose pode-se notar a presença de peristaltismo anterógrado. Isto favorece a presença de áreas de hipoxia e a expulsão do embrião, que culminam com dificuldades de estabelecer a implantação do mesmo(24).

Para avaliar o transporte do esperma ao longo da cavidade uterina realizou-se uma simulação, na qual foram colocados, na parte posterior do fórnix vaginal, agregados de macroalbumina marcados com tecnécio-99m, com tamanho semelhante aos espermatozoides, de forma a mimetizar o que acontece em situações normais. Constatou-se que em mulheres férteis este transporte é uni e ipsilateral, para a trompa do lado do folículo dominante. Contudo, em mulheres com adenomiose difusa e infertilidade primária, averiguou-se que cerca de 70% do ejaculado permanecia na cavidade uterina, 22% dirigia-se para o folículo não dominante e apenas 8% seguia o caminho ideal à fecundação (13).

12.2 Alteração da vascularização intrauterina

Diversas análises demonstraram que mulheres com adenomiose têm um aumento da expressão de marcadores angiogénicos, como por exemplo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Este tem a capacidade de aumentar o número de vasos existentes a nível uterino e aumentar a permeabilidade vascular, favorecendo a existência de focos de endométrio ectópico. A anormal angiogénese uterina prejudica a recetividade do embrião, constituindo uma dificuldade para a implantação do mesmo (25).

12.3 Arquitetura uterina alterada

A adenomiose leva a uma alteração da estruturação uterina, como consequência a alterações moleculares nos miócitos. Isto vai contribuir para o aumento de marcadores inflamatórios, aumento dos fatores de stress oxidativo e redução da expressão de proteínas de adesão, causando alterações na recetividade. Logo, a nidação do embrião fica comprometida, constituindo outro fator preponderante para a infertilidade. A migração dos espermatozoides pode estar prejudicada, dado que estas alterações estruturais podem contribuir para a obstrução dos óstios tubários. A afeção e distorção da camada endometrial vai constituir um problema aquando da implantação embrionária (7).

12.4 Alteração do metabolismo dos estrogénios endometriais

Em mulheres com adenomiose, há alterações do metabolismo dos esteroides endometriais, por modificações do mRNA, culminando na expressão da proteína aromatase citocromo P450 no endométrio. Esta anomalia permite converter os androgénios em estrogénios, tanto em focos ectópicos como no endométrio eutópico, nas mulheres com esta patologia. Assim, constatou-se que nas doentes a concentração de estradiol estava aumentada no fluxo menstrual e que os seus valores se mantinham normais no sangue periférico, sugerindo que a produção local desta hormona vai aumentar a concentração da mesma na menstruação. Verificou-se que a superexpressão local da aromatase P450 está associada a taxas mais baixas de gravidez clínica e a aumento do risco de falência de terapêuticas de infertilidade, como é o caso da fertilização *in vitro* (FIV) (7).

12.5 Resposta inflamatória exacerbada

A adenomiose constitui um ambiente inflamatório crónico, associada a níveis elevados de estrogénio a nível do endométrio. Estas duas características fazem com que a quantidade de macrófagos no estroma seja substancialmente superior quando comparado com mulheres sem doença. Estas células têm a capacidade de produzirem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6 e o TNF-alfa, e radicais livres de oxigénio (26). Para além da produção excessiva destes compostos, a sua eliminação pode estar diminuída, o que leva a um acumular destes. Como se trata de um ambiente hostil, a nidação do embrião e a progressão da gravidez vão estar prejudicadas. Nos casos em que a implantação ocorre, nada garante que a gravidez se desenvolva normalmente, dado que estas alterações na cavidade uterina podem levar a lesão do embrião. Além de prejudicarem a fertilidade feminina, os radicais livres de oxigénio podem

alterar a função dos espermatozoides, quando estes atingem o útero, afetando a mobilidade dos mesmos (26).

12.6 Alteração da concentração de recetores de estrogénio e progesterona devido à inflamação crónica

Em adição à alteração da concentração de estrogénios no tecido adenomiótico, é possível observarem-se alterações na atividade e quantidade de recetores dessa hormona, bem como da progesterona (7). Os macrófagos vão ter um papel fundamental nesta situação, dado que a IL-6 por eles produzida tem como função aumentar a expressão dos recetores de estrogénio. Em oposição, a progesterona tem um papel antiproliferativo, pelo que a concentração dos seus recetores se encontra diminuída em todas as camadas uterinas. Desta forma, pode haver um desequilíbrio do balanço de ambas as hormonas, com existência de elevada expressão dos recetores de estrogénio (ER- α). Esta elevada expressão pode levar a irregularidades na expressão de alguns genes, como o responsável pela secreção de integrina β -3. Com esta alteração averiguou-se que ocorriam alterações na recetividade uterina, dificultando a implantação do blastocisto (9).

12.7 Ambiente uterino alterado por radicais livres de oxigénio

É necessário existir um ambiente favorável para que ocorra a implantação embrionária. A cavidade uterina deve apresentar baixo teor de oxigénio, uma vez que o excesso de radicais livres de oxigénio pode comprometer o processo de implantação embrionário.

Em mulheres saudáveis, a quantidade de radicais livres, tais como óxido nítrico, xantina oxidase e superóxido dismutante, presentes na cavidade uterina variam de acordo com a fase do ciclo menstrual em que se encontram (7). Esses compostos apresentam baixa concentração durante a fase proliferativa e vão aumentando até atingir a fase secretora. Todavia, não é o que acontece em mulheres com adenomiose dado que, para além destes se encontrarem aumentados, não sofrem flutuação ao longo do ciclo. Como consequência, pode haver compromisso da nidada e uma influência negativa no desenvolvimento embrionário, podendo levar a um abortamento precoce (9).

12.8 Alteração da decidualização

A decidualização consiste numa remodelação complexa do endométrio, que ocorre em cada ciclo menstrual, de forma a que este se torne capaz de receber um possível embrião. Desta forma, há uma melhoria na implantação do embrião, protegendo-o contra uma rejeição imunológica mediada pela mãe e promovendo a invasão trofoblástica da zona juncional uterina. Este processo encontra-se por vezes alterado na adenomiose, desregulando assim a fisiologia das células uterinas, bem como a expressão génica (9).

12.9 Implantação embrionária prejudicada

A implantação embrionária é considerada a etapa mais crítica do processo reprodutivo. Esta ocorre quando o blastocisto se “funde” com o endométrio e com a vasculatura materna, com o objetivo de desenvolver a placenta, que irá mais tarde dar suporte ao embrião. Esta etapa ocorre na fase secretora do ciclo menstrual logo, qualquer perturbação neste período, pode levar ao insucesso da nidação, comprometendo a gravidez (27). A implantação depende de dois fatores, da qualidade do embrião e da recetividade do endométrio. O comprometimento da última está associado a elevadas taxas de infertilidade, com impacto negativo nas técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).

Para que a nidação ocorra o endométrio tem de estar recetivo, contudo, isto só ocorre durante um curto período, na fase lútea do ciclo menstrual. Ao intervalo de tempo, de três a seis dias (28), atribuiu-se o nome de “janela de implantação”. Esta ocorre sensivelmente, seis dias após a ovulação. A recetividade endometrial vai ser condicionada por diversos fatores, entre os quais podemos destacar as alterações das hormonas esteroides. Estudos mostraram que para que este processo se dê da melhor forma possível, tem de haver uma regulação negativa dos recetores de estrogénios pela influência da progesterona libertada após a ovulação, aspeto que pode estar alterado na adenomiose, como mencionado anteriormente.

Como já foi referido previamente, existem diversos fatores que estão associados às dificuldades de implantação embrionária em mulheres com adenomiose. Desde o aumento da expressão de marcadores angiogénicos, à distorção da arquitetura uterina, ao aumento da concentração de estrogénios no endométrio, à resposta inflamatória associada ao aumento de radicais livres de oxigénio, que comprometem o ambiente na cavidade uterina. Contudo, há dois determinantes que devem ser explorados com mais detalhe: o défice de moléculas de adesão e a redução da expressão de marcadores de implantação.

Quando o blastocisto entra na cavidade uterina, a sua adesão e mobilidade dependem de determinadas moléculas. As selectinas e as citocinas têm a função de movê-lo para impedir que este se implante em locais pouco favoráveis. Em adição, as células endometriais expressam mucinas 1, uma glicoproteína de elevado peso molecular presente no epitélio do endométrio, com ação repelente sobre o blastocisto, impedindo que este se implante até atingir o local mais adequado. As integrinas e caderinas são cruciais para que a adesão ocorra de forma normal. Os estudos destes componentes em pacientes com adenomiose são escassos, pelo que a maioria das vezes os resultados são extrapolados de análises destes mesmos parâmetros em mulheres com endometriose ou com a presença de ambas as patologias (7).

12.9.1 Diminuição das moléculas de adesão

São várias as moléculas de adesão que existem no endométrio de forma a que seja possível ocorrer a integração bem sucedida do blastocisto no endométrio. De entre estas proteínas específicas podemos destacar a integrina, selectina e caderina. Estas são denominadas de “marcadores de implantação” e a sua avaliação permite distinguir se estamos perante um endométrio recetivo ou não. Esta característica é fundamental, dado que a falta de recetividade é um fator extremamente condicionante da implantação embrionária. Os pinópodes são outros componentes importantes no que toca à adesão do embrião ao endométrio. São projeções de grandes dimensões da membrana das células epiteliais, dependentes de progesterona, e cujo aparecimento ocorre quando o endométrio se encontra recetivo. Apesar de os estudos ainda serem poucos, os pinópodes parecem estar implicados em diversas fases da implantação embrionária, constituem mediadores da comunicação célula-célula, desempenham um papel na adesão e migração do embrião e podem estar envolvidos na absorção de nutrientes fundamentais ao embrião, antes de estar estabelecida uma placenta funcional. Contudo, não se conhece ao certo as possíveis alterações destes na adenomiose e que implicação poderão ter na implantação embrionária (29).

As integrinas são as proteínas mais estudadas, pelo que têm um papel de extrema importância no que toca a esta questão. Em mulheres saudáveis e férteis, as integrinas, α -4 β -3, estão presentes no tecido endometrial e no embrião durante toda a gravidez. Contudo, em mulheres com adenomiose é frequente encontrarmos valores reduzidos dessa, associado ao aumento da concentração da α -5 β -3. Sabe-se que esta está associada a um aumento da taxa de falência das técnicas de PMA, como a FIV (7). Outra molécula com concentração diminuída nestas doentes, é a osteopontina. Esta é uma glicoproteína do endométrio regulada pela progesterona, que constitui um ligando da integrina 3, capaz de originar projeções no

tecido, com função de mediar a implantação do embrião no tecido uterino (7). Assim, assume-se que seja uma das causas pelas quais a adenomiose está associada a problemas na implantação e subsequentemente a dificuldades na evolução de uma gravidez.

Por sua vez, as selectinas são glicoproteínas de adesão que se encontram aumentadas durante a “janela de implantação”, sendo capazes de estabelecer a interface materno-fetal. Apesar das diversas investigações, ainda pouco se sabe sobre o papel destas proteínas, concluindo-se apenas que terão função no início do processo da implantação embrionária, sinalizando o melhor local para a nidação do blastocisto no endométrio (30). Constatou-se que, em doentes com adenomiose a expressão de alguns genes, responsáveis pela secreção de L-selectina, como é o caso do *PODXL*, *GLYCAM1* e *CD34*, estavam diminuídos ou alterados. A alteração da receptividade endometrial e dificuldade de implantação embrionária nestas doentes podem estar associadas à diminuição da concentração da L-selectina, durante a fase secretora média do ciclo menstrual, ou a alterações da sua função (27)

Por últimos, as caderinas constituem outro grupo de glicoproteínas envolvidas na adesão célula-a-célula. Apesar da diminuída informação sobre estas moléculas, a mais estudada é a E-caderina, com papel importante na adesão entre células epiteliais. A sua concentração depende da concentração de cálcio presente, ou seja, um aumento transitório do cálcio intracelular diminui a expressão desta molécula (31).

12.9.2 Redução da expressão de marcadores de implantação

O gene *HOXA 10*, gene do desenvolvimento embrionário, é essencial para que a implantação embrionária seja adequada, bem como para o normal desenvolvimento e crescimento do endométrio no ciclo menstrual da mulher. A expressão endometrial da proteína daí proveniente apresenta o seu pico aquando da nidação, respondendo à estimulação das hormonas sexuais femininas, a progesterona e o estrogénio. Nas mulheres com adenomiose durante a fase secretora média, este gene tem a atividade significativamente diminuída comprometendo a implantação do blastocisto (26).

Outro fator importante a mencionar é o fator inibitório de leucemia (LIF), também considerado marcador de implantação, que se encontra associado à receptividade uterina. Este constitui uma citocina essencial para que ocorra a nidação, de forma a ser possível originar uma gravidez clínica. Diversas análises mostram que mulheres com adenomiose têm anomalias na produção desta, culminando numa diminuição da concentração da mesma na fase secretora do ciclo, o que contribui para uma deficiente implantação do blastocisto. Tanto

o LIF como a IL-6 são controlados pelo fator nuclear κ -B (NF- κ B), pelo que alterações a este nível também contribuem para a infertilidade (7).

13. Tratamento

Como já foi referido neste trabalho, a adenomiose está associada à infertilidade, pelo que é fundamental esclarecer como podemos contornar estes dois problemas. Deste modo, é importante destacar as possíveis terapêuticas da adenomiose bem como o que podemos realizar de forma a melhorar as taxas de gravidez nestas mulheres. O tratamento desta patologia pode ser dividido em três grandes grupos:

- Tratamento conservador da fertilidade
- Tratamento não conservador da fertilidade
- Tratamento da associação adenomiose e infertilidade

Estes podem ser categorizados em procedimentos médicos, hormonal ou não hormonal, ou cirúrgicos, usado sobretudo se o primeiro falhar. As opções terapêuticas que têm como objetivo conservar a fertilidade da mulher têm lugar caso esta ainda não tenha sido concluído o desejo reprodutivo. As que não preservam a fertilidade têm apenas como objetivo a resolução da clínica (32).

Com o passar do tempo, tem-se sentido uma maior necessidade de explorar as opções terapêuticas capazes de restabelecer a fertilidade feminina dado que o desejo reprodutivo se tem tornado cada vez mais tardio (6).

13.1 Tratamento da adenomiose

A principal indicação para o tratamento da adenomiose é a presença de sintomas que afetem negativamente a qualidade de vida das mulheres. Existem diversas linhas de tratamento com o intuito de melhorar a clínica, descritos na tabela seguinte:

Tratamento farmacológico	Tratamento cirúrgico
AINES	Ablação endometrial
SIU de levonorgestrel	Ablação focal de alta intensidade por ultrassons
Contraceptivos hormonais combinados	Eletrocoagulação de focos adenomióticos
Progestativo isolado	Resseção de focos adenomióticos
Análogos da GnRH	Embolização das artérias uterinas
	Excisão cirúrgica
	Histerectomia

Tabela 2: Diversas abordagens terapêuticas, farmacológicas e cirúrgicas, disponíveis no tratamento da adenomiose.

A primeira linha do tratamento desta patologia passa por tentar utilizar as várias opções terapêuticas farmacológicas. Quando o controlo dos sintomas não é conseguido através destas, podemos considerar as alternativas cirúrgicas.

Em última instância, caso não seja possível controlar a sintomatologia com nenhum dos tratamentos capazes de preservar a fertilidade, pode ser necessário realizar uma histerectomia. Contudo, esta não constitui uma opção em mulheres com desejo de engravidar posteriormente.

13.1.1 Tratamento farmacológico

Existem diversas linhas de abordagem das doentes com adenomiose antes de recorrermos a procedimentos mais invasivos.

A utilização de AINES constitui a primeira linha no controlo sintomático das doentes, com capacidade de reduzir a dismenorreia. O mecanismo de ação tem por base a diminuição da produção de prostaglandinas, por inibição da ciclooxigenase. Desta forma, estes podem ser utilizados em PMA, com o objetivo de reduzir as prostaglandinas associadas a alterações do peristaltismo uterino e conseqüente dificuldade de implantação embrionária. Contudo, pensa-se que estes possam atrasar a rotura do folículo ovárico, podendo influenciar negativamente a fertilidade (8).

O Sistema Intrauterino de Levonorgestrel constitui atualmente a primeira linha no tratamento sintomático da adenomiose. Este constitui um dispositivo de libertação prolongada, que providencia ação direta sobre o útero, com redução da concentração das hormonas esteroides. À semelhança de outras formas de tratamento, este reduz a dor e a hemorragia excessiva, por atrofia do endométrio, através da influência da progesterona em focos de patologia, e pela capacidade de redução da expressão de fatores de crescimento no endométrio (33). O dispositivo recomendado é constituído por 52 miligramas de levonorgestrel dado que esta é a única dosagem capaz de controlar as hemorragias uterinas anómalas, existentes na adenomiose. Apesar deste induzir uma melhoria clínica, ainda não se sabe ao certo o seu efeito na infertilidade associada à doença. Foram realizados estudos, por exemplo o de *Liang et al.*, com o intuito de perceber os resultados reprodutivos doentes com adenomiose que recorreram a FIV, com pré-tratamento com SIU-LNG. Os autores concluíram que as taxas de implantação embrionária e de gravidez clínica eram superiores no grupo com o tratamento prévio aos procedimentos de PMA relativamente ao grupo controlo. Uma explicação para este fenómeno é o facto de os co-reguladores dos recetores de hormonas esteroides estarem reduzidos no miométrio, após o tratamento com o SIU-LNG (8).

Do tratamento da adenomiose pode fazer parte o uso do contraceptivo oral combinado de forma contínua, capazes de provocar uma amenorreia prolongada, útil em doentes com dismenorreia e menorragias. A amenorreia ocorre por alterações na decidualização levando a atrofia endometrial e redução dos níveis de inflamação no interior da cavidade uterina (32). Apesar de serem um fator importante na redução da clínica descrita pelas pacientes, não estão disponíveis estudos que indiquem o impacto destes na fertilidade (8).

Em mulheres com adenomiose existe uma redução da concentração dos recetores da progesterona, assim, o progestativo isolado constitui uma opção terapêutica. Este leva à inibição da ovulação e à atrofia endometrial, com diminuição da clínica, como é o caso da dismenorreia, dispareunia e da menorragia. Um dos exemplos é o Dienogeste, que tem diversos papéis no tratamento desta patologia. Tem a capacidade de inibir a proliferação celular e induzir a apoptose, contribuindo para a atrofia do endométrio. Isto pode estar relacionado com o facto de haver uma redução da produção endometrial de estradiol, levando a um estado de hipoestrogenismo, com efeito antiproliferativo. Como conseqüente observa-se a redução dos focos adenomióticos (8). Alguns estudos retrospectivos, incluindo o de *Barra et al.*, avaliaram as taxas de sucesso reprodutivos em mulheres com adenomiose e que recorreram a FIV, sendo que um grupo foi submetido a tratamento prévio com Dienogeste e o outro não. Desta forma, foi possível observar-se que as taxas de gravidez clínica e de nascimento foram superiores no grupo que foi submetido ao tratamento com o progestativo,

o que permite concluir que utilização deste melhora os resultados reprodutivos e tem um impacto positivo na fertilidade feminina (8).

Embora não sejam os mais utilizados, os análogos da GnRH são a opção terapêutica mais estudada na adenomiose e apresentam bons resultados no tratamento. O efeito desta molécula ocorre em duas fases. A primeira com efeito de exacerbação por estimulação e libertação de LH e FSH, que aumentam a concentração plasmática de estrogénios. E a segunda em que há uma regulação negativa do eixo hipotálamo-hipófise, por ligação persistente dos análogos da GnRH aos seus recetores. Assim, ocorre a redução da produção de hormonas sexuais a nível dos ovários, induzindo um estado de hipoestrogenismo. Como a adenomiose é uma doença dependente destas hormonas, a diminuição da sua concentração conduz a uma redução das lesões de adenomiose, o que resulta na melhoria dos sintomas. Em adição à redução dos focos patológicos, é possível notar-se a redução da inflamação, a diminuição da neoangiogénese e efeitos antiproliferativos do miométrio, favorecendo assim a implantação embrionária. Apesar das vantagens apresentadas, a duração do tratamento não deve ser superior a 6 meses por estar associado a um estado de menopausa farmacológica, com risco acrescido de osteoporose (8). Para concluir, diversas investigações mostraram que mulheres com infertilidade associada à adenomiose, que foram submetidas a este tratamento antes da realização da FIV, tinham taxas superiores de gestações bem sucedidas quando comparadas com aquelas sem tratamento (34).

13.1.2 Tratamento cirúrgico

Quando a utilização dos métodos farmacológicos é ineficaz, podemos recorrer a tratamentos mais invasivos. Diversos estudos concluíram que alguns procedimentos cirúrgicos nesta patologia são capazes de melhorar não só a clínica, como também a fertilidade das mulheres afetadas. Assim, é importante observar as diferenças entre esses mesmos métodos e discutir quais devem ser utilizados em mulheres com ambição de procriar.

Para a realização de um procedimento cirúrgico devemos saber se estamos perante uma doente com um adenomioma ou com adenomiose difusa. No caso de se tratar de uma adenomiose focal, podemos excisar a lesão como um todo, realizando uma adenomiectomia com reconstrução da parede uterina, com o objetivo de manter a sua integridade. Este procedimento é semelhante à miomectomia, contudo a delimitação da lesão é mais difícil, porque os focos adenomióticos não apresentam cápsula. Nos métodos cirúrgicos clássicos utilizados no tratamento da patologia difusa, exige uma excisão mais alargada, havendo remoção de quantidade significativamente superior de miométrio aquando

da remoção das lesões. Neste caso, é imperativo que a reconstrução da parede seja adequada, pelo risco de haver formação de cicatrizes e redução da capacidade de distensão miometrial aquando da gravidez (35). Assim, estas zonas constituem pontos de fragilidade por onde pode ocorrer a rotura uterina na gravidez, constituindo um risco 4 a 6% superior ao normal (8). Estas constituem ainda um fator de risco para o aparecimento da adenomiose, pelo que são locais de frequente recorrência da doença. A diminuída capacidade distensão do miométrio pode levar a que o útero não tenha capacidade de crescer numa gestação, podendo comprometer a mesma. Por vezes, para tentar contornar os possíveis defeitos da parede uterina, a extração de todas as lesões não é conseguida, o que leva a piores resultados e recidiva dos sintomas mais frequentes. Em alternativa, temos a hipótese de fazer adenomiectomia de algumas lesões e incluir outras técnicas menos agressivas para tratar a restante patologia (36).

A resseção endometrial ou a ablação endometrial, guiadas por ecografia, constituem duas das técnicas utilizadas para o tratamento da adenomiose, sobretudo quando esta afeta a zona de junção, permitindo a melhoria de alguns sintomas, como é o caso da menorragia e da dismenorreia. Apesar destas serem eficazes, estão contraindicadas em mulheres que ainda não terminaram o seu projeto reprodutivo, dado que a destruição da transição entre o endométrio e o miométrio tem consequências na manutenção da gravidez. Esta alteração pode conduzir a abortos espontâneos, trabalho de parto pré-termo ou anomalias placentares (8).

Como já foi referido, a embolização das artérias uterinas compõe outra linha terapêutica, com o objetivo de limitar a clínica. É um procedimento endovascular através da punção da artéria radial ou de uma via femoral, com o propósito de ocluir os vasos que suprimem o útero. Diversos investigadores referem que esta abordagem de tratamento não está aprovada para mulheres que ainda não tenham completado o seu projeto reprodutivo, dado estar associado a taxas elevadas de insuficiência ovárica, afetando a produção hormonal e a reserva ovocitária, e a alterações da receptividade uterina, complicações associadas a amenorreia iatrogénica e infertilidade (9).

A ablação focal de alta intensidade por ultrassons é um método que usa ultrassons percutâneos, com efeito térmico, com o objetivo de causar necrose de coagulação em focos adenomióticos (8). Para que se possa utilizar, as lesões devem ser facilmente visíveis, tanto por ecografia como por ressonância magnética, de modo a se possível dirigir o feixe com grande precisão (32). Assim, podemos concluir que esta técnica só pode ser usada em caso de doença localizada. Considera-se uma técnica segura, preservando a fertilidade feminina e com menos efeitos deletérios associados a gestações ou partos futuros. Contudo, é

necessário ter em atenção possíveis lesões intestinais ou queimaduras na pele, no local de aplicação do tratamento (9).

A eletrocoagulação dos focos adenomióticos pode ser aplicada tanto em doença focal como difusa, sendo menos precisa que a excisão cirúrgica. Não se sabe ao certo se esta pode complicar uma gestação posterior, uma vez que está associada à presença de cicatrizes uterinas, associadas a risco de rutura uterina (32).

13.2 Tratamento da infertilidade associada à adenomiose

O tratamento da infertilidade associada à adenomiose constitui um desafio, uma vez que a informação disponível sobre este tema é reduzida e com pouco suporte científico, o que leva a que haja pouco consenso sobre a abordagem. Como já foi mencionado ao longo desta revisão narrativa, a infertilidade nas mulheres com esta patologia está associada a vários fatores, como o ambiente uterino alterado e alterações da motilidade uterina que resultam tanto em dificuldades de implantação embrionária como da fecundação. Desta forma, é importante que os tratamentos disponíveis possam atuar de forma a eliminar essas alterações (7).

Quando os tratamentos anteriores não são capazes de contornar a infertilidade, pode ser necessário recorrer a procedimentos de procriação medicamente assistida, para mulheres que ainda não concluíram o seu projeto reprodutivo, levando a um aumento da procura de técnicas de PMA por parte das doentes. Estes procedimentos podem também utilizar-se após técnicas cirúrgicas, como a resseção endometrial, de forma a aumentar as taxas de gravidez, antes da possível recorrência da adenomiose. Desta forma, dentro das técnicas de PMA existem diversas que podem ser utilizadas neste contexto, desde a fertilização *in vitro* (FIV) à injeção intracitoplasmática de espermatozóides (ICSI) (8).

Sabe-se que a adenomiose é perpetuada por um círculo interminável de hiperestrogenismo, com aumento do peristaltismo e mecanismos de reparação tecidual. Com recurso aos agonistas GnRH conseguiu-se reduzir os níveis dessa hormona esteroide e consequentemente levar à regressão das lesões adenomióticas (37). Como já foi mencionado previamente, o uso destes agonistas a longo prazo, entre 2 e 4 meses (38), antes da realização de técnicas de PMA, como por exemplo da FIV, parece melhorar as taxas de gravidez, por favorecerem a implantação embrionária, aumentarem a recetividade endometrial, e protegerem a reserva ovárica, no caso desta estar diminuída (39). Este aspeto foi observado quando um grupo de mulheres com adenomiose, com diversos ciclos de FIV

mal sucedidos, foi submetido a tratamento com agonistas GnRH e posteriormente conseguiram obter gravidez clínica, tanto espontaneamente como com recurso a essa técnica de PMA (40). Assim concluiu-se que, a utilização destes fármacos leva à progressão para um ambiente uterino favorável ao desenvolvimento embrionário, importante no momento da transferência dos embriões por procedimentos de PMA (41).

A utilização prévia de SIU-LNG à transferência do embrião para o endométrio, durante 3 meses, constitui também um procedimento que se associa a melhores resultados reprodutivos em pacientes submetidas a FIV (38).

Diversos estudos, como por exemplo o de *Horton et al.* (37), mostram que a adenomiose aumenta o risco de desfechos obstétricos desfavoráveis, quer quando a gravidez é espontânea quer quando está associada a técnicas de procriação medicamente assistida. Este facto pode ser consequência da expressão anormal de moléculas capazes de converter androgénios em estrogénios, no endométrio (42). Esse impacto reprodutivo da adenomiose é indiscutível, mostrando as suas consequências desde as fases iniciais do desenvolvimento dos gâmetas até ao término da gravidez (43). Ou seja, podemos concluir que a adenomiose está associada a taxas reduzidas de implantação embrionária e gravidez clínica, com risco aumentado de abortamento (32), mesmo em mulheres que recorreram a técnicas de PMA.

De acordo com o que foi abordado anteriormente, é possível constatar que, de forma a contornar a infertilidade das mulheres com adenomiose é necessário associar diversas formas terapêuticas, para que a implantação embrionária ocorra de forma favorável.

14. Conclusão

A adenomiose é uma doença uterina inflamatória benigna, caracterizada pela invasão do miométrio por glândulas endometriais. Apesar de frequente, a determinação da prevalência na população é um desafio, dado que se encontra subdiagnosticada, o que leva a que os dados epidemiológicos não correspondam à realidade. Embora esta patologia seja frequentemente assintomática, existe um conjunto de sintomas que geralmente se encontram associados, apesar de nenhum ser patognomónico desta doença.

O diagnóstico da adenomiose é de difícil obtenção, dado que até há pouco tempo este era estabelecido pela histerectomia em mulheres sintomáticas. Contudo, atualmente são utilizados exames de imagem que nos ajudem a prever quando esta patologia está presente. Desta forma, o diagnóstico pode ser presumido tendo em conta a clínica, o exame objetivo e as imagens de exames complementares de diagnóstico, permitindo um diagnóstico cada vez mais precoce.

Esta patologia encontra-se associada a taxas de infertilidade superiores comparativamente à população sem presença desta doença. Ainda não se estabeleceu ao certo qual a causa para esta alteração, contudo, considera-se que isto pode ocorrer devido a diversos fatores, de entre os quais podemos destacar a qualidade do embrião e a recetividade do endométrio. Anomalias nestas duas componentes levam a dificuldades de implantação embrionária, diretamente ligada à infertilidade.

Desta forma, é importante estudar as diversas formas de tratamento da adenomiose, através de métodos farmacológicos ou procedimentos cirúrgicos. Quando estas opções terapêuticas não têm um impacto positivo na infertilidade, podemos recorrer a técnicas de PMA, de forma a poder restituir a fertilidade, em mulheres em que o desejo reprodutivo não esteja concluído.

Assim, no futuro seria interessante aprofundar os estudos sobre a fisiopatologia da associação entre a adenomiose e infertilidade, de forma a tentar determinar quais são as causas, com o intuito de contornar esta complicação, e estabelecer técnicas de diagnóstico e tratamento.

15. Agradecimentos

Queria mostrar a minha gratidão a todas as pessoas sem as quais não teria sido possível a realização desta tese.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, a minha orientadora, e à Dra Beatriz Ferro, a minha coorientadora, pela disponibilidade, paciência e amabilidade que dispuseram na realização deste trabalho. As sugestões, feedback construtivo e todo o conhecimento partilhado foram instrumentos fundamentais para a melhoria deste projeto.

À minha família, sobretudo os meus pais, avós e irmã, pelo apoio incondicional e motivação que me dão em todas as etapas da minha vida. Por me fazerem sempre acreditar que consigo atingir os meus objetivos e me proporcionarem todas as ferramentas necessárias para que tal seja possível. Sem eles nada seria possível.

Não podia deixar de agradecer ao meu namorado, Luís, por toda a paciência, carinho, palavras de incentivo e compreensão, que está sempre disposto a mostrar. A sua presença constante foi um verdadeiro alicerce na realização deste trabalho.

Agradeço também aos meus amigos Rita, Beatriz, José, Carolina, Tiago e Margarida, por estarem ao meu lado nesta jornada, pelas palavras de incentivo e cada gargalhada compartilhada. Com certeza que tornaram todo este processo mais fácil.

16. Referências

1. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):449–63.
2. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972 Mar;112(5):583–93.
3. Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021 May;184(11):2807–24.
4. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Dec;50(10):102228.
5. Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reproductive Sciences*. 2021 Nov 6;28(11):3081–4.
6. Aleksandrovych V, Basta P, Gil K. Current facts constituting an understanding of the nature of adenomyosis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2018 Aug 7;28(6):839–46.
7. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women’s Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Sep;71(9):557–68.
8. Günther V, Allahqoli L, Gitas G, Maass N, Tesch K, Ackermann J, et al. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients—Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomedicines*. 2022 Dec 13;10(12):3245.
9. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012 Jan;24(1):35–46.
10. KOIKE N, TSUNEMI T, UEKURI C, AKASAKA J, ITO F, SHIGEMITSU A, et al. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (Review). *Oncol Rep*. 2013 Mar;29(3):861–7.
11. Alcalde AM, Martínez-Zamora MA, Carmona F. Adenomyosis. Una gran desconocida: ¿Qué debemos saber? *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2021 Apr;48(2):184–9.
12. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):380–388.e1.
13. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019 Mar 13;8:283.
14. Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. *J Clin Med*. 2023 Jul 21;12(14):4828.
15. Upson K, Missmer SA. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020 May 26;38(02/03):089–107.
16. Krentel H, Cezar C, Becker S, Di Spiezio Sardo A, Tanos V, Wallwiener M, et al. From Clinical Symptoms to MR Imaging: Diagnostic Steps in Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–6.

17. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):392–411.
18. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, et al. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Imaging*. 2013 Jan;94(1):3–25.
19. Tamai K, Koyama T, Umeoka S, Saga T, Fujii S, Togashi K. Spectrum of MR features in adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;20(4):583–602.
20. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–7.
21. Imanaka S, Shigetomi H, Kawahara N, Kobayashi H. Clinicopathological characteristics and imaging findings to identify adenomyosis-related symptoms. *Reprod Med Biol*. 2021 Oct 22;20(4):435–43.
22. Calero MJ, Villanueva MRB, Joshaghani N, Villa N, Badla O, Goit R, et al. Fertility and Pregnancy Outcomes in Patients With Adenomyosis: Is Adenomyosis Synonymous With Infertility? *Cureus*. 2022 Oct 14;
23. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65.
24. Silva Macedo C, Barreiro M. Adenomyosis and Reproductive Health. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2017 Jun 15;1–10.
25. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020 May 8;38(02/03):129–43.
26. Khan KN, Fujishita A, Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *J Clin Med*. 2022 Jul 13;11(14):4057.
27. Wang PH. Endometrial receptivity and adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;57(5):625–6.
28. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):611–7.
29. Quinn KE, Matson BC, Wetendorf M, Caron KM. Pinopodes: Recent advancements, current perspectives, and future directions. *Mol Cell Endocrinol*. 2020 Feb;501:110644.
30. Lai TH, Chang FW, Lin JJ, Ling QD. Endometrial L-selectin ligand is downregulated in the mid-secretory phase during the menstrual cycle in women with adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;57(4):507–16.
31. Zhou W, Santos L, Dimitriadis E. Characterization of the role for cadherin 6 in the regulation of human endometrial receptivity. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020 Dec 29;18(1):66.
32. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility—Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 30;18(3):1235.
33. A Stewart E. Uterine adenomyosis. *UptoDate*. 2023 Oct;1–43.

34. Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, Spaanderman M, Kramer BW, Mueller MD, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):185–206.
35. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011 Jan;22(1):94–9.
36. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014 Feb;101(2):472-487.e8.
37. Rao AR, Duraikannan UP, Rao DR, Giridhar P, Chinnasamy SN. Fertility and Obstetric Outcomes of Assisted Reproductive Technology (ART) in Women With Adenomyosis Following Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy: A Single-Center Experience. *Cureus*. 2023 Sep 4;
38. Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina (B Aires)*. 2023 Aug 26;59(9):1551.
39. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):483-490.e3.
40. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):398–405.
41. Pirtea P, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial receptivity in adenomyosis and/or endometriosis. *Fertil Steril*. 2023 May;119(5):741–5.
42. Squillace AL, Simonian DS, Allegro MC, Borges Júnior E, Bianchi PH de M, Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2).
43. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2014 May 1;29(5):964–77.