

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Endometriose: Desvendando os Mecanismos Fisiopatológicos e Explorando Novas
Perspectivas Terapêuticas

Endometriosis: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms and Exploring New Therapeutic
Perspectives

João Sá Ferreira Ramos - 4508730

Daniele Simões de Magalhães - 4508596

Duque de Caxias, RJ
Novembro/2024

João Sá Ferreira Ramos - 4508730

Daniele Simões de Magalhães - 4508596

Endometriose: Desvendando os Mecanismos Fisiopatológicos e Explorando Novas
Perspectivas Terapêuticas

Endometriosis: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms and Exploring New Therapeutic
Perspectives

João Sá Ferreira Ramos - 4508730

Daniele Simões de Magalhães - 4508596

Trabalho de conclusão de Curso II
apresentado à Unigranrio como requisito
parcial para a obtenção do grau de médico

Orientadora: Prof^a Ana Carolina
Nogueira Ramos
Orientador Institucional: Prof. Paulo
Cavalcante Apratto

Duque de Caxias, RJ
Novembro/2024

SUMÁRIO

1- RESUMO.....	4
2- ABASTRACT.....	5
3- INTRODUÇÃO.....	6
4- JUSTIFICATIVA	7
5- REFERENCIAL TEÓRICO	9
5.1 EPIDEMIOLOGIA.....	9
5.2 FISIOPATOLOGIA.....	10
5.3 DIAGNÓSTICO	12
5.4 TRATAMENTO	13
6- OBJETIVOS GERAIS.....	16
7- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
8- METODOLOGIA.....	17
9- CONCLUSÃO.....	19
10- CRONOGRAMA.....	21
11- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

1- RESUMO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero, sendo classificada como inflamatória, hormônio-dependente e benigna. Atingindo cerca de 10% das mulheres em idade fértil, essa condição está associada a sintomas debilitantes como dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, disúria e infertilidade, o que provoca impacto significativo na qualidade de vida das pacientes, afetando suas esferas sociais, emocionais e profissionais.

Os principais grupos de risco incluem mulheres entre 25 e 45 anos, com histórico de ciclos menstruais curtos, nuliparidade, baixo índice de massa corporal, etnias asiáticas e caucasianas, e consumo regular de álcool. Embora o diagnóstico clínico seja frequentemente dificultado por um quadro sintomático variável e inespecífico, a laparoscopia ainda é considerada o padrão-ouro para a confirmação da doença, embora o uso de ultrassonografia transvaginal e exames de imagem possam oferecer suporte diagnóstico.

Diversas teorias fisiopatológicas buscam explicar a origem da endometriose, como o fluxo retrógrado, metaplasia celômica, predisposição genética e o efeito de fatores ambientais e imunológicos, porém a fisiopatologia da doença permanece incompletamente compreendida, exigindo mais investigações científicas.

No que tange ao tratamento, as abordagens podem ser farmacológicas ou cirúrgicas, sendo a escolha baseada na gravidade dos sintomas, idade da paciente e desejo de engravidar. Os tratamentos farmacológicos focam na redução dos sintomas dolorosos e inibição da progressão da doença, recorrendo a anticoncepcionais orais, progestágenos e agonistas do GnRH. Já a intervenção cirúrgica é indicada nos casos mais graves ou refratários, com a laparoscopia sendo preferida para a remoção de focos de endometriose, embora a fisioterapia pélvica seja uma opção complementar para alívio da dor e recuperação funcional.

No entanto, a endometriose representa um problema de grande relevância não apenas médica, mas também social e econômica, uma vez que os custos anuais de tratamento somam mais de 10 bilhões de euros, equiparando-se ao custo de outras doenças crônicas como o diabetes mellitus. Devido à sua alta prevalência e aos múltiplos impactos negativos que provoca, a endometriose necessita de estratégias terapêuticas mais eficazes e de maior conscientização para o diagnóstico precoce. Este trabalho visa oferecer uma análise abrangente dos principais aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos da endometriose, com o objetivo de contribuir para a melhor compreensão da doença e dos avanços necessários para seu manejo.

Palavras-chave: Endometriose. Endométrio. Fisiopatologia. Menopausa.

2- ABSTRACT

Endometriosis is a chronic gynecological disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterus. It is classified as inflammatory, hormone-dependent, and benign. Affecting approximately 10% of women of reproductive age, this condition is associated with debilitating symptoms such as pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, dysuria, and infertility, causing a significant impact on patients' quality of life across social, emotional, and professional spheres.

The main risk groups include women aged 25-45, with a history of short menstrual cycles, nulliparity, low body mass index, Asian and Caucasian ethnicity, and regular alcohol consumption. Although clinical diagnosis is often hampered by variable and nonspecific symptoms, laparoscopy remains the gold standard for confirming the disease, although transvaginal ultrasound and imaging tests can offer diagnostic support. Various pathophysiological theories, such as retrograde menstruation, coelomic metaplasia, genetic predisposition, and the effect of environmental and immunological factors, attempt to explain the origin of endometriosis, but its pathophysiology remains incompletely understood, requiring further scientific investigation.

Treatment approaches can be pharmacological or surgical, with the choice based on symptom severity, patient age, and fertility desires. Pharmacological treatments focus on pain reduction and disease progression inhibition, utilizing oral contraceptives, progestins, and GnRH agonists. Surgical intervention is indicated in more severe or refractory cases, with laparoscopy preferred for endometriosis foci removal, although pelvic physiotherapy offers a complementary option for pain relief and functional recovery.

However, endometriosis represents a significant issue not only medically but also socially and economically, as annual treatment costs exceed 10 billion euros, comparable to chronic diseases such as diabetes mellitus. Given its high prevalence and multiple negative impacts, endometriosis requires more effective therapeutic strategies and greater awareness for early diagnosis.

This study aims to provide a comprehensive analysis of the main clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of endometriosis, to contribute to a better understanding of the disease and the advances needed for its management.

Key-words: Endometriosis. Endometrium. Pathophysiology. Menopause.

3- INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença definida como a presença de glândula e ou estroma endometrial fora do útero, o que induz uma reação inflamatória crônica. A relevância do tema se dá pelo fato da doença ter dados estatísticos volumosos, alguns deles sendo: acometimento de 10 a 15% das mulheres em idade fértil; pode alcançar 16% em mulheres assintomáticas e 47% em pacientes com infertilidade. Estima-se que o número de mulheres com endometriose no Brasil seja de 8 milhões e de mais de 190 milhões no mundo. Em países industrializados, é uma das principais causas de hospitalização ginecológica, Zondervan et al.¹ (2020). Apesar de ser uma das doenças mais estudadas em ginecologia, alguns aspectos continuam sendo alvo de pesquisa, destacando-se a busca pela sua etiopatogenia Abrao.² (2006)

Acerca da temática de Etiologia e fisiopatologia, existem algumas teóricas a serem estudadas: a endometriose pode ser vista como o fluxo retrógrado do tecido menstrual pelas tubas uterinas que é comum e pode transportar células endometriais viáveis para as cavidades pélvica e abdominal; por sua vez, existe uma teoria que acredita na transformação de células peritoneais em células do tipo Muller sob influência hormonal. Os potenciais fatores de risco para endometriose são: história familiar de parentes de 1º grau com endometriose; gravidez tardia ou nuliparidade; menarca precoce; menopausa tardia; ciclos menstruais encurtados (< 27 dias) com menstruação intensa e prolongada (> 8 dias); defeitos do ducto paramesonéfrico (p. ex., remanescente não comunicante do corno uterino, hipoplasia cervical com obstrução da via de saída uterina) e exposição a dietilestilbestrol no útero. Saha et al.³ (2015)

Os potenciais fatores de proteção parecem ser: partos múltiplos; lactação prolongada; menarca tardia; uso a longo prazo de contraceptivos orais em baixa dose (contínuos ou cíclicos) e exercício regular (especialmente se iniciado antes dos 15 anos, se realizado por > 4 horas/semana, ou ambos).

A endometriose (EDM) é uma doença que apresenta sintomas variáveis, diversos e não específicos, na maioria dos casos associados à dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica (DPC), infertilidade e queixas urinárias ou intestinais, o que torna o diagnóstico difícil, Reis, et al ⁴. (2017). Os principais sintomas, contudo, são dores e infertilidade, e existem mulheres que sofrem dores extremas (DPC), Minson⁵ (2012).

Acredita-se que a DPC possa causar prejuízos físicos, psíquicos e sociais, assim como qualquer doença crônica, visto que a rotina já estabelecida dessas mulheres pode se limitar e sofrer alterações, Lorençatto⁶ (2002).

O objetivo da pesquisa é tratar sobre a endometriose, expondo as causas e efeitos, tratamentos e apontar para novos estudos na área. Tratando a doença com o aspecto médico e social, para que se possa ter uma visão holística do problema na vida das mulheres.

De acordo com alguns estudos, existe uma preocupação advinda das ciências humanas e biológicas quanto à qualidade de vida (QV), visto que há necessidade de controlar sintomas, diminuir mortalidade e melhorar a expectativa de vida Pereira, et al ⁷ (2012). Sendo assim, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), QV é “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”, Seidl; Zannon,⁸ (2004). Sabe-se que a EDM é um distúrbio que pode atingir amplamente a QV e interferir no âmbito biológico, psicológico, social, marital e familiar, relações que esta pesquisa também pretende abordar.

4 JUSTIFICATIVA

A endometriose é uma manifestação clínica de alterações celulares atípicas que se faz presente fora do tecido uterino, sendo essas mais associadas a região ovariana e pélvica, Broi, et al ⁹ (2021). Nesse sentido, apesar da origem dessas manifestações ser incerta, alguns fatores congênitos, ambientais, epigenéticos, autoimunes e alergias são associados recorrentemente em pesquisas visando entender melhor o desenvolvimento desse quadro. Atualmente, acredita-se que o mecanismo primário da formação de focos endometrióticos seja a menstruação retrógrada.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), globalmente, aproximadamente 10% da população feminina é afetada pela endometriose, totalizando cerca de 190 milhões de pessoas. No Brasil, a doença acomete uma em cada dez mulheres em idade fértil e chega a atingir mais de 7 milhões, conforme os dados do Ministério da Saúde. A OMS define a endometriose como uma doença crônica associada a dor intensa em mulheres e que pode causar dor pélvica, distensão abdominal, náusea, fadiga e, em alguns casos, depressão, ansiedade e infertilidade. Atualmente, não existe cura, mas o diagnóstico precoce e tratamento

eficaz colaboram para o controle dos sintomas que podem ter maior impacto durante o período menstrual, nas relações sexuais e ao urinar ou defecar.

De acordo com a especialista do Sabin Atibaia, Dra. Ana Carolina Garroux ¹⁰ (2024)

A endometriose não apresenta formas de prevenção exatas, mas pode acometer muitas mulheres desde a idade menarca até a menopausa, sendo bastante conhecida por causar infertilidade em cerca de 40% das pessoas diagnosticadas com a doença

A frequência da enfermidade é um fator importante, pois possibilita refletir sobre os diferentes critérios de inclusão para cada estudo, as indicações cirúrgicas e a atenção dos cirurgiões na identificação da endometriose. A via diagnóstico-curativa é definida tanto pelos cirurgiões especializados quanto pelos ginecologistas, de acordo com a manifestação da doença. A dor é reconhecida como a principal queixa das mulheres com endometriose, sendo essa uma patologia de condição variável exemplificada pela natureza e gravidade dos sintomas de dor experimentados, Apolinário ¹¹ (2022).

O conhecimento e a compressão que se tem em relação a essa doença ainda é muito limitada, haja vista que há uma pobre correlação entre a gravidade dos sintomas de um paciente e o respectivo estado da doença, sendo possível o paciente apresentar-se assintomático apesar da endometriose estar em um estágio avançado, Apolinário ¹¹ (2022).

A hipótese mais importante é o fluxo menstrual retrógrado, e com isso acreditamos haver um envolvimento de mecanismos moleculares individuais que promovam o crescimento do endométrio fora da cavidade uterina. Embora esse componente molecular seja importante, o estrógeno também possui um papel fundamental na sobrevivência celular, proliferação e resposta inflamatória de forma a agravar os fatores envolvidos no desenvolvimento da endometriose. Nesse quadro, pode-se regular a influência dos receptores de estrógeno por meio da interferência dos receptores de progesterona que possui uma influência negativa nos mecanismos regulados pelo estrógeno, além de ser importante na regulação da neovascularização e neurogênese, dificultando a progressão da endometriose Brichant et al ¹² (2021).

O fluxo menstrual retrógrado, foi identificado durante laparoscopia robótica realizada e documentada pelo pesquisador Soto, *et al*,¹³ (2020), o que fez com que essa hipótese fosse uma das mais aceitas e difundidas na sociedade acadêmica.

5 REFERENCIAL TEÓRICO

5.1 EPIDEMIOLOGIA

A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial de forma anômala, fora da cavidade uterina. Essa condição pode ser causa de dor e infertilidade, por ser uma condição inflamatória crônica, hormônio-dependente e benigna, Leonardi *et al*¹⁴ (2020).

Essa afecção tem seu ápice de incidência em mulheres jovens (25-45 anos), e sua prevalência aumenta em mulheres com dismenorreia (40-60%), infertilidade (21-47%) e dor pélvica (71-87%). Ademais, atinge cerca de 10% das mulheres em idade fértil e mais de 170 milhões de mulheres no mundo, Della Corte *et al*¹⁵ (2020) Smolarz, *et al*¹⁶ (2021). É importante citar ainda que também há casos de pacientes com endometriose após a menopausa, e também que aconteceram durante a adolescência. Defrère, S; *et al*¹⁷ (2008)

A endometriose é diagnosticada em cerca de 50% das mulheres em tratamento de infertilidade. Muitos mecanismos podem estar associados à essa condição, sejam ambientais e anatômicos, que vão impedir o processo de fertilização, transporte e implantação do embrião, além de distorção e inflamação das estruturas pélvicas, alteração no funcionamento do sistema imune e mudanças hormonais que alteram a qualidade ovariana. Frequentemente essa infertilidade se mantém sem explicações até o diagnóstico tardio, causando níveis significativos de estresse. Agarwal *et al*¹⁸ (2019). Entretanto, os mecanismos fisiopatológicos dessa condição não são elucidados de maneira completa, mas sim, existem fatores coexistentes como etiológicos, ambientais, congênitos, genéticos, autoimunes e endócrinos que favorecem essa patologia. Broi, *et al*¹⁰ (2019); Smolarz; *et al*¹⁶ (2021).

Dados encontrados na literatura mostram que a endometriose é encontrada em aproximadamente 0,1 - 53% das mulheres que foram submetidas a cirurgia laparoscópica, das quais 12 - 32% são mulheres que realizaram laparoscopia diagnóstica por dor pélvica e 10 - 60% devido a disautonomia. Kao *et al*¹⁹ (2002).

Outrossim, dentre os fatores de risco, encontram-se a menarca precoce, ciclos menstruais curtos (<27 dias), idade entre 25-29 anos, baixo índice de massa corporal (IMC), nuliparidade, questões étnicas (asiáticas e caucasianas), consumo de álcool >10g/dia. Existem também alguns fatores que podem ser considerados protetores para tal condição, que são o tabagismo e multiparidade. Wang et al ²⁰ (2020).

Em aproximadamente 7% das mulheres a endometriose está associada a predisposição genética familiar. Essa condição foi encontrada em 2% de mulheres submetidas a ligadura tubária e 17% em mulheres após ooforectomia. Cramer ²¹ (2002)

A endometriose é um problema de grande importância não somente pelo ponto de vista médico e social, mas também pelo ponto de vista econômico. Os custos anuais para tratamento da endometriose ultrapassam 10 bilhões de euros, sendo comparado com outras doenças crônicas, como por exemplo, diabetes mellitus. Simoens, et al ²² (2012).

Vale ressaltar que a endometriose causa um grande impacto na qualidade de vida dessas mulheres, nas esferas sociais, profissionais e sexuais, uma vez que é um distúrbio inflamatório “com relatos que as lesões de endometriose recrutam um grande número de células imunes e uma produção aberrante de proteínas reguladoras pró inflamatórias e citocinas” Saunders; Horne ²³ (2021), .Além das supracitadas, a doença aumenta o risco para desenvolvimento de câncer de mama e ovário, melanoma, asma, artrite reumatoide e doenças cardiovasculares, devido a mutações genéticas. Smolarz, et al ¹⁷ (2021).

4.2 FISIOPATOLOGIA

Existem vários mecanismos propostos para correlacionar a origem histológica da endometriose. Uma das vertentes foi definida por Sampson²⁴ (1921), que evidenciou:

Fluxo retrógrado do conteúdo menstrual através as trompas de falópio. Isto foi fortalecido pela influência direta observação do sangue menstrual escapando pelo extremidades fimbriais das trompas e tecido endometrial no lúmen de algumas mulheres no momento das laparotomias agendada durante ou logo após o período menstrual

Esse fato foi apoiado também devido a observação que a endometriose é um fenômeno que pode acontecer espontaneamente exclusivamente em espécies que menstruam (primatas fêmeas, incluindo humanos). Além disso, mulheres que possuem alguma forma de bloqueio do fluxo menstrual, seja por septo vaginal transversal, ou hímen imperfurado, quase invariavelmente desenvolvem endometriose pélvica. Bulun et al ²⁵ (2019).

Entretanto, dados da literatura indicam que 80% das mulheres com trompas de Falópio abertas, há um fluxo retrógrado menstrual, porém, a endometriose acomete apenas algumas dessas. Logo, sugere que há a presença de outros fatores que determinam a sobrevivência das células endometriais na cavidade peritoneal, bem como sua implantação. Witz, C.A.; Schenken, R.S ²⁶ (1997)

Dessa forma, componentes moleculares são considerados importantes no processo de fisiopatogenia. Dentre eles, a ação do estrógeno também possui influencia na sobrevivência celular, proliferação e resposta inflamatória, de uma maneira que agrave os fatores componentes do desenvolvimento da endometriose. Além disso, pode-se incluir a importância dos receptores de progesterona, que possuem influência negativa nos mecanismos que são regulados por estrógeno, além de sua importância nos processos de neurogênese e neovascularização, o que dificulta a progressão da endometriose. Brichant et al ¹² (2021).

Há em simultâneo, uma teoria, proposta por Waldeyer em 1870 onde sugere que a endometriose se desenvolve através do epitélio germinativo por metaplasia. Adiante a isso, Von Recklinghausen em 1895 e Russell em 1899 apresentaram o conceito de haver uma origem

embriológica a partir de remanescentes mesonéfricos e remanescentes Mullerianos, Van der Linden ²⁷ (1996).

Essa hipótese explica o tecido próximo ao endometrial como tendo evoluído a partir da diferenciação e proliferação de restos de células embrionárias, a priori deslocadas do tecido endometrial primitivo ao longo da via migratória através dos ductos mullerianos. Lauchlan ²⁸ (1972). As células então se disseminam pelo assoalho pélvico por migração e diferenciação durante a organogênese de todo o trato genital feminino.

Essa teoria, busca elucidar como há a possibilidade de existir disseminação do epitélio mulleriano fora do local de desenvolvimento ductal. Mas ainda assim, não conseguiu elucidar como existem casos de endometriose em locais ainda mais distantes, como cólon sigmoide, apêndice, diafragma e pleura.

A partir dessa necessidade, surge a teoria de Mayer. Nesta vertente, diz que as células do peritônio são transformadas em células do tipo Muller por influência hormonal. Fujii ²⁹ (1991). Essa teoria foi dada através da suposição que existem células que são capazes de realizar um grau de diferenciação no endométrio e essas células são precursoras do epitélio mesodérmico do ovário e do peritônio pélvico.

Dessa forma, não há um mecanismo fisiopatológico definido pela sociedade acadêmica, mas sim teorias, que são aceitas de acordo com sua vertente. Por isso, a necessidade de intensificar estudos e pesquisas acerca dessa doença que é cotidiana nas emergências e consultórios ginecológicos e endocrinológicos.

4.3 DIAGNÓSTICO

A paciente com endometriose apresenta dor pélvica como queixa principal, que pode estar associada a dismenorréia, dor periovulatória, dispareunia posicional ou permanente, disúria e disquezia. Um bom exame ginecológico associado a uma boa anamnese, testes adicionais e exames de imagem são de grande valia no diagnóstico inicial dessa doença. Fassbender et al., ³⁰ (2013) O exame pélvico é uma ferramenta clínica eficaz e de baixo custo para o diagnóstico da endometriose. Faz-se a palpação bimanual da bexiga, útero, do saco de Douglas, do septo retovaginal e dos anexos buscando revelar áreas dolorosas correspondentes

com a doença, como por exemplo, a mobilização uterina dolorosa, que é um sinal típico da endometriose. Rolla, (2019) ³¹; Smolarz et al.,¹⁶ (2021). É importante citar que o exame especular é obrigatório no exame ginecológico, pois ele auxilia no diagnóstico de endometriose na abóbada vaginal e no colo do útero. Smolarz et al.,¹⁶ (2021). A USG transvaginal é o exame de imagem de primeira linha na investigação em pacientes com sintomas compatíveis com endometriose devido ao seu baixo custo e fácil acesso. Rolla, ³¹(2019); Smolarz et al.,¹⁶ (2021).

A ultrassonografia é útil no diagnóstico de cistos endometriais do ovário e também de defeitos congênitos dos órgãos reprodutivos associados ao fluxo menstrual retrógrado para dentro da cavidade peritoneal. Nos casos de endometriose com infiltração em bexiga urinária ou intestino grosso, pode ser feito a cistoscopia, colono retoscopia e USG transretal. Leyland , N et Al., ³² (2010) A tomografia computadorizada não é solicitada de rotina na avaliação da endometriose.

O seu uso pode ser encontrado na literatura nos casos de nódulos endometrióticos inguinais e endometriose do ligamento redondo. Rolla, ³¹ (2019). Em relação a ressonância magnética, esta pode apresentar um diagnóstico preciso quando utilizada com contraste, porém, nos casos de endometriose profunda infiltrativa (EPI) não deve ser usada como ferramenta de primeiro estudo para detecção da doença, pois os achados na RM não se correlacionam com a gravidade da doença determinada cirurgicamente Rolla, ³¹ (2019). O exame padrão ouro para diagnóstico da endometriose é a cirurgia laparoscópica, com confirmação histopatológica simultânea. Ela certifica, além da presença, a extensão da doença e sua agressividade. Horne, et Al ³³ (2019).

4.4 TRATAMENTO

A combinação de sintomas associados com focos de endometriose é o principal fator determinante da necessidade de iniciar o tratamento. Esses sintomas são dor de variada intensidade e localização e dificuldades para engravidar. Mulheres que, apesar dos sintomas, buscam ajuda mais tardiamente podem enfrentar mais complicações e procedimentos cirúrgicos mais extensos quando comparadas com as que buscam ajuda precocemente. Burney, A. et al.,³⁴ (2012) A escolha do tratamento depende da idade da paciente e sua vontade expressa de engravidar, o estágio da doença e a classificação da endometriose.

O tratamento farmacológico é dividido entre hormonal e controle dos sintomas. O tratamento hormonal é permitido por até três meses sem a confirmação histopatológica da doença. A terapia farmacológica é usada em mulheres em idade fértil. Seu principal objetivo é reduzir ou inibir a dor, interromper o avanço e permitir regressão dos focos de endometriose, e restauração da fertilidade. A farmacoterapia pode ser aplicada como parte do tratamento pré operatório, como também pode ser adjuvante no pós-operatório. Em primeira linha utiliza-se antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), anticoncepcionais orais combinados (ACO) ou progestágenos. A segunda linha é feita com agonistas de GnRH, que reduzem os estrogênios a níveis similares aos do climatério.

Os progestágenos têm ação anti-estrogênica, pró-apoptóticas, anti-vasculogênicas e antiproliferativas, agindo em redução e, até mesmo supressão da dor, em até 90% dos pacientes. Já os agonistas do GnRh agem suprimindo o neuro-eixo das gonadotrofinas, de modo que os níveis de estrogênio reduzem de forma significativa, impedindo a progressão da doença. No entanto, os efeitos colaterais como perda de massa óssea e sintomas vasomotores tornam a aceitação do tratamento bastante restrita Brichant, et al., ¹² (2021). O danazol é um derivado da testosterona e inibe a secreção do GnRh, ocasionando a diminuição da secreção de LH e FSH pela glândula pituitária. O tratamento dura em torno de 6 a 9 meses e seus efeitos colaterais incluem ganho de peso, retenção de líquidos, redução das mamas, oleosidade e acne, e engrossamento da voz. Defrère et al., ³⁵ (2021) Os análogos de GnRh são substâncias capazes de “enganar” o hipotálamo, ocasionando a redução do verdadeiro GnRh que resulta na diminuição dos níveis de estrogênio.

Essa terapia dura em torno de 3 a 6 meses e seus efeitos colaterais são relacionados com a baixa do estrogênio tais como perda de cálcio ósseo, ressecamento vaginal, diminuição da libido, dores de cabeça e insônia. Brichant, et al., ¹² (2021). Os anticoncepcionais orais combinados (ACO) tem ação na diminuição dos níveis de FSH estabilizando o endométrio, resultando na diminuição da dor. O DIU de levonogestrel, que é um derivado da progesterona, é recomendado, especialmente, para mulheres com níveis severos de dor. Brichant, et al., ¹² (2021). Os antagonistas do GnRH permitem rápida inibição do eixo não sendo observados sintomas de menopausa como nos análogos do GnRH, destes o Elagolix é o mais atual e foi capaz de preservar a massa óssea nas pacientes submetidas ao seu uso Brichant, et al., ¹² (2021). O Elagolix é um antagonista GnRh que dose dependente inibe os níveis de estrogênio e é

também muito efetivo no alívio da dor de moderada a severa intensidade, a longo prazo com efeitos mantidos WALDEYER et al., ³⁷ (1870).

A dose indicada baseada em resultados de estudos é de 150mg por 24 meses. Kennedy et al., ³⁶ (2005). Vale evidenciar que outras medicações são eventualmente usadas como os inibidores de aromatase por sua capacidade de reduzir a síntese de estrogênios nos ovários e tecidos periféricos. São associados ao controle da dor, bem como redução de sintomas intestinais e urinários, porém, pelo perfil de efeitos colaterais e pesquisas ainda incipientes, seu uso não é bem estabelecido. Darai et al., ³⁷ (2005).

Além disto, temos também os agonistas dopaminérgicos, que se mostram eficazes para impedir a proliferação celular, modular as vias angiogênicas e alterar a via neuronal da dor, mas seu uso a longo prazo está associado ao surgimento de insuficiência cardíaca. A pentoxifilina é um inibidor da fosfodiesterase que parece capaz de aumentar a fertilidade e reduzir lesões em associação com os antagonistas dopaminérgicos Rolla, ³¹ (2019). O tratamento cirúrgico pode ser conservador ou radical, considerando a idade da paciente e o desejo de engravidar. O tratamento cirúrgico radical é reservado para mulheres que não planejam engravidar ou sofrem com dores severas refratárias ao tratamento farmacológico. A cirurgia é indicada para dor pélvica, infertilidade na endometriose e cistos ovarianos endometriais. Fassbender et al., ³⁰ (2013).

A laparoscopia é a técnica cirúrgica recomendada para tratamento da endometriose, independente do estágio da doença. Fassbender et al., ³⁰ (2013). O melhor efeito terapêutico é conquistado através da combinação do tratamento cirúrgico com o tratamento farmacológico. A cirurgia laparoscópica com assistência robótica é um método viável para ressecção de casos de endometriose profundamente infiltrada, especialmente em região de reto - sigmóide, sendo altamente recomendada neste último caso. Bulun, A et al., ²⁵ (2019). Entretanto, a desvantagem desse método são as complicações das funções do trato gastrointestinal, urinário ou sexual, como por exemplo fístula retal (0,3 - 2%), estenose intestinal (2%), atonia de bexiga (4 - 6%) Bulun, E et al., ²⁵ (2019)

Uma terapia complementar é a fisioterapia pélvica. É um tratamento conservador e não invasivo com objetivo de restaurar a função e fortalecer os órgãos da região pélvica, ajudando a suportar o tratamento cirúrgico, aliviando a dor e melhorando a qualidade de vida. Rolla et

al., ³¹ (2019) A produção científica em torno da terapêutica dessa doença não fica restrita aos métodos citados até aqui. Frequentemente surgem novas pesquisas buscando otimização dos métodos e até novas abordagens para manejo sintomático e terapêutico da endometriose. As mais recentes mostram que ainda há perspectiva para surgimento de novas abordagens clínicas no futuro. Rolla, ³¹ (2019).

6 OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho tem como principal objetivo analisar a endometriose sob uma perspectiva ampla, abordando seus aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos, e compreendendo o impacto desta condição na saúde física e emocional das mulheres afetadas.

Através da revisão da literatura científica, pretende-se explorar de forma aprofundada os fatores que contribuem para o desenvolvimento da endometriose, considerando tanto suas implicações na qualidade de vida das pacientes quanto suas consequências no âmbito social e econômico.

Além disso, o trabalho visa investigar as principais abordagens de diagnóstico e tratamento, destacando a necessidade de terapias mais eficazes e acessíveis, especialmente para os casos de infertilidade associados à endometriose.

Dada a complexidade dos fatores etiológicos e fisiopatológicos envolvidos, este estudo busca também estimular uma maior conscientização sobre a doença, incentivando avanços científicos que possam contribuir para um manejo clínico mais eficaz e a diminuição do tempo de diagnóstico, frequentemente tardio.

7 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O estudo propõe-se a examinar detalhadamente os dados epidemiológicos e as taxas de incidência e prevalência da endometriose, procurando identificar os principais fatores de risco e as características demográficas associadas ao desenvolvimento da doença, como idade, índice de massa corporal, e histórico ginecológico.

Um dos objetivos específicos é avaliar os sintomas mais prevalentes, incluindo dor pélvica crônica e infertilidade, observando os efeitos desses sintomas na saúde mental e na qualidade de vida das pacientes. A análise também busca comparar criticamente os métodos diagnósticos mais utilizados, como a ultrassonografia transvaginal, a laparoscopia e a ressonância magnética, discutindo suas limitações e contribuições no processo de diagnóstico.

Outro aspecto explorado é a avaliação das principais abordagens terapêuticas, farmacológicas e cirúrgicas, considerando o perfil de cada paciente e os fatores determinantes na escolha do tratamento mais adequado. Este estudo objetiva ainda examinar as diferentes teorias fisiopatológicas que tentam elucidar a origem da endometriose, incluindo a teoria do fluxo retrógrado e as implicações hormonais e imunológicas, ressaltando a importância de pesquisas adicionais para um entendimento mais completo.

Por fim, o trabalho pretende explorar o impacto econômico da endometriose para as pacientes e para o sistema de saúde, e revisar as terapias complementares e novas pesquisas emergentes, que oferecem perspectivas de tratamentos mais personalizados e menos invasivos.

8 METODOLOGIA

O presente Trabalho de Conclusão de Curso aborda a pesquisa bibliográfica e documental, de natureza básica, com objetivo exploratório. A pesquisa bibliográfica é desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído principalmente de livros e artigos científicos. Embora em quase todos os estudos seja exigido algum tipo de trabalho desta natureza, há pesquisas desenvolvidas exclusivamente a partir de fontes bibliográficas. Boa parte dos estudos exploratórios pode ser definida como pesquisas bibliográficas. As pesquisas sobre ideologias, bem como aquelas que se propõem à análise das diversas posições acerca de um problema, também costumam ser desenvolvidas quase exclusivamente a partir de fontes bibliográficas Gil ¹³ (1991).

A pesquisa documental assemelha-se muito à pesquisa bibliográfica. A diferença essencial entre ambas está na natureza das fontes. Enquanto a pesquisa bibliográfica se utiliza fundamentalmente das contribuições dos diversos autores sobre determinado assunto, a pesquisa documental vale-se de materiais que não receberam ainda um tratamento analítico, ou que ainda podem ser reelaborados de acordo com os objetos da pesquisa. O desenvolvimento da pesquisa documental segue os mesmos passos da pesquisa bibliográfica. Apenas cabe considerar que, enquanto na pesquisa bibliográfica as fontes são constituídas sobretudo por material impresso localizado nas bibliotecas, na pesquisa documental, as fontes são muito mais diversificadas e dispersas Gil ¹³ (1991).

Sob o enfoque da natureza, a pesquisa básica objetiva gerar conhecimento que seja útil para a ciência e tecnologia. Esse tipo de pesquisa não precisa de aplicação na prática. Esse tipo de pesquisa também é conhecido como pesquisa pura. A pesquisa básica aplica o conhecimento pelo conhecimento. Ela é destinada a aumentar o conhecimento sobre um determinado assunto sem mesmo ter alguma finalidade.

A pesquisa exploratória tem por objetivo proporcionar maior familiaridade com o problema com vistas a torná-lo mais explícito ou a construir hipóteses. Pode-se dizer que estas pesquisas têm como objetivo principal o aprimoramento de ideias ou a descoberta de intuições. Seu planejamento é, portanto, bastante flexível, de modo que possibilite a consideração dos mais variados aspectos relativos ao fato estudado. Na maioria dos casos, essas pesquisas

envolvem: a) levantamento bibliográfico; b) entrevistas com pessoas que tiveram experiências práticas com o problema pesquisado; e c) análise de exemplos que “estimulem a compreensão”.

9 CONCLUSÃO

Este trabalho investiga a endometriose, uma doença inflamatória crônica, hormônio-dependente e benigna, caracterizada pela presença anômala de tecido endometrial fora da cavidade uterina. A endometriose é uma das principais causas de dor pélvica e infertilidade feminina, com prevalência entre 10% a 15% em mulheres em idade reprodutiva. Sua incidência é especialmente alta em mulheres jovens entre 25 e 45 anos, sendo mais comum em pacientes com sintomas como dismenorrea (40-60%), infertilidade (21-47%) e dor pélvica crônica (71-87%). Os custos anuais associados ao tratamento da endometriose são elevados, superando 10 bilhões de euros, o que destaca a importância médica, social e econômica do tema.

Do ponto de vista fisiopatológico, a origem da endometriose é explicada por várias teorias. Uma delas é a teoria do fluxo menstrual retrógrado, que propõe que o tecido endometrial possa se implantar na cavidade peritoneal através das trompas de Falópio. Outra teoria considera a possibilidade de que células do peritônio sejam transformadas em tecido endometrial pela influência de fatores hormonais. Há também a hipótese de que células embriológicas do epitélio germinativo poderiam proliferar fora do útero. Além disso, fatores hormonais, como a ação do estrogênio e a modulação dos receptores de progesterona, desempenham papel importante na manutenção das células endometriais ectópicas e na progressão da doença.

O diagnóstico da endometriose geralmente é desafiador e pode ser retardado em até oito anos após o início dos sintomas. A dor pélvica é a queixa mais comum e pode se associar a dismenorrea intensa, dispareunia e alterações urinárias e intestinais. A ultrassonografia transvaginal é a principal ferramenta de imagem para investigação inicial, sendo acessível e de baixo custo. Nos casos avançados, a ressonância magnética e a laparoscopia, esta última considerada padrão ouro, podem ser usadas para confirmar o diagnóstico e avaliar a extensão das lesões. A laparoscopia também permite a biópsia para confirmação histopatológica.

O tratamento da endometriose é direcionado principalmente para o alívio dos sintomas e a preservação da fertilidade, quando desejada. As abordagens incluem tratamento farmacológico, com anti-inflamatórios e hormônios que suprimem o ciclo menstrual, e tratamento cirúrgico, reservado para casos mais graves ou para pacientes que não responderam às intervenções clínicas. Entre as terapias hormonais, destacam-se o uso de anticoncepcionais

orais, agonistas e antagonistas de GnRH, e DIUs de levonorgestrel. A laparoscopia é a técnica cirúrgica preferida para remoção de focos endometriais, podendo ser combinada com o tratamento hormonal para otimizar os resultados e reduzir a recorrência dos sintomas. Outras intervenções, como a fisioterapia pélvica, auxiliam no fortalecimento muscular e no alívio da dor.

A pesquisa atual sobre a endometriose busca aprimorar o conhecimento sobre a patogênese, melhorar as técnicas de diagnóstico precoce e desenvolver novas opções de tratamento que causem menos efeitos colaterais e ofereçam maior eficácia. Este trabalho reforça a importância de mais estudos sobre a endometriose, uma condição de impacto significativo na vida das mulheres e que permanece um desafio médico e social.

10. CRONOGRAMA

Este cronograma foi elaborado para a execução de um TCC ao longo de doze meses, onde buscou-se elucidar os mecanismos fisiopatológicos mais aceitos acerca da Endometriose, além de abordar os métodos terapêuticos mais tradicionais e também os atuais. Inclui todas as etapas essenciais para a conclusão do trabalho, desde o planejamento inicial até a defesa final.

Etapa	Descrição	Duração	Prazo
1. Planejamento Inicial	Definição do tema, objetivos específicos e metodologia	1 mês	1º mês
2. Revisão da Literatura	Pesquisa e revisão de artigos e estudos nacionais e internacionais	2 meses	2º a 3º mês
3. Coleta de Dados Secundários	Reunião de dados socioeconômicos e de saúde (IBGE, INCA, SUS)	2 meses	4º a 5º mês
4. Análise dos Dados	Comparação entre dados locais e nacionais; análise de correlação com indicadores de desigualdade	2 meses	6º a 7º mês
5. Redação do Texto Inicial	Redação de introdução, metodologia, e análise preliminar	2 meses	8º a 9º mês
6. Revisão do Texto	Revisão crítica, ajustes e correções com base nos objetivos	1 mês	10º mês
7. Submissão para Orientação	Envio ao orientador para comentários e sugestões	1 mês	11º mês
8. Revisão com Orientador	Ajustes conforme orientações recebidas	2 semanas	11º mês
10. Defesa do TCC	Envio do trabalho para Prof Orientador acadêmico	1 semana	12º mês
11. Ajustes Pós-Defesa	Correções finais conforme recomendações do orientador acadêmico	1 semana	12º mês

11 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ZONDERVAN KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-56. 4.
- 2- ABRAO MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, Carvalho FM. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril*. 2006;86(3):543-7
- 3- SAHA R, Pettersson HJ, Svedberg P, et al: Heritability of endometriosis. *Fertil Steril* 104 (4):947–952, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.035 Epub 2015 Jul 22.
- 4- REIS FM, Monteiro CS, Carneiro MM. Biomarkers of pelvic endometriosis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(3):91-3. DOI
- 5- MINSON FP, Abrão MS, Sardá Jr J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. Importância da avaliação da qualidade de vida em pacientes com endometriose. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(1):11-5. DOI
- 6- LORENÇATTO C, Vieira MJN, Pinto CLB, Petta CA. Avaliação da frequência de depressão em pacientes com endometriose e dor pélvica. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):217-21. DOI
- 7- PEREIRA EF, Teixeira CS, Santos A. Qualidade de vida: abordagens, conceitos e avaliação. *Rev Bras Educ Fis Esporte*. 2012;26(2):241-50. DOI
- 8- SEIDL EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad Saude Publica*. 2004;20(2):580-8. DOI
- 9- BROI, M. G. D.; FERRIANI, R. A.; NAVARRO, P. A. Ethiopathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, 2019.
- 10- GARROUX, A, C. Especialista do Sabin Atibaia, fala sobre endometriose, a doença que afeta uma em cada dez mulheres no Brasil. *Jornal Estancia de Atibaia* 6 de maio de 2024
- 11- APOLINÁRIO P. A.; PINHEIRO L. E. G.; SOUSA M. N. A. de. O papel da cirurgia na endometriose. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 23, n. 1, p. 11, 11 jan. 2023. DOI <https://doi.org/10.25248/reas.e11772.2023>. Disponível em: [O papel da cirurgia na endometriose | Revista Eletrônica Acervo Saúde \(acervomais.com.br\)](https://www.acervomais.com.br). Acesso em: 14 nov. 2023.

- 12- BRICHANT, G. et al. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10498, 28 set. 2021
- 13- SOTO E, Nezhat FR, Restaino S. Robotic surgery vs laparoscopic surgery in patients with diagnosis of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg*. 2020;14(4):617-624.
- 14- LEONARDI M, et al. When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2020; 27(2): 390-407. e3.
- 15- DELLA CORTE, L. et al. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 13, p. 4683, 29 jun. 2020.
- 16- SMOLARZ, B.; SZYŁŁO, K.; ROMANOWICZ, H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 19, p. 10554, 29 set. 2021.
- 17- DEFRÈRE S, Lousse JC, González-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2008 Jul;14(7):377-85. doi: 10.1093/molehr/gan033. Epub 2008 May 28. PMID: 18508952.
- 18- AGARWAL SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, Singh SS, Taylor HS. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr;220(4):354.e1-354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039. Epub 2019 Jan 6. PMID: 30625295.
- 19- KAO LC, Tulac S, Lobo S, Imani B, Yang JP, Germeyer A, Osteen K, Taylor RN, Lessey BA, Giudice LC. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*. 2002 Jun;143(6):2119-38. doi: 10.1210/endo.143.6.8885. PMID: 12021176.
- 20- WANG, Y.; NICHOLAS, K.; SHIH, I.-M. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 15, n. 1, p. 71– 95, 24 jan. 2020.
- 21- CRAMER DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:11-22; discussion 34-6, 396-406. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb02761.x. PMID: 11949940.

- 22- SIMOENS, S.; Dunselman, G.; Dirksen, C.; Hummelshoj, L.; Bokor, A.; Brandes, I.; Brodsky, V.; Canis, M.; Colombo, G.L.; DeLeire, T.; et al. 2012
- 23- SAUNDERS, P. T. K.; HORNE, A. W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, v. 184, n. 11, p. 2807–2824, maio 2021.
- 24- SAMPSON JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14 (4): 422–469.
- 25- BULUN, S. E. et al. Endometriosis. *Endocrine Reviews*, v. 40, n. 4, p. 1048–1079, 17 abr. 2019.
- 26- WITZ, C.A.; Schenken, R.S.; *Semin Reprod Endocrinol. Pathogenesis* 1997, 15, 199–208
- 27- VAN DER LINDEN, PJ Teorias sobre a patogênese da endometriose. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 1996 , 11 (Suppl. 3), 53–65.
- 28- LAUHLAN, SC O SISTEMA MÜLLERIANO SECUNDÁRIO. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1972 , 27 , 133.
- 29- FUJII S. Secondary müllerian system and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Jul;165(1):219-25. doi: 10.1016/0002-9378(91)90255-p. PMID: 1853900.
- 30- FASSBENDER, A.; Vodolazkaia, A.; et Al. Biomarkers of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2013, 99, 1135–1145
- 31- ROLLA, E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*, v. 8, p. 529, 23 abr. 2019
- 32- LEYLAND, N.; Casper, R.; Laberge, P.; Singh, S.S.; SOGC. Endometriosis: Diagnosis and management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010, 32, S1–S3
- 33 - HORNE, A.W.; Daniels, J.; Hummelshoj, L.; Cox, E.; Cooper, K.G. Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: Time for a rethink? *BJOG* 2019, 126, 1414–1416
- 34- BURNEY RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9.
- 35- WALDEYER, H. “Die epithelialen Eierstockgeschwülste.” Ins besonders die Kystome (Os tumores epiteliais do ovário, especialmente os tumores císticos). *Arco Gynäkol* **1870** , 1 , 252–316

- 36- KENNEDY S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 2005;20(10):2698-704
- 37- DARAI E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(2):394-400.
- 38- GIL, Antônio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. 3. ed. São Paulo : Atlas, 1991.