

Adenomyosis and Reproductive Health

Adenomyose e Saúde Reprodutiva

Carlos Silva Macedo,* Márcia Barreiro**
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Abstract

Despite the hesitancy in the past to associate adenomyosis with infertility, nowadays this association is established, with a prevalence of 1-14%, according to the literature. Structural and functional changes resulting from adenomyosis appear to be related to embryo implantation failure, infertility and adverse obstetric outcomes, such as abortion and preterm delivery. The available infertility treatments are a complex subject, since they lack a good scientific support. Nevertheless, assisted reproductive technology is an option, and the use of GnRH agonists is one the treatments that revealed better results. There is a need for further studies, in order to answer remaining questions.

Keywords: Adenomyosis; Infertility; Pregnancy; Reproductive techniques.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Adenomyose foi descrita pela primeira vez pelo patologista alemão Carl Von Rokitansky, em 1860, como «cistossarcoma adenoide uterino», após a observação de glândulas endometriais no seio do miométrio¹. Em 1925 foi identificada como uma identidade separada da endometriose, por Frankl². Porém, a sua definição só surgiu em 1972 por Bird *et al.*: «invasão benigna do miométrio, que produz um útero difusamente aumentado, que microscopicamente mostra glândulas endometriais, estroma não neoplásico rodeado por miométrio hipertrófico e hiperplásico»^{1,3}.

Trata-se de uma doença benigna frequente, com uma incidência estimada de 20-30% na população geral, valor incerto devido à inexistência de critérios específicos e dificuldade de realização do diagnóstico^{4,5}. Ainda assim é negligenciada, uma vez que, até recentemente, o seu diagnóstico era feito retrospectivamente, baseado em peças de histerectomia⁴. O diagnóstico retrospectivo frequente e associação a outras condições patológicas levou a que alguns autores propusessem esta doença como uma variante do normal⁶. Atualmente, apesar de já existirem

exames que permitam o seu diagnóstico, e estudos de qualidade nessa área, as definições diagnósticas são variáveis.

Desde o surgimento de meios complementares de diagnóstico não invasivos, verificou-se que a adenomyose parece estar associada à infertilidade, com uma prevalência de descrita de 1-14% das mulheres com adenomyose^{1,7,8}, verificando-se alterações funcionais e estruturais que parecem estar relacionadas⁹. Atendendo à crescente tendência da mulher para adiar a maternidade, esta associação tem vindo a ser reforçada, quer pela aproximação com o pico de incidência da adenomyose, quer pelo diagnóstico cada vez mais precoce. Os resultados das técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) parecem ser também influenciados pela adenomyose¹⁰.

Os dados disponíveis sobre o tratamento da infertilidade nesta doença são ainda muito escassos e frequentemente carecem de um bom suporte científico.

No presente artigo será feita uma revisão bibliográfica geral sobre a adenomyose e os problemas do foro reprodutivo associados, com propósito de alertar a comunidade médica para uma temática que assume uma relevância crescente, mas sobre o qual continua a persistir um nível de conhecimento ainda insuficiente.

ADENOMIOSE E INFERTILIDADE

A multiparidade como fator de risco para a adenomyose

*Interno de Formação Específica em Ginecologia e Obstetrícia, Hospital Dr. Nélio Mendonça – Funchal

**Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia; Diretora do Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno-Infantil do Norte – Centro Hospitalar do Porto

se tornava inconcebível pensar que esta estivesse associada à infertilidade, porém a evidência atual sugere que a adenomiose tem um impacto negativo sobre a fertilidade da mulher, bem como pode prejudicar os resultados dos tratamentos de PMA¹. Graças aos métodos de diagnóstico não invasivos tornou-se possível reconhecer esse impacto negativo³.

Quanto à incidência, os dados existentes dizem respeito apenas a populações estudadas, que não representam a população geral, pelo que extrapolá-los não daria uma correta noção desta problemática. Nos casos descritos a infertilidade surge associada a adenomiose em 1-14% dos casos, apesar de não existirem ainda estudos em larga escala⁸.

Fisiopatologia da adenomiose

Os mecanismos que levam à adenomiose ainda não são perfeitamente reconhecidos¹. A teoria mais aceita é que a adenomiose resulta da invasão direta do endométrio no miométrio. Uma outra teoria propõe o surgimento de focos ectópicos de novo, tendo por base a origem comum da Zona Juncional (ZJ) do miométrio e o endométrio, a partir de remanescentes embriológicos müllerianos pluripotenciais³. E ainda, outras duas teorias menos comuns, a invaginação da camada basal através do sistema linfático intramiometrial ou a chegada ao útero de células mãe da medula óssea, por via vascular¹.

Alguns dos fatores de risco correlacionados com a adenomiose, como a paridade (quer pela ação agressiva do trofoblasto sobre o miométrio, quer pelo ambiente hormonal da gravidez), e antecedentes de cirurgia e curetagens uterinas, levam a que a primeira teoria seja a mais aceita, além de que histologicamente o endométrio basal e os nódulos adenomióticos são muito semelhantes². Foram ainda implicados na patogênese da adenomiose os fenômenos TIAR (do Inglês «tissue injury and repair»), este é um mecanismo fisiológico estrogênio-dependente dos tecidos mesenquimatosos em resposta à lesão, em que há um aumento local da produção de estrogênios. Normalmente nestes tecidos, o estrogênio vai exercer as suas funções reparadoras através de recetores¹¹. Contudo, nas doentes com adenomiose, quer por exposição prolongada aos estrogênios ou por suscetibilidade genética, verificou-se uma resposta exagerada, num órgão extremamente estrogênio-sensível¹². Assim, o aumento da peristaltese uterina, em consequência da irregularidade do normal ciclo menstrual com aumento da produção de estrogênios, condiciona um auto-traumatismo do útero, que por sua vez ativa os mecanismos de TIAR, com

aumento da produção local de estrogênio e consequentemente uma hiperperistaltese, perpetuando assim o mecanismo. Este ciclo de lesão-resposta leva a que durante o processo haja deslocação de microfragmentos do endométrio basal, em direção ao miométrio e a manutenção deste processo, leva a uma inflamação crónica com crescimento dos implantes de adenomiose^{1,11}.

Impacto da adenomiose na fertilidade

Segundo estudos, parecem ser vários os mecanismos responsáveis pelas alterações fisiopatológicas com impacto negativo na capacidade reprodutiva da mulher, que incluem alterações ao nível molecular, bioquímico, hormonais, vasculares e estruturais.

Segundo Kunz *et al.*, a destruição da normal arquitetura da ZJ do miométrio pode condicionar uma alteração no transporte de espermatozoides através do útero, por uma destruturação da musculatura uterina¹³. A adenomiose foi associada a uma disperistaltese em consequência de uma hiperperistaltese¹⁴.

Kissler *et al.* simularam o transporte espermático através do útero e, ao contrário do que acontece numa mulher fértil em que há transporte unilateral para a trompa do lado do folículo dominante, observaram que nas mulheres com adenomiose difusa e infertilidade, 70% dos macro-agregados permaneciam na cavidade uterina, 22% dirigiam-se no sentido contrário ao do folículo dominante e apenas 8% no sentido deste¹⁴.

Ainda, a alteração na atividade peristáltica uterina na adenomiose, ao invés da normal contratilidade subendometrial retrógrada durante a fase secretora do ciclo menstrual, pode condicionar contratilidade anterógrada e consequente expulsão do embrião, ou áreas de hipóxia relativa levando a uma falha na implantação¹⁵.

Ota e Tanaka observaram um aumento na vascularização do endométrio, quer na fase proliferativa, quer na fase secretora do ciclo menstrual, em doentes com adenomiose, sugerindo assim uma supregulação dos fatores reguladores da proliferação vascular, como o VEGF, que pode levar a alterações na implantação. Esta alteração no processo de vascularização do endométrio pode também estar correlacionada com a hipermenorreia, que é um sintoma frequente nestas mulheres³.

Foram relatados em vários estudos (Quadro I) anormalias moleculares nas concentrações ou na atividade dos fatores envolvidos, não só no ciclo menstrual mas também na implantação, quer ao nível do tecido endometrial ectópico quer no endométrio eutópico de pacientes com adenomiose. Foram ainda detetadas ano-

QUADRO I. FATORES REGULADORES DA IMPLANTACAO ALTERADOS NA INFERTILIDADE ASSOCIADA A ADENOMIOSE

Ano Publicação	Autores	Fatores afetados	Efeito
2009	Goteri <i>et al.</i>	Fator induzido pela Hipoxia 1 α	Aumentado
2006	Yang <i>et al.</i>	Interleucina 6	Aumentado
2006	Ulukus <i>et al.</i>	Recetor Interleucina 8 CXCR1-CXCR2	Aumentado
2009	Wang <i>et al.</i>	Interleucina 10	Aumentado
2006, 2009	Li <i>et al.</i> , Tokyo <i>et al.</i>	Metaloproteinases da matriz (MMP2 e MMP9)	Aumentado
2006, 2009	Li <i>et al.</i> , Goteri <i>et al.</i>	Fator de crescimento endotelial vascular	Aumentado
2006	Li <i>et al.</i>	Densidade microvascular	Aumentada
2006, 2010	Yen <i>et al.</i> , Xiao <i>et al.</i>	Fator inibidor de leucemia (LIF)	Diminuído
2006	Yen <i>et al.</i>	Interleucina 11	Diminuída
2006	Yen <i>et al.</i>	Receptor-LIF α	Diminuído
2011	Fischer <i>et al.</i>	HOXA10	Diminuído
2009	Wicherek	RCAS1	Diminuído
2006	Lessey <i>et al.</i>	Citocromo P450	Aumentado
1999	Ota <i>et al.</i>	Oxido Nítrico Sintetase, Xantina oxidase, Superoxido dismutase	Aumentados
2002	Igarashi <i>et al.</i>	Catalase	Aumentada

Adaptado de Campo, S., V. Campo, and G. Benagiano, Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*, 2012. 24(1): p. 35-46.

malias na resposta inflamatória no tecido endometrial ectópico e eutópico na adenomiose, que podem comprometer a implantação e consequentemente a fertilidade³.

A falha na expressão endometrial de proteínas de adesão, etapa essencial ao processo de nidificação pode também estar na base da infertilidade associada a adenomiose. Apesar dos estudos dessas alterações na adenomiose ainda serem escassos, muitos autores propõem alterações semelhantes às estudadas na endometriose³.

Recentemente foi associada à adenomiose uma alteração na expressão do gene HOXA10, um marcador de receptividade endometrial, que pode contribuir para a infertilidade em consequência de uma alteração na implantação. Semelhante ao que acontece na endometriose, Fisher *et al.*, encontraram no seu estudo, uma possível explicação para a falha na implantação nas doentes com adenomiose, uma diminuição da expressão do gene HOXA10 durante a janela de implantação¹⁶.

Wicherek observou em pacientes com adenomiose alterações na concentração de RCAS1, uma proteína envolvida na supressão da imunidade celular do endométrio que normalmente ocorre no endométrio decidual³.

Foram ainda descritas alterações na expressão e atividade do recetor de estrogénio(RE) alfa, cuja queda

dos níveis é essencial para a receptividade endometrial, e por isso, foi sugerido que valores elevados na fase secretora seriam um dos melhores indicadores de disfunção endometrial³. Os defeitos na expressão do recetor de progesterona, como descreveu Mehaseb *et al.*, com perda da sua ação negativa sobre a atividade proliferativa, ao regular negativamente a expressão do RE-alfa pode levar a um desequilíbrio do balanço estrogénio-progesterona por persistência dos RE-alfa. Este desequilíbrio pode atuar sobre a expressão dos genes da implantação alterando assim a receptividade uterina^{3,17}. Nas doentes com adenomiose, foi ainda descrito uma suprarregulação da aromatase P450, consequentemente aumentando a produção local de estrogénios³.

Por fim, concentrações excessivas de radicais livres na cavidade uterina, quer por produção aumentada, quer por uma redução da eliminação destes, são prejudiciais ao ovo fertilizado, inibindo a implantação do embrião e a progressão da gravidez³.

Foram detetadas alterações na expressão da superóxido dismutase, no endométrio de doentes com adenomiose e endometriose e os seus resultados mostraram que além da sua expressão não variar com o ciclo, estas eram supra-reguladas¹⁸. Em consonância, outros estudos sugerem uma produção de óxido nítrico(NO), superóxido e outros radicais livres aumentada nas mulheres com adenomiose³. Foi sugerido ainda que mes-

mo após a implantação, o ambiente imunológico anormal pode lesar o embrião e provocar um abortamento precoce¹⁹.

Como referido, na adenomiose há excesso de estrogénios ao nível do endométrio. Este excesso pode aumentar a densidade capilar e a produção de citocinas pró-inflamatórias, levando ao recrutamento e ativação dos macrófagos, que quando ativados têm a capacidade de secretar as citocinas e radicais livres de oxigénio, substâncias estas potencialmente tóxicas para o embrião, comprometendo assim a gestação²⁰. Estas ocorrências verificaram-se em mulheres com adenomiose e história de falhas sucessivas de implantação em ciclos de FIV²⁰. Os elevados níveis de NO podem ainda prejudicar a fertilidade ao alterar a função dos espermatozóides²¹.

Efeito da adenomiose técnicas de Procriação Médica Assistida

As técnicas de PMA constituem uma excelente forma de avaliar o impacto da adenomiose na fertilidade.

Mijatovic *et al.* com base na prevalência em que a adenomiose e endometriose pélvica surgem associadas, investigaram os resultados da FIV e da microinjeção intra-citoplasmática de espermatozóides (ICSI) em mulheres inférteis com endometriose tratadas com agonistas da GnRH(aGnRH) às quais foi diagnosticado adenomiose, com o objetivo de comparar com as doentes inférteis e endometriose, mas sem diagnóstico de adenomiose. Os resultados que obtiveram relativamente à taxa de fertilização, implantação, abortamento, gravidez ectópica e gestação evolutiva foram muito semelhantes nos dois grupos, com e sem adenomiose. Porém, os autores referem, que os resultados podem ter sido influenciados pelo uso dos aGnRh²².

Em outros estudos semelhantes, inclusive os resultados, a utilização de grupos de mulheres submetidas a ciclos de tratamento com ovócitos doados, e por isso mesmo, sobre a influência de estrogénios exógenos para infra regulação da hipófise, foi apontada como uma limitação dos mesmos. Esta influência poderia alterar o ambiente endometrial, obtendo-se assim um perfil diferente daquele que poderá ser observado em mulheres com adenomiose sem a influência dos estrogénios exógenos²³.

Um outro estudo sobre a prevalência da adenomiose e os efeitos na FIV/ICSI em mulheres inférteis por Salim *et al.*, obteve resultados diferentes no que diz respeito à taxa de implantação. Da amostra de 275 mulheres submetidas a FIV/ICSI pela primeira vez, 19 ti-

nam adenomiose. Relativamente aos resultados, as mulheres com adenomiose não necessitaram de doses maiores de gonadotrofinas e o número de oócitos recolhidos foi semelhante, porém as taxas de implantação e gravidez evolutiva foram significativamente menores nas mulheres com adenomiose, comparativamente às restantes doentes da amostra. Foi ainda verificado uma taxa de abortamento no primeiro trimestre superior nas mulheres com adenomiose¹⁵.

Os autores face a estes resultados concluem que a adenomiose tem um impacto negativo nestas técnicas de PMA, embora admitam que o seu estudo tenha limitações¹⁵.

ADENOMIOSE E GESTAÇÃO

A próxima questão a colocar será: qual o impacto da adenomiose nos desfechos obstétricos. Até à data de elaboração desta revisão bibliográfica apenas um estudo, referente aos efeitos da adenomiose na gestação, estava publicado²⁴. Ao analisar os estudos sobre o impacto da adenomiose na fertilidade, verifica-se que a adenomiose parece apresentar uma maior taxa de abortamento no primeiro trimestre^{15,25}. Sobre a influência da doença na via do parto, apenas existem dados dispersos de estudos realizados com outros objetivos, não sendo por isso possível tirar conclusões²⁶.

Existem relatos publicados de complicações cirúrgicas e obstétricas da adenomiose, como rotura ou perfuração uterina, gestações ectópicas e hemorragia pós-parto como consequência de atonia uterina. Nessa revisão foi relatada uma incidência de adenomiose de 17% em úteros gravídicos, porém apenas 29 casos de complicações obstétricas em 80 anos²⁷. Existe o relato do caso de uma mulher de 35 anos com crescimento rápido das lesões de adenomiose durante o primeiro trimestre de uma gestação concebida após hiperestimulação ovárica, com conseqüente degeneração vermelha e hemorragia pós-parto²⁸. Tratam-se apenas de casos isolados e como tal, não permitem retirar conclusões que possam ser aplicadas à população geral.

Um maior risco de parto pré-termo (PPT) e rutura prematura de membranas (RPM) foi descrito em mulheres com adenomiose²⁴. O PPT é uma das principais intercorrências na gestação, sendo que em 50% a sua etiologia é idiopática. O principal fator bioquímico implicado na patogénese são as prostaglandinas (PG), cujos níveis elevados foram detetados também na adenomiose. Face a isso, Juang, *et al.* observaram que ges-

tantes com adenomiose apresentavam um risco quase duas vezes superior de PPT, quer espontâneo quer por RPM, com um risco maior para o primeiro, comparando com o grupo de controlo. Verificou-se ainda, que no grupo com adenomiose e PPT, foi relatada uma maior severidade da dismenorrea, comparativamente ao grupo com adenomiose e sem parto de termo²⁴.

A inflamação corioamniótica decidual ou sistémica parece ser, dos processos patogénicos que podem levar ao PPT, aquele que explica a associação entre esta doença e o PPT, dado os níveis de PG encontrados nestas doentes. Os níveis de PG aumentados apontam então para um mecanismo comum entre a adenomiose e o PPT. Níveis elevados de PG no fluido endometrial aparecem também associados a um grau mais severo de dismenorrea. Face a estes resultados, uma grávida com adenomiose parece ter um risco aumentado de PPT, principalmente se houver relato de dismenorrea. Estes achados podem futuramente, ser utilizados para detetar gestações em risco de PPT²⁴.

Em 2013, foi relatado um caso de rotura uterina espontânea, numa grávida de 33 anos primípara, durante o início do terceiro trimestre da gestação, com necessidade de cesariana de emergência e histerectomia subtotal por rotura completa do fundo uterino. A análise histológica da peça cirúrgica revelou adenomiose no local da rotura, indicando esta como a possível causa para o evento²⁹.

TRATAMENTO DA INFERTILIDADE NA ADENOMIOSE

A adenomiose constitui um desafio para um especialista em infertilidade. Existe uma necessidade de estudar novas formas de tratar e ao mesmo tempo restaurar e conservar a fertilidade destas doentes, principalmente porque cada vez mais o diagnóstico de adenomiose é feito em mulheres jovens ou que ainda não terminaram o seu desejo reprodutivo.

Para uma mais fácil esquematização das opções de tratamento pode-se pensar em três categorias: o sintomático conservador da fertilidade, como os contraceptivos; o tratamento não conservador da fertilidade, como a histerectomia; e o tratamento da adenomiose e da infertilidade associada, médico, cirúrgico ou médico-cirúrgico.

Dado que o endométrio eutópico e o ectópico apresentam respostas similares, os objetivos do tratamento médico passam por inibição da ovulação, abolição da

menstruação e estabilizar os níveis de hormonas esteroides. Contudo a sua eficácia no controlo sintomático da adenomiose é desconhecida e o seu efeito persiste apenas durante o tratamento, além que alguns destes não tem impacto na infertilidade condicionada pela doença³⁰.

O uso de contraceptivos orais estoprogestativos de forma contínua induz uma amenorrea prolongada, diminuindo assim os sintomas relacionados com a menstruação, ao bloquear a expressão da ciclooxigenase, bem como uma diminuição da espessura do endométrio e da inflamação^{1,31}. Segundo uma revisão recente, estes apresentam resultados satisfatórios a longo prazo na resolução da dismenorrea em dois terços das mulheres com adenomiose e/ou endometriose sintomática³⁰.

Os análogos da GnRH têm sido utilizados com bons resultados. A administração contínua e em grandes doses provoca uma infra-regulação do eixo hipotálamo-hipófise e consequentemente uma diminuição da produção de hormonas sexuais nos ovários. Sendo a adenomiose uma doença estrogénio-dependente, na sua ausência há uma diminuição das lesões adenomióticas e consequentemente do tamanho uterino e dos sintomas. Como o mecanismo da doença não é travado e os efeitos do tratamento são reversíveis com a suspensão deste ocorre um rápido retorno dos sintomas iniciais, pela restauração dos estrogénios³². O seu uso deve ser limitado a não mais de 6 meses pela menopausa farmacológica induzida¹. Foram relatadas gestações espontâneas após a suspensão dos aGnRH. O recurso a estes nas técnicas de PMA tem sido usado para aumentar a eficácia destas^{1,3,33,34}.

Existem vários estudos de pequenas dimensões e casos clínicos descritos relatando o sucesso desta terapêutica, isolada ou em combinação com cirurgia. Até à data não foram relatados efeitos negativos destes fármacos na fertilidade³. Aliás, estes parecem eliminar os fatores que influenciam negativamente a fertilidade das mulheres com adenomiose, facilitando a recetividade endometrial e a capacidade para continuar a gestação^{32,35}.

Nenhum estudo em larga escala, até à data, avaliou os resultados do uso da terapia combinada médico-cirúrgica com os aGnRH, no entanto existem relatos de caso a estudos de pequena dimensão que mostram um impacto positivo nas doentes com adenomiose e infertilidade^{3,32}. Recentemente, Huang *et al.*, num pequeno estudo avaliaram o papel da terapia combinada de cirurgia citorrredutora, na qual se procura remover o máximo de tecido adenomiótico possível, e aGnRH

em mulheres com adenomiose e infertilidade. Possivelmente a remoção do tecido adenomiótico e o aumento da função imune do hospedeiro em resposta à agressão cirúrgica aumenta a resposta do tecido remanescente ao tratamento médico. Os resultados mostraram uma melhoria sintomática na maioria dos casos, embora com resultados menos animadores na fertilidade³³.

O uso de aGnRh previamente à cirurgia não é recomendado, uma vez que dificulta a distinção dos focos de adenomiose durante a cirurgia, além de aumentar o risco de perfuração uterina³⁶.

Os inibidores da aromatase apresentam também um papel no tratamento sintomático da adenomiose. Esta enzima é a responsável pela dos androgénios, androstenodiona e testosterona em estrogénios, estrona e estradiol respetivamente. Um pequeno estudo de 2011 mostrou que a eficácia dos inibidores da aromatase era semelhante à dos aGnRh no controlo dos sintomas destas doentes, relatando ainda duas gravidezes espontâneas após suspensão do tratamento³⁷. Assim, estes parecem ter um futuro promissor naqueles casos resistentes aos aGnRh, no entanto são necessários mais estudos³⁸.

O uso de derivados da progesterona parece ser eficaz na adenomiose, principalmente sobre a forma de dispositivo intra-uterino (DIU)⁸. O tratamento com DIU de levonorgestrel tem mostrado eficácia e boa tolerância, principalmente em doentes que desejam engravidar após o tratamento, com uma melhoria sintomática ao fim de dois a três meses de tratamento^{1,39}. Além da ação sobre o endométrio, pensa-se ainda que atue diretamente sobre os focos adenomióticos, diminuindo os recetores de estrogénios, com diminuição do seu tamanho e do volume uterino. Há uma melhoria da contractilidade uterina, diminuição da perda sanguínea e ainda redução da dismenorria, podendo induzir uma amenorria¹. Contudo, ainda não se sabe qual o seu efeito na infertilidade associada à doença³.

Existem também tratamentos não hormonais que podem ser utilizados principalmente para controlo sintomático, os anti-inflamatórios não esteróides e o ácido tranexâmico^{1,24}.

A decisão de optar por um tratamento cirúrgico e qual das técnicas usar recai sobre a idade da paciente, o desejo gestacional futuro, o tamanho, localização e extensão das lesões, e ainda o insucesso com o tratamento médico¹. Face à vontade de preservar o útero, por questões reprodutivas, a histerectomia já não constitui a opção de primeira escolha.

As técnicas cirúrgicas atualmente disponíveis agrupam-se em 3 categorias, com base na extensão do tecido removido adjacente ao miométrio saudável e na preservação da integridade e funcionalidade da parede uterina. Assim, temos as técnicas de excisão completa que incluem a adenomiectomia, utilizada preferencialmente na adenomiose focal, e a cistectomia no caso da adenomiose cística focal. Nos casos de adenomiose difusa em que a remoção completa levaria a excisão de grandes quantidades de miométrio saudável, causando uma histerectomia «funcional», pode-se optar por uma adenomiectomia parcial/cirurgia citorredutora. E, por fim, incluem-se as técnicas não excisionais, sobre as quais existe ainda menos informação³⁶.

As doentes inférteis para as quais a cirurgia conservadora é uma opção são aquelas em que idealmente as trompas estão funcionantes, permitindo a conceção natural, a cavidade uterina está intacta para permitir a implantação do embrião e, por fim, possibilidade de reconstruir adequadamente, e com segurança, a parede uterina⁴⁰.

É necessário ter em atenção que a cirurgia conservadora dificilmente eliminará toda a doença e não está livre de riscos, principalmente a longo prazo, como as aderências pélvicas e intrauterinas, deformidades uterinas e capacidade uterina reduzida. As cicatrizes uterinas podem ainda condicionar uma nova invasão endometrial com recorrência da doença, ou uma diminuição da força tensional uterina. Caso estas doentes consigam engravidar, é expectável um maior risco de rotura uterina^{34,40,41}.

Quando as lesões adenomióticas são facilmente identificadas pode-se recorrer a exérese focal, desde que a extensão de miométrio afectado e a cicatriz não interfiram na distensão uterina. A dificuldade desta técnica reside na identificação da doença e na definição da extensão e margens, uma vez que não existe cápsula a delimitar as lesões, com uma eficácia no controlo sintomático da doença que ronda os 50%^{1,42}. Apesar da taxa de abortamento espontâneo ser superior à da população geral, estudos mostram uma taxa de gestação espontânea de 70%¹. Uma revisão de 2012 relata uma prevalência de nascimentos de 36,2% após cirurgia conservadora²⁷.

A adenomiose difusa exige uma cirurgia mais alargada, com piores resultados e recidivas sintomáticas frequentes, uma vez que não é removido todo o tecido afectado e nem todas as doentes são elegíveis para este procedimento, sendo que muitas vezes o seu tratamento acaba na histerectomia¹. Várias técnicas cirúr-

gicas conservadoras foram propostas, sendo que em todos o princípio básico é a ressecção da adenomiose, seguida de reconstrução da parede uterina. Assim, apesar de uma ressecção maior ser mais eficaz em termos de resolução da doença, o defeito na parede uterina poderia condicionar um útero reconstruído incapaz de aguentar uma gestação normal. Apesar dos resultados variarem de técnica para técnica, é possível a gestação após correção cirúrgica da adenomiose difusa^{40,43}.

Não existem ainda estudos comparativos entre a laparoscopia e a laparotomia, contudo a cirurgia laparoscópica também tem sido utilizada nas doentes com adenomiose e os resultados parecem promissores. Assim, a adenomiectomia com histeroplastia por laparoscopia pode ser uma opção minimamente invasiva em casos selecionados^{36,44}.

A eficácia da embolização de artérias uterinas para o tratamento da adenomiose é controverso. Apesar de existirem relatos de alteração da função ovárica e risco de placentação anormal, não sendo o seu uso recomendado nas mulheres que pretendem engravidar, vários autores defendem que a gestação é possível, bem como parto vaginal ou cesariana³.

Kim *et al.* estudaram os efeitos da embolização uterina na fertilidade em mulheres com adenomiose ou miomas, sugerindo que a fertilidade não foi afetada. No entanto estes resultados não podem ser extrapolados para a população geral, uma vez que das 94 mulheres estudadas, apenas 6 pretendiam engravidar, das quais 5 atingiram o seu objectivo (1 doente engravidou duas vezes). Das 8 gravidezes (duas delas por falha do método contraceptivo), 6 chegaram a termo (1 interrupção voluntária da gravidez e 1 aborto espontâneo), e destas apenas 4 tinham adenomiose²⁶.

A electrocoagulação miometrial laparoscópica é outra opção terapêutica que permite conservar a fertilidade, no entanto não existem estudos que suportem a sua utilização. É menos precisa que a exérese focal, podendo a destruição do tecido ser incompleta. Também a sua segurança numa futura gravidez é questionável, uma vez que as cicatrizes uterinas podem aumentar o risco de rotura uterina durante a gestação¹.

Por fim, a ablação de focos através de ultrassons de alta intensidade guiados por ressonância magnética ou ecografia, através da pele intacta, é outra possibilidade^{1,3}. O aumento da temperatura dos tecidos a nível local pelos ultrassons induz um dano letal às células atingidas. É visível uma distinta margem entre a área tratada e a não tratada, indicando que existe pouca difusão térmica, o que confere segurança. Parece ser um

tratamento promissor, menos invasivo e viável na adenomiose localizada⁴⁵. No entanto, é uma técnica ainda com experiência limitada e noutros estudos verificou-se aumento da lesão 3-4 meses após o tratamento⁴⁶. O seu papel na infertilidade associada à adenomiose ainda permanece incógnito, existindo apenas um caso descrito na literatura, de uma doente de 36 anos, com infertilidade e diagnóstico de adenomiose focal que foi sujeita a esta terapêutica. Ao fim de 6 semanas, foi descrito uma melhoria dos sintomas e uma redução do tamanho uterino, seguido de uma gravidez espontânea, três ciclos menstruais após o tratamento. A gestação foi de termo, com um parto vaginal⁴².

A revisão por Grimbizis *et al.* comparou uma série de publicações sobre as 3 categorias de técnicas cirúrgicas conservadoras descritas. A análise dos resultados mostrou que a cirurgia citoredutora e a adenomiectomia total parecem eficazes no controlo da dismenorrea, porém nos casos de adenomiose difusa com menorragia, a cirurgia citoredutora mostra-se menos eficaz. Relativamente à fertilidade e gestação, a maioria dos estudos não tinha como objetivo avaliar esses dados, pelo que os resultados podem não ser fiáveis. Apesar dos resultados na adenomiectomia total serem superiores aos obtidos na cirurgia citoredutora, tanto na taxa de fertilização (60,5% *vs* 46,9%) como na de gestação a termo (83,1% *vs* 73,3%), estas diferenças não são estatisticamente significativas. A taxa de abortamento espontâneo, apesar de superior na cirurgia citoredutora (26,7% *vs* 16,9%), também não obteve diferenças significativas. Relativamente às técnicas não excisionais, os dados existentes eram escassos³⁶.

Na maioria dos estudos foi permitido o início da tentativa de concepção 3 meses após a cirurgia, e verificou-se que as técnicas de PMA mostram maiores taxas de concepção que a concepção natural. A cesariana eletiva é aconselhada nestas mulheres pela falta de dados e experiência, e pelo risco de rotura uterina³⁶.

TÉCNICAS DE REPRODUÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA

Quando o problema da infertilidade se mantém apesar dos tratamentos anteriormente referidos, é necessário recorrer às técnicas de PMA. Até à data os dados existentes da eficácia destas técnicas não são consensuais. Enquanto uns estudos apontam para que os resultados destas técnicas são influenciados pela adenomiose, outros relatam o oposto. Para já o mais aceite é

que o uso de aGnRH previamente a técnicas de PMA melhora o resultado, nomeadamente a taxa de implantação embrionária^{15,21-23}.

Os estudos de coorte retrospectivo de Costello *et al.* avaliaram o efeito da adenomiose nos resultados da FIV/ICSI. Nos resultados, o grupo de mulheres com adenomiose apresentava uma proporção de ciclos de FIV e um volume uterino maior que o grupo de controlo, e não se observaram diferenças significativas em nenhum dos parâmetros ováricos, embriológicos ou clínicos avaliados. Tal como já referido, uma possível explicação é o fato de os tratamentos de PMA poderem melhorar algumas das condições associadas à adenomiose que afetam a fertilidade, como o excesso de NO ou o transporte útero-tubário, ao aumentarem a eficácia da contratilidade subendometrial e diminuírem o fluxo sanguíneo endometrial. Além de que o uso de aGnRH parece normalizar a expressão da aromatase citocromo P450, aumentada na adenomiose, e associada a piores resultados na FIV²¹.

Thalluri *et al.* avaliaram o efeito da adenomiose nos resultados da FIV, porém usaram um protocolo com antagonistas da GnRH. O período de deficiência estrogénica verificado nos aGnRH, e potencialmente terapêutico, não foi verificado com os antagonistas. Não foram encontradas diferenças nos resultados da estimulação ovárica, nem nos resultados da quantidade e qualidade de embriões. Porém foi registada uma menor taxa de implantação nas doentes com adenomiose e taxa de abortamento superior²⁵.

Estudos como Piver *et al.*, Shimizu *et al.*, Wold *et al.* e Maubon *et al.*, entre outros, descreveram um efeito deletério da adenomiose nos resultados destas técnicas²¹.

A maioria dos estudos que não relataram influência da adenomiose nos resultados destas técnicas utilizaram protocolos de estimulação ovárica longos com «down-regulation» (aGnRH). A recomendação atual é que estes devem ser feitos por um período de pelo menos 3 meses. O mesmo não se verifica com o uso dos antagonistas da GnRH^{21,25}.

É importante salientar que a adenomiose é uma doença mais prevalente no período reprodutivo tardio e é sabido que a idade materna tem um efeito negativo sobre a taxa de gestação nas técnicas de PMA, podendo também justificar os piores resultados verificados²⁵.

Com base nas informações apresentadas, a FIV/ICSI pode ser uma opção nas doentes inférteis com adenomiose que pretendem engravidar. Para melhorar a eficácia destas técnicas a utilização de aGnRH nos protocolos de adenomiose deve ser preferida.

CONCLUSÃO

A adenomiose é uma doença frequentemente assintomática, diagnosticada de forma acidental, porém pode manifestar-se como hemorragia uterina anormal e dismenorreia, com um grande impacto na qualidade de vida das mulheres afetadas. Até recentemente, todo o conhecimento sobre a patofisiologia da adenomiose provinha de mulheres mais velhas que era submetidas a histerectomia por hemorragia uterina anormal ou dismenorreia. Atualmente, e com o auxílio das novas técnicas de diagnóstico, a adenomiose é diagnosticada cada vez mais precocemente e o conhecimento sobre esta patologia tem crescido exponencialmente.

A adenomiose parece alterar uma série de fatores que podem conduzir à infertilidade, contudo não está explicado o porquê de algumas mulheres terem a sua fertilidade afetada enquanto noutras esta está preservada. Ainda que não existam dados fiáveis sobre o impacto na gestação, tendo em conta as possíveis intercorrências graves, é importante manter uma vigilância ativa destas grávidas.

O tratamento da infertilidade associada à doença constitui um desafio *major*, e os dados disponíveis sobre o tratamento ainda são muito limitados e com pouca evidência científica, não existindo ainda consenso sobre qual a melhor forma de lidar com a adenomiose sintomática, principalmente nas mulheres inférteis e que ainda pretendem engravidar.

Relativamente às opções cirúrgicas não é possível escolher a opção mais segura e eficaz pois os resultados não têm força estatística suficiente para se destacarem. O principal objetivo passa por excisar a maior quantidade da lesão, de forma segura, assegurando a reconstrução e integridade da parede uterina. Nas mulheres que pretendam engravidar as técnicas de PMA parecem ser uma opção com resultados satisfatórios.

No futuro, à exceção do diagnóstico em que existem estudos bem conduzidos embora com definições diagnósticas variáveis, seria interessante aplicar estudos organizados em populações maiores e até correlacionar os resultados das opções de tratamento com outros fatores, como a severidade da doença ou dos sintomas. Assim, a criação de protocolos não experimentais de tratamento e abordagem da infertilidade nestas doentes, bem como sensibilização da comunidade médica para esta doença, são uma prioridade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zamora MÁM. Adenomiomas: qué sabemos y qué no sabe-

- mos. Cursos CLÍNICA de Formación Continuada en Obstetricia Y Ginecología Endocrinología Ginecológica, Reproducción Humana y Patología Ginecológica Benigna. Barcelona: Laboratorios Menarini; 2013.
2. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil Steril*. 2012;98(3):572-579.
 3. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):35-46.
 4. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):244-248.
 5. Peric H, Fraser IS. The symptomatology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):547-555.
 6. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2009;91(1):201-206.
 7. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Human Reprod*. 2001;16(11):2427-2433.
 8. Levy G, Dehaene A, Laurent N, Lernout M, Collinet P, Lucot JP, et al. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Radiol*. 2013;94(1):3-25.
 9. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human Reprod*. 2012;27(12):3432-3439.
 10. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):523-546.
 11. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):125-142.
 12. Kitawaki J. Adenomyosis: the pathophysiology of an oestrogen-dependent disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):493-502.
 13. Kunz G, Herberich M, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Adenomyosis as a disorder of the early and late human reproductive period. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(6):681-685.
 14. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegatz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis—a cause for infertility. *BJOG*. 2006;113(8):902-908.
 15. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadam I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(3):273-277.
 16. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1133-1136.
 17. Mehaseb MK, Panchal R, Taylor AH, Brown L, Bell SC, Habiba M. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2228-35, 35 e1.
 18. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*. 1999;72(1):129-134.
 19. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Human Reprod*. 1998;4(4):360-367.
 20. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages. *Am J Reprod Immunol*. 2012;93(1):58-63.
 21. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;158(2):229-234.
 22. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(1):62-65.
 23. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortunato S, Meseguer M, Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril*. 2011;96(4):943-950.
 24. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG*. 2007;114(2):165-9.
 25. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Human Reprod*. 2012;27(12):3487-3492.
 26. Kim MD, Kim NK, Kim HJ, Lee MH. Pregnancy following uterine artery embolization with polyvinyl alcohol particles for patients with uterine fibroid or adenomyosis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2005;28(5):611-615.
 27. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human Reprod*. 2012;18(4):374-392.
 28. Kim SH, Kim JK, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Rapidly growing adenomyosis during the first trimester: magnetic resonance images. *Fertil Steril*. 2006;85(4):1057-1058.
 29. Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, Geronatsiou K, Adonakis G, Decavalas G. Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(3):727-732.
 30. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, Sheu BC, Yen MS, Chang TC, et al. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(4):459-465.
 31. Rabinovici J, Stewart EA. New interventional techniques for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):617-636.
 32. Lin J, Sun C, Zheng H. Gonadotropin-releasing hormone agonists and laparoscopy in the treatment of adenomyosis with infertility. *Chin Med J*. 2000;113(5):442-445.
 33. Huang BS, Seow KM, Tsui KH, Huang CY, Lu YF, Wang PH. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51(2):212-216.
 34. Wang PH, Su WH, Sheu BC, Liu WM. Adenomyosis and

its variance: adenomyoma and female fertility. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(3):232-238.

35. Kamada Y, Nakatsuka M, Asagiri K, Noguchi S, Habara T, Takata M, et al. GnRH agonist-suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis. *Human Reprod.* 2000;15(12):2512-2519.

36. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril.* 2014;101(2):472-487 e8.

37. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 2012;91(4):489-495.

38. Pelage L, Fenomanana S, Brun JL, Levailant JM, Fernandez H. Traitements de l'adénomyose (hors de grossesse). *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43(5):404-411.

39. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril.* 1997;68(3):426-429.

40. 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;22(1):94-99.

41. Dim CC, Agu PU, Dim NR, Ikeme AC. Adenomyosis and uterine rupture during labour in a primigravida: an unusual obstetric emergency in Nigeria. *Trop Doct.* 2009;39(4):250-251.

42. Rabinovici J, Inbar Y, Eylon SC, Schiff E, Hananel A, Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Human Reprod.* 2006;21(5):1255-1259.

43. Nishida M, Takano K, Arai Y, Ozone H, Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2010;94(2):715-719.

44. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adenomyomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(2):150-154.

45. Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril.* 2009;91(6):2338-2343.

46. Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(4):326-330.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Carlos Macedo

E-mail: carlosfilmacedo@gmail.com

RECEBIDO EM: 26/07/2015

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 15/06/2017