



## COMITÊ NACIONAL DE INFERTILIDADE

### TRATAMENTO DE INFERTILIDADE ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE

Aureo Favaretto Júnior<sup>1</sup>, Beatriz Edla Caetano<sup>1</sup>, Paula Andrea Navarro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP; <sup>2</sup> Coordenadora do Comitê de Infertilidade da SBRH.

Esta publicação apresenta, de forma prática, os principais pontos referentes à infertilidade em pacientes com diagnóstico de endometriose, abordados no último *guideline* de endometriose da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE Endometriosis Guideline Group, 2022).

#### ❖ INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica definida como presença de tecido endometrial além do útero (Kennedy et al, 2005). Por ser uma doença estrogênio-dependente, mulheres na idade reprodutiva são as mais acometidas (Kitawaki et al, 2002).

A exata prevalência é desconhecida, variando de 2-10% na população geral feminina, a depender da população estudada, alcançando níveis de até 50% no subgrupo de mulheres inférteis (Eskenazi and Warner, 1997, Meuleman, et al., 2009).

Das 190 milhões de mulheres e adolescentes portadoras de endometriose na idade reprodutiva nem todas apresentarão sintomas. Nas sintomáticas, entretanto, os sintomas algícos e a infertilidade constituem verdadeiros marcos, afetando não somente as pacientes, mas toda a sua rede de apoio (Gemmell, et al., 2017, Zondervan, et al., 2020).

Especificamente em relação à infertilidade, tem havido discussões acerca da efetividade de tratamentos visando melhora nas taxas de gravidez espontânea, bem como de peculiaridades no tratamento de Reprodução Assistida.

Os mecanismos responsáveis pela subfertilidade relacionada à endometriose não foram completamente elucidados, mas há estudos sugerindo alterações nos microambientes peritoneal, folicular e sistêmico, passíveis de comprometer a foliculogênese e qualidade oocitária, além de potencial alteração da receptividade endometrial e, até mesmo, da função espermática.

Definir a melhor abordagem para o tratamento da infertilidade associada à endometriose é bastante difícil, visto que a maioria das recomendações é originada de estudos observacionais, que apresentam limitações e frequentemente trazem resultados conflitantes. O tratamento deve ser sempre **individualizado**, levando em consideração alguns aspectos

importantes, como a idade da paciente, sua reserva ovariana, o estadiamento da doença, a presença de dor pélvica, endometrioma ovariano e intervenções cirúrgicas prévias, a duração da infertilidade, a presença ou não de anormalidade tubária e a qualidade seminal do parceiro.

## ❖ TERAPÊUTICA PARA MELHORA DE FERTILIDADE ESPONTÂNEA

### 1. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO:

- o SUPRESSÃO OVARIANA: Em mulheres com endometriose, a prescrição de tratamentos de supressão ovariana não deve ser realizada visando melhora da fertilidade.

A recomendação acima é considerada como forte pela ESHRE, sendo baseada nos resultados de uma revisão sistemática da Cochrane (Hughes, et al., 2007) que falhou em demonstrar qualquer diferença na taxa de gravidez clínica ao comparar o grupo sem tratamento, com o grupo placebo e com o grupo em uso de terapias supressoras do ovário (danazol, agonistas de GnRH, progestagênios, pílulas orais contraceptivas).

- o SUPRESSÃO HORMONAL PÓS-OPERATÓRIA: Em mulheres com endometriose submetidas à tratamento cirúrgico, com desejo de gestação, a prescrição de supressão hormonal pós-operatória, com o propósito de melhora das taxas de gravidez, não está indicada.

Para mulheres na mesma situação, porém sem desejo de gestação imediatamente após a cirurgia, a prescrição de supressão hormonal pode ser oferecida, uma vez que não afeta negativamente a fertilidade e melhora os resultados imediatos pós-operatórios relacionados à dor pélvica.

Uma revisão sistemática da Cochrane (Chen et al, 2020) falhou em demonstrar diferença na taxa de gravidez após o uso de terapia hormonal pré-operatória e após o uso pré e pós-operatório concomitante.

- o OUTRAS TERAPIAS: O uso de drogas anti-inflamatórias (como pentoxifilina) ou de drogas antiestrogênicas (letrozol) não está recomendado para melhora de fertilidade, visto ausência de evidência de melhora na taxa de gravidez no grupo que tenha utilizado a medicação.

### 2. TRATAMENTO CIRÚRGICO:

- o ENDOMETRIOSE PERITONEAL: Laparoscopia terapêutica pode ser oferecida para mulheres com endometriose estágio I e II segundo a *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM). Uma revisão da Cochrane (Bafort et al, 2020) demonstrou maiores taxas de gravidez intrauterina viável espontânea comparando o grupo tratado ao grupo submetido à laparoscopia diagnóstica. (OR 1.89; 95%CI 1.25 - 2.86). Não há dados acerca de taxa de nascido vivo.
- o ENDOMETRIOSE OVARIANA: Não há RCTs comparando desfechos de fertilidade em grupos submetidos à cirurgia para endometrioma com grupos sob conduta expectante, nem estudos que analisaram a indicação de cirurgia

dependendo do tamanho do endometrioma. Uma revisão (Alborzi, et al., 2019), com base nos resultados combinados de 8 estudos, evidenciou que a taxa de gravidez após cirurgia para endometrioma foi de 43,8% (IC 95% 22,5 a 66,4), que não foi diferente da taxa de gravidez ao comparar pacientes submetidas à cirurgia + terapia de reprodução assistida (TRA), TRA isolada ou aspiração + escleroterapia + TRA. Desta forma, pode-se considerar a laparoscopia cirúrgica para o tratamento da infertilidade associada ao endometrioma, pois ela pode aumentar as chances de gravidez natural, embora não existam dados de estudos comparativos.

- o ENDOMETRIOSE PROFUNDA: A maioria dos estudos não descreve desejo gestacional, bem como não relata taxas de gestação pós-operatórias (Meuleman et al, 2011). Comparando o grau de acometimento apresentado pela paciente, mulheres com endometriose profunda sem acometimento intestinal apresentaram taxa de gestação espontânea pós-cirúrgica de 50,5% (95%CI 46.8 to 54.1), enquanto pacientes com acometimento intestinal apresentaram taxa de 28.6% (95%CI 25 to 32.3) (Cohen, et al., 2014). Mulheres inférteis previamente à cirurgia de endometriose retovaginal e retossigmoide apresentaram taxa de concepção espontânea de 24% (95%CI 20 to 28%; 123/510) (Vercellini, et al., 2012).

Dessa forma, mesmo sem evidências robustas de melhora de fertilidade espontânea, para pacientes sintomáticas e desejosas de gestação, a cirurgia pode configurar uma opção terapêutica. A decisão de operar uma paciente com endometriose profunda deve ser guiada pela presença de sintomas álgicos, idade e desejo da paciente, histórico de cirurgias prévias, presença de outros fatores de risco para infertilidade, reserva ovariana e estimativa do Index de Fertilidade de Endometriose (EFI).

## ❖ PECULIARIDADES DOS TRATAMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA

### 3. ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO

O aconselhamento reprodutivo prévio à cirurgia de endometriose torna-se essencial visto provável melhora de fertilidade espontânea após a cirurgia (especialmente nos estágios I e II), porém não sendo possível desconsiderar os riscos associados, como a perda de tecido ovariano saudável.

O Índice de Fertilidade de Endometriose (EFI) configura uma ferramenta desenvolvida para prever taxas de gravidez sem o uso de TRA de alta complexidade depois da cirurgia (Adamson and Pasta, 2010). Esse índice, validado por outros estudos (Vesali et al, 2020) considera fatores relacionados à paciente (idade, tempo de infertilidade, histórico obstétrico) e à cirurgia (localização e estágio das lesões endometrióticas), permitindo maior individualização e aconselhamento mais específico acerca da indicação ou não de TRA após o procedimento cirúrgico.

### 4. ESCOLHA DO TRATAMENTO MAIS ADEQUADO

Havendo necessidade de tratamentos de Reprodução Assistida, estudos buscam determinar qual tipo de tratamento possui maior eficácia, a depender da classificação da doença.

- 4.1 IUI □ Em mulheres inférteis com endometriose mínima e leve (rASRM estágio I/II), a IUI com estimulação ovariana resultou em uma taxa de nascido vivo 5,6 maior do que a conduta expectante ou a IUI sem estimulação ovariana (Tummon et al, 1997). Desta forma, em mulheres inférteis com endometriose em estágio I/II, os médicos podem optar pela inseminação intrauterina (IIU) com estimulação ovariana, em vez de conduta expectante ou IIU isolada, pois isso aumenta as taxas de gravidez.

Em pacientes com endometriose estádios III/IV com permeabilidade tubária, o benefício é incerto, visto falta de estudos.

- 4.2 ALTA COMPLEXIDADE □ As técnicas de reprodução assistida podem ser recomendadas para o tratamento da infertilidade associada a endometriose, especialmente se a função tubária estiver comprometida, quando há fator masculino de infertilidade, nos casos de baixo EFI e/ou na falha de outros tratamentos.

Não há estudos randomizados comparando a eficácia das terapias de reprodução assistida de alta complexidade à conduta expectante em mulheres com endometriose. As evidências são indiretas a partir de estudos comparando pacientes com a doença e pacientes saudáveis.

No estágio I/II, a taxa de implantação, gravidez clínica e de nascido vivo é comparável às de pacientes sem endometriose (Harb et al, 2013). Entretanto, nos estágios mais avançados da doença (estágio III/IV), uma redução em taxa de implantação (RR 0.79; 95%CI 0.67-0.93) e gravidez clínica (RR 0.79; 95%CI 0.69-0.91) é descrita, com uma tendência de redução também nos nascidos vivo, porém sem significância estatística (RR 0.86; 95%CI 0.68-1.08) (Harb et al, 2013).

Um estudo retrospectivo utilizando dados da Latin America Network of Assisted Reproduction (REDLARA) (Murta et al, 2018), por sua vez, não demonstrou diferença nas taxas de nascido vivo e de gravidez quando comparando grupo com endometriose e grupo com indicação de TRA por fator tubário ou sem causa aparente. A única diferença entre os grupos reside no número menor de oócitos recuperados no grupo endometriose.

Esses dados são corroborados em estudos que avaliam influência de endometrioma no desfecho do tratamento de Reprodução Assistida. (Alshehri et al, 2020).

## 5. PROTOCOLO DE SUPRESSÃO HIPOFISÁRIA MAIS ADEQUADO

A maior parte dos estudos não relata diferença em taxa de implantação e de gravidez clínica quando comparando ciclos de estimulação ovariana com bloqueio hipofisário realizado com agonista de GnRH ou com antagonista de GnRH. (Rodriguez-Purata et al, 2013). Portanto, nenhum protocolo específico de supressão hipofisária para EOC pode ser recomendado.

## 6. RISCOS ENVOLVIDOS COM O PROCESSO DE EOC

Os riscos envolvidos em um processo de EOC também foram estudados e não há evidências que sugiram aumento da recorrência da doença ou piora dos sintomas algícos. Especificamente na endometriose ovariana, a prescrição de antibioticoprofilaxia na captação oocitária pode ser realizada para prevenção de formação de abscesso pélvico.

## 7. TRATAMENTOS MEDICAMENTOSOS ADJUVANTES

O pré-tratamento com agonista de GnRH (pelo menos 3 meses de uso) antes das TRA apresentou resultados incertos na taxa de nascido vivo, de gravidez clínica e de abortamento, assim como no número de oócitos recuperados (Georgiou et al, 2019). Desta forma, o uso prolongado de agonista de GnRH pré-TRA não é recomendado.

Não existem evidências suficientes para recomendar a administração prolongada de contraceptivos orais combinados ou progestogênios como pré-tratamento para técnicas de reprodução assistida (TRA) com o objetivo de aumentar as taxas de nascidos vivos.

## 8. TRATAMENTOS CIRÚRGICOS ADJUVANTES

8.1 ENDOMETRIOSE PERITONEAL: A cirurgia previamente à TRA com objetivo de melhora de resultados não está indicada em mulheres com endometriose estágio I/II, visto que as evidências existentes de possível benefício derivam de um único estudo retrospectivo de baixa qualidade. (Opoien, et al., 2011).

8.2 ENDOMETRIOMA: O endometrioma não operado, especialmente  $\geq 30$  mm, resulta em menor número de oócitos recuperados (Coccia, et al., 2014). Entretanto, a realização da cirurgia não altera taxa de nascido vivo, de gravidez clínica, número de oócitos recuperados ou taxa de cancelamento de ciclos, entretanto necessitando de maiores doses de FSH para EOC, visto redução da contagem de folículos antrais resultante do procedimento (Hamdan, et al., 2015a). Dessa forma, a cirurgia deveria ser considerada, do ponto de vista da infertilidade, somente para uma melhor acessibilidade aos folículos.

Não há evidências que embasem recomendação de alguma técnica operatória específica do ponto de vista da fertilidade.

8.3 ENDOMETRIOSE PROFUNDA: Não há estudos randomizados analisando o efeito direto da cirurgia nos desfechos de tratamentos de Reprodução Assistida, visto que a principal indicação cirúrgica são os sintomas algícos. Dessa forma, não há evidência que embase a realização de tratamento cirúrgico da endometriose profunda visando melhora dos resultados das TRA. Caso a paciente tenha sido submetida previamente a tratamentos de Reprodução Assistida sem sucesso em obter gestação, pode-se discutir a realização da cirurgia, visto existência de dois estudos retrospectivos que reportaram taxas de nascido vivo e de gravidez próximas a 40% no grupo pós-procedimento cirúrgico, o qual, em sua maioria, necessitou tratamento de reprodução assistida para obter a gestação (Soriano, et al., 2016; Breteau, et al., 2020)

## 9. TRATAMENTOS NÃO-MEDICAMENTOSOS

Não há evidência clara de benefício ao se utilizar terapias não medicamentosas como: dieta, medicina oriental, eletroterapia, acupuntura, fisioterapia, atividade física e intervenções psicológicas para o tratamento da infertilidade relacionada a endometriose.

## 10. PRESERVAÇÃO DE FERTILIDADE

Uma parcela das pacientes com diagnóstico de endometriose pode aumentar sua chance futura de gestação caso realize preservação de fertilidade, porém não há critérios bem definidos para identificar esse grupo, bem como não há evidência que suporte a recomendação de preservação de fertilidade para todas as pacientes diagnosticadas. Dessa forma, a atual recomendação reforça a necessidade de individualizar riscos e benefícios com a paciente, levando-se em consideração também os pontos negativos, como custo, custo-efetividade e efeitos adversos da EOC.

Paciente com endometriose grave, especialmente endometriomas bilaterais, apresentam maior risco de desenvolver insuficiência ovariana prematura e de possuírem menores níveis de hormônio anti-mülleriano (AMH). A relevância dos níveis de AMH pré-tratamento para prever necessidade de preservação de fertilidade é incerta.

### ❖ CONCLUSÃO

Frente às últimas recomendações da ESHRE, a endometriose deve ser entendida como uma condição multifatorial, impactando diferentes etapas do processo reprodutivo.

As recomendações atuais reforçam a importância de uma abordagem individualizada, baseada na presença de sintomas algícos, idade e desejo da paciente, histórico de cirurgias prévias, presença de outros fatores de risco para infertilidade e reserva ovariana.

Estratégias menos invasivas e indicação criteriosa das técnicas de reprodução assistida têm ganhado espaço, em detrimento de intervenções cirúrgicas repetidas, especialmente quando não há benefício reprodutivo comprovado.

Dessa forma, com o objetivo de otimizar desfechos reprodutivos e a qualidade de vida das pacientes, destaca-se a necessidade de tomada de decisão compartilhada e fundamentada em evidências.

## BIBLIOGRAFIA

- Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1609-15.
- Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Reprod Med Biol* 2019;18: 312-322.
- Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, Metwally M. The impact of endometrioma on in vitro fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2020.
- Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JMN. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliemoz N, Vermeulen N; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Feb 26;2022(2):hoac009.

- Breteau P, Chanavaz-Lacheray I, Rubod C, Turck M, Sanguin S, Pop I, Resch B, Roman H. Pregnancy Rates After Surgical Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis in Infertile Patients With at Least 2 Previous In Vitro Fertilization or Intracytoplasmic Sperm Injection Failures. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27: 1148-1157.
- Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11: Cd003678.
- Coccia ME, Rizzello F, Barone S, Pinelli S, Rapalini E, Parri C, Caracciolo D, Papageorgiou S, Cima G, Gandini L. Is there a critical endometrioma size associated with reduced ovarian responsiveness in assisted reproduction techniques? *Reprod Biomed Online* 2014;29: 259-266.
- Cohen J, Thomin A, Mathieu D'Argent E, Laas E, Canlorbe G, Zilberman S, Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Bazot M, Ballester M et al. Fertility before and after surgery for deep infiltrating endometriosis with and without bowel involvement: a literature review. *Minerva Ginecol* 2014;66: 575-587.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 235-258.
- Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23: 481-500.
- Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019.
- Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2015a;21: 809-825.
- Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2013;120: 1308-1320.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vanderkerkhove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20: 2698-2704.
- Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83: 149-155.
- Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynebreugel B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011;17: 311-326.
- Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92: 68-74.
- Murta M, Machado RC, Zegers-Hochschild F, Checa MA, Sampaio M, Geber S. Endometriosis does not affect live birth rates of patients submitted to assisted reproduction techniques: analysis of the Latin American Network Registry database from 1995 to 2011. *J Assist Reprod Genet* 2018;35: 1395-1399.
- Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13: 2602-2605.
- Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23: 389-395.
- Rodriguez-Purata J, Coroleu B, Tur R, Carrasco B, Rodriguez I, Barri PN. Endometriosis and IVF: are agonists really better? Analysis of 1180 cycles with the propensity score matching. *Gynecol Endocrinol* 2013;29: 859-862.
- Soriano D, Adler I, Bouaziz J, Zolti M, Eisenberg VH, Goldenberg M, Seidman DS, Elizur SE. Fertility outcome of laparoscopic treatment in patients with severe endometriosis and repeated in vitro fertilization failures. *Fertil Steril* 2016;106: 1264-1269.
- Tomassetti C, Bafort C, Meuleman C, Welkenhuysen M, Fieuws S, D'Hooghe T. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *Bjog* 2020;127: 107-114.
- Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68: 8-12.
- Vercellini P, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E, Fedele L. Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review. *Reprod Biomed Online* 2012;24: 389-395.
- Vesali S, Razavi M, Rezaeinejad M, Maleki-Hajiagha A, Maroufizadeh S, Sepidarkish M. Endometriosis fertility index for predicting non-assisted reproductive technology pregnancy after endometriosis surgery: a systematic review and meta analysis. *Bjog* 2020;127: 800-809.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382: 1244-1256.

