
Endometriose e os desafios para o seu tratamento

Miriam das Dores Mendes Fonseca *

A endometriose é uma doença comum, que afeta de 5-10% das mulheres em seus anos reprodutivos - ou seja, 176 milhões de mulheres em todo o mundo - e está associada à dor pélvica e à infertilidade. A endometriose induz substancial comprometimento na qualidade de vida de suas portadoras e gera altos custos à sociedade. A doença se caracteriza por uma condição inflamatória, na maioria dos casos crônica, em que um tecido semelhante ao endométrio encontra-se em locais fora do útero, principalmente na área pélvica incluindo os ovários, ligamentos, superfície peritoneal, como também pode atingir o intestino e a bexiga. Normalmente, o diagnóstico ocorre após as portadoras apresentarem dor pélvica grave, durante e após relações sexuais, ao longo do ciclo menstrual e/ou quando tentam engravidar e descobrem a infertilidade.

A endometriose é heterogênea na sua apresentação, variando de lesões peritoneais serosas a cistos nos ovários (endometrioma) e nódulos (endometriose profunda), que muitas vezes pode ser acompanhada por cicatrização (fibrose) e aderência de tecidos. O diagnóstico confiável é realizado no momento em que a paciente está sendo submetida à cirurgia no abdômen ou por meio de laparoscopia, embora o endometrioma ovariano e a endometriose profunda podem ser detectados por meio de técnicas que usam imagens como ultrassonografia ou ressonância magnética.

Estudos sugerem alguns fatores que podem ser responsáveis pelo surgimento da endometriose, dentre eles destacam-se: a menstruação retrógrada, que se caracteriza pelo movimento dos fluídos menstruais, que contém células endometriais viáveis, através das trompas de falópio para dentro da cavidade peritoneal, essa é considerada a mais importante origem dos depósitos endometriais, e a endometriose cicatricial, que ocorre pelo implante de células endometriais durante o parto por cesariana. No entanto, a menstruação retrógrada é um processo fisiológico muito comum, ocorrendo em aproximadamente 90% das mulheres em período fértil. Portanto, outros fatores estão envolvidos, como um ambiente endócrino e metabólico favorável, já que o crescimento da endometriose é dependente do estrogênio, imunidade alterada e alterações na resposta inflamatória em mulheres geneticamente suscetíveis.

Numerosos estudos fornecem evidências de que ocorrem alterações na resposta imune local e sistêmica em pacientes com endometriose, incluindo ativação de células T e B e alteração na atividade de células natural killer (NK). Diferentes quimiocinas e citocinas foram encontradas no ambiente da lesão endometriótica, que sinalizam para a ativação de monócitos, células T e eosinófilos, bem como podem atrair mais monócitos e neutrófilos para esse local. Entretanto, alguns estudos sugerem que apesar dos macrófagos estarem ativados no local da lesão, essas células parecem ter sua função fagocitária comprometida. Essas células secretam uma grande quantidade de moléculas de adesão, fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias no microambiente da endometriose e no líquido peritoneal, como a fibronectina, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM1), fator de crescimento 1 semelhante a insulina (IGFI), IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF. Assim como foi

observado ativação do fator de transcrição nuclear- κ B (NF- κ B) nas lesões endometrióticas peritoneais, que é um regulador crucial de genes responsáveis pela expressão de quimiocinas. Outros mediadores também podem ser liberados por diferentes células no ambiente endometriótico como fatores angiogênicos (por exemplo, VEGF), neurogênico (por exemplo, fator neurotrófico derivado do cérebro - BDNF), fatores de crescimento do nervo (NGF) e prostaglandina.

Juntos esses mediadores fornecem um ambiente inflamatório adequado para a manutenção e vascularização da lesão endometriótica e podem induzir a sensibilização e/ou ativação direta de fibras nervosas sensoriais. Dessa forma, os sinais nocivos são enviados para os gânglios da raiz dorsal e para neurônios presentes na medula espinal, resultando em um complexo processo de cronificação da dor formado pela ativação do sistema nervoso periférico e central. Portanto, os complexos microambientes endócrinos e do implante do endometrioma contribuem para os mecanismos do processo doloroso na endometriose.

O processo doloroso na endometriose está associado à dismenórreia, que pode se caracterizar por dor abdominal cíclica ou não cíclica e dor pélvica durante ou após a relação sexual. Além disso, as portadoras frequentemente relatam alterações nos hábitos intestinais, micção dolorosa recorrente e/ou sangue na urina, sintomas que podem ser associados à cistite induzida pela endometriose presente nesse órgão. Outro importante sintoma frequentemente relatado pelas pacientes é a fadiga crônica.

Até o momento vários estudos indicam que não existe nenhuma correlação entre intensidade da dor, extensão e localização das lesões endometrióticas. De fato, fármacos e procedimentos cirúrgicos não resultam em cessação completa dos sintomas, o que sugere que a dor associada à endometriose é muito complexa.

Os tratamentos atuais são baseados pelos sinais primários como infertilidade e/ou dor pélvica e são limitados a remoção cirúrgica do tecido ectópico, tratamentos hormonais, por exemplo, com contraceptivos orais, progestágenos ou hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e analgésicos, que apresentam muitos efeitos adversos, raramente fornecem alívio a longo prazo e podem prejudicar mulheres que desejam engravidar. Pesquisas futuras devem se concentrar em compreender a patogênese, identificar subtipos da doença, desenvolver métodos diagnósticos não invasivos e direcionar tratamentos não hormonais que sejam aceitáveis para as mulheres que desejam engravidar.

Referências:

- Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. J Med Life. Endometriosis still a challenge. 2014.15;7(3):349-57.
- Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. Nat Rev Dis Primers. 2018.19;4(1):9.

* Farmacêutica Generalista, pós-doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.