RMMG
Revista Médica de Minas Gerais

ARTIGO DE REVISÃO

Adenomiose e suas implicações sobre a fertilidade e sobre os resultados das técnicas de reprodução assistida (TRA)

Adenomyosis and your implications on fertility and on the results of assisted reproduction techniques (ART)

Laura Bonfim Viana[1], Lucas Barbosa de Lima[1], Laura Magalhães dos Santos Amaral[1], Samira Olivé Domingos[1], Maria Clara Magalhães dos Santos Amaral[2], Ana Márcia de Miranda Cota[2]

RESUMO

Introdução: A adenomiose é uma invasão benigna do endométrio no miométrio, que produz um útero aumentado com glândulas endometriais ectópicas e estroma circundado pelo miométrio, com alterações hiperplásicas e hipertróficas. Essa condição tem sintomas característicos como sangramento uterino anormal, dismenorreia, dor pélvica crônica, aborto espontâneo e infertilidade. **Objetivo:** Avaliar a relação entre a adenomiose e a infertilidade, além do seu possível impacto nos resultados da tecnologia de reprodução assistida. **Métodos:** É uma revisão, com artigos pesquisados na base de dados PubMed, UpToDate e SciELO, em português e inglês, publicados no período de 1989 a 2021. **Resultados:** Atualmente, o diagnóstico da adenomiose é feito por exames de imagem, que permitem o diagnóstico precoce em mulheres jovens e possibilita a investigação da relação entre adenomiose e infertilidade. Essa relação ainda não foi estabelecida, porém diversas teorias têm sido propostas, como o prejuízo no transporte tubário, a diminuição da função espermática relacionada aos níveis de óxido nítrico na cavidade uterina, a implantação prejudicada do embrião e a alteração da contratilidade uterina. Ademais, os resultados das técnicas de reprodução assistida e os resultados da gravidez parecem ser afetados, com estudos apresentando taxas mais baixas de implantação e de gravidez, além de taxas mais altas de aborto espontâneo e parto prematuro. **Conclusão:** Ainda que a adenomiose proporcione impactos negativos na fertilidade das mulheres e na taxa de abortamento, é preciso mais estudos e pesquisas para, por exemplo, definir critérios de diagnóstico e criar protocolos de abordagem à adenomiose.

Palavras-chave: Adenomiose; Infertilidade; Reprodução.

[1] Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

[2] Centro de Reprodução Humana da Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Editor Associado Responsável:
Dr. Frederico Duarte Garcia
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.
Belo Horizonte/MG, Brasil.

Autor Correspondente:
Ana Márcia de Miranda Cota
E-mail: anamarcia.cota@gmail.com

Conflito de Interesse:
Não há.

Recebido em: 15 Maio 2023.
Aprovado em: 08 Novembro 2023.
Data de Publicação: 07 Março 2024.

DOI: 10.5935/2238-3182.2022e33212

ABSTRACT

Introduction: Adenomyosis is a benign invasion of the endometrium into the myometrium, which produces an enlarged uterus with ectopic endometrial glands and stroma surrounded by the myometrium, with hyperplastic and hypertrophic changes. This condition has characteristic symptoms such as abnormal uterine bleeding, dysmenorrhea, chronic pelvic pain, miscarriage, and infertility. **Objective:** To assess the relationship between adenomyosis and infertility, as well as its possible impact on the outcomes of assisted reproductive technology. **Methods:** It is a review, with articles searched in the PubMed, UpToDate and SciELO databases, in Portuguese and English, published from 1989 to 2021. **Results:** Currently, the diagnosis of adenomyosis is made by imaging tests, which allow the early diagnosis in young women and makes it possible to investigate the relationship between adenomyosis and infertility. This relationship has not yet been established, but several theories have been proposed, such as impaired tubal transport, decreased sperm function related to nitric oxide levels in the uterine cavity, impaired embryo implantation, and altered uterine contractility. Furthermore, outcomes of assisted reproduction techniques and pregnancy outcomes appear to be affected, with studies showing lower rates of implantation and pregnancy, as well as higher rates of miscarriage and preterm birth. **Conclusion:** Although adenomyosis has negative impacts on women's fertility and on the abortion rate, more studies and research are needed to, for example, define diagnostic criteria and create protocols for approaching adenomyosis.

Keywords: Adenomyosis; Infertility; Reproduction.

Introdução

A adenomiose foi definida, em 1972, como uma invasão benigna do endométrio no miométrio, produzindo um útero difusamente aumentado, com glândulas e estroma endometriais ectópicos envolvidos por miométrio, com alterações hiperplásticas e hipertróficas. Acomete, em geral, mulheres de 40 a 50 anos, mas pode ser encontrada incidentalmente em mulheres mais jovens, e pode coexistir com outras condições ginecológicas, como endometriose e miomas uterinos[1].

Embora 35% das mulheres afetadas sejam assintomáticas no momento do diagnóstico, o restante pode apresentar alguns sintomas como sangramento uterino anormal, dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica, abortos espontâneos e infertilidade[1]. Por muitos anos, o diagnóstico da adenomiose era realizado por exame histopatológico de histerectomia. Atualmente, com a melhora da resolução da ultrassonografia transvaginal (USTV) e/ou ressonância magnética (RM), é possível o diagnóstico mais cedo e de forma não invasiva, com uma precisão de 80% a 90%[2].

O diagnóstico por imagem melhorou a compreensão da adenomiose e permitiu o diagnóstico mais precoce, em mulheres mais jovens, possibilitando a investigação da relação entre adenomiose e infertilidade[3]. Essa relação, porém, ainda não está completamente estabelecida. Várias teorias já foram propostas, incluindo transporte uterotubário prejudicado, função espermática reduzida devido a altos níveis de óxido nítrico na cavidade uterina, implantação embrionária prejudicada, contratilidade uterina alterada e muitas outras. Além disso, os resultados das técnicas de reprodução assistida parecem ser prejudicados, assim como o prognóstico da gravidez, com alguns estudos demonstrando menor taxa de implantação e de gravidez, além de maior taxa de abortamento e parto prematuro[4,5].

O objetivo desta revisão é avaliar a relação entre a adenomiose e infertilidade, além das suas possíveis implicações sobre os resultados das técnicas de reprodução assistida (TRA).

Métodos

Trata-se de uma revisão de literatura respaldada em artigos encontrados nas bases de dados PubMed, UpToDate e SciELO. Foram utilizados os descritores em inglês e português: "adenomiose" e "infertilidade". Como critério de inclusão foram utilizados trabalhos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 1989 a 2021, sendo estudos do tipo revisão de literatura, protocolos clínicos, livros e artigos originais, disponibilizados na íntegra. Foram excluídos trabalhos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e em processo de aprovação. Os resultados foram apresentados de forma descritiva (Tabela 1), divididos em categorias abordando: introdução, correlação entre adenomiose e infertilidade, impacto da adenomiose sobre os resultados reprodutivos e tratamentos da adenomiose.

Resultados

Correlação entre adenomiose e infertilidade

Até recentemente, o diagnóstico da adenomiose era realizado, na maioria das vezes, pelo estudo anátomo patológico após histerectomias. A patologia era então relacionada a mulheres multíparas, e não à infertilidade. Com os avanços recentes das técnicas de imagem, o diagnóstico passou a ser feito por ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética, o que possibilitou a percepção da condição em outras mulheres que não apenas as multíparas, incluindo mulheres nulíparas e inférteis, permitindo que a relação entre a adenomiose e a infertilidade pudesse ser observada e estudada[6].

Um terço das mulheres com adenomiose são inférteis. Uma revisão sistemática mostrou uma diminuição de 28% na taxa de gravidez em pacientes com adenomiose submetidas à fertilização *in vitro* (FIV), além de um aumento na taxa de abortamento[1].

Vários são os mecanismos propostos para se relacionar adenomiose e infertilidade. Entre eles estão as próprias distorções anatômicas causadas pela doença como o aumento global do volume uterino, a presença de adenomiomas intramurais que distorcem a cavidade endometrial; a contratilidade uterina anormal; alterações na vascularização e histologia endometrial; alterações inflamatórias, moleculares e hormonais endometriais[7].

A presença de ondas de contração miometriais são fisiológicas e visíveis ao ultrassom. Esta atividade peristáltica é que auxilia o transporte espermático em direção às tubas, sendo fundamental no processo reprodutivo inicial e é dependente da arquitetura da parede miometrial e suas fibras musculares circulares[8]. Nas portadoras de adenomiose, a invaginação das glândulas endometriais e estroma no miométrio leva à hiperplasia do tecido muscular que culmina com disfunção peristáltica e aumento da pressão intrauterina. Além disso, a zona juncional (ZJ), camada de miométrio adjacente ao endométrio, em mulheres com adenomiose, apresenta hipertrofia nuclear e celular, alterações mitocondriais, entre outras alterações ultraestruturais que podem cursar com disfunção nos canais de cálcio com subsequente perda da contração rítmica, podendo alterar o transporte útero-tubário[8].

Durante o período de peri-implantação, a atividade miometrial deve ser mantida a um nível mínimo para facilitar a aposição, a adesão e a penetração do polo embrionário do blastocisto no endométrio decidualizado[7]. Pesquisas focando nos padrões de contração miometrial durante a transferência de embriões têm demonstrado taxas de implantação e de gravidez mais baixas nas pacientes que apresentam uma atividade uterina da zona juncional de maior frequência[9].

A teoria mais aceita atualmente para explicar os fenômenos histológicos é a de que as glândulas endometriais basais invadem o miométrio subjacente, causando adenomiose intrínseca, afetando a ZJ, assim como o miométrio[1,10] propôs que a avaliação por ressonância magnética da espessura da ZJ é o melhor fator preditivo negativo de falha de implantação, e um aumento em seu diâmetro está inversamente relacionado com a taxa de implantação. Verificou-se que a falha de implantação era elevada quando a ZJ média era superior a 7mm. Além disso, a receptividade endometrial parece estar comprometida devido à vascularização extremamente aumentada na fase secretora, que pode afetar negativamente as taxas de implantação[11].

Alguns critérios ultrassonográficos em pacientes com adenomiose mostraram uma correlação negativa entre resultados de tratamentos de reprodução assistida[12]. Foi atribuída uma menor taxa de sucesso após a FIV quanto maior fosse o número de critérios identificados na paciente. Os critérios descritos foram: assimetria da espessura miometrial (A), sombras paralelas (B), estriações lineares (C), cistos miometriais (D), ilhas hiperecogênicas (E), adenomiomas (F) e junção endometrial miometrial irregular (G) (Figura 1).

Um estudo sobre os fenômenos moleculares demonstrou uma receptividade endometrial diminuída e uma decidualização comprometida na adenomiose associada às alterações na expressão gênica do HOXA10 (componente necessário da receptividade endometrial com pico na janela de implantação), no LIF (fator inibidor de leucemia), MMP (metaloproteinases), interleucinas (IL-6, IL-8 e IL-10), entre outras[13]. Já encontraram uma correlação entre uma baixa regulação de FOXO1A em tecido adenomiótico e uma decidualização inadequada, o que poderia comprometer a implantação embrionária em pacientes com adenomiose[14]. No entanto, ainda não há pesquisas suficientes para provar se essas alterações podem ser restauradas com o uso de progesterona durante a janela de implantação[15].

A resposta inflamatória anormal tem sido muito estudada. Macrófagos têm a capacidade de produzir não apenas citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-1, mas também radicais livres que podem ser tóxicos para os embriões[16]. Perceberam que mulheres com adenomiose severa, que apresentaram falha de implantação embrionária, apresentavam aumento na densidade de macrófagos em relação às pacientes controle. No caso da adenomiose, há ainda uma expressão aumentada

Tabela 1. Resultados dos principais estudos incluídos nessa revisão.

Autor	Ano	Tipo de trabalho	Resultados
Younes e Tulandi[2]	2017	Meta-análise	As taxas de implantação, gravidez clínica por ciclo, gravidez clínica por transferência de embriões, gravidez em curso e nascidos vivos entre mulheres com adenomiose foram significativamente mais baixas do que naquelas sem adenomiose. A taxa de aborto espontâneo em mulheres com adenomiose foi maior do que naquelas sem adenomiose. Parece que o tratamento cirúrgico ou com GnRHa aumenta a taxa de gravidez espontânea em mulheres com adenomiose.
Huang et al.[28]	2012	Estudo retrospectivo	O acompanhamento pós-operatório mostrou que a intensidade da dismenorreia melhorou significativamente. A escala de melhoria foi positivamente correlacionada com um declínio no nível sérico de CA125. Um CA125 sérico pós-operatório reduzido para menos de 10,00 UI/mL teve uma correlação com uma melhor taxa de gravidez espontânea, especialmente durante a terapia.
Won et al.[29]	2021	Estudo retrospectivo	Foram incluídas no estudo 43 pacientes submetidas à adenomiomectomia e que desejavam engravidar no pós-operatório. A taxa de sucesso da gravidez foi de 34,9%.
Niu et al.[30]	2013	Estudo retrospectivo	339 pacientes com adenomiose foram incluídas no estudo. Dessas, 194 receberam agonista de GnRH mais TRH (terapia de reposição hormonal) e 145 receberam somente TRH. Não houve diferenças entre os grupos em características como idade, índice de massa corporal, duração ou causa da infertilidade, nível sérico de CA-125 e níveis hormonais basais. No dia da administração de progesterona, a espessura endometrial média e o nível sérico de progesterona foram significativamente maiores em pacientes com TRH. No grupo de aGnRH + TRH, as taxas de gravidez clínica, implantação e gravidez em curso foram de 51,35%, 32,56% e 48,91%, respectivamente, significativamente mais altas do que as do grupo de TRH (24,83%, 16,07% e 21,38%, respectivamente). Assim, concluiu-se que o pré-tratamento com agonista de GnRH melhorou significativamente os resultados da gravidez em pacientes com adenomiose.
Park et al.[31]	2016	Estudo retrospectivo	O pré-tratamento com agonista de GnRH aumentou a duração da estimulação (11,5±2,1 dias *vs.* 9,9±2,0 dias) e a dose total de gonadotrofina (3.421±1.141 UI *vs.* 2.588±1.192 UI), o que resultou em um número significativamente maior de oócitos recuperados (10,0±1.192 UI). 8,2 *vs.* 7,9±6,8, p=0,013) no grupo B (transferência de embriões frescos com pré-tratamento com GnRH-a) do que no grupo A (transferência de embriões frescos sem pré-tratamento com GnRH-a). A estimulação ovariana controlada para congelamento resultou em um número significativamente maior de oócitos recuperados (14,3±9,2 *vs.* 10,0±8,2, p=0,022) com menor dose de gonadotrofina (2.974±1.112 UI *vs.* 3.421±1.141 UI, p=0,037) no grupo C do que no grupo B. A taxa de gravidez clínica no grupo C (39,5%) tendeu a ser maior do que nos grupos B (30,5%) e A (25,2%), mas sem diferença significativa.
Donadio et al.[32]	2006	Ensaio clínico randomizado	Após o tratamento com a aplicação de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, verificou-se redução em 77,7% dos casos de adenomiose focal, além de redução considerada significativa do volume uterino e da espessura média da zona juncional de 128,8 para 93,6 mL e de 12,3 para 11,3 mm, respectivamente. No grupo Diu, a taxa de gravidez atingiu 30%, valor superior, embora não de forma significativa, ao encontrado no grupo FIV, de 17,5%.

contínua...

...continuação Tabela 1

Tabela 1. Resultados dos principais estudos incluídos nessa revisão.

Autor	Ano	Tipo de trabalho	Resultados
Osuga et al.[33]	2017	Ensaio clínico randomizado	Houve uma redução significativa no escore da dor e na escala visual analógica ao final do tratamento no grupo que utilizou o dienogeste (DNG) quando comparado com o grupo placebo (P<0,001). Durante o período de tratamento, quase todas as pacientes tratadas com DNG apresentaram sangramento uterino irregular e uma paciente apresentou anemia leve. Não foram observados casos graves de anemia.
Bourdon et al.[21]	2020	Estudo observacional	Um total de 496 mulheres foram incluídas na população do estudo. Três grupos foram comparados: um grupo sem infertilidade (n=361), um grupo com infertilidade primária (n=84) e um grupo com infertilidade secundária (n=51). Dentre elas, 248 mulheres não apresentavam lesões de adenomiose e 248 mulheres tiveram diagnóstico radiológico de adenomiose. A presença de FAOM (adenomiose focal do miométrio externo) foi significativamente associada à infertilidade primária. A adenomiose difusa não foi associada à infertilidade. A distribuição de endometriose ou leiomiomas não foi significativamente diferente entre os grupos. Após um modelo de regressão multinomial incluindo a idade das mulheres e endometriose ou leiomioma associados, a presença de FAOM foi identificada como um fator associado independente de infertilidade primária (odds ratio ajustado 1,9; intervalo de confiança de 95% 1,1-3,3).
Piver[10]	2005	Estudo de Coorte	Mulheres com adenomiose que engravidaram em ciclos de FIV, observou-se um valor médio da zona juncional (AJZ) de 5,1mm em comparação com 6,3mm em mulheres não grávidas (p<0,0001). Da mesma forma, as mulheres grávidas tiveram um valor máximo da zona juncional (MJZ) significativamente menor do que as mulheres não grávidas (6,2 mm *versus* 9,8 mm, p<0,0001). Para pacientes com MJZ menor que 10 mm, as taxas de gravidez foram de 45% por transferência. Para aquelas com um MJZ entre 10 e 12 mm, a taxa de gravidez por transferência foi de 16%. Finalmente, para as mulheres com um MJZ maior que 12 mm, a taxa de gravidez por transferência foi de 5%. Esta influência da espessura da zona juncional foi independentemente da idade. Após a regressão logística, verificou-se que a associação de AJZ >7mm e MJZ>10mm é um fator de risco para o insucesso da FIV (ausência de gravidez). Esta relação é altamente significativa (p=0,0007) com um OR de 32 e um intervalo de confiança entre 4,2 e 241, o que significa que a espessura anormal da zona juncional é reconhecida como uma causa de insucesso da gravidez na FIV, e muito mais do que um simples fator de risco.
Vercellini et al.[4]	2014	Revisão sistemática e meta-análise	Nos cinco estudos observacionais selecionados, em mulheres que procuravam engravidar, 11,9% mulheres com adenomiose concomitante engravidaram, em comparação com 74/172 (43,0%) naquelas sem adenomiose. Uma em cada 10 mulheres submetidas à cirurgia de endometriose retovaginal e colorretal teve uma complicação cirúrgica grave. O RR da gravidez clínica variou consistentemente de 0,23 a 0,46, após a ressecção cirúrgica. A adenomiose foi associada a uma redução de 68% na probabilidade de gravidez nas mulheres que tentaram engravidar após a cirurgia de endometriose retovaginal e colorretal.

contínua...

...continuação Tabela 1

Tabela 1. Resultados dos principais estudos incluídos nessa revisão.

Autor	Ano	Tipo de trabalho	Resultados
Chiang et al.[24]	1999	Ensaio clínico	A idade, o hormônio folículo estimulante do dia 3, a contagem de folículos antrais, a resposta ovariana, a espessura endometrial, o número de oócitos recuperados e fertilizados, o número de embriões transferidos, a taxa de gravidez clínica e taxa de parto total não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos, um com pacientes com útero ultrassonograficamente difusamente aumentado, sem massas uterinas distintas e outro com pacientes com útero normal (P<0,05). Pacientes com útero aumentado e difuso ultrassonograficamente sem massas uterinas distintas tiveram uma taxa de aborto espontâneo maior (66,7%) do que os controles (P<0,04; razão de chances = 7,5; intervalo de confiança de 95%, 1,16-48,56).
Mijatovic et al.[25]	2010	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo avaliou 74 mulheres que foram submetidas à FIV/ICSI. A adenomiose foi demonstrada em 27% delas e localizava-se predominantemente na parede posterior do útero. Não foram encontradas diferenças significativas para nenhum dos resultados de FIV/ICSI (número de embriões, taxa de fertilização, taxa de implantação, taxa de gravidez clínica e taxa de abortamento) entre mulheres com e sem adenomiose.
Thalluri et al.[26]	2012	Estudo de coorte retrospectivo	A presença de adenomiose diagnosticada por ultrassom foi associada a uma redução significativa na implantação bem-sucedida de embriões de boa qualidade em pacientes submetidos à estimulação antagonista de GnRH para tratamento de fertilização *in vitro* (taxa de gravidez clínica viável 23,6% versus 44,6%, P=0,017). No entanto, a mediana da idade materna e da duração da infertilidade do grupo com adenomiose foi 2 anos mais velha e 4 meses maior, respectivamente, do que a do grupo sem adenomiose. Uma análise de regressão logística foi realizada para explicar essas diferenças entre os dois grupos, com os resultados ajustados ainda mostrando um declínio estatisticamente significativo na taxa de gravidez viável no grupo com adenomiose (OR=0,408, IC=0,181-0,922, P=0,031 quando ajustado para idade materna; OR=0,417, IC=0,175-0,989, P=0,047 quando ajustado para duração da infertilidade). Os resultados deste estudo devem ser representativos dos resultados de qualquer paciente submetida a um ciclo de estimulação ovariana antagonista de GnRH para fertilização *in vitro*, uma vez que foram utilizados protocolos-padrão de tratamento de fertilização *in vitro*.
Martínez-Conejero et al.[27]	2011	Estudo de coorte retrospectivo	Amostras endometriais foram analisadas usando microarranjos em mulheres com adenomiose e controles saudáveis. O estudo clínico incluiu três grupos: adenomiose, endometriose e controle. Existe um padrão de expressão gênica endometrial semelhante tanto no grupo com adenomiose quanto no grupo controle, e teste não paramétricos revelaram 34 genes desregulados em pacientes com adenomiose, mas nenhum pertencia ao grupo de genes de janela de implantação. A implantação em doação de óvulos não diferiu entre os três grupos. No entanto, o aborto espontâneo foi significativamente maior no grupo com adenomiose *versus* os grupos adenomiose + endometriose e controle. A taxa de gravidez a termo também foi significativamente menor no grupo com adenomiose em comparação com outros.

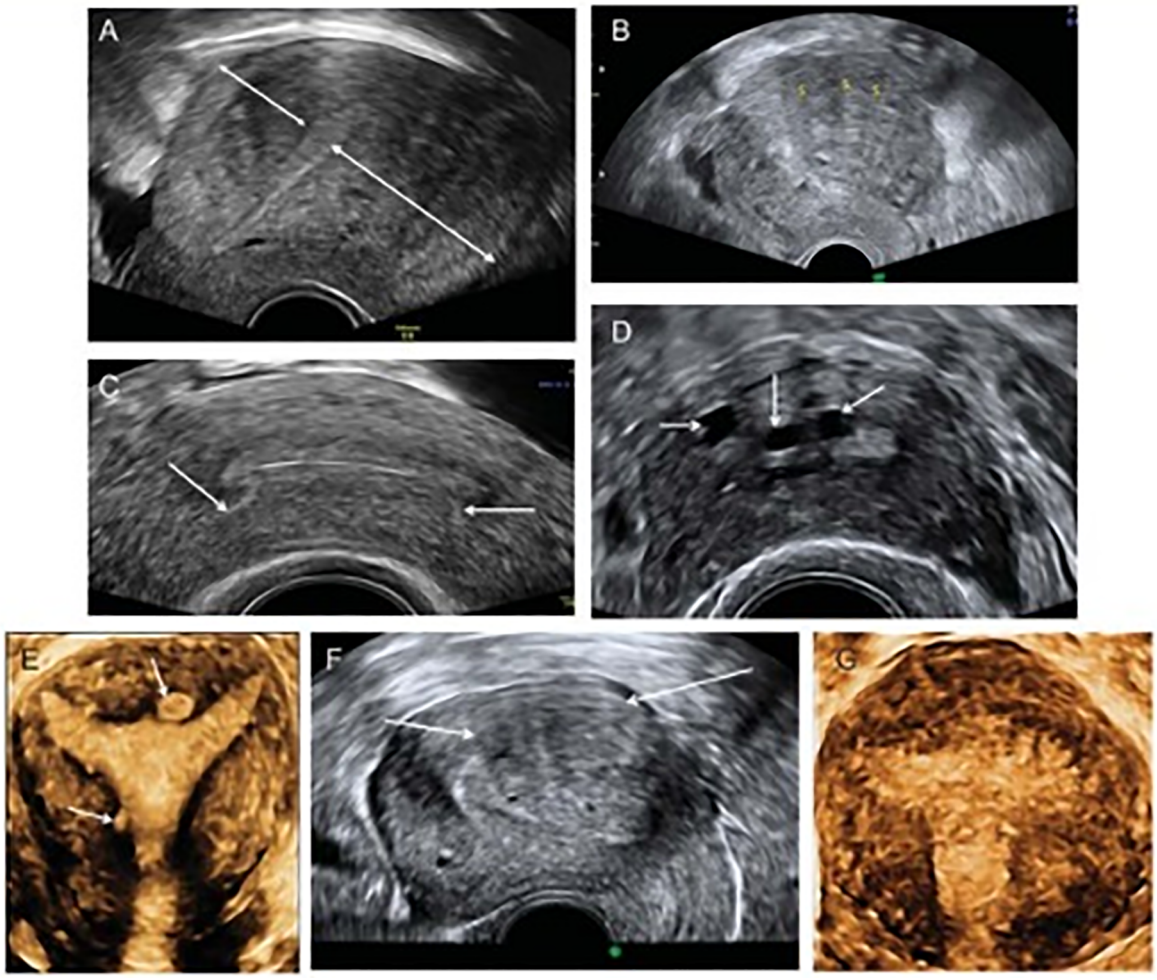


Figura 1. Critérios ultrassonográficos da adenomiose.

de IL-1b e CRH (hormônio liberador da corticotropina) no tecido endometrial ectópico[17]. Relataram um aumento na resposta inflamatória no endométrio devido à presença de um nível elevado da expressão de pro-oxidativos e anti-oxidativos como Cu, Zn-SOD e Mn-SOD. Outros estudos confirmaram esses dados pela investigação da concentração de óxido nítrico no endométrio, da atividade de macrófagos e IL-6[18]. Um aumento da expressão da aromatase do citocromo P450 (P450 aromatase) no endométrio também foi sugerido como um possível mecanismo que afeta negativamente a implantação em mulheres com adenomiose[7]. A aromatase do cromossomo P450 é uma enzima que catalisa a conversão de androgênios em estrogênios. O microambiente hiperestrogênico mantém aumentada a expressão do receptor α estrogênico durante a fase secretora que deveria habitualmente ter declinado sob o efeito da progesterona. Publicações antigas confirmaram níveis estrogênicos maiores no sangue menstrual em mulheres adenomióticas e um aumento na expressão da aromatase do citocromo P450 no endométrio, respectivamente[19,20].

As integrinas são os marcadores de receptividade endometrial mais conhecidos e bem estudados. São receptores transmembrana que, além de serem responsáveis pela receptividade endometrial, ativam vias de sinalização e medeiam a sinalização celular, como a regulação do ciclo celular. Expressões anormais de algumas integrinas, como β-3 e osteopontina (OPN), foram encontradas em pacientes com adenomiose, e foi sugerido que essa expressão era responsável pelas falhas na FIV, mesmo com embriões de boa qualidade. A influência de análogos de GnRH na expressão das integrinas e na receptividade endometrial já foi descrita em animais, mas não podem ser conclusivas na patologia humana[15].

Ainda há muitos questionamentos sobre a relação da adenomiose com a infertilidade. Isso ocorre, principalmente, pela diferença de classificações da doença, além da mistura de perfis de pacientes (adenomiose focal e difusa), o que dificulta conclusões mais precisas. Em todas as mulheres afetadas pela adenomiose (focal, difusa ou uma associação dos dois tipos), a prevalência da infertilidade é de 30,2%, sendo 19,8% infertilidade primária e 10,5% secundária[21].

Por conseguinte, a partir dos estudos citados acima e tantos outros existentes na literatura sobre o assunto, é possível afirmar que provavelmente existe uma relação entre a adenomiose e a infertilidade. Essa relação se deve a fenômenos moleculares e histológicos, que ainda não são completamente compreendidos, sendo necessário que mais estudos metodologicamente adequados sejam realizados. A elucidação da relação adenomiose e infertilidade propiciará um melhor entendimento sobre as menores taxas de gravidez em portadoras de adenomiose, inclusive nas submetidas a tratamentos de reprodução assistida, além do surgimento de possíveis intervenções terapêuticas e estratégias durantes os tratamentos visando melhoria nos resultados.

Impacto da adenomiose sobre os resultados reprodutivos

Estudos recentes vêm demonstrando que a adenomiose afeta negativamente a fertilidade, além de aumentar o risco de complicações obstétricas, como abortamento, parto prematuro e a ruptura prematura das membranas amnióticas[22]. No entanto, ainda existem poucos estudos que avaliam o impacto da adenomiose sobre os resultados reprodutivos das técnicas de reprodução assistida, como taxa de implantação, taxa de gravidez e de nascido vivo[23].

Younes e Tulandi (2017)[2], em sua meta-análise, que avaliou 15 estudos, demonstraram que mulheres com adenomiose tinham um pior desfecho nos ciclos de FIV. Pacientes com adenomiose que foram submetidas à FIV, apresentaram taxa de implantação, de gravidez clínica, de gravidez evolutiva e de nascido vivo significativamente menores quando comparadas com mulheres sem adenomiose. O odds ratio para taxa de gravidez clínica quando se comparou mulheres com adenomiose e mulheres sem adenomiose submetidas à FIV foi de 0,73, 95%IC=0,60-0,90. A meta análise demonstrou que a presença da adenomiose foi associada a uma redução de 41% na taxa de nascido vivo (OR=0,59, 95%IC=0,42-0,82). Além disso, o grupo de mulheres com adenomiose apresentou uma taxa de abortamento significativamente mais alta (OR=2,2, 95%IC=1,53-3,15). Esses dados estão de acordo com uma revisão sistemática e meta-análise anterior[4] que evidenciou uma taxa de gravidez clínica de 40,5% para mulheres com adenomiose submetidas à FIV comparada com 49,8% em mulheres sem adenomiose (RR=0,72; 95%CI=0,55- 0,95).

Chiang et al. (1999)[24] estudaram a relação da taxa de aborto e a disfunção da ZJ em pacientes inférteis submetidas à FIV e concluíram que a taxa era maior em mulheres com um útero difusamente aumentado ao ultrassom sem massas uterinas distintas em comparação com as com útero de tamanho normal. Já Mijatovic et al. (2010)[25] não observaram diferenças significativas nas taxas de gravidez em pacientes inférteis com adenomiose em associação à endometriose que foram pré-tratadas com agonista do GnRH de longa duração. Além disso, Thalluri e Tremellen (2012)[26] perceberam taxas de gravidez clínica significativamente mais baixas em pacientes submetidas à FIV com adenomiose em ciclos que utilizaram o protocolo antagonista de GnRH quando comparadas com pacientes sem adenomiose (23,6% x 44,6%, p=0,017).

Em um estudo avaliando ciclo de ovorecepção, observou-se que mulheres com adenomiose apresentaram o dobro de risco de abortamento quando comparado com o grupo de mulheres sem adenomiose, indicando um impacto sobre a evolução da gestação[27].

Tratamentos da adenomiose

O tratamento da adenomiose ainda é discutido e questionado por diversos especialistas, sendo que o tratamento clínico e a abordagem cirúrgica estão entre os métodos de escolha para uma possível terapêutica dessa patologia[28]. A decisão entre a abordagem clínica ou cirúrgica dependerá dos sintomas apresentados pela paciente e do desejo ou não de gravidez.

O tratamento medicamentoso para adenomiose pode ser utilizado para o alívio dos sintomas tais como dismenorreia e sangramento uterino anormal. Dentre a abordagem clínica, temos os anti-inflamatórios não esteroides (AINES), os contraceptivos hormonais orais, progestágenos, dispositivos intrauterinos liberados de progesterona e o agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas. Por outro lado, o tratamento definitivo para adenomiose é a histerectomia. Contudo, para pacientes que desejam a gravidez, o tratamento medicamentoso ou a histerectomia não podem ser adotados[29].

Os contraceptivos hormonais orais são uma ótima opção para reduzir o sangramento uterino anormal, além de melhorar a dismenorreia, por induzir uma decidualização podendo resultar, assim, em uma amenorreia por atrofia endometrial. No entanto, existem ainda poucos estudos que avaliam o impacto do uso dos contraceptivos hormonais orais em pacientes com adenomiose e sua relação com a fertilidade futura dessas pacientes[23].

Outra opção de tratamento medicamentoso usado é o agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRHa)[2]. Essa droga tem como principal ação reduzir macroscopicamente e microscopicamente a adenomiose e diminuir os efeitos clínicos, como sangramento normal, dor e infertilidade[30]. O GnRHa possui um efeito antiproliferativo no tecido endometrial, induz apoptose e reduz a reação inflamatória e a angiogênese, ajudando na regressão da doença[2]. É importante destacar que essa estratégia resultou em alguns relatos de casos de gravidez e partos bem-sucedidos nas mulheres submetidas a esse tratamento[28]. Uma desvantagem do uso dessa medicação é o fato de possuir efeito transitório, desse modo, é cotado para ser usado com uma terapia adjuvante pré-operatória no tratamento cirúrgico[28]. Em sua meta análise, Younes e Tulandi (2017)[2] concluem que o uso do GnRHa antes da FIV parece ser benéfico para a taxa de gravidez em mulheres com adenomiose. No entanto, esse resultado foi baseado em apenas dois estudos[30,31]. Assim, mais estudos se tornam necessários para confirmar esse efeito potencialmente benéfico do uso do GnRHa prévio ao ciclo de FIV.

O dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel vem surgindo como uma nova opção para o tratamento conservador da adenomiose[32]. Estudos randomizados que avaliaram o uso do dispositivo em mulheres com adenomiose associado à menorragia demostraram uma redução significativa tanto do volume uterino quanto da espessura média da ZJ. Seus efeitos clínicos apresentam resultados satisfatórios no controle dos sintomas de dismenorreeia e da menorragia, além de relatos de gestação espontânea após o seu uso[23,32].

O dienogeste (DNG), que é um derivado progestacional 19-norsteroide, é uma progestina oral sintética com ligação altamente seletiva aos receptores de progesterona, vem sendo apontado como uma nova alternativa terapêutica para o subgrupo de pacientes com adenomiose e dor pélvica. Esse medicamento exerce efeitos anovulatórios e hipoestrogênicos leves, atividade antiproliferativa em células endometriais humanas. A partir desse perfil hormonal, o DNG é usado como tratamento para sintomas álgicos em pacientes com endometriose. Assim, alguns estudos têm demonstrado uma eficácia e boa tolerância do DNG em pacientes com adenomiose e queixa álgica[33].

O tratamento cirúrgico pode ser dividido em uma abordagem conservadora reservada para adenomiose focal ou adenomioma[2] ou a histerectomia. No entanto, por razões óbvias, a histerectomia não é uma opção terapêutica para as pacientes inférteis ou para as que desejam preservar a sua fertilidade. Para esse perfil de pacientes, a cirurgia conservadora pode ser uma opção terapêutica. Contudo os dados disponíveis na literatura ainda são controversos e insuficientes, principalmente porque a maioria dos estudos publicados não foi desenhada com essa finalidade.

A excisão cirúrgica (laparoscópica ou por laparotomia) do adenomioma ou adenomiose focal tem como objetivo a preservação do útero, a fim de preservar a fertilidade futura da paciente, assim como a melhora significativa da dismenorreia[28]. Porém existem alguns empecilhos na escolha da cirurgia, eles são: dificuldade de selecionar uma boa candidata para se submeter a essa abordagem cirúrgica (problema para determinar a extensão da adenomiose em uma determinada paciente), possível não eliminação completa da adenomiose e sequelas pós-operatórias, como aderências pélvicas, formação de sinequia na cavidade endometrial, risco aumentado de rotura uterina durante o trabalho de parto, maior risco de abortamento, parto prematuro e complicações na placenta, como acretismo[28,34].

Já a cirurgia para a redução miometrial, que consiste na remoção cirúrgica dos tecidos do miométrio afetados, é uma opção terapêutica alternativa. Trata-se de um procedimento cirúrgico complexo envolvendo a remoção dos tecidos adenomióticos, o que está associado com um risco aumentado de sangramento intraoperatório, além de uma maior chance de ruptura uterina durante a gravidez subsequente e sinequia intrauterina. Não existem estudos controlados que avaliam o efeito dessa cirurgia sobre a fertilidade, não devendo, portanto, ser uma abordagem para pacientes que buscam a preservação da fertilidade[29].

A embolização das artérias uterinas pode ser capaz de produzir alterações nas áreas de adenomiose com diminuição da vascularização da ZJ, porém esse tipo de tratamento não é indicado para pacientes inférteis devido ao risco de induzir uma insuficiência ovariana prematura, além de poder interferir na receptividade endometrial[32].

A terapia focal com ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU – "High Intensity Focused Ultrasound") utiliza o efeito térmico do feixe de ultrassom, que causa necrose coagulativa dentro da lesão adenomiótica alvo. Dessa forma, esse método estaria indicado para quadro de adenomiose focal, sendo inadequado para a forma difusa. A vantagem desse método seria um tempo de recuperação mais rápido quando comparado com as técnicas cirúrgicas clássicas[35].

Conclusão

A adenomiose tem um impacto negativo na fertilidade com redução na taxa de gravidez e aumento na taxa de abortamento. O tratamento da infertilidade associada à adenomiose é ainda um assunto muito complexo e que necessita de mais suporte científico para definição da melhor conduta e abordagem. Até o momento não há evidência científica para se indicar nenhum tratamento cirúrgico para mulheres com adenomiose e desejo de gravidez ou que estejam em tratamento de infertilidade. A cirurgia para adenomiose, seja ela conservadora ou radical, fica reservada para os casos de mulheres sintomáticas (dismenorreia e sangramento uterino anormal) com prole definida.

Com base nos dados atuais, as recomendações para definição do melhor tratamento da adenomiose em mulheres inférteis são baseadas em evidências fracas, sendo que as técnicas de reprodução assistida são um recurso disponível nesses casos. A literatura nos mostra que a utilização de agonista do GnRh antes do ciclo de FIV pode ser benéfica, melhorando os resultados reprodutivos. No entanto, ainda é necessário realizar mais estudos para responder às dúvidas ainda existentes, definir critérios de diagnóstico e criar protocolos de abordagem à adenomiose.

Contribuição dos Autores

AM Miranda propôs o tema desenvolvido e participou da revisão e da orientação. MC Magalhaes participou da revisão e da orientação. LB Viana participou do levantamento bibliográfico e dos resultados do artigo, realizou a introdução e a conclusão do artigo e o envio do artigo. LB Lima participou dos resultados do artigo e do levantamento bibliográfico. SO Domingos realizou a produção das referências e da metodologia, e participou do levantamento bibliográfico e da produção do resultado do artigo. LM Amaral produziu o resumo do artigo em questão, assim como participou do levantamento bibliográfico e da produção do resultado do artigo. Todos os autores conceptualizaram, discutiram, leram e aprovaram a versão final do artigo.

Copyright

Copyright© 2023 Viana et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença *Creative Commons* Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

Referências

1. Vercellini P, Bonfanti I, Berlanda N. Adenomyosis and infertility: Is there a causal link? Expert Rev Endocrinol Metab. 2019;14(6):365-7.
2. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: A meta-analysis. Fertil Steril. 2017;108(3):483-90.
3. Garcia-Velasco JA. Is there a link between focal adenomyosis and infertility? Fertil Steril. 2020;114(6):1179.
4. Vercellini P, Consonni D, Barbara G, Buggio L, Frattaruolo MP, Somigliana E. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2014;28(6):704-13.
5. Juang CM, Chou P, Yen MS, Twu NF, Horng HC, Hsu WL. Adenomyosis and risk of preterm delivery. BJOG. 2007;114(2):165-9.
6. Khandeparkar MS, Jalkote S, Panpalia M, Nellore S, Mehta T, Ganesan K, et al. High-resolution magnetic resonance imaging in the detection of subtle nuances of uterine adenomyosis in infertility. Global Reproductive Health. 2018;3(3):1-8.
7. Vlahos NF, Theodoridis TD, Partsinevelos GA. Myomas and adenomyosis: Impact on reproductive outcome. Biomed Res Int. 2017;2017:1-14.
8. Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G. The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: Evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum Reprod. 1996;11(3):627-32.
9. Kido A, Togashi K, Nishino M, Miyake K, Koyama T, Fujimoto R, et al. Cine MR imaging of uterine peristalsis in patients with endometriosis. Eur Radiol. 2006;17(7):1813-9.
10. Piver P. Uterine Factors Limiting ART Coverage. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2005;34(7 Pt 2):5S30-3.
11. Ota H, Tanaka T. Stromal vascularization in the endometrium during adenomyosis. Microsc Res Tech. 2003;60(4):445-9.
12. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. Hum Reprod. 2012;27(12):3432-9.
13. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo S-W, et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online. 2017;35(5):592-601.
14. Jiang Y, Jiang R, Cheng X, Zhang Q, Hu Y, Zhang H, et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization. Mol Hum Reprod. 2016;22(9):655-68.
15. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. Obstet Gynecol Surv. 2016;71(9):557-68.
16. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages. J Reprod Immunol. 2012;93(1):58-63.
17. Ishikawa M, Nakata T, Yaginuma Y, Nishiwaki K, Goishi K, Saitoh S. Expression of superoxide dismutase (SOD) in adenomyosis. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(3):730-4.
18. Orazov MR, Radzinsky VE, Nosenko EN, Khamoshina MB, Dukhin AO, Lebedeva MG. Immune-inflammatory predictors of the pelvic pain syndrome associated with adenomyosis. Gynecol Endocrinol. 2017;33(Supl 1):44-6.
19. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. 1989;41(11):1849-50.
20. Lessey BA, Palomino WA, Apparao KBC, Young SL, Lininger RA. Estrogen receptor-alpha (ER-alpha) and defects in uterine receptivity in women. Reprod Biol Endocrinol. 2006;4(Supl 1):S9.
21. Bourdon M, Santulli P, Oliveira J, Marcellin L, Maignien C, Melka L, et al. Focal adenomyosis is associated with primary infertility. Fertil Steril. 2020;114(6):1271-7.
22. Buggio L, Monti E, Gattei U, Dridi D, Vercellini P. Adenomyosis: Fertility and obstetric outcome. A comprehensive literature review. Minerva Ginecol. 2018;70(3):295-302.
23. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and infertility—review of medical and surgical approaches. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(3):1235.
24. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TT, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. J Assist Reprod Genet. 1999;16(7):369-72.
25. 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):62-5.

26. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum Reprod. 2012;27(12):3487-92.

27. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. Fertil Steril. 2011;96(4):943-50.

28. 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):212-6.

29. Won S, Hwang JY, Lee N, Kim M, Kim MK, Kim ML, et al. Anti-müllerian hormone level may predict successful pregnancy after adenomyomectomy in patients with infertility due to adenomyosis. Medicine. 2021;100(21):1-6.

30. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. Gynecol Endocrinol. 2013;29(12):1026-30.

31. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(3):169-73.

32. Donadio N, Donadio NF, Dotore A, Silva FF, Ribeiro PA, Aoki T. Aplicação de dispositivo intra-uterino Liberador de levonorgestrel, previamente a ciclos de fertilização in vitro, nas portadoras de adenomiose. Rev Bras Ginecol Obstet. 2006;28(8):473-8.

33. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Hagino A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, Multicenter, placebo-controlled study. Fertil Steril. 2017;108(4):673-8.

34. Soave I, Wenger J-M, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. Curr Med Res Opin. 2017;34(5):839-49.

35. Zhang L, Rao F, Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: Selection criteria, efficacy, safety and fertility. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(6):707-14.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.