



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA REIS BRAGANÇA

***ENDOMETRIOSE E ENDOMETRIOMAS -
DUAS PATOLOGIAS, A MESMA IDENTIDADE?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
MESTRE SIMONE FILIPA CARRASQUEIRA SUBTIL

ABRIL/2019

***ENDOMETRIOSE E ENDOMETRIOMAS -
DUAS PATOLOGIAS, A MESMA IDENTIDADE?***

Aluna: Ana Rita Reis Bragança

Afiliação: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de Correio Eletrónico: aritabraganca@icloud.com

Mestre Simone Subtil

Unidade Curricular de Ginecologia – FMUC

Serviço de Ginecologia – CHUC

simonefcsubtil@gmail.com

Índice

1.	LISTA DE ABREVIATURAS.....	3
2.	RESUMO	5
3.	ABSTRACT	7
4.	INTRODUÇÃO	9
5.	MATERIAS E MÉTODOS	11
6.	ETIOPATOGENIA DA ENDOMETRIOSE	12
6.1.	TEORIA DA MENSTRUACÃO RETRÓGRADA.....	12
6.2.	TEORIA DA METAPLASIA CELÓMICA	13
6.3.	TEORIA DAS METÁSTASES LINFOVASCULARES	14
6.4.	TEORIA DOS REMANESCENTES EMBRIONÁRIOS MÜLLERIANOS.....	15
6.5.	TEORIA DA ARQUIMETRA- DANO E REPARO TECIDULAR	16
6.6.	TEORIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS	18
6.7.	TEORIA DA DOENÇA ENDOMETRIÓTICA	20
7.	ETIOPATOGENIA DOS ENDOMETRIOMAS:	22
8.	ENDOMETRIOSE E ENDOMETRIOMAS- A MESMA IDENTIDADE?	26
8.1.	CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA	26
8.2.	APOPTOSE.....	27
8.3.	DOR PÉLVICA	28
8.4.	INFERTILIDADE.....	29
8.5.	CANCRO DO OVÁRIO.....	31
9.	FATORES QUE CONTRIBUEM PARA A PROGRESSÃO E INSTALAÇÃO DA DOENÇA	31
9.1.	DESREGULAÇÃO HORMONAL	31
9.1.1.	ESTROGÉNIOS	31
9.1.2.	PROGESTERONA	33
9.2.	O PAPEL DA INFLAMAÇÃO.....	33
9.3.	DESREGULAÇÃO DA VIGILÂNCIA IMUNOLÓGICA	34
10.	CONCLUSÃO	36
11.	AGRADECIMENTOS.....	38
12.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

1. Lista de abreviaturas

17 β -HSD1 - 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1

17 β -HSD2 - 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2

CFA - Contagem de folículos antrais

COX-2 - Ciclo-oxigenase tipo 2

DDX4 - *DEAD-Box Helicase 4*

DMBT1 - *Deleted In Malignant Brain Tumors 1*

EACO - Endometriose associada ao carcinoma do ovário

FE1- Fator esteroidogénico 1

FMO3 - *Flavin-containing monooxygenase 3*

FNT α - Fator de Necrose Tumoral α

HAM - Hormona anti-mülleriana

ICAM-1 - *Intercelular adhesion molecule 1*

IEO - Índice de estimulação ovárico

IFITM3 - *Interferon Induced Transmembrane Protein 3*

Interleucina - IL

LFA-1- *Lymphocyte function-associated antigen 1*

Linfócitos NK- Linfócitos *Natural Killer*

MIF - *Macrophage migration inhibitory factor*

MMM - Metaplasia do músculo liso

MRKH - Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

OCT4 - *octamer-binding transcription factor 4*

PCNA - *Proliferating cell nuclear antigen*

PGE2 - Prostaglandina E2

rASRM - *guidelines revistas American Society for Reproductive Medicine*

RE - Recetores de Estrogénio α

RE β - Recetores de Estrogénio β

RP - Recetores de progesterona

SP - Células *Side Population*

StAR - *Steroidogenic acute regulatory protein*

TEM - Transição epitélio-mesenquimal

TFM - Transdiferenciação de fibroblastos para miofibroblastos

Th1 - *Thelper 1*

Th2 - *Thelper 2*

TIAR - Mecanismo de dano e reparação tecidual

Treg - *Tregulatory*

VEGF-A - *Vascular endotelial growth factor A*

VEGF-C - *Vascular endotelial growth factor C*

VEGF-D - *Vascular endotelial growth factor D*

2. Resumo

A endometriose é uma doença crónica e benigna, que afeta 10-15% das mulheres em idade reprodutiva e define-se pela presença de glândulas e de estroma endometriais funcionais fora da cavidade uterina. Esta entidade ainda não tem documentada uma etiopatogenia que explique na totalidade o seu aparecimento em diferentes localizações anatómicas. De facto, existe um largo espetro de apresentações, das quais se salientam a endometriose peritoneal superficial, os endometriomas e endometriose profunda infiltrativa.

Também a variedade de sintomas experienciados pelas mulheres que sofrem desta patologia é grande, podendo ter uma evolução assintomática ou mudar drasticamente a qualidade de vida das mulheres afetadas pela intensa dismenorreia, dispareunia profunda e elevada prevalência de infertilidade.

Dada a multiplicidade de apresentações desta doença, tem sido apontada a possibilidade de que só uma etiopatogenia distinta pode explicar estes achados. Neste artigo de revisão, foram descritas as principais etiopatogenias e formas de apresentação clínica da endometriose, em geral, e dos endometriomas, em particular.

A etiopatogenia mais aceite para o aparecimento desta doença continua a ser a teoria da menstruação retrógrada. No entanto, no que concerne aos endometriomas, as opiniões são díspares e pensa-se que a sua etiopatogenia possa ser explicada à luz de fenómenos de metaplasia do epitélio celómico, do envolvimento secundário de quistos funcionais próprios do ovário por focos endometrióticos ectópicos ou da invaginação de quistos de inclusão de origem tubária na superfície do ovário. Contudo, novos achados parecem corroborar a ideia de que os endometriomas se formam *in situ*, no contexto do envolvimento de células estaminais adultas do ovário. Clinicamente, parece consensual que embora não seja possível associar a sintomatologia à localização das lesões, os quadros de dismenorreia severa estão mais vezes associados a formas de endometriose infiltrativa. No que diz respeito à infertilidade, e em oposição ao que foi descrito anteriormente, os endometriomas *per se* não causam redução da reserva ovária. Por outro lado, as maiores taxas de infertilidade estão associadas à presença de focos endometrióticos peritoneais superficiais e de lesões infiltrativas.

Posto isto, é possível inferir que existem diferenças substanciais entre as diferentes apresentações da doença e que há, efetivamente, etiopatogenias que podem desvincular os endometriomas da endometriose. Porém, mais estudos são necessários para afirmar estes achados com clareza.

Palavra-chave: endometriose; etiopatogenia; endometriose peritoneal; endometrioma; células estaminais; sistema imunitário, apoptose; linfócitos NK; metaplasia; infertilidade”
dismenorreia; dispareunia.

3. Abstract

Endometriosis is a chronic and benign disease affecting 10-15% of the women in reproductive age and is defined by the presence of functional endometrial glands and stroma outside the uterine cavity.

An etiopathogenesis that fully explains the appearance of this disease in different anatomical locations has not yet been documented. In fact, there is a wide spectrum of presentations, such as superficial peritoneal endometriosis, endometriomas and deep infiltrative endometriosis.

There is a wide variety of symptoms experienced by women suffering from this pathology. We can find cases of asymptomatic evolution and cases of women who see their quality of life drastically affected by the intense dysmenorrhea and deep dyspareunia that they feel, as well as a high prevalence of infertility.

Given the multiplicity of facades presented by this disease, the possibility that only a distinct etiopathogenesis can explain these findings has been pointed out.

This review article describes the main etiopathogenesis and clinical presentations of endometriosis, in general, and of endometriomas, in particular.

However, as far as endometriomas are concerned, the opinions are antagonical and it is thought that their etiopathogenesis can be explained by metaplastic phenomena of the coelomic epithelium, secondary involvement of functional ovarian cysts by ectopic endometriotic *foci*, or invagination of inclusion cysts of tubal origin, on the surface of the ovary. However, new findings seem to corroborate the idea that endometriomas form in situ, in the context of adult ovarian stem cell involvement.

It seems consensual that, although it is not possible to associate the symptomatology with the location of the lesions, scenarios of severe dysmenorrhea are more often associated with forms of infiltrative endometriosis.

Regarding infertility, and in counter to what has been previously described, endometriomas *per se* are not causing a reduction of ovarian reserve. On the other hand, the higher rates of infertility are associated with the presence of superficial peritoneal endometriotic *foci* and infiltrative lesions.

Thus, it is possible to infer that there are substantial differences between both presentations of this disease and that, in fact, there are etiopathogenies that can separate endometriomas from endometriosis. However, further studies are crucial to clearly state these findings.

Keywords: endometriosis; physiopathology; peritoneal endometriosis; ovarian endometriosis; stem cells; immune system, apoptosis; Nk cells; metaplasia”; infertility; dysmenorrhea; dyspareunia.

4. Introdução

A endometriose é uma doença crónica e benigna, associada a um importante componente inflamatório, que se define pela presença de glândulas e de estroma endometriais funcionais fora da cavidade uterina.¹ Esta patologia dependente de estrogénios é uma entidade secular, amplamente investigada pela comunidade científica, cuja etiopatogenia permanece enigmática.²

Em idade reprodutiva, estima-se que 10-15% das mulheres sejam afetadas por esta patologia. Ainda que em menor prevalência, 2-4% dos casos ocorrem na pós-menopausa e em homens, bem como em raparigas pré-púberes.^{3,4,5} A prevalência da endometriose em adolescentes submetidas a laparoscopia por dor pélvica crónica, pode chegar aos 70%.⁶

Tendo um vasto leque de apresentações, podemos encontrar focos endometrióticos ectópicos, virtualmente, em qualquer localização anatómica. No entanto, apenas em 1% dos casos acomete estruturas extra-pélvicas.⁷ Assim sendo, habitualmente, encontramos estas lesões na cavidade pélvica, com maior frequência nos ovários, peritoneu pélvico que cobre a bexiga, ureteres e cólon sigmóide, ligamento largo, fundo de saco de Douglas, ligamentos útero-sagrados e septo reto-vaginal.⁸

Tão variada quanto a sua localização, é a sintomatologia que as mulheres que sofrem desta patologia apresentam. De facto, o espectro de apresentação pode ir desde a forma assintomática, a quadros de dor pélvica, caracterizados por dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica crónica cíclica ou acíclica, disquénzia e infertilidade.⁹

A endometriose não se distingue apenas pelas distintas apresentações clínicas, também as diferentes localizações anatómicas dos implantes ectópicos são uma característica desta doença. De facto, podemos encontrar focos endometrióticos nos ovários (endometriomas), de forma superficial na cavidade peritoneal (endometriose peritoneal superficial) e de forma infiltrativa no peritoneu (endometriose profunda infiltrativa). Neste sentido, alguns autores avançaram com a ideia de que a etiopatogenia que explica o aparecimento dos focos endometrióticos nestas localizações anatómicas, nomeadamente os endometriomas, não é a mesma e que devem ser vistas como entidades singulares.¹⁰ Sendo este tema cerne de discórdia, este artigo de revisão surge no sentido de esclarecer esta questão.

Foram revistas as principais teorias que explicam a etiopatogenia da endometriose e dos endometriomas, bem como os fatores que podem contribuir para a sua progressão. As possíveis diferenças histológicas, genéticas e clínicas, bem como a progressão da doença entre os diferentes locais de apresentação foram igualmente revistas, com o objetivo de criar

um documento atualizado, que compile estas evidências e, quiçá, motive a realização de novas investigações.

De facto, o impacto socioeconómico, bem como a diminuição drástica da qualidade de vida das mulheres que sofrem de endometriose, determina que se chegue a um diagnóstico mais precoce e preciso, bem como seja praticada uma terapêutica dirigida.¹¹

5. Materiais e Métodos

Este Artigo de Revisão foi realizado com base na literatura selecionada a partir da base de dados eletrônica PubMed e MEDLINE, nos idiomas português e inglês, na espécie humana e em ratos.

Foi feita uma restrição temporal de artigos científicos e de revisão, publicados entre 2010 e 2019 e adicionados artigos de publicação prévia considerados relevantes.

Esta pesquisa foi realizada com base na introdução dos seguintes termos MeSH, individualmente ou combinados: “*endometriosis*”, “*physiopathology*”, “*peritoneal endometriosis*”, “*ovarian endometriosis*”, “*stem cells*”, “*immune system*”, “*apoptosis*”, “*Nk cells*”, “*metaplasia*”, “*infertility*”, “*dysmenorrhea*”, “”.

Das 143 publicações encontradas, deu-se prioridade aos artigos de revisão e aos estudos observacionais retrospectivos referentes à etiopatogenia da endometriose, à clínica associada a esta doença (dismenorreia, dispareunia, disquêzia e infertilidade) e à progressão da doença. Findo o processo selecionaram-se 92 artigos.

Foi também utilizado como elemento de consulta as *guidelines* revistas pela *American Society for Reproductive Medicine*.

6. Etiopatogenia da Endometriose

6.1. Teoria da menstruação retrógrada

A teoria da menstruação retrógrada, proposta por Sampson em 1927, propõe que, durante a menstruação, ocorra regurgitação de tecido endometrial através das trompas de Falópio para a cavidade peritoneal, onde este se implantará. As células endometriais devem, portanto, ser viáveis e ter a capacidade de se implantarem no espaço extrauterino.¹²

Para apoiar a teoria de Sampson, seria necessário comprovar a viabilidade do tecido endometrial fora da cavidade uterina, pelo que foram realizados vários estudos que confirmaram não só a capacidade destas células se implantarem, mas também a possibilidade de proliferarem.¹³ Além disso, verificou-se que o refluxo endometrial é um fenômeno quase universal em mulheres com patência das trompas de Falópio.¹³

Para além destas evidências esta teoria é apoiada pela distribuição anatômica das lesões ectópicas, que, prevalentemente, se encontram na pélvis, e mais frequentemente na hemipélvis esquerda, devido à maior obstrução ao fluxo pelo cólon sigmóide, condicionando uma maior permanência do tecido endometrial neste local.¹⁴

Há, também, quem defenda que esta assimetria se deve ao ambiente mais hostil da hemipelvis direita, uma vez que mais frequentemente ocorre ovulação no ovário direito, pelo que há maior libertação de progesterona.¹⁵ Em condições normais, os estrogénios estimulam a proliferação das células epiteliais endometriais. Por sua vez, a progesterona inibe o efeito mitótico dos estrogénios nas células epiteliais endometriais. Assim, elevadas concentrações de progesterona podem atenuar a progressão da doença, uma vez que impedem a proliferação celular.¹⁶

Alguns fatores de risco documentados para o desenvolvimento desta patologia dão força a esta teoria. Sabe-se que nas mulheres com anomalias congénitas obstrutivas do trato genital, nomeadamente a agenesia vaginal, que possam conduzir a um aumento do refluxo menstrual, há aumento da incidência da doença.¹⁷

Também se verificou este aumento em mulheres com interlúnios mais curtos e cataménios mais prolongados.¹⁸ Assim, todos estes fatores reforçam a teoria pioneira de Sampson.

Todavia, esta teoria tem as suas limitações, uma vez que a endometriose não é exclusiva da mulher em idade reprodutiva, nem do género feminino, para além de que também estão relatados casos de mulheres com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) e que, mesmo na ausência de útero e, portanto, de endométrio, desenvolvem endometriose.^{17,5}

Posto isto, muitos investigadores, baseando-se nas assunções de Sampson, debateram-se sobre quais as diferenças que poderiam justificar que 90% das mulheres tivessem sangue no fluido peritoneal no período peri-menstrual e apenas uma percentagem pequena desenvolvesse a doença. Percebeu-se, então, que o refluxo menstrual era uma condição necessária, mas não suficiente para que a endometriose ocorra.¹⁹

Neste sentido, muitos estudos têm surgido ao longo dos anos, na tentativa de esclarecer a etiopatogenia desta doença. Para que a endometriose se pudesse estabelecer, seria necessário que as células escapassem ao sistema imunitário, tivessem a capacidade de aderir e infiltrar-se no epitélio peritoneal e estabelecessem angiogénese própria que lhes permitisse proliferar.²⁰

Normalmente, o tecido endometrial regurgitado é eliminado pelo sistema imunitário. No entanto, em mulheres que sofrem desta patologia, interações entre o tecido endometrial ectópico e as células do sistema imunitário podem estar alteradas, sugerindo-se um estado de imunotolerância. Sabe-se que implantes de maiores dimensões, em contraste com pequenas células isoladas, têm maior capacidade de implantação, possivelmente pela proteção contra este sistema, devido a características intrínsecas das células endometriais.¹⁴

Algumas das particularidades destes tecidos têm sido debatidas ao longo dos anos, nomeadamente, a capacidade de resistirem à lise celular por parte dos linfócitos NK (do inglês *Natural Killer*), o que não se verificou na análise do endométrio de mulheres saudáveis.¹⁴

6.2. Teoria da metaplasia celómica

Descrita por Meyer em 1919, postula que o mesotélio do peritoneu, sobre influência hormonal ou inflamatória, sofre metaplasia, transformando-se em tecido endometrial.²¹ Esta evidência surge no seguimento da origem comum, o epitélio celómico, dos órgãos derivados dos ductos müllerianos, do mesotélio peritoneal e do epitélio superficial do ovário.²²

Esta teoria ganha relevo na medida que permite explicar o aparecimento de lesões em qualquer local derivado do epitélio celómico, nomeadamente a pleura, o que justificaria o aparecimento de lesões em localizações extra-pélvicas.²³

De igual forma, os raros casos de homens que sofrem desta patologia poderiam ser enquadrados nesta etiologia, uma vez que esta patologia surge, mais frequentemente, em homens que estão sobre terapêutica hormonal, nomeadamente com estrogénios, previamente identificados como possíveis potenciadores da metaplasia, num contexto de carcinoma da próstata.²³

A teoria da metaplasia torna-se também aliciante em mulheres com defeitos congênitos do aparelho genital feminino, nomeadamente, em portadoras da síndrome de MRKH. As mulheres com MRKH apresentam um espectro largo de malformações, que vão desde a agenesia total dos órgãos derivados dos ductos müllerianos, à hipoplasia destas estruturas, com endométrio funcional ou não.²⁴ Contudo, uma vez que a embriogénese ovárica e do aparelho genital são independentes uma da outra, a síntese de estrogénios não está comprometida. Assim, esta teoria justifica a existência de endometriose em mulheres sem endométrio eutópico.

Todavia, se o conceito de metaplasia é semelhante ao que ocorre em outros locais, seria de esperar que a frequência desta patologia aumentasse com a idade, o que não se verifica.²⁵

6.3. Teoria das metástases linfovasculares

A hipótese de que as células endometriais poderiam deslocar-se desde a cavidade uterina até locais remotos como o tórax, fígado ou até mesmo o cérebro, através da disseminação linfática ou hematogénea, foi colocada por Halban em 1924.²¹

De facto, em biópsias de gânglios linfáticos excisados de mulheres com endometriose, confirmou-se a presença de tecido endometrial dentro destas estruturas em 6% dos casos.²¹

Para reforçar esta teoria, importa referir que no estudo de Jerman *et al.*,²⁶ se verificou que a linfoangiogénese (formação de novos vasos linfáticos a partir de vasos já existentes), que é fundamental para a regeneração do endométrio após o cataménio, se encontrava desregulada, em comparação com o endométrio de mulheres sem doença. A linfoangiogénese uterina é regulada, principalmente, pela ação do VEGF-C (do inglês, *vascular endothelial growth factor C*) e do VEGF-D (do inglês, *vascular endothelial growth factor D*). Sabe-se que no endométrio eutópico das mulheres com endometriose, a sua expressão está desregulada. O VEGF-C endometrial, um importante fator de crescimento para a formação de células endoteliais e de vasos linfáticos, não responde às variações do ciclo menstrual, o que não acontece no endométrio das mulheres que não sofrem desta patologia. Ademais, a sua expressão génica está diminuída. Por sua vez, o VEGF-D endometrial, um fator de crescimento responsável pela estimulação da linfoangiogénese, encontra-se mais aumentado na fase secretora do que na fase proliferativa no endométrio das mulheres com endometriose. Estas variações durante o ciclo menstrual não se verificam nas mulheres sem endometriose.²⁶

Sabe-se que outros fatores de crescimento também se encontram aumentados no endométrio eutópico das mulheres com endometriose, nomeadamente o VEGF-A (do inglês

vascular endothelial growth factor A), que é fundamental para a proliferação das células endoteliais dos vasos linfáticos. Também as moléculas que regulam a expressão destes fatores de crescimento, a interleucina (IL) 1 β e o fator de necrose tumoral α (FNT- α), encontram-se aumentadas no endométrio eutópico das mulheres com endometriose. Embora se reconheçam estas alterações, pouco se sabe quanto ao verdadeiro efeito das mesmas na linfoangiogénese local.²⁶ O aumento na densidade de vasos linfáticos na camada basal do endométrio e no miométrio das mulheres que sofrem de endometriose, assim como o aumento dos níveis de fatores linfoangiogénicos locais, podem suportar esta teoria.²⁷

Contudo, a diferença substancial da incidência de lesões extra-peritoneais, em comparação com as lesões peritoneais, reforça a ideia de que este mecanismo não deverá estar na base da génese da patologia, muito embora possa explicar o aparecimento de lesões fora da dependência da cavidade peritoneal.

6.4. Teoria dos remanescentes embrionários müllerianos

Esta teoria preconiza que durante o período da embriogénese possam ocorrer defeitos que conduzam à permanência de células de origem mülleriana fora da cavidade uterina. Uma incorreta migração destas células ao longo do seu trajeto, poderia explicar a ocorrência de endometriose nos locais mais típicos, que coincidem com espaços do trajeto de migração.²⁸

Esta teoria de origem embrionária foi reforçada pelas autópsias realizadas em 101 fetos, que evidenciaram a presença das células endometriais ectópicas no trajeto de migração em 9% dos casos. Esta incidência, semelhante à da endometriose na população de mulheres adultas, sustenta esta teoria.²⁹ Estas células marcavam expressão positiva para marcadores característicos do epitélio e do estroma do trato genital, como o CA-125, recetores de estrogénios e CD10.³⁰

Assim, este tecido poderia dar origem a lesões endometrióticas, que permaneceriam quiescentes até à reativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, altura em que, pela estimulação hormonal, surgiriam os primeiros sintomas da endometriose.²⁸

Embora atrativa, uma vez que explica a ocorrência de lesões em homens, adolescentes pré-menarca e em mulheres com anomalias congénitas do trato reprodutor, esta teoria, isoladamente, não explica o aparecimento de lesões fora dos locais do trajeto do desenvolvimento mülleriano.

6.5. Teoria da Arquimetra- dano e reparo tecidual

À luz das crenças de Leyendecker, independentemente do espectro de apresentação da endometriose, estas lesões devem ser vistas como parte integrante de um processo fisiológico, estrogénio-dependente, que reflete o extremo de um mecanismo de dano e reparação tecidual (TIAR), partilhando, portanto, a mesma fisiopatologia.³¹

Este sistema biológico de dano e reparo tecidual é um mecanismo básico e necessário, que se verifica em vários tecidos mesenquimatosos. Após a lesão tecidual, este mecanismo é rapidamente ativado e insurge-se a produção local de estradiol, que interage com os recetores de estrogénio β (RE β), de modo a que os tecidos sejam celeremente reparados.³²

Regra geral, o processo de lesão tecidual, seguido de cicatrização, resulta num processo inflamatório que envolve proliferação celular e génese de fibras nervosas sensoriais. Findo o processo, este sistema é silenciado e, por sua vez, a ativação dos genes dependentes do estrogénio, previamente ativados pelo complexo estradiol/RE β , cessa e há regressão das fibras nervosas.³²

Tendo por base o conhecimento deste mecanismo, Leyendecker *et al.*³² equacionaram que o trauma, em particular a auto-traumatização do útero, termo sugerido pelo autor, com envolvimento deste processo biológico, estaria na base do desenvolvimento da endometriose. Nesta pesquisa, avançou com uma nova interpretação da morfologia do útero não-grávido, introduzindo o conceito do neometra e arquimetra. O neometra corresponde à maior parte do miométrio, que não é originária dos ductos paramesonéfricos e é constituído pelo estrato vascular, envolto numa malha tridimensional de fibras musculares curtas, e pelo estrato supravascular, com fibras musculares com orientação longitudinal. O arquimetra é uma unidade formada pelas glândulas e estroma do endométrio e do estrato subvascular do miométrio, com as fibras musculares circulares.³² A camada circular de fibras musculares seria formada pela fusão dos ductos paramesonéfricos na linha média, dando origem à rafe fundo-cornual. Esta localização específica do arquimetra estaria sujeita a maiores forças de tensão, o que resultaria em lesão tecidual.³²

Durante algum tempo, pensou-se que estas lesões resultavam do peristaltismo uterino essencial ao transporte dirigido dos espermatozoides. No entanto, novos dados sugerem que a auto-traumatização do útero resulta, na verdade, da compressão que o neometra exerce sobre o arquimetra, a fim de realizar a descarga menstrual.³²

Estabelecida a lesão, o aumento focal de estradiol, presumivelmente, induz uma hiperatividade do sistema ocitocina-recetor, o que induzirá aumento do peristaltismo. Pensa-se que o hiperperistaltismo seja o resultado do hiperestrogenismo que atua no arquimetra. Há várias evidências que suportam esta associação, tais como a maior concentração de estradiol

circulante em mulheres com endometriose, comparativamente às mulheres que não sofrem desta patologia; a expressão de aromatase P450 nos tecidos ectópicos e eutópicos de mulheres com endometriose; a semelhança da atividade peristáltica em mulheres com endometriose e mulheres sob terapêutica de hiperestimulação ovárica.³²

Assim, o peristaltismo e, em particular, o hiperperistaltismo, constituem o motor para que o trauma mecânico perpetue e fragmentos do endométrio basal possam desagregar-se e disseminar via transtubar, até à cavidade peritoneal.

De facto, é conhecido que mulheres que sofrem desta patologia têm maior quantidade de fragmentos basais nos resíduos menstruais.³²

Os fragmentos da camada basal, que constituem tecido lesado, têm elevada expressão de citocinas que, possivelmente, facilitam a implantação, nomeadamente a IL-1 β , IL-8 e IL-18. Estes fragmentos por, presumivelmente, conterem todas as camadas do arquimetra, têm sido denominados de micro-arquimetas e, tal como o tecido eutópico, respondem às variações hormonais do ciclo menstrual, não tendo, no entanto, a capacidade da descamação uterina.³²

Uma vez implantados na cavidade peritoneal, estes micro-arquimetas desenvolvem-se em locais sujeitos a estímulos mecânicos crónicos. Ao que tudo indica, o traumatismo crónico a que os focos endometrióticos ectópicos estão sujeitos induz uma resposta inflamatória, para que o processo de reparo tecidual se possa inicial.³²

Em estudos experimentais com culturas de fibroblastos verificou-se que pequenas forças de tensão sobre os tecidos, resultam na ativação de ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2), induzida pela IL-1 β , com conseqüente produção de prostaglandina E2 (PGE2). Por sua vez, a PGE2 ativa a proteína StAR (do inglês *Steroidogenic acute regulatory protein*) e a aromatase P450. A proteína StAR é uma molécula de transporte, que regula a quantidade de colesterol que é transferido até à mitocôndria. Níveis mais elevados da proteína StAR induzem maior conversão de colesterol em testosterona e, por sua vez, desta última em estradiol-17 β , pela ação da aromatase P450, que exercerá as suas funções pela interação com o RE β .³²

Este processo é comum a vários tecidos. No entanto, como ocorre repetidamente nas lesões endometrióticas, crê-se que seja o processo patológico que sustenta esta patologia.³²

6.6. Teoria das células estaminais

A teoria das células estaminais tem ganho força nos últimos anos, em parte devidos aos avanços que se têm conseguido na identificação destas células no endométrio. As células estaminais são, por definição, células indiferenciadas com propriedades de diferenciação, autorrenovação e proliferação, podendo ser classificadas em embrionárias ou adultas, mediante a sua origem.³³ Assim, dado o poder regenerativo e proliferativo do endométrio, há muito que se teorizou que a presença de células estaminais adultas no endométrio seria uma possibilidade a ter em conta, dado o carácter dinâmico deste tecido.³⁴

Em 2004, Chan *et al.*,³⁵ confirmaram estas suspeitas isolando, pela primeira vez, subpopulações de células estaminais endometriais no endométrio humano. Neste estudo, foi demonstrado que tanto as células estromais endometriais, como células epiteliais apresentavam clonogenicidade. As características clonogénicas destas células não variam com o ciclo menstrual e mantêm-se no período pós-menopausa, o que reforça a teoria de que estas células estão presentes na camada basal do endométrio.³⁵

As células estaminais adultas, em regra multipotentes, têm a capacidade de se diferenciar em diferentes tipos de tecidos. No entanto, algumas destas células, as chamadas células progenitoras, apenas dão origem a um tipo de células ou tecidos.³⁴ Pensa-se que estas células residam num microambiente próprio (nichos) capaz de as manter em estado quiescente, quando não são necessárias, e induzi-las em diferenciação e proliferação, quando a necessidade de reparação tecidular emerge.³⁶

Assim, sobre determinados estímulos hormonais, as células estaminais endometriais adultas migrariam da camada basal do endométrio, dando origem às células progenitoras mais diferenciadas, capazes de formar linhagens celulares mais específicas, como as células estromais, epiteliais e vasculares.²¹

Embasados neste factos, Hufnagel *et al.*³⁴ especularam que durante os cataménios, estas células, juntamente com os seus nichos, poderiam atingir a cavidade peritoneal, através do refluxo transtubar, e aí dar origem aos implantes endometrióticos.

Valentijn *et al.*³⁷ confirmaram a expressão de SSEA-1, um marcador de células epiteliais da camada basal com um fenótipo menos diferenciado, nas lesões endometrióticas. Para suportar esta teoria, descobriu-se que as células com expressão SSEA-1⁺ apresentavam menor expressão de recetores de estrogénio α (RE α) e de recetores de progesterona (RP), em comparação com as células SSEA-1⁻, o que é compatível com o facto de a expressão destes recetores estar mais associada a células epiteliais endometriais mais diferenciadas.³⁷

Também as células *Side Population (SP)* endometriais têm sido associadas a esta teoria. De facto, estas células residem na camada basal do endométrio e pensa-se que

possam ser restos das células epiteliais primordiais, derivadas dos ductos de Müller.³⁸ As células SP endometriais são células pouco diferenciadas, com a capacidade de se dividirem assimetricamente. *In vivo*, foi demonstrada a capacidade de se diferenciarem em componente endoteliais, glandulares, estromas e em músculo liso.¹⁹ Quando transplantadas num modelo de modelo animal, verificou-se que eram capazes de iniciar a formação de novos vasos sanguíneos. Desta forma, também têm sido apontadas como um componente fundamental para a renovação do endométrio.³⁸

Uma vez mais, prevê-se que para que as lesões endometrióticas se possam estabelecer, seja necessário o refluxo do conteúdo endometrial e, embora à primeira vista possa ser um entrave ao aparecimento da doença em mulheres pré-menarca, na verdade não é. A hemorragia uterina neonatal está documentada em 5% dos recém-nascidos e pensa-se que esta prevalência seja superior.³⁹ Embora não se tenha dado relevância clínica a esta ocorrência, hoje pensa-se que possa estar relacionada com o aparecimento da endometriose na adolescência. Esta hemorragia pode nem sempre ser objetivada, em razão da obstrução pelo muco cervical no canal cervical do recém-nascido.⁴⁰ À semelhança do que ocorre durante o ciclo menstrual, a hemorragia uterina neonatal resulta da queda dos níveis de progesterona circulantes nos primeiros dias de vida do recém-nascido.⁴⁰

Estes fragmentos de tecido endometrial, compostos por células progenitoras epiteliais endometriais e células estaminais mesenquimatosas, podem ser conduzidos até à cavidade peritoneal, por refluxo transtubar, e permitir a implantação destes fragmentos, que ficarão em estado quiescente até que ocorra a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, com consequente aumento da estimulação hormonal.⁴¹

Foi também proposto que a fonte das células progenitoras do endométrio sejam as células estaminais adultas derivadas da medula óssea.³⁴ Vários estudos demonstraram a capacidade destas células de se diferenciarem em diversas células, nomeadamente osteoblastos, cardiomiócitos ou hepatócitos. A evidência de células endometriais epiteliais e estromais, derivadas das células estaminais da medula óssea de doadores do sexo masculino, em mulheres transplantadas, foi conseguida por técnicas de imunohistoquímica no endométrio destas mulheres. Taylor *et al.*,⁴² o autor desta investigação, sugeriu, então, que estas células poderiam contribuir para a regeneração do endométrio.

Posto isto, parecem existir células com capacidade de autorrenovação e diferenciação no endométrio. Independentemente da sua origem, seja ela na medula óssea ou na camada basal do endométrio, estas células podem atingir a circulação ou chegar à cavidade peritoneal pelo refluxo transtubar e aí estabelecerem-se, dando origem a focos endometrióticos ectópicos (Fig. 1).

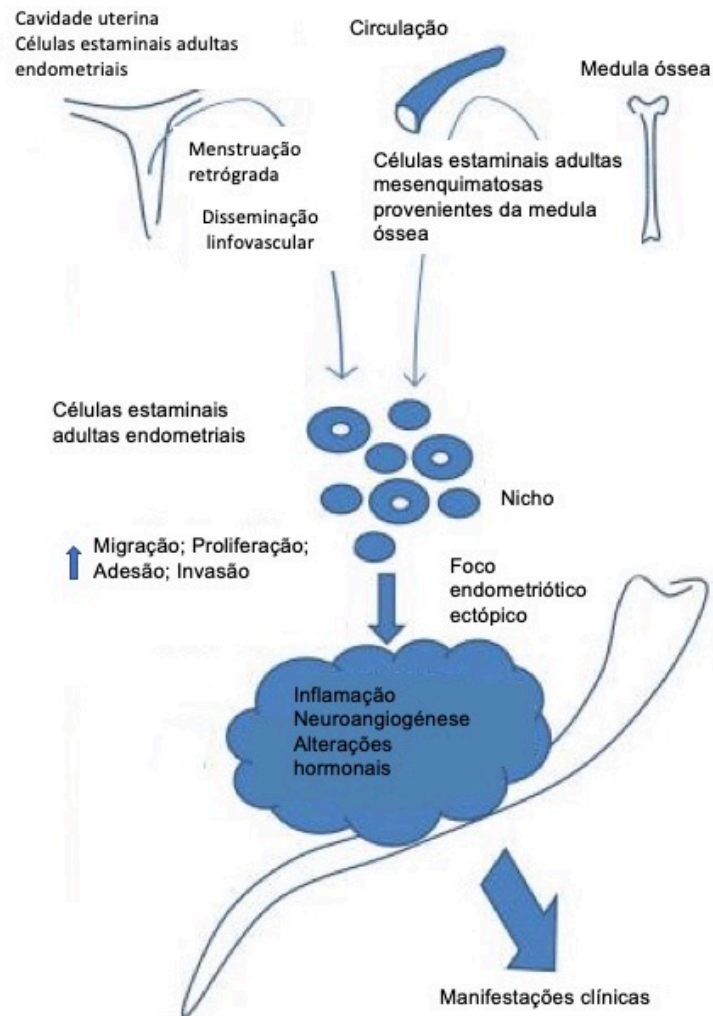


Figura 1: Esquema representativo da teoria das células estaminais (adaptado de ⁴³).

6.7. Teoria da doença endometriótica

A teoria da doença endometriótica estabelece uma diferença entre endometriose e doença endometriótica.⁴⁴ Na verdade, pensa-se que a endometriose se refira apenas à presença de lesões microscópicas, sem clínica associada. Por sua vez, a doença endometriótica prevê a existência das típicas lesões ectópicas (endometriomas, endometriose peritoneal superficial e lesões profundas infiltrativas) associadas a sintomas.³¹

Nesta teoria, considera-se que a origem das células é pouco relevante. Na verdade, são as alterações que as lesões endometrióticas vão sofrendo que resultam em patologia.

Estas células residem num ambiente fora do programado, pelo que é presumível que possam sofrer alterações epigenéticas. O *stress* oxidativo, o ambiente inflamatório da cavidade peritoneal e a exposição a alguns agentes associados ao desenvolvimento da

doença, como a dioxina, podem estar na base destas alterações epigenéticas, que conduzem ao desenvolvimento da doença.³¹

Um argumento a favor desta teoria é a clonogenicidade destas lesões, o que sugere que o insulto tenha uma origem epigenética ou cromossômica.³¹ De facto, sabe-se que em gémeas, a prevalência e a idade de aparecimento da doença é semelhante. A prevalência em parentes de primeiro grau pode chegar aos 9%.⁴⁵

Se realmente estamos perante uma doença poligénica, torna-se difícil estabelecer quais os genes implicados. No entanto, vários estudos têm avançado nesse sentido e há polimorfismos genéticos identificados que se pensa estarem envolvidos na fisiopatologia da doença. Sabe-se que a desregulação da via das hormonas esteroides, poderá ser devida à hipometilação dos genes que codificam a expressão da aromatase P450 (gene CYP19), da proteína StAR e dos RE β , que conduzem ao aumento da biossíntese de 17 β -estradiol.^{46,47}

A inflamação crónica poderá estar na base da resistência à progesterona, uma vez que a estimulação prolongada do FNT- α , uma citocina pró-inflamatória, conduz à hipermetilação da região do promotor do recetor B da progesterona. A região promotora do gene que codifica o *Homebox A10*, um fator de transcrição importante para o correto desenvolvimento endometrial, também se encontra hipermetilada, contribuindo para a resistência à progesterona.⁴⁸

Alterações na apoptose, na regulação do ciclo celular (Fas, ligando Fas (FasL)), no sistema imunitário (gene FoxP3) e nos fatores de crescimento (Fator nuclear kappa B (NF κ B)) também se encontram desreguladas.⁸

Assim, todas estas evidências podem sustentar esta teoria, bem como o impacto que a genética e epigenética têm sobre esta patologia.

7. Etiopatogenia dos Endometriomas:

Os endometriomas são as lesões mais frequentemente encontradas nesta doença e acometem até 44% das mulheres.⁴⁹

A etiopatogenia dos endometriomas é cerne de discórdia entre múltiplos autores. Se para uns se trata de mais uma forma de expressão da endometriose, para outros resulta de uma etiopatogenia distinta.

Originalmente descritos por Sampson *et al.*⁵⁰, eram documentados como focos endometrióticos que, após regurgitação dos fragmentos superficiais do endométrio, pelas trompas de Falópio, se implantavam na superfície ovárica, acabando por penetrar no córtex ovárico, através de um local de perfuração no mesmo.

Por sua vez, Hughesdon *et al.*,⁵¹ através de estudos seriados de endometriomas, concluíram que o conteúdo endometrial proveniente da regurgitação aderiu à superfície do ovário e, por invaginação do córtex do ovário, formou-se o endometrioma. Anos mais tarde, Brosens *et al.*,⁵² recorrendo ao estudo por ovarioscopia, confirmaram esta mesma teoria através da observação de resíduos menstruais funcionalmente ativos que progressivamente se invaginavam no ovário. Introduziu, então, o conceito de pseudoquisto, uma vez que a maioria das lesões era extra-ovárica e que a parede do quisto era revestida pela superfície externa do ovário, de tal modo que o conteúdo endometriótico nunca teria contacto com o parênquima ovárico. A invaginação seria, então, despoletada pela acumulação de resíduos menstruais que chegavam à cavidade peritoneal através do refluxo transtubar, aderiam ao peritoneu da fossa ovárica e ao ligamento largo, criando-se o ambiente perfeito para que a invaginação ocorresse, uma vez que, tal como Jones *et al.*⁵³ confirmaram, a íntima aderência da gónada à parede pélvica, impede que os resíduos possam escoar-se, aumentando o tempo de permanência junto dos ovários.

Contudo, não há evidência de que os focos endometrióticos sejam suficientes para a formação do conteúdo hemático tão característico dos endometriomas, uma vez que não se verificou esta quantidade de fluido noutras lesões localizadas noutros locais.

Nezhat *et al.*⁵⁴ deixaram, igualmente, o seu contributo relativamente à etiopatogenia desta patologia tão enigmática. Através do estudo das características histológicas das peças recolhidas por laparoscopias, concluíram que haveria lugar para uma classificação dos endometriomas em diferentes tipos, mediante o seu tamanho. Na sua análise, concluiu-se que quistos de tamanho inferior a 5 cm (tipo I), tratam-se de endometriose ovárica superficial, com características idênticas às lesões que se encontram noutros locais. Estes quistos, preenchidos por glândulas e estroma endometrial, são limitados por uma cápsula fibrótica de difícil remoção. Por sua vez, quistos de maiores dimensões (tipo II) apresentavam não só

características histológicas compatíveis com endometriose, mas também particularidades de quistos funcionais próprios do ovário.⁵⁴ Concluíram assim que estes achados poderiam ser o produto final da evolução de quistos funcionais ováricos (luteínicos ou foliculares) para endometriomas, possivelmente como resultado da sua colonização pelas células endometrióticas. Classificou-os como IIA, IIB e IIC mediante a extensão da invasão pelas células endometrióticas.⁵⁴

À luz do envolvimento de quistos funcionais, Jain e Dalton *et al.*⁵⁵ confirmaram ecograficamente que os folículos ovários podiam crescer e transformar-se em endometriomas. Vercellini *et al.*⁵⁶ confirmaram esta teoria, fortificando o conceito de que os endometriomas são o produto da ovulação e não da menstruação, através da evidência de que a recorrência destas lesões diminui substancialmente, quando as mulheres se encontram sobre o efeito de contraceptivos hormonais orais. Pouco tempo depois, reforçaram esta teoria, levando a cabo uma investigação que reuniu um grupo de mulheres submetidas a quistectomia de endometriomas, de modo a segui-las ecograficamente a título de comprovar a evolução desde o folículo, ao corpo lúteo, até ao produto final, o endometrioma. No fim do estudo, comprovou-se o desenvolvimento de endometriomas a partir dos folículos, ao invés da reabsorção do corpo lúteo hemorrágico detetado ecograficamente. Acrescentaram também que o desenvolvimento do corpo lúteo hemorrágico poderá ser um evento secundário às interações do ambiente inflamatório circundante e à influência ativa que os focos ectópicos aderentes ao ovário e ao peritoneu da cavidade pélvica têm, através da secreção dos seus potentes agentes fibrinolíticos. Estas interações sobre o corpo lúteo podem prejudicar a sua formação e favorecer o sangramento desmedido.⁵⁶

Donnez *et al.*¹⁰ vieram introduzir um novo conceito relativamente à fisiopatologia não só dos endometriomas, mas também das restantes formas de apresentação da endometriose, ficando a sua posição de que as três identidades não poderiam ser vista à luz da mesma etiologia.⁵⁷ Assim, e no que concerne aos endometriomas, contrariaram algumas teorias previamente descritas. Após alguns estudos observacionais, concluiu que em 12% dos casos não era visível a adesão endometriomas ao ligamento largo, pelo que a teoria de Hughesdon, que remete à possível origem destas lesões por invaginação dos focos endometrióticos aderidos a esta estrutura, poderia ser posta em causa. Por outro lado, verificaram que não era infrequente encontrar endometriomas multiloculados, que não podem ser explicados à luz de nenhuma das teorias até então descritas. Posto isto, apresentaram a sua teoria que se baseia no potencial metaplásico do mesotélio. O epitélio que recobre a superfície do ovário poderia invaginar-se e levar à formação de quistos de inclusão, que sob influência hormonal, própria do microambiente onde estariam envolvidos, em conjunto com fatores de crescimento, dariam origem ao tecido endometriótico.¹⁰ Assim, a invaginação seria o resultado da

metaplasia e não da hemorragia dos implantes superficiais implantados. O facto de não haver plano de clivagem favorece esta teoria.

A teoria de Donnez era atrativa, no entanto a evidência clara de que a transformação metaplásica possa ocorrer nunca tinha sido observada. Posto isto, Zheng *et al.*⁵⁸ propuseram-se a identificar as primeiras alterações morfológicas dos endometriomas, a fim de verificar se haveria evidência deste processo. Através da amostra de 110 endometriomas, observou que alguns se encontravam em estágio inicial de transformação de tecido ovárico normal para lesões endometrióticas. Com base nos seus achados, classificaram estas lesões iniciais em dois tipos - tipo I e tipo II. As lesões tipo I seriam derivadas do próprio epitélio de superfície do ovário, ao passo que as lesões do tipo II resultariam de inclusões no epitélio ovárico. Independentemente do processo que daria origem a estas estruturas, nos dois tipos foi identificada a transição gradual de estroma e epitélio ovárico normal, para estroma e epitélio endometriótico.⁵⁸

Mais tarde, Zeng *et al.*⁵⁹ equacionaram que as trompas de Falópio, à semelhança do seu papel na génese dos carcinomas serosos do ovário, poderiam, também, contribuir para a formação dos endometriomas. Tendo em mente a facilidade com que as células epiteliais tubares se destacam das trompas e a proximidade anatómica entre as fímbrias tubares e o ovário, propôs que estas células poderiam migrar até à superfície do ovário, dando origem às inclusões epiteliais que tinha descrito anteriormente. Estas inclusões epiteliais de origem tubar poderiam, presumivelmente, sofrer um processo de metaplasia e dar origem aos endometriomas. Para esclarecer esta associação, através de técnicas de *microarray*, identificou genes que serviriam de biomarcadores específicos do tecido. A análise destes genes foi feita em mulheres sem endometriose e a sua expressão foi comparada no epitélio das fímbrias tubares e no endométrio. Foram seleccionados dois genes que apresentavam diferentes níveis de expressão no epitélio das fímbrias tubares e no endométrio. O gene FMO3 (do inglês *flavin-containing monooxygenase 3*) estava sobreexpresso no epitélio tubar das fímbrias, mas não no endométrio. Por sua vez, o gene DMBT1 (do inglês *Deleted In Malignant Brain Tumors 1*) encontrava-se sobreexpresso no endométrio, mas não no epitélio das fímbrias tubares. Finda a busca do melhor biomarcador específico destes tecidos, analisou a sua expressão nos endometriomas. Os resultados foram promissores, na medida em que 60% dos endometriomas apresentavam elevada expressão de FMO3, mas baixa expressão de DMBT1. No entanto, os restantes 40% apresentavam marcada expressão endometrial-DMBT1. Assim, este estudo suporta a hipótese de que, pelo menos, alguns dos endometriomas tenham uma origem tubar.⁵⁹

Nos últimos anos, tem-se discutido o conceito basilar de que os ovários têm uma reserva ovárica limitada, na medida em que surgiram evidências da existência de populações de células estaminais no epitélio de superfície dos ovários de mulheres e de ratos, que podem dar origem a ovogônias no período pós-natal.⁶⁰

A ideia de que estas células se podem transformar em ovogônias, entrando, posteriormente, em meiose e dando origem à formação de novos ovócitos é bastante atrativa e despoletou algumas investigações no sentido de perceber qual o papel desta população de células no estabelecimento de endometriomas.⁶¹ Assim, Nicolas *et al.*,⁶¹ baseados nesta crença, obtiveram promissores. Através de técnicas de imunohistoquímica, identificaram a expressão de DDX4 (do inglês *DEAD-Box Helicase 4*) e IFITM3 (do inglês *Interferon Induced Transmembrane Protein 3*) nos endometriomas. Estas proteínas estão implicadas no processo de diferenciação celular, incluindo a maturação e *homing* das células germinativas e foram identificadas no epitélio de superfície dos ovários, tendo sido utilizadas como marcadores específicos da linhagem germinativa. Para além destes achados, as amostras de endometriomas também expressavam um fator de transcrição necessário para manter o fenótipo pluripotente das células estaminais embrionárias, bem como a sua capacidade de autorrenovação, a proteína OCT4 (do inglês *octamer-binding transcription factor 4*).⁶¹

O ambiente hiperestrogénico pode contribuir para a progressão da doença, na medida em que os estrogénios atuam na proliferação e diferenciação celular. Neste sentido, também se investigou se as células positivas para DDX4 e IFITM3 expressavam ESR1, o gene que codifica o recetor de estrogénio α , o que se verificou, bem como a expressão de PCNA (do inglês *Proliferating cell nuclear antigen*), um antigénio envolvido na replicação celular.⁶¹

Assim, a expressão de proteínas específicas da linhagem germinativa nos endometriomas, sugere que estas lesões possam ter origem em células estaminais adultas provenientes do próprio ovário e não de outros tecidos.

8. Endometriose e endometriomas- a mesma identidade?

8.1. Classificação histológica

Para muitos, a endometriose tem sido vista como uma doença com várias expressões. Contudo, para alguns autores como Nisolle *et al.*¹⁵ e Donnez *et al.*,¹⁰ as diferenças clínicas e histológicas das diferentes lesões fazem com que estas mereçam uma descrição individual, como diferentes entidades.

De facto, alguns estudos avançaram nesse sentido, sendo que Abrão *et al.*⁶² propuseram uma classificação da doença tendo por base os diferentes padrões histológicos que encontraram nas amostras dos tecidos. Foram documentados os seguintes padrões: padrões glandulares bem diferenciados, que denotavam a presença de glândulas indistinguíveis das glândulas do endométrio eutópico, nas diferentes fases do ciclo menstrual; padrão de estroma puro, no qual só se identificava estroma morfológicamente igual ao do endométrio eutópico, sem a presença de epitélio glandular; padrão glandular de diferenciação misto, correspondente à identificação de células com padrão endometrial típico e células com padrão indiferenciado ou com características histológicas de epitélios com padrões müllerianos, tais como células serosas ou mucinosas; padrão glandular indiferenciado, caracterizado por padrões histológicos de células que não partilham características com o endométrio eutópico, no entanto, assemelhavam-se a células derivadas do mesotélio. Com base nesta classificação, enquadraram as localizações mais frequentes da endometriose nos padrões histológicos encontrados. Assim, as lesões peritoneais e ováricas, apresentavam mais frequentemente padrões estromais puros ou bem diferenciados, ao passo que as lesões no septo reto-vaginal apresentavam um padrão misto ou mal diferenciado, na maioria das vezes.⁶²

Estes achados, correlacionados com os dois critérios clínicos também estudados nesta investigação, a infertilidade e a dor pélvica, permitiram inferir que estas apresentações eram mais prevalentes quando associadas a lesões mistas ou indiferenciadas.⁶² Posto isto, Abrão reforçou a ideia de que as diferentes lesões não têm a mesma etiopatogenia de base.

Num estudo mais recente, Liu *et al.*⁶³ compararam as similaridades e as diferenças histológicas e imunohistoquímicas das lesões infiltrativas com os endometriomas. Depois de estudar alguns marcadores representativos da progressão da doença, tais como metaplasia do músculo liso (MMM), a transição epitélio-mesenquimal (TEM) e a transdiferenciação de fibroblastos para miofibroblastos (TFM), concluíram que nas lesões infiltrativas a extensão TEM, da MMM, da TFM e o grau de fibrose era superior à dos endometriomas. Todavia, as lesões infiltrativas eram menos vascularizadas e tinham uma menor expressão de RE β e

maior expressão de RP. No fim deste estudo, concluiu-se que, possivelmente, independentemente da localização do foco ectópico, a fisiopatologia de base seria a mesma. O que motivava as diferenças pouco representativas, seria, na verdade, o ambiente subjacente.⁶³

8.2. Apoptose

A apoptose é um processo fisiológico de morte celular programada que mantém a homeostasia dos tecidos. Alterações na sua regulação têm sido amplamente associada a esta patologia.⁶⁴

Diversos estudos têm confirmado a disfunção apoptótica que existe tanto nos tecidos eutópicos, quanto nos ectópicos das mulheres que sofrem desta patologia. A evidência crescente do aumento da expressão de genes anti-apoptóticos e da diminuição da expressão dos genes pró-apoptóticos no endométrio de mulheres com endometriose, motivou Dufournet *et al.*⁶⁵ a comparar a expressão de proteínas pró-apoptóticas (p53,p21, Bax e Fas) e anti-apoptóticas (Bcl-2) nas amostras de lesões peritoneais, ováricas e colo-retais. Assim, concluiu-se que havia diferentes expressões nas várias lesões. Os endometriomas e a endometriose colo-retal apresentavam uma expressão de p53 mais elevada do que as lesões peritoneais. No que concerne à expressão da proteína p21, uma proteína reguladora do ciclo celular pró-apoptótica, os endometriomas apresentavam uma expressão aumentada, comparativamente às outras lesões. Em oposição, a proteína Bcl-2 encontrava-se pouco expressas nestas lesões, comparativamente às lesões peritoneais e colo-retais. Também a expressão da proteína Bax se mostrou maior nos endometriomas do que nas lesões colo-retais, o que se traduz numa inversão da razão Bcl-2/Bax nas formas peritoneal e colo-retal, comparativamente com os endometriomas. O sistema Fas/FasL é uma via apoptótica major, que também assume diferentes expressões nas múltiplas localizações, estando mais aumentado na endometriose peritoneal, do que nos endometriomas e nas lesões colo-retais.⁶⁵ Estes achados permitem inferir que as vias apoptóticas podem ser diferentes entre as diferentes formas de apresentação da doença.⁶⁵

8.3. Dor pélvica

A sintomatologia pouco específica e sobreponível a outras patologias do foro ginecológico, ou não, atrasa significativamente o diagnóstico da endometriose. Sabe-se que tempo médio entre o aparecimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico definitivo pode chegar aos 10 anos.⁶⁶

Este atraso temporal tem um impacto significativo na qualidade de vida das mulheres que sofrem desta patologia. Vários estudos avançaram no sentido de prever a presença da doença, tendo por base a sua apresentação clínica. Neste sentido, emergiram alguns estudos que tentaram enquadrar a distribuição anatómica das lesões, com as queixas experienciadas pelas mulheres com endometriose e, uma vez mais, as opiniões dividiram-se.

Servindo-se das *guidelines* revistas pela *American Society for Reproductive Medicine* (rASRM), que classificam a doença em quatro estádios (doença mínima, leve, moderada ou severa), um *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi*, concluíram que não era possível relacionar a presença ou a severidade das queixas, com o estágio da doença.⁶⁷

No entanto, nesse mesmo estudo, verificou-se que 100% das mulheres que apresentavam lesões no septo reto-vaginal, apresentavam queixas de dismenorreia. Esta percentagem era mais reduzida (77%) no grupo que apenas apresentava endometriomas e voltava a aumentar no grupo de mulheres que apresentavam concomitantemente lesões ováricas e peritoneais. Todavia, as diferenças não eram estatisticamente significativas, pelo que não foi possível prever com exatidão se a localização das lesões se correlacionava com a sintomatologia.⁶⁷

Baseando-se nestas mesmas *guidelines* da *American Society for Reproductive Medicine*, Chapron *et al.*⁶⁸ associaram o estágio da doença, à severidade da dismenorreia. Por outro lado, Chopin *et al.*⁶⁹ avançaram com a ideia de que seriam as pontuações mais altas (>26 na rASRM) e não o estágio da doença, que mais faziam prever a severidade da dismenorreia.

Nicolas *et al.*⁷⁰ também inferiram que a presença de endometriomas estaria pouco relacionada com origem da dismenorreia. A dor sentida pelas mulheres que sofrem de endometriose, na presença concomitante de endometriomas, deveria ser enquadrada no contexto de uma doença difusa com afeção infiltrativa, nomeadamente retal.

De facto, Liu *et al.*⁷¹ identificaram as aderências do ovário ao peritoneu pélvico e aos ligamentos útero-sagrados como um fator de risco para a presença de dismenorreia, dada a proximidade das lesões ao plexo pélvico. Para corroborar estes achados, num estudo que

impunha compreender a densidade das fibras nervosas nos endometriomas, concluiu-se que estes apresentavam densidade reduzida.⁷²

A sintomatologia das mulheres que sofrem de endometriose não se cinge à dismenorreia. Como tal, outros sintomas como a disquécia, dispareunia e disúria foram, igualmente, estudados, no sentido de estabelecer uma correlação entre as localizações anatómicas e a clínica.⁷³ Assim, num estudo mais recente, Avila *et al.*,⁷³ levaram a cabo um estudo retrospectivo com 399 mulheres submetidas a cirurgia para remoção das lesões endometrióticas infiltrativas com queixas de dor pélvica crónica, nomeadamente dismenorreia, dispareunia, disquécia e disúria. Neste estudo, verificou-se que a presença de lesões endometrióticas infiltrativas na vagina e no septo reto-vaginal, se correlacionava com queixas de dispareunia profunda. Estes resultados vão de encontro aos achados de Porpora *et al.*,⁷⁴ que afirmou que a presença de dispareunia profunda era um fator preditivo para a presença de lesões endometrióticas infiltrativas e endometriomas com áreas de aderências periovárias.

Avila também associou as aderências ao fundo de saco de Douglas e a presença de endometriose infiltrativa intestinal às queixas de disquécia. Assim,, concluiu que era possível prever a localização de algumas lesões endometrióticas, com base nas queixas mais específicas, como dispareunia profunda e a disquécia.⁷³

Posto isto, facilmente se compreende que estabelecer um diagnóstico certo, tendo por base a clínica apresentada, não é tarefa fácil. No entanto, pode inferir-se que, regra geral, a severidade da clínica se associa, mais frequentemente, à presença de lesões infiltrativas.

8.4. Infertilidade

A infertilidade parece ser outra característica clínica que acompanha as mulheres que sofrem de endometriose. Estima-se que até 50% das mulheres que sofrem desta patologia são inférteis.⁴⁹

Os motivos são amplamente discutidos e pensa-se que o ambiente inflamatório da cavidade peritoneal possa afetar a foliculogénese, a fecundação, o transporte e implantação do embrião até à cavidade uterina. De igual modo, as distorções da anatomia pélvica e as alterações do endométrio eutópico contribuem para uma redução da taxa de fertilidade.⁷⁵

Os endometriomas foram apontados durante muito tempo como um fator que predisponha à infertilidade, pelo seu impacto na diminuição da reserva ovária. Contudo, hoje sabe-se que os endometriomas *per se* não causam redução da reserva ovária e não devem ser vistos como um fator de risco acrescido para a diminuição da taxa de fertilidade.⁷⁶

Maggiore *et al.*,⁷⁷ recentemente, conduziram uma investigação na qual foram seguida 244 mulheres com endometriomas unilaterais durante 6 ciclos menstruais, através de ecografias transvaginais seriadas. No final da investigação, concluíram que os endometriomas não tinham um impacto negativo na ovulação espontânea nos ovários afetados. Ademais, quase metade da população (105 mulheres) conseguiram engravidar espontaneamente nos 6 meses seguintes.

Estes resultados estão em concordância com os achados de Streuli *et al.*,⁷⁸ que demonstraram que os níveis de hormona anti-mülleriana (HAM), um preditor confiável da reserva ovárica, não se encontravam reduzidos na presença de endometriomas unilaterais ou bilaterais.

Por sua vez, Ashrafi *et al.*,⁷⁹ num estudo recente, compararam os níveis de HAM, a contagem de folículos antrais (CFA) e o índice de estimulação ovárico (IEO) em doentes com lesões endometrióticas infiltrativa na presença de endometriomas ou não. Os resultados foram promissores e percebeu-se que os níveis de HAM, a CFA e o IEO estavam diminuídos nos grupos de estudo. Contudo, esta associação devia-se à presença de lesões endometrióticas infiltrativas e à associação com a presença dos endometriomas, uma vez que mesmo na sua ausência havia decréscimo dos níveis. Com base nestes resultados, estabeleceu-se que *scores* mais elevados na rASRM tinham um impacto clínico na fertilidade e na taxa de natalidade, uma vez que a presença de lesões infiltrativas e a presença destas, em concomitância com os endometriomas, reduziam ainda mais a ocorrência de gravidez. No entanto, também concluiu que a presença isolada de endometriomas não tinha impacto nas taxas de ocorrência de gravidez.⁷⁹

Todavia, nem só as lesões infiltrativas têm sido associadas a uma maior taxa de infertilidade, também as lesões peritoneais superficiais parecem estar entre as lesões mais comuns no grupo das mulheres inférteis. Com efeito, Boujenah *et al.*⁸⁰ verificaram que as taxas de gravidez aumentavam após a excisão das lesões de endometriose peritoneal superficial.

Assim, parece ser possível afirmar que os endometriomas em si, não são a causa das taxas de infertilidade aumentada nas mulheres que sofrem de endometriose, ao passo que outro tipo de lesões, nomeadamente peritoneais superficiais e infiltrativas, parecem estar mais associadas a este padrão.

8.5. Cancro do ovário

Embora seja classificada como uma doença benigna, alguns estudos recentes têm apontado a endometriose, mais particularmente os endometriomas, como um precursor para o desenvolvimento de carcinoma do ovário, em particular o carcinoma de células claras e o carcinoma endometrióide.⁸¹ Contudo, é preciso que se esclareça que a transformação para malignidade é um processo raro, que ocorre em apenas 1% dos casos.⁸²

A endometriose associada ao carcinoma do ovário (EACO) tem sido definida como a presença endometriomas ipsi ou contralateral, endometriose peritoneal ou a demonstração histopatológica da transição de benignidade para malignidade destas lesões.⁸²

A transformação de lesões benignas para atípicas e, finalmente, EACO tem sido revista. Pensa-se que a combinação de alterações genómicas, o *stress* oxidativo, a inflamação e as alterações hormonais, nomeadamente o hiperestrogenismo, possam estar na base destas alterações. Contudo, os mecanismos exatos permanecem por elucidar e, embora a percentagem da ocorrência seja diminuta, exige vigilância clínica.⁸²

9. Fatores que contribuem para a progressão e instalação da doença

9.1. Desregulação hormonal

As alterações hormonais poderão ter um papel fulcral na progressão desta patologia. É conhecida a influência que as hormonas esteroides têm no ciclo menstrual, sendo entidades fulcrais para a regulação das alterações que existem no tecido endometrial durante as diversas fases do seu ciclo. Também o tecido endometrial ectópico é influenciado por estas hormonas, na medida que contém recetores de estrogénios e progesterona.⁸

Todavia, é importante salvaguardar que foram encontradas alterações significativas nas expressões destes nas lesões endometrióticas, comparativamente ao tecido eutópico destas mulheres e também ao do endométrio de mulheres sem doença.¹⁴

9.1.1. Estrogénios

O mecanismo de ação dos estrogénios está intrinsecamente ligado à sua interação com os seus recetores - recetores de estrogénios α e β .

Foram propostas duas vias de ação, através das quais os estrogénios exercem as suas funções: via genómica e a não genómica. Na via genómica, os estrogénios entram

passivamente nas células, onde se ligam aos seus recetores nucleares, formando o complexo estrogénio-recetor nuclear ativado. Por sua vez, este complexo liga-se a sequências reguladoras, denominadas elementos de resposta aos estrogénios, que estão presentes nos genes-alvo, de modo a regular a transcrição destes mesmos genes. Na via não-genómica, reconhecida por ter uma ação mais rápida, os estrogénios interagem com uma família de recetores transmembranares da proteína G e induzem uma resposta direta da membrana plasmática às hormonas esteroides.⁸³

O RP está na dependência deste grupo de genes ativados pelos estrogénios, pelo que estes se encontram, também, na base da resposta dos tecidos à progesterona.⁸⁴

Nos focos ectópicos também se verifica a expressão destes recetores. No entanto, foi confirmado em vários estudos que os RE α se encontravam diminuídos, em comparação com o endométrio normal. Por sua vez, a expressão de RE β encontra-se visivelmente aumentada nos focos ectópicos.⁸⁴

A razão RE β /RE α está aumentada nos focos endometrióticos e pode explicar os níveis mais baixos de RP nestes tecidos, uma vez que no endométrio normal os RE α são responsáveis por induzir a expressão dos RP.⁴⁷

Num estudo, Trukhacheva *et al.*⁸⁵ vão mais longe e afirma que esta disparidade na expressão de RE se deve, exatamente, ao aumento da expressão de RE β , uma vez que observou que, quando há bloqueio dos RE β , a expressão de RE α aumenta e a proliferação dos tecidos endometrióticos diminui.

No estudo de Xue *et al.*,⁸⁶ motivado pela expressão distinta destes recetores no endométrio em comparação com o tecido ectópico, afirmou que esta alteração poderá ser devida a alterações epigenéticas. De facto, concluiu-se que a região promotora do gene que codifica este recetor se encontrava hipometilada, razão pela qual os RE β tem uma expressão tão aumentada.

Em modelos experimentais, concluiu-se que os RE β estavam associados à diminuição da resposta apoptótica destas lesões e que são um importante fator para a produção de citocinas, como a IL-16. IL-1 β , importantes na adesão e proliferação das células. A ativação dos RE β ainda está envolvida noutro processo patológico associado a esta doença. De facto, percebeu-se que a ativação deste recetor conduzia à estimulação de MIF (do inglês *macrophage migration inhibitory factor*), que é um fator de inibição da migração dos macrófagos. Por sua vez, a expressão do fator de inibição da migração dos macrófagos, estimula a produção da enzima COX-2, que conduz ao aumento da secreção de PGE2.¹³

A PGE2 tem um papel pró-inflamatório importante e está documentada a sua elevada concentração em tecidos endometriais ectópicos e no líquido peritoneal. Para além do papel

na inflamação, a PGE2 também estimula a expressão da aromatase P450 nos tecidos ectópicos e eutópicos, o que não se verifica no endométrio normal. A aromatase P450 é uma enzima de conversão essencial à síntese de estrogénios, a partir de androgénios, sendo um importante fator para a produção intrínseca de estrogénios, que caracteriza estas lesões.¹³

Outras alterações na regulação da síntese de estrogénio também foram identificadas, nomeadamente, a expressão aumentada de fator esteroidogénico 1 (FE1), que desempenha um papel importante na ativação da aromatase P450. Diferenças na expressão de FE1 nas lesões, comparativamente ao endométrio normal, também foram documentadas.⁸⁷

Por último, a enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (17 β -HSD1), importante na conversão de estrona em estradiol, o estrogénio mais potente, foi encontrada em elevadas concentrações nos focos ectópicos. Por sua vez, a 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (17 β -HSD2), importante para a síntese de estrona a partir de estradiol e, portanto, para transformar esta última numa forma biologicamente inativa, tem uma expressão diminuída nos focos endometrióticos, pelo que há um aumento da biodisponibilidade de estradiol local.⁸⁸

9.1.2. Progesterona

Os estrogénios induzem a expressão de recetores de progesterona nos tecidos (RP A e B). No entanto, sabe-se que os níveis de dos RP-B estão diminuídos nos implantes ectópicos e no endométrio eutópico. Esta redução pode estar relacionada com os baixos níveis de RE α , o que culmina numa resistência à ação da progesterona nestes tecidos.⁸⁸

A progesterona também desempenha um papel importante na estimulação da enzima 17 β HSD-2, que tem uma ação anti-estrogénica. A sua redução poderá favorecer os níveis elevados de estrogénios que se verificam nesta patologia.

Assim, de grosso modo, pode concluir-se que estas alterações hormonais podem contribuir para a evolução da doença.¹⁴

9.2. O papel da Inflamação

Inúmeras evidências levam-nos a conceptualizar a endometriose como uma doença inflamatória.⁴⁶ A avaliação do fluído peritoneal das mulheres que sofrem desta patologia revela um elevado número de macrófagos ativados e sérias alterações no perfil das citocinas/quimiocinas. Os macrófagos estão envolvidos no processo de apresentação de células hostis aos linfócitos T. Contudo, em doentes com endometriose, há um desregulação deste processo, que culmina na secreção de vários tipo de citocinas e mediadores

inflamatórios que, em última análise, poderão contribuir para a proliferação, estimulação da angiogénese e inibição da apoptose.²³

De facto, são várias as citocinas encontradas no fluido peritoneal destas mulheres, nomeadamente IL-1, IL-6, IL-8. Descobriu-se, recentemente, uma proteína estruturalmente semelhante à haptoglobina presente no fluido da cavidade peritoneal, que tem a capacidade de se ligar aos macrófagos e induzir a produção de IL-6.⁸⁹

Os macrófagos também são reconhecidos por amplificarem a atividade da COX-2 e das PGE2, que resulta na estimulação do fator endotelial de crescimento vascular (VEGF) e da proteína StAR, o que resulta no aumento dos níveis de estrogénio nos tecidos ectópicos. Esta cascata de eventos evidencia a relação que existe entre a disfunção hormonal e inflamatória.¹⁴

9.3. Desregulação da vigilância imunológica

Os linfócitos NK são células pertencentes à imunidade inata, que provocam lise celular nas células que lhes são apresentadas. Pensa-se que a diferença relativa do número de mulheres com evidência de refluxo menstrual transtubar e o número efetivo de mulheres que desenvolve a doença reside numa disfunção imunológica, que compreende, entre outros, a reduzida citotoxicidade dos linfócitos NK na endometriose.⁹⁰ Equacionou-se que esta redução pudesse estar relacionada com alterações na via LFA-1 (do inglês *lymphocyte function-associated antigen 1*)—ICAM-1 (do inglês *intercellular adhesion molecule 1*), que participa na apresentação de células alvo, como os focos de endometriose, aos linfócitos NK.⁸ No estroma das células endometriais foi detetada uma expressão aumentada da molécula ICAM-1 na forma solúvel, o que pode bloquear a ligação destas células aos linfócitos que expressam LFA-1. Deste modo, pensa-se que o aumento da forma solúvel da ICAM-1 possa prevenir o reconhecimento das células endometriais e, conseqüentemente, impedir a citotoxicidade mediada pelos linfócitos NK.^{8,91}

Os subtipos dos linfócitos T - Th1, Th2 (do inglês *Helper 1 e 2*) e Treg (do inglês *Tregulatory*) têm sido amplamente estudados no contexto desta patologia e algumas evidências foram surgindo. Os linfócitos Th1 são células capazes de secretar citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-1, IFN- γ (interferão gama)), capazes de ativar os macrófagos e induzir uma resposta imunitária. Por sua vez, os linfócitos Th2 produzem citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) capazes de inativar os macrófagos. Estas duas citocinas, em particular, têm sido associadas à progressão da doença. A IL-10 tem a capacidade de inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos Th1 e a IL-4 tem uma papel importante no desenvolvimento da doença, uma vez que estimula a proliferação das células estromais endometrióticas.^{92,90}

A relação Th1/Th2 tem sido proposta como um dos mecanismos que permite o escape imunológico da endometriose, uma vez que se tem observado uma transformação de um ambiente Th1 mediado, e portanto pró-inflamatório, para um ambiente Th2 mediado e mais tolerante.⁹⁰

Os linfócitos Treg são potentes supressores da inflamação e têm sido encontrados em número elevado no fluido peritoneal das mulheres com endometriose, o que sugere que possam potencializar a diminuição da eliminação das células endometriais ectópicas. Os linfócitos Treg também podem contribuir para o desenvolvimento de estádios mais avançados da doença, através da libertação de IL-10 e TGF- β .⁹⁰

Assim, torna-se claro que o escape à vigilância imunológica e o ambiente inflamatório contribuem para o estabelecimento e progressão das lesões.

10. Conclusão

A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais prevalentes na mulher em idade reprodutiva e muitas vezes está associada a sintomas incapacitantes, que condicionam a qualidade. Para além disso, é definida por uma desregulação imunológica, inflamatória e endocrinológica, que muito possivelmente contribui para a progressão da doença.

Ao longo dos anos, tem surgido evidência de que etiopatogenia que melhor explica a endometriose é a teoria da menstruação retrógrada, independentemente do tipo tecido regurgitado, tenha ele características puras de tecido endometrial, ou de células estaminas adultas oriundas do endométrio ou da medula óssea. A multiplicidade de teorias com evidências congruentes acerca desta patologia, reforça a ideia de que só uma teoria multifatorial pode explicar a origem da mesma. De facto, a variedade de apresentações não só clínicas, como também de género e idade, sustenta esta hipótese.

Nos últimos anos, tem-se verificado que as alterações epigenéticas poderão ser a chave para as diferenças que se encontram, e o peso que as alterações genéticas têm nesta afeção, traduz-se numa maior prevalência da doença entre parentes.

No que respeita à etiopatogenia dos endometriomas, alguns investigadores, pelas suas diferentes características histológicas e clínicas, reforçam a ideia de que a etiopatogenia que os sustenta difere da endometriose. Contudo, esta não é uma ideia consensual, na medida que, para outros, os endometriomas são mais uma forma de expressão da doença e não outra patologia *per se*, uma vez que as lesões podem coexistir. Pensa-se que a sua etiopatogenia possa ser explicada à luz de fenómenos de metaplasia do epitélio celómico, do envolvimento secundário de quistos funcionais próprios do ovário por focos endometrióticos ectópicos ou da invaginação de quistos de inclusão de origem tubária na superfície do ovário. Contudo, novos achados parecem corroborar a ideia de que os endometriomas se formam *in situ* no contexto do envolvimento de células estaminais adultas do ovário.

No que respeita à clínica, parece consensual que embora não seja possível associar a sintomatologia à localização das lesões, os quadros de dismenorreia severa estão mais vezes associados a formas de endometriose infiltrativa.

No campo da infertilidade, os endometriomas *per se* não causam redução da reserva ovárica. As maiores taxas de infertilidade estão associadas à presença de focos endometrióticos peritoneais superficiais e de lesões infiltrativas.

Relativamente às características histológicas, imunohistoquímicas e expressão génica nas diferentes localizações da endometriose, ainda muito há para investigar. De facto, os estudos comparativos, quase na sua totalidade, referem-se às diferenças entre os focos

endometrióticos e ao endométrio eutópico e poucos são os estudos que investigam as diferenças que podem existir entre as lesões ectópicas.

No entanto, pelo que foi possível apurar, evidenciou-se que existem variações histológicas entre os endometriomas, a endometriose peritoneal e a endometriose profunda infiltrativa, assim como alterações na resposta à apoptose. Estas evidências sugerem que uma única etiopatogenia não explicará as diferentes apresentações.

Todavia, outro estudo confirma que as pequenas diferenças entre as lesões podem ser explicadas pelo ambiente nas quais estão inseridas e não por uma etiopatogenia distinta.

Assim sendo, mais estudos são necessários para clarificar que as possíveis diferenças que possam existir entre os endometriomas e a endometriose possam ser explicadas por diferentes etiopatogenias.

É necessário que melhor se conheça a etiopatogenia desta doença, de modo a conseguir-se uma terapêutica mais dirigida e adequada, que se reflita em menor recorrência da doença e um aumento da qualidade de vida das mulheres que sofrem desta patologia.

Com base nesta análise da literatura, não é possível concluir que os endometriomas sejam uma patologia distinta da endometriose, embora pareçam ter características que os distinguem das outras formas de apresentação da doença. Efetivamente, há teorias que explicam a etiopatogenia dos endometriomas e que podem desvinculá-los da endometriose. Porém, mais estudos são necessários para afirmar estes achados com clareza.

11. Agradecimentos

Em primeira instância, agradeço à minha orientadora, Dra. Simone Subtil, por toda a compreensão e ajuda que me deu ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço aos meus pais e à minha irmã pelo o amor incondicional e por todo suporte que me deram, por acreditarem sempre em mim e proporcionarem-me todas as ferramentas para que consiga atingir os objetivos a que me proponho. Sem eles nada disto seria possível.

Aos meus avós, aos presentes e ausentes, e à tia Ró pelo imenso orgulho que demonstram ter em mim e pelas palavras sábias e reconfortantes que me prestam sempre.

À Cris, a melhor companheira de aventuras e desventuras, que podia ter pedido.

Aos meus restantes amigos por me terem acompanhado nesta jornada e terem-na tornado mais fácil.

12. Referências bibliográficas

1. Notarstefano V, Giocchini G, Byrne HJ, Zacà C, Sereni E, Vaccari L, et al. Vibrational characterization of granulosa cells from patients affected by unilateral ovarian endometriosis: New insights from infrared and Raman microspectroscopy. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2019;212:206–14.
2. Schreiter V, Kinkel K. Endometriosis. *Med Radiol.* 2019;1752:325–41.
3. Chen C, Zhou Y, Hu C, Wang Y, Yan Z, Li Z, et al. Mitochondria and oxidative stress in ovarian endometriosis. *Free Radic Biol Med.* 2019;136(February):22–34.
4. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric.* 2017;20(2):138–43.
5. Culley L, Law C, Hudson N, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod.* 2017;32(8):1667–73.
6. Ragab A, Shams M, Badawy A, Alsammani MA. Prevalence of endometriosis among adolescent school girls with severe dysmenorrhea: A cross sectional prospective study. *Int J Health Sci (Qassim).* 2015;9(3):273–81.
7. Goldberg J, Davis A. Extrapelvic Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2016;35(01):98–101.
8. Amalinei C, Păvăleanu I, Lozneanu L, Balan R, Giușcă SE, Căruntu ID. Endometriosis — Insights into a multifaceted entity. *Folia Histochem Cytobiol.* 2018;56(2):61–82.
9. Guidice LC. Clinical practice: Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389–98.
10. Donnez J, Donnez O, Lousse JC, Squifflet J. Peritoneal, Ovarian, and Rectovaginal Endometriosis are Three Different Entities. *Endometr Sci Pract.* 2012;92–107.
11. Department of Health. National action plan for endometriosis. 2018;(July):1–26. Disponível em: <http://www.dpmc.gov.au/government/commonwealth-coat->
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422–69.
13. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21–34.
14. Richard OB, Linda C. G. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril* 2012 Sept ; 98(3). 2012;100(2):130–4.
15. Nisolle M. Ovarian endometriosis and peritoneal endometriosis: Are they different entities from a fertility perspective? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(3):283–8.
16. Li Y, Adur MK, Kannan A, Davila J, Zhao Y, Nowak RA, et al. Progesterone alleviates Endometriosis via inhibition of uterine cell proliferation, inflammation and angiogenesis in an immunocompetent mouse model. *PLoS One.* 2016;11(10):1–19.

17. Mok-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Complete Uterine Agenesis: Evidence to Support the Theory of Coelomic Metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(1):e35–7.
18. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:50–60.
19. Laganà AS, Vitale SG, Salmeri FM, Triolo O, Ban Frangež H, Vrtačnik-Bokal E, et al. Unus pro omnibus, omnes pro uno: A novel, evidence-based, unifying theory for the pathogenesis of endometriosis. *Med Hypotheses.* 2017;103:10–20.
20. Parazzini F, Vercellini P, Pelucchi C. Endometriosis: Epidemiology, and Etiological Factors. *Endometr Sci Pract.* 2012;18(2):19–26.
21. Tetsuo M, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci E4,* 2754-2763,. 2012;(4):2754–63.
22. Honda R, Katabuchi H. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment. 2014;325–41..
23. Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life.* 2014;7(3):349–57.
24. Klemmt PA, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Women s Heal Rev.* 2017;13(999):1–11.
25. Hogg S, Vyas S. Endometriosis. 2015; *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.*2015;25(5):133–41.
26. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The Role of the Lymphatic System in Endometriosis: A Comprehensive Review of the Literature1. *Biol Reprod.* 2015;92(3):1–10.
27. Sheveleva T, Bejenar V, Komlichenko E, Dedul A, Malushko A. Innovative approach in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis, and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. Vol. 32, *Gynecological Endocrinology.* 2016:75–9.
28. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, Viceconte R, Bulzomi P, D'Armiento M, et al. Embryologic origin of endometriosis: Analysis of 101 human female fetuses. *J Cell Physiol.* 2012;227(4):1653–6.
29. Bulun S. Mechanisms of disease- Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360:265–79.
30. Jolinière JB, Ayoubi JM, Lesec G, Validire P, Goguin A, Gianaroli L, et al. Identification of displaced endometrial glands and embryonic duct remnants in female fetal reproductive tract: Possible pathogenetic role in endometriotic and pelvic neoplastic processes. *Front Physiol.* 2012;3 DEC(December):1–7.

31. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872–885.e1.
32. Leyendecker G, Wildt L, Leyendecker G. A new concept of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011;5(2):125–42.
33. Morrison SJ, Spradling AC. Stem Cells and Niches: Mechanisms That Promote Stem Cell Maintenance throughout Life. *Cell*. 2008;132(4):598–611.
34. Demetra H, Fei L, Emine C, Graciela K, Hugh S. T. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2015; 33(5) 333–340.
35. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells. *Biol Reprod*. 2004;70(6):1738–50.
36. Liu Z zhen, Liu D, Xie J. Adult stem cells in the endometrium. *Chinese J Tissue Eng Res*. 2012;16(27):5113–7.
37. Valentijn AJ, Palial K, Al-Lamee H, Tempest N, Drury J, Von Zglinicki T, et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: Phenotypic and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2695–708.
38. Gargett CE, Schwab KE, Deane JA. Endometrial stem/progenitor cells: The first 10 years. *Hum Reprod Update*. 2016;22(2):137–63.
39. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Springer Nat*. 2018;325–41.
40. Brosens I, Gargett CE, Guo SW, Puttemans P, Gordts S, Brosens JJ, et al. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(10):1282–8.
41. Puttemans P, Benagiano G, Gargett C, Romero R, Guo SW, Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. *J Matern Neonatal Med*. 2017;30(12):1434–6.
42. Du H, Taylor HS. Contribution of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium and Endometriosis. *Stem Cells*. 2007;25(8):2082–6.
43. Tampaki EC, Tampakis A, Kontzoglou K, Kouraklis G. Commentary: Somatic Stem Cells and Their Dysfunction in Endometriosis. *Front Surg*. 2017;4(January):1–8.
44. Koninckx PR, Barlow D, Kennedy S. Implantation versus infiltration: The sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(SUPPL. 1):3–10.
45. Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a british population. A case control study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 1993;13(1):42–4.

46. Baranov VS, Ivaschenko TE, Liehr T, Yarmolinskaya MI. Systems genetics view of endometriosis: A common complex disorder. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:59–65.
47. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA. DNA methylation in endometriosis (Review). *Mol Med Rep.* 2016;13(4):2939–48.
48. Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: The role of progesterone-hox gene interactions. *Semin Reprod Med.* 2010;28(1):69–74.
49. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):633–43.
50. Sampson J. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg.* 1921;3:245–323.
51. Hughesdon PE. the Structure of Endometrial Cysts of the Ovary. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1957;64(4):481–7.
52. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril [Internet].* 1994;61(6):1034–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56752-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56752-1)
53. Jones KD, Sutton CJG. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod.* 2002;17(3):782–5.
54. Nezhat F, Nezhat C, Allan C. Clinical and histologic classification of endometriomas. *J Reprod Med.* 1992;37: 771–776.
55. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril.* 1999;72(5):852–6.
56. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. “Blood on the Tracks” from corpora lutea to endometriomas. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(3):366–71.
57. Pinto RM, Manso P, Pipa A. Endometriomas and ovarian reserve: general issues , treatment and impact in fertility. *Acta Obs Ginecológica Port.* 2013;7(3):199–207.
58. Zheng W, Li N, Wang J, Ulukus EC, Ulukus M, Arici A, et al. Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(2):164–72.
59. Yuan Z, Wang L, Wang Y, Zhang T, Li L, Cragun JM, et al. Tubal origin of ovarian endometriosis. *Mod Pathol.* 2014;27(8):1154–62.
60. Parte S, Bhartiya D, Telang J, Daithankar V, Salvi V, Zaveri K, et al. Detection, Characterization, and Spontaneous Differentiation In Vitro of Very Small Embryonic-Like Putative Stem Cells in Adult Mammalian Ovary. *Stem Cells Dev.* 2011;20(8):1451–64.

61. Fraunhoffer NA, Meilerman Abuelafia A, Stella I, Galliano S, Barrios M, Vitullo AD. Identification of germ cell-specific VASA and IFITM3 proteins in human ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2015;8(1):1–7.
62. Abrao MS, Neme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;82(1):31–40.
63. Liu X, Zhang Q, Guo S-W. Histological and Immunohistochemical Characterization of the Similarity and Difference Between Ovarian Endometriomas and Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2018, Vol 25(3) 329-340. 2018.
64. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med.* 1999;107(5):489–506.
65. Dufournet C, Uzan C, Fauvet R, Cortez A, Siffroi JP, Daraï E. Expression of apoptosis-related proteins in peritoneal, ovarian and colorectal endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2006;70(1–2):151–62.
66. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: Causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3412–6.
67. dell'Endometriosi GI per lo S. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 2001;16(12):2668–71.
68. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):719–26.
69. Chopin N, Ballester M, Borghese B. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta Obs Scand.* 2006;85(11):375–1380.
70. Chopin N, Ballester M, Borghese B, Fauconnier A, Foulot H, Malartic C, et al. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1375–80.
71. Liu X, Guo SW. Dysmenorrhea: Risk factors in women with endometriosis. *Women's Heal.* 2008;4(4):399–411.
72. Al-Fozan H, Bakare S, Chen MF, Tulandi T. Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas. *Fertil Steril.* 2004;82(1):230–1.
73. Avila I, Filogônio I, Costa L, Carneiro M. Anatomical Distribution of Deep Infiltrating Endometriosis and Its Relationship to Pelvic Pain. *J Gynecol Surg.* 2016;32(2).
74. Porpora M, Koninckx P, Piazze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi E. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1999;6.

75. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–67.
76. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: Ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod.* 2016;31(8):1765–75.
77. Leone Roberti Maggiore U, Gupta JK, Ferrero S. Treatment of endometrioma for improving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:81–5.
78. Streuli I, De Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, De Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3294–303.
79. Ashrafi M, Arabipoor A, Hemat M, Salman-Yazdi R. The impact of the localisation of endometriosis lesions on ovarian reserve and assisted reproduction techniques outcomes. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2019;39(1):91–7.
80. Boujenah J, Cedrin-Durnerin I, Herbemont C, Sifer C, Poncelet C. Non-ART pregnancy predictive factors in infertile patients with peritoneal superficial endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:182–7.
81. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case–control studies. *Ovarian Cancer Assoc Consort.* 2012;13:385–94.
82. Robinson KA, Menias CO, Chen L, Schiappacasse G, Shaaban AM, Caserta MP, et al. Understanding malignant transformation of endometriosis: imaging features with pathologic correlation. *Abdom Radiol.* 2019.
83. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: Convergence of Genomic and Nongenomic Actions on Target Genes. *Mol Endocrinol.* 2005;19(4):833–42.
84. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update.* 2019;1–13.
85. Trukhacheva E, Lin Z, Reierstad S, Cheng YH, Milad M, Bulun SE. Estrogen receptor (ER) β regulates ER α expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):615–22.
86. Xue Q, Lin Z, Cheng Y-H, Huang C-C, Marsh E, Yin P, et al. Promoter Methylation Regulates Estrogen Receptor 2 in Human Endometrium and Endometriosis1. *Biol Reprod.* 2007;77(4):681–7.

87. Serdar E. Bulun, M.D.¹, Diana Monsavais, B.S.¹, Mary Ellen Pavone, M.D.¹, Matthew Dyson, Ph.D.¹, Qing Xue, M.D., Ph.D.², Erkut Attar, M.D.³, Hideki Tokunaga, M.D., Ph.D.⁴, and Emily J. Su, M.D. MS. Role of Estrogen Receptor- β in Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012 January. 2012;30(1):39–45.
88. Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother.* 2018;106(June):163–74.
89. Alexis D. Greene, Stephanie A. Lang, Jessica A. Kendzioriski, Julie M. Sroga-Rios, Thomas J. Herzog. Endometriosis: Where are We and Where are We Going? *Reprod* 2016; (3):152.
90. Liang Y, Wu J, Wang W, Xie H, Yao S. Pro-endometriotic niche in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(4):549–59.
91. Wu MH, Yang BC, Hsu CC, Lee YC, Huang KE. The expression of soluble intercellular adhesion molecule-1 in endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;70(6):1139–42.
92. Chen P, Zhang Z, Chen Q, Ren F, Li T, Zhang C, et al. Expression of Th1 and Th2 cytokine-associated transcription factors, T-bet and GATA-3, in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Acta Histochem.* 2012;114(8):779–84.