



FERTILITY<sup>®</sup>  
MEDICAL GROUP

PRECEPTORIA EM  
REPRODUÇÃO  
HUMANA ASSISTIDA

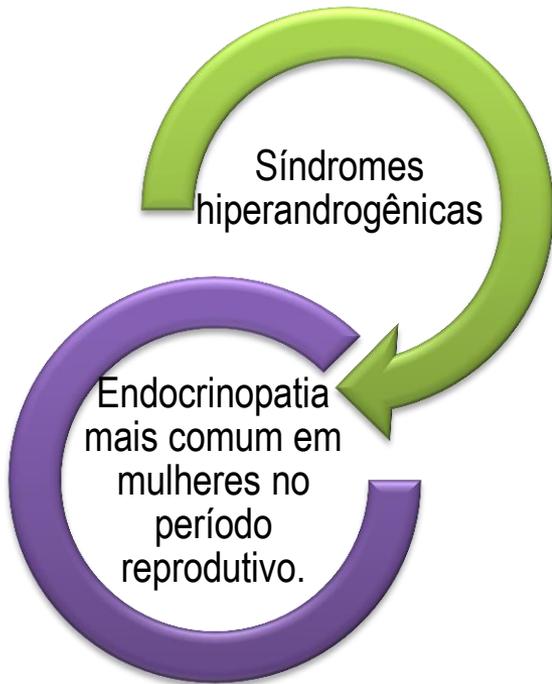
# Diagnóstico e conduta na Síndrome de Ovários Policísticos

Dr. Assumpto Iaconelli Jr.  
[assumpto@fertility.com.br](mailto:assumpto@fertility.com.br)  
[@dr\\_assumpto\\_iaconelli](https://www.instagram.com/dr_assumpto_iaconelli)

# INTRODUÇÃO

## Manifestações clínicas

- Seborréia,
- acne,
- hirsutismo,
- alopecia,
- irregularidade menstrual,
- anovulação e infertilidade.



Acantose Nigrans



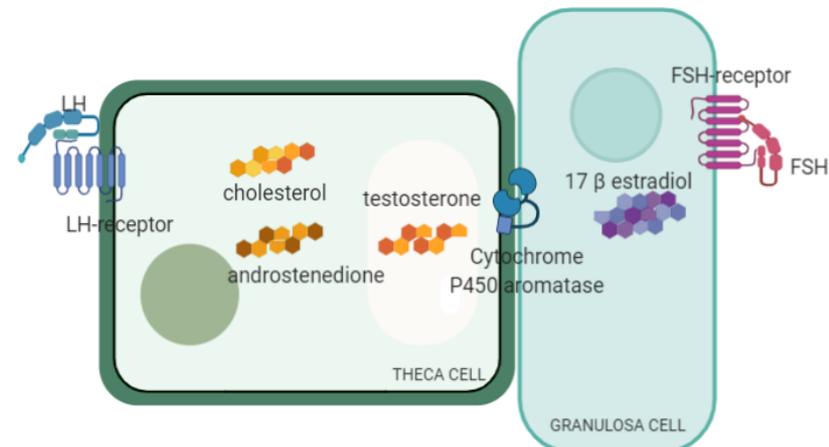
# INTRODUÇÃO

## Principais androgênios

- Testosterona,
- Di-hidrotestosterona,
- Androstenediona,
- Dehidroepiandrostenediona e sua forma sulfatada.

### Síntese androgênica – Regulação

- ACTH
- LH
- fatores intraglandulares parácrinos e autócrinos



# INTRODUÇÃO

Metabolismo dos androgênio

Pele

Di-hidrotestosterona

5 alfa redutase

Testosterona

Ovário  
cels. teca

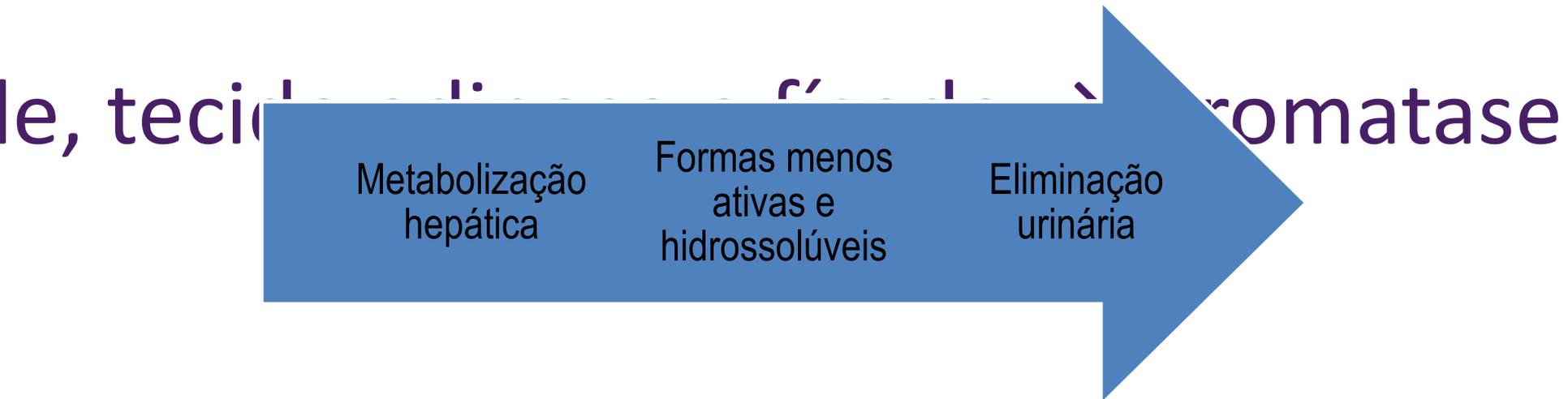
Androstenediona

DHEA

Supra renal

DHEAS

# INTRODUÇÃO



metabolização hepática. - formas menos at

# EPIDEMIOLOGIA

5-10% das mulheres em idade reprodutiva

10-15% das consultas ginecológicas

25-35% das laparoscopias

10-15% das histerectomias

Importante causa de dor pélvica crônica (40-60%)

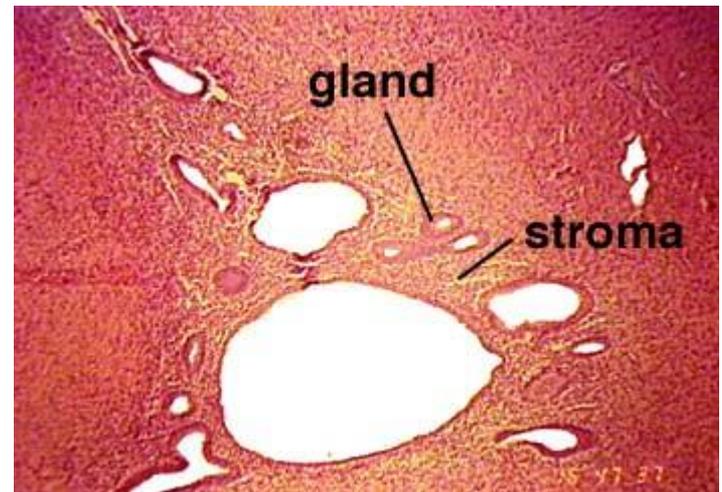
# ENDOMETRIOSE

Presença de tecido endometrial, constituído por glândulas e/ou estroma, fora da cavidade uterina.

Doença crônica inflamatória estrógeno dependente

Patogenia incerta

Fisiopatologia complexa



# EPIDEMIOLOGIA

Tempo entre início dos sintomas e diagnóstico ~ 7-10 anos

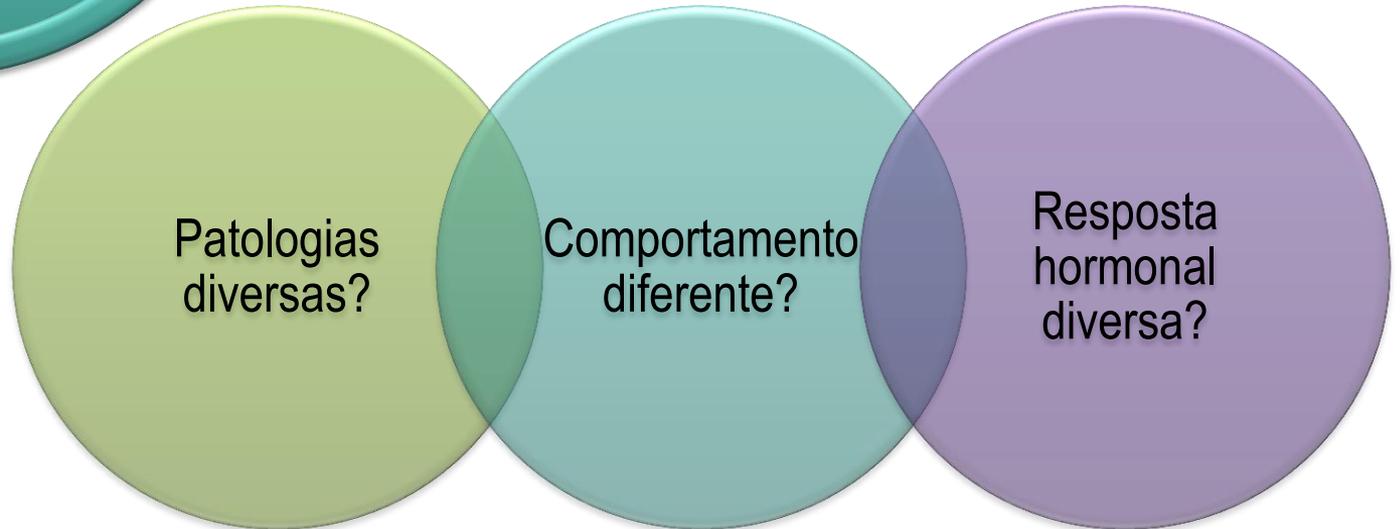
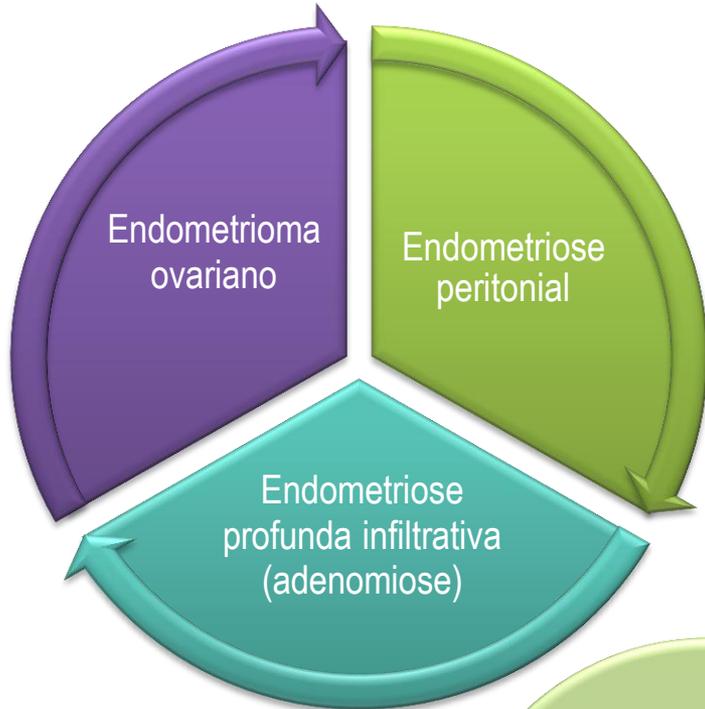
48% em pacientes inférteis x 5% em pacientes férteis submetidas a LT

Doença da mulher moderna” (perfil típico)

Associação com outras doenças estrógeno dependentes



# PATOGENIA



# PATOGENIA

## Teoria da metaplasia mulleriana

- Cullen 1920 ; Nisolle et Donnez, 1997

## Teoria da metaplasia celômica induzida

## Teoria dos transplantes / disseminação

## Hematogênica ou linfática

- Halban, 1925

## Iatrogênica

## Menstruação retrógrada

- Teoria de Sampson, 1927
- Distribuição das lesões
- Endométrio menstrual viável
- > prevalência em jovens com obstrução congênita

# PATOGENIA

## Teorias complementares

- Brosens, 1993: classificação do foco endometrióide segundo a porção ativa do endométrio

### Endométrio superficial ativo

endométrio descamativo superficial

responde aos esteróides

lesões superficiais e hemorrágicas

fibrose quando inativo

endometriomas- invaginação da córtex

Endometriose superficial

### Zona juncional / endométrio basal ativo

metaplasia das células basais

diferenciação e céls. musculares lisas

lesões nodulares ou adenomióticas

hemorrágicas quando ativas

fibróticas quando inativas

topografia dos ductos mullerianos

Endometriose profunda

# PATOGENIA

Endométrio de pacientes com endometriose: comportamento fisiológico diferente quando comparado ao endométrio de mulheres sem a doença:

- capacidade de invasão
- níveis diminuídos de apoptose
- expressão gênica e protéica diversa → proliferação e diferenciação celular
- produção de esteróides e citocinas (Poliness et al,2004 ; Johnson et al 2004; Ulukus et al,2006)

Impacto na evolução da doença e no aspecto reprodutivo

# PATOGENIA

90 % das mulheres apresentam refluxo menstrual

Evolução diferente em diferentes pacientes

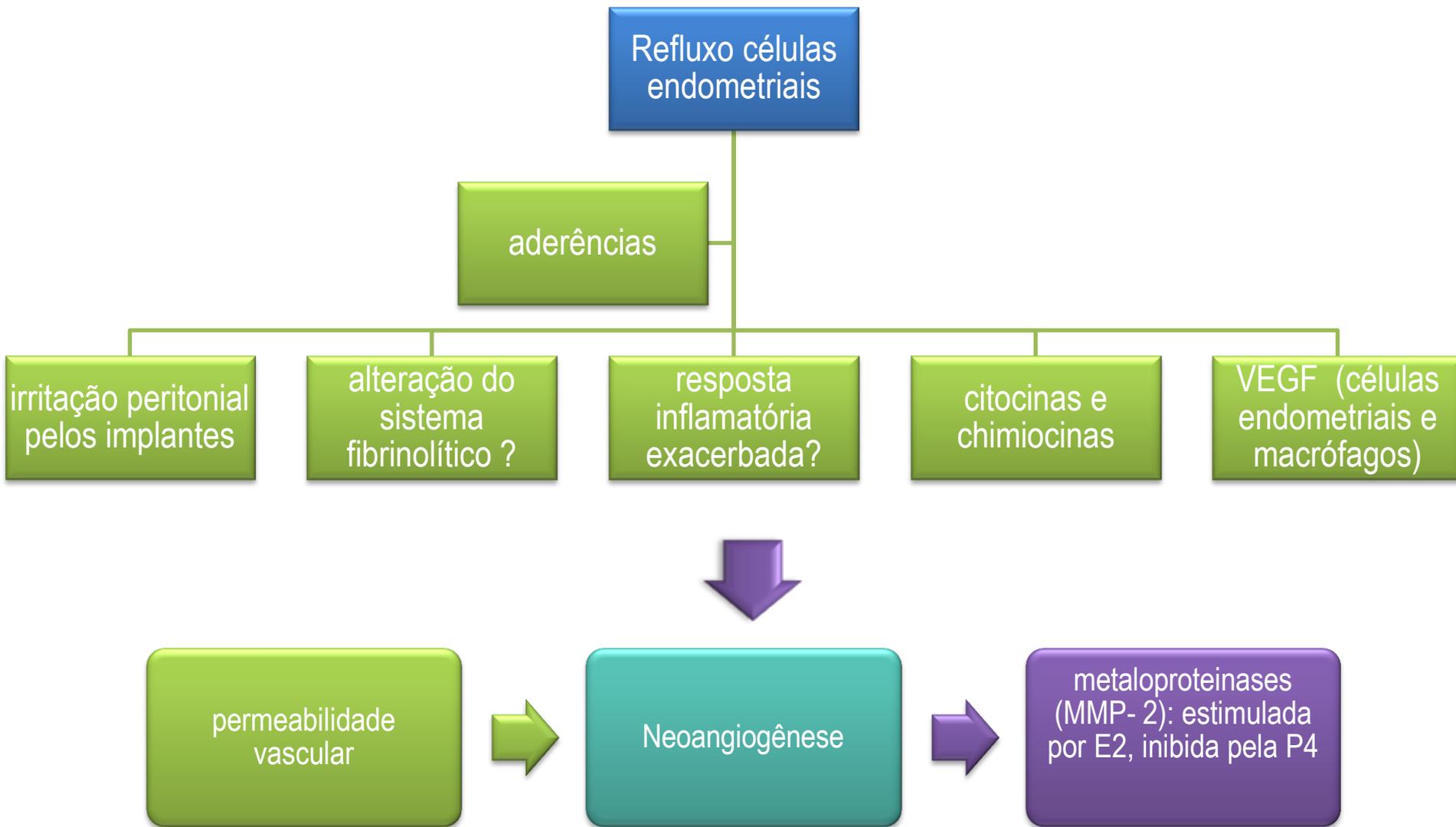


Dor

Infertilidade



# FISIOPATOLOGIA DOS IMPLANTES



# APRESENTAÇÃO CLÍNICA

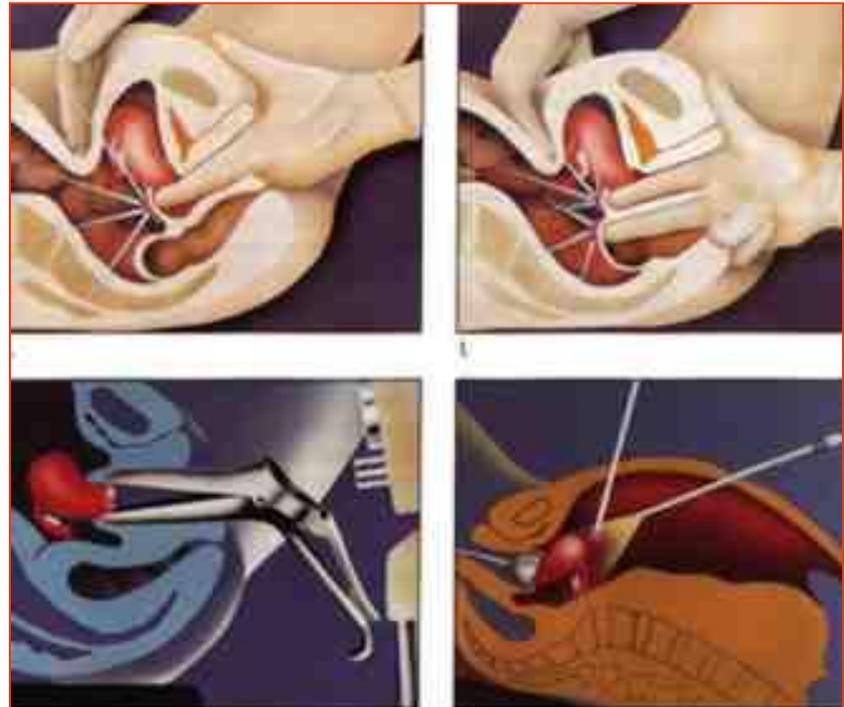
## Dor

- Dismenorréia incapacitante
- Dispareunia de profundidade
- Dor intestinal cíclica ( disquesia e tenesmo)
- Hematúria e disúria cíclica
- Dor pélvica crônica

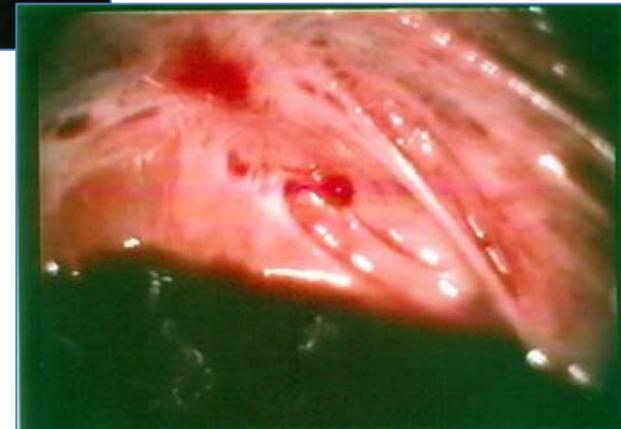
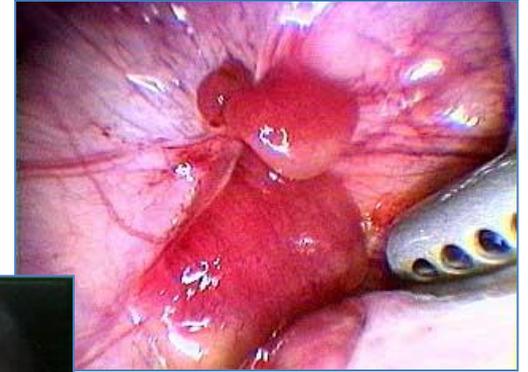
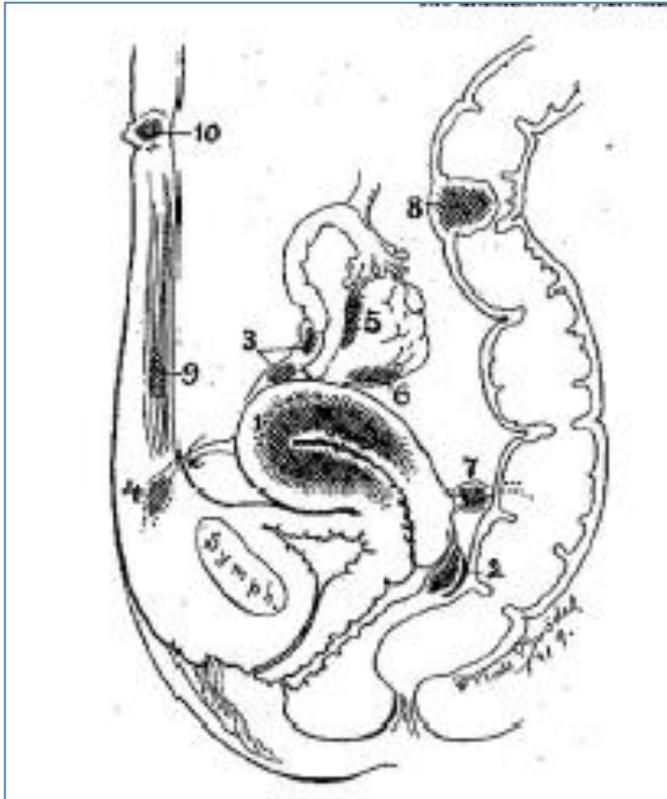
## Tumor anexial

## Infertilidade

- Exame Ginecológico:
- Retroversão uterina
- Mobilidade uterina reduzida
- Tumor anexial
- Nodulações em ligamentos útero-sacrais / fôrnices vaginais



# LOCALIZAÇÃO



# LOCALIZAÇÃO



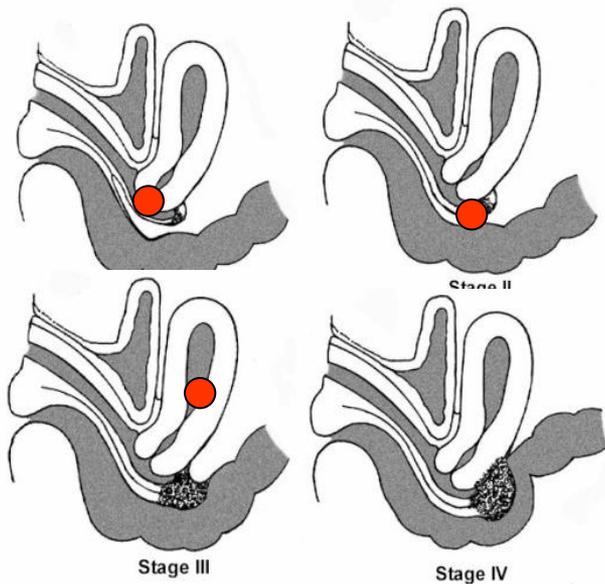
Ovário



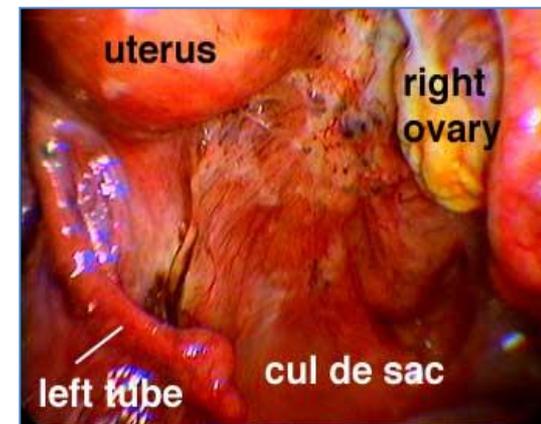
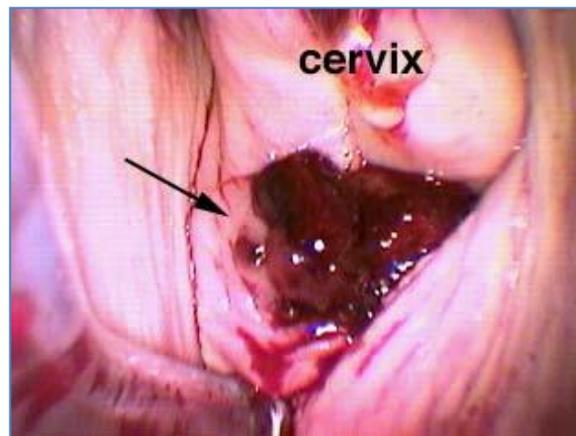
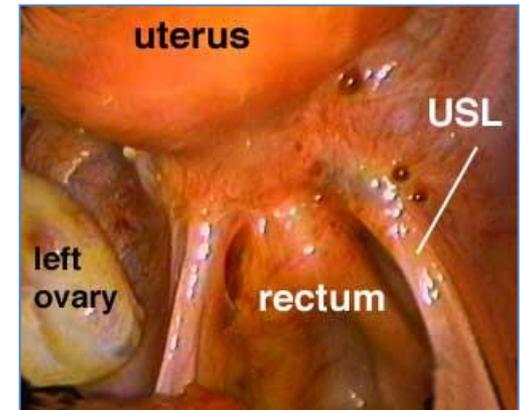
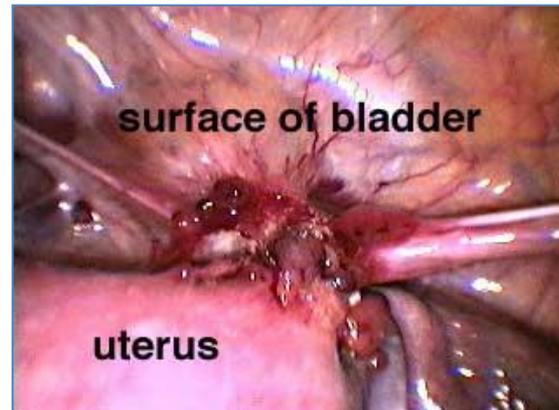
Apendice



# LOCALIZAÇÃO: ENDOMETRIOSE PROFUNDA



- intestinal
- retro-cervical
- septo reto-vaginal



# DIAGNÓSTICO

9,3 anos para o diagnóstico

- Gupta et al, 2006



Suspeita clínica e exame físico

Marcadores tumorais

- CA-125 / CA-125 II
- Ac.Anticardiolipina IgM
- proteína C reativa
- Proteína Sérica Amilóide A (SAA)

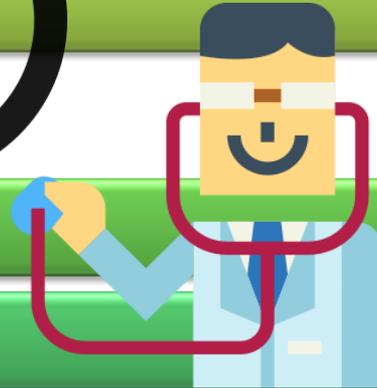
Ultrassom transvaginal com preparo intestinal

RNM

Urografia excretora /UroRNM

Colonoscopia

Cistoscopia



# DIAGNÓSTICO

## Laparoscopia + anátomo patológico

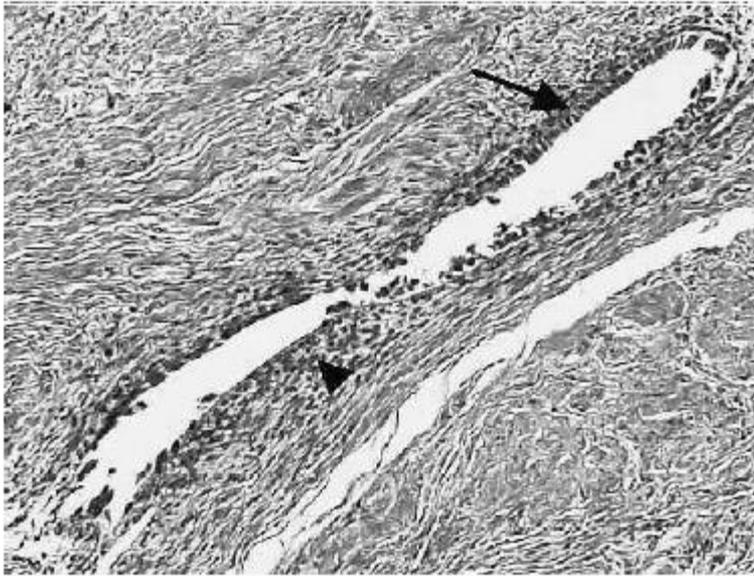
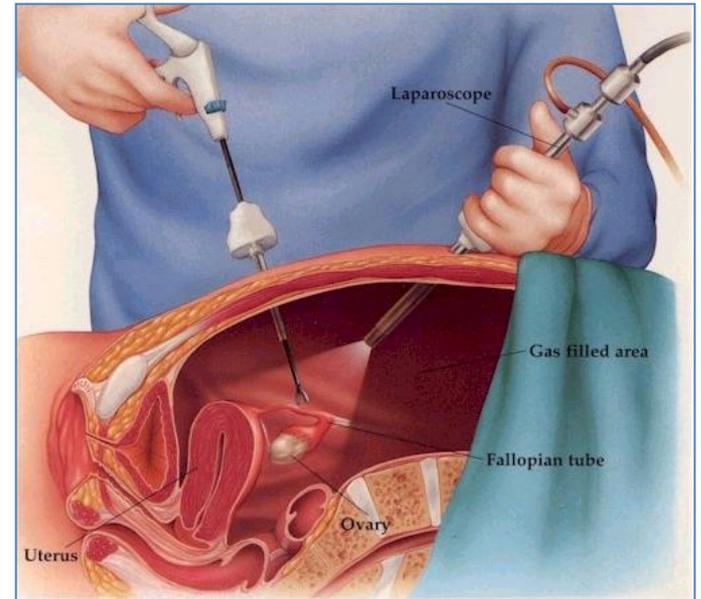


FIGURE 1. Uterosacral ligament with scanty endometrial-type stroma and glandular epithelium (arrow). (Hematoxylin-eosin-saffron; magnification 250 $\times$ ).



# DIAGNÓSTICO

## Endometriose Infiltrativa Intestinal :

- Associação com outras lesões infiltrativas em até 93% casos. (*Chapron et al., 2003*)
- Diagnóstico preciso pré-operatório: programação cirúrgica e ponderação de risco

**Human Reproduction, Vol.24, No.3 pp. 602–607, 2009**

**Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination**

-2ª lesão intestinal em 54,6% dos casos

- 28% em ceco ou ileo distal

Mathilde Piketty<sup>1</sup>, Nicolas Chopin<sup>1</sup>, Bertrand Dousset<sup>2</sup>,  
Anne-Elodie Millischer-Bellaische<sup>3</sup>, Gilles Roseau<sup>1</sup>, Mahaut Leconte<sup>2</sup>,  
Bruno Borghese<sup>1,4,5</sup>, and Charles Chapron<sup>1,4,5,6</sup>

# DIAGNÓSTICO

**Human Reproduction, Vol.24, No.12 pp. 3025–3032, 2009**

## **Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis**

A. Bokor<sup>1</sup>, C.M. Kyama<sup>1</sup>, L. Vercruyssen<sup>1</sup>, A. Fassbender<sup>1</sup>, O. Gevaert<sup>2</sup>, A. Vodolazkaia<sup>1</sup>, B. De Moor<sup>2</sup>, V. Fülöp<sup>3</sup>, and T. D’Hooghe<sup>1,4,5</sup>

Densidade de fibras nervosas sensoriais 14 x maior em bx endometrial de ptes com EDT EC I-II

**Human Reproduction, Vol.24, No.12 pp. 3019–3024, 2009**

## **Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study**

M. Al-Jefout<sup>1,2,3,4</sup>, G. Dezarnaulds<sup>2</sup>, M. Cooper<sup>2</sup>, N. Tokushige<sup>1</sup>, G.M. Luscombe<sup>1</sup>, R. Markham<sup>1</sup>, and I.S. Fraser<sup>1,2</sup>

VPP:91% VPN:96%  
Achados independentes da fase do ciclo

# DIAGNÓSTICO

Proteômica : estudo do padrão de secreção protéica de tecidos, células e flúidos corporais no intuito de diagnóstico específico de patologias

Avaliação do fluido intrauterino em ptes com diferentes estadiamentos EDT

Alteração na expressão de proteínas relacionadas à função de sinalização, ciclo celular, morte celular e também movimentação celular

Human Reproduction, Vol.24, No.4 pp. 954–965, 2009

**Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis**

A. Ametzazurra<sup>1</sup>, R. Matorras<sup>2</sup>, J.A. García-Velasco<sup>3</sup>, B. Prieto<sup>2</sup>, L. Simón<sup>1</sup>, A. Martínez<sup>1</sup>, and D. Nagore<sup>1,\*</sup>

# DIAGNÓSTICO

Metabolômica: estudo do padrão de secreção metabólica de tecidos, células e flúidos corporais no intuito de diagnóstico específico de patologias

Avaliação do metaboloma sérico em pacientes com ou sem endometriose

Metabolômica do soro pode ser útil como um ferramenta auxiliar não invasiva para a seleção de pacientes que devem se submeter à laparoscopia para o diagnóstico definitivo de endometriose.

RESEARCH ARTICLE

## Metabolomic profile as a noninvasive adjunct tool for the diagnosis of Grades III and IV endometriosis-related infertility

Daniela P. A. F. Braga<sup>1</sup>  | Daniela A. Montani<sup>2</sup>  | Amanda S. Setti<sup>1</sup> |  
Edson G. Lo Turco<sup>3</sup> | Diogo Oliveira-Silva<sup>2</sup>  | Edson Borges Jr.<sup>2</sup>

# DIAGNÓSTICO

Estadiamento Laparoscópico

American Fertility Society(AFS), 1996

Pontuação:

- extensão das lesões peritoneais (superficiais e profundas)
- acometimento ovariano (superficial e profundo)
- extensão das aderências (frouxas e densas)
- bloqueio de fundo de saco (parcial ou total)

Estadios: I (mínima) , II ( leve), III (moderada) , IV (grave)

Críticas:

- comprometimento de órgãos pélvicos ?
- nódulos profundos (septo retovaginal) ?
- atividade das lesões ?

a classificação pode ter valor para prognóstico e manejo reprodutivo

- (ESHRE Guidleine , 2005)

# TRATAMENTO: ENDOMETRIOSE E DOR

## Tratamento clínico

- ACO
- Progesterona
- Gestrinona
- Danazol
- Análogos GnRh
- DIU de Progesterona
- Inibidores da aromatase

## ESHRE Guideline,2005

- Resultado de melhora sintomas equivalente após 6 meses ( nível evidência 1a )

# TRATAMENTO: ENDOMETRIOSE E DOR

**Human Reproduction, Vol.24, No.10 pp. 2504–2514, 2009**

## **Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence?**

**Paolo Vercellini<sup>1,2,3,4</sup>, Pier Giorgio Crosignani<sup>1,2</sup>, Edgardo Somigliana<sup>2,3</sup>,  
Nicola Berlanda<sup>2</sup>, Giusy Barbara<sup>1,3</sup>, and Luigi Fedele<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Istituto "Luigi Mangiagalli", University of Milan, Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

<sup>2</sup>Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milan, Italy <sup>3</sup>Center for Research in Obstetrics and Gynaecology (C.R.O.G.), Milan, Italy

<sup>4</sup>Correspondence address. Tel: +39-02-5503-2917; Fax: +39-02-5503-2331; E-mail: paolo.vercellini@unimi.it

- 60-90% melhora dos sintomas (dor “funcional” e “orgânica”) em 6-12 meses (exceto para Letrozole)

# TRATAMENTO: ENDOMETRIOSE E DOR

## Tratamento cirúrgico

- A ressecção completa das lesões infiltrativas é fundamenta para a melhora da sintomatologia
- Chopin N, Chapron C.; JMIG, 2005

Fertility and Sterility® Vol. 93, No. 1, January 2010

### **Short-term outcome of fertility-sparing laparoscopic excision of deeply infiltrating pelvic endometriosis performed in a tertiary referral center**

*George K. Pandis, M.R.C.O.G.,<sup>a</sup> Ertan Saridogan, Ph.D., M.R.C.O.G.,<sup>a</sup> Alastair C. J. Windsor, M.D., F.R.C.S.,<sup>b</sup> Cagri Gulumser, M.D.,<sup>a</sup> C. Richard G. Cohen, M.D., F.R.C.S.,<sup>b</sup> and Alfred S. Cutner, M.D., M.R.C.O.G.<sup>a</sup>*

- ✓ complicações em cirurgia:10,2% (significantes em 3,4% casos)
- ✓ cirurgia intestinal:19,2%

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

25 -50% das pacientes inférteis

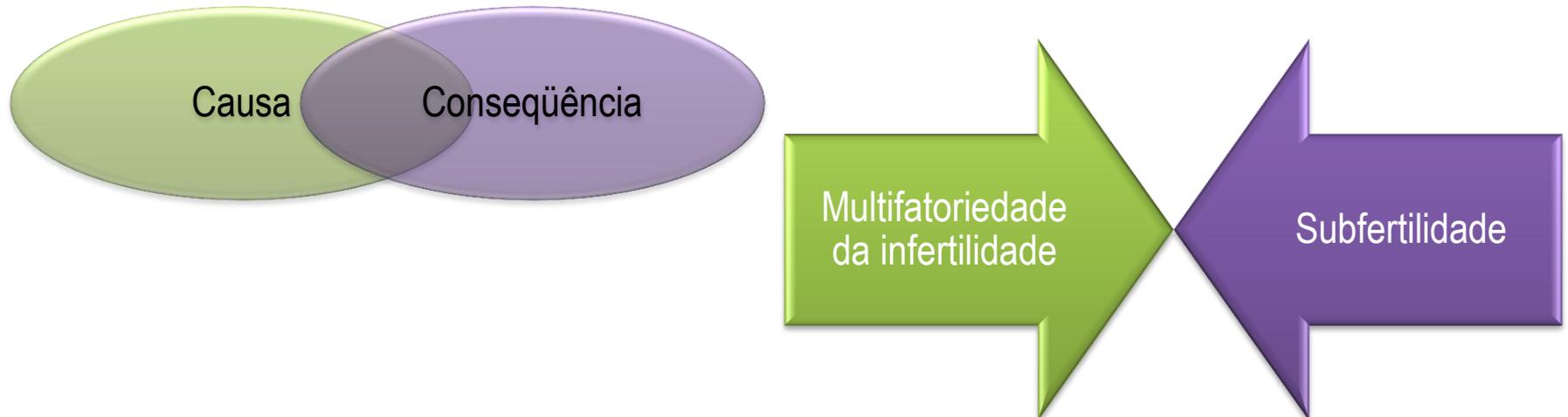
30-50% das pacientes com endometriose são inférteis

Incidência 6-8 vezes maior que em pacientes férteis

Taxas de gestação menores em ciclos de IAD

20% de pacientes com ISCA, tiveram diagnóstico de EDT após 2 anos

Causa isolada em 10-15% dos casais

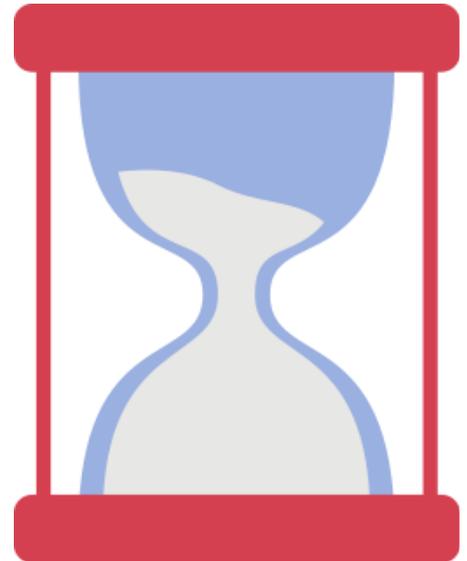


# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Como abordar ?

- Fecundidade mensal de 2-10% em pacientes com
- Endometriose
- Pode ter caráter evolutivo

A idade da paciente e o tempo de infertilidade são os principais fatores que influenciam na escolha do tipo de tratamento



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Mecanismos

### Distorção anatômica / aderências

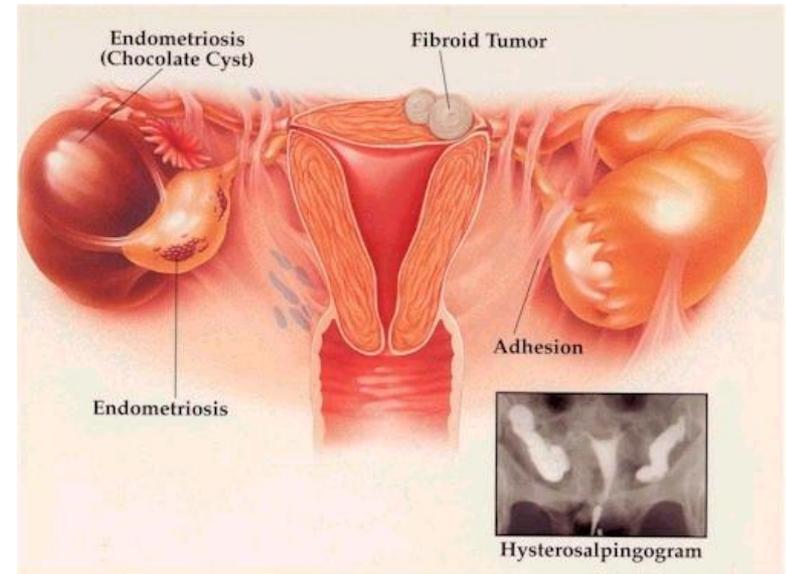
- liberação oocitária
- captação
- transporte de gametas/ embrião

### Ambiente peritoneal alterado

- macrófagos ativados
- ↑ PGs, TNF, IL-1
- alteração da função tubária e gametas

### Alteração da resposta imunológica

- humoral e celular
- alteração da receptividade endometrial



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Mecanismos

## Aterações endócrinas

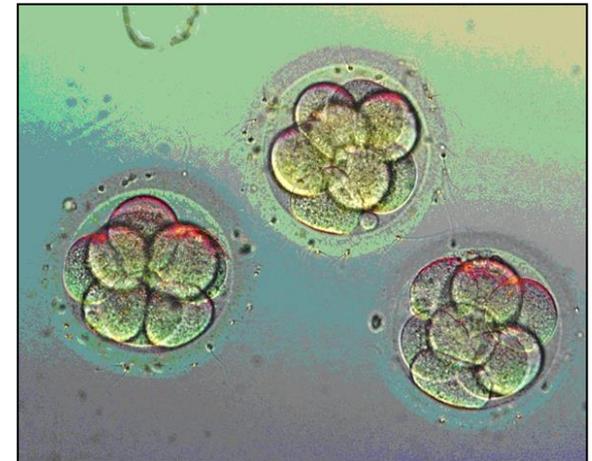
- hiperprolactinemia
- insuficiência de fase lútea

## Alterações na foliculogênese

- ambiente intrafolicular
- função das células da granulosa
- pior qualidade oocitária/↓ tx fertilização
- depleção folicular acelerada?

## Alteração da qualidade embrionária

- maior incidência de parada de clivagem
- menores taxas de implantação em programas de ovodoação



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Mecanismos

Human Reproduction Vol.23, No.3 pp. 530–537, 2008

## **Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium**

**Francesca Minici<sup>1,†</sup>, Federica Tiberi<sup>2,4,†</sup>, Anna Tropea<sup>1</sup>, Mariateresa Orlando<sup>1</sup>, Maria Francesca Gangale<sup>1</sup>, Federica Romani<sup>1</sup>, Sebastiano Campo<sup>1</sup>, Adriano Bompiani<sup>2</sup>, Antonio Lanzone<sup>3</sup> and Rosanna Apa<sup>1</sup>**

- ✓ decidualização deficiente (marcadores morfológicos e moleculares) em modelo In vitro comparando-se pacientes com e sem endometriose

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

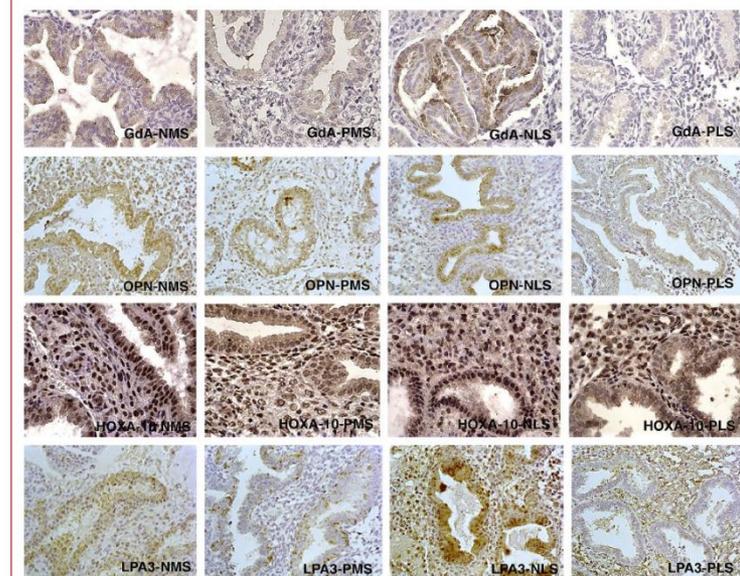
## Mecanismos

Fertility and Sterility® Vol. 91, No. 5, May 2009

### Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis

*Qingxiang Wei, M.A., J. Benjamin St. Clair, B.A., Teresa Fu, B.A., Pamela Stratton, M.D. and Lynnette K. Nieman, M.D.*

- ✓ Biopsia endometrial fase lútea em mulheres com e sem endometriose
- ✓ Menor expressão de proteínas relacionadas à implantação (HOXA 10, osteopontina, LPA3 e Gd A) em pacientes com EDT
- ✓ Proteínas reguladas pela P4
- ✓ Resistência a progesterona?



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Evidências a partir da RA:

- *Barnhart et al, Fertil.Steril, 2002 (nível evidência 1 a ; ESHRE Guideline 2005)*
- meta-análise de 22 estudos
- redução de 54% na TG em ciclos RA em pacientes com endometriose quando comparada a casais com fator tubário
- piores resultados em pacientes com EDT III e IV quando comparado a estádios iniciais ( menor TG, menores taxas de implantação, < n° oocitos recuperados, menores níveis de E2)

Maiores doses de gonadotrofinas utilizadas em ciclos de FIV em pacientes com EDT grave

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

ENDOMETRIOSE

TRATAR OU NÃO?

TRATAMENTO

Clínico ?

Cirúrgico?

Reprodução Assistida?

FATORES

Dor associada ?

Idade da paciente

Tempo de infertilidade

Fatores concomitantes

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Tratamento clínico da endometriose

- 80-90% de melhora do sintoma DOR, apesar de temporário.
- Equivalentes taxas de gestação espontânea entre pacientes tratadas com supressão ovariana x placebo (Hughes et al, Cochrane Review,2004)
- Retarda os tratamentos de RA
- Indução de ovulação melhora a fecundidade por ciclo em EDT I e II

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Tratamento cirúrgico da endometriose EDT I e II

- Marcoux et al, 1997 : melhora da fecundidade no grupo tratado (30% x 17%), porém ainda abaixo do grupo de pacientes férteis (follow-up de 9 meses)
- Parazzini et al, 1999: não observou vantagens no tratamento cirúrgico (20% x 22%)- menor poder estatístico.

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

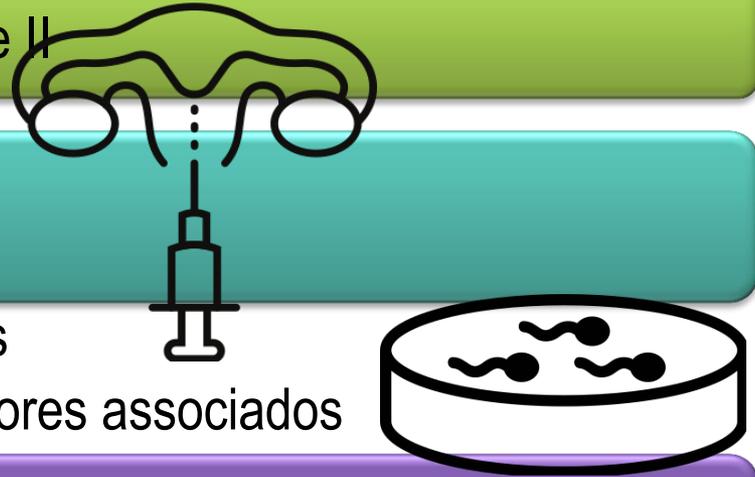
Tratamento cirúrgico da endometriose EDT I e II

Conduta pós-cirúrgica:

- expectante / I.O./ IIU em pacientes jovens
- IIU / FIV em pacientes >35 a ou outros fatores associados

ESHRE Guideline 2005

- ...IIU com indução de ovulação melhora a fertilidade em pacientes com EDT EC I e II
- Tummon Et al, 1997 (1 b)



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Tratamento cirúrgico EDT III e IV

- Restauração da anatomia pélvica / lise aderências
- Ressecção / cauterização das lesões
- Melhora da fecundidade mensal ??
- Risco cirúrgico, risco de PE, risco de recidiva



Cirurgia conservadora menor agressão ovariana possível técnica microcirúrgica

sem evidência que a excisão cirúrgica de EDT moderada/grave melhore as chances de gravidez (ESHRE Guideline 2005 )

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Endometriose infiltrativa intestinal

- Follow-up: 6 – 20 meses
- 43,6% de gestação (69% espontânea ; 31% pós FIV)
- relação negativa entre TG e: idade, adenomiose, estadiamento ASRM, cirurgia laparotômica

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010 Apr;149(2):210-4.

**Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis.**

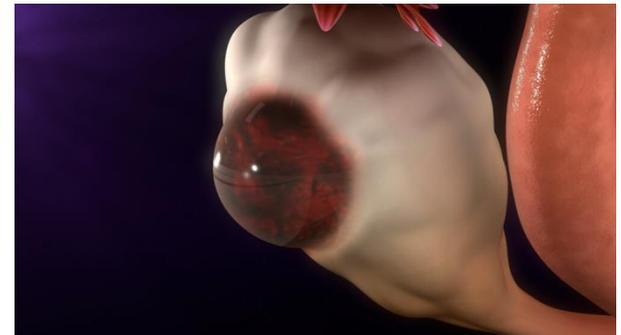
[Darai E](#), [Carbonnel M](#), [Dubernard G](#), [Lavoué V](#), [Coutant C](#), [Bazot M](#), [Ballester M](#).

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Tratamento cirúrgico EDT III e IV

Endometrioma ovariano

- 17-44% em pacientes com endometriose
- Lesões endometrióticas atípicas em 1,7-12,2%
- Risco de recorrência
- Fator dor e fator idade
- Pseudo-cisto (verdadeiro) x cisto endometrióide
- Reabordagem ou não?



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Tratamento cirúrgico EDT III e IV

Endometrioma ovariano

- Drenagem : recorrência 80-100%
- “Three-step technique”: drenagem/análogo /2nd look com ablação da cápsula
- Cistectomia : maior agressão ovariana e sangramento
- Ablação / vaporização da cápsula : menor agressão, maior recorrência

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Tratamento cirúrgico EDT III e IV

Abordagem do endometrioma ovariano

ESHRE Guideline 2005

- Cistectomia laparoscópica em endometriomas >4 cm melhora chance de gravidez quando comparado a drenagem e coagulação da cápsula (Beretta ,1998 ; Chapron 2002 ( 1b )
- Tratamento com Análogo GnRh ou Danazol pós cirúrgico não melhora a fertilidade quando comparado a conduta expectante (Parazzini ,1994; Bianchi , 1999; Vercellini.,1999b; Busacca ,2001 (1 b)

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Endometrioma e RA

- cirurgia laparoscópica não melhora a resposta ovariana à indução ou as taxas de implantação. (*Garcia-Velasco et al, Fertil. Steril, 2004*)
- ...a ressecção de endometriomas pode ser negativa em ciclos de RA pela redução do tecido ovariano (*Somigliana et al, Hum. Reprod., 2004*)
- ...menor número de folículos e oócitos capturados no ovário submetido a cistectomia quando comparado ao contralateral (*Ho et al., J.A.R.G; 2002*)

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Endometrioma e RA

## Cistectomia

- menor tx recorrência de sintomas álgicos
- menor tx recorrência de endometrioma e reintervenção cirúrgica
- maior tx gestação espontânea em pctes com subfertilidade prévia
- melhor resposta folicular à gonadotrofina
- dados insuficientes em relação a maior chance de gravidez após IO ou IIU

Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD004992.

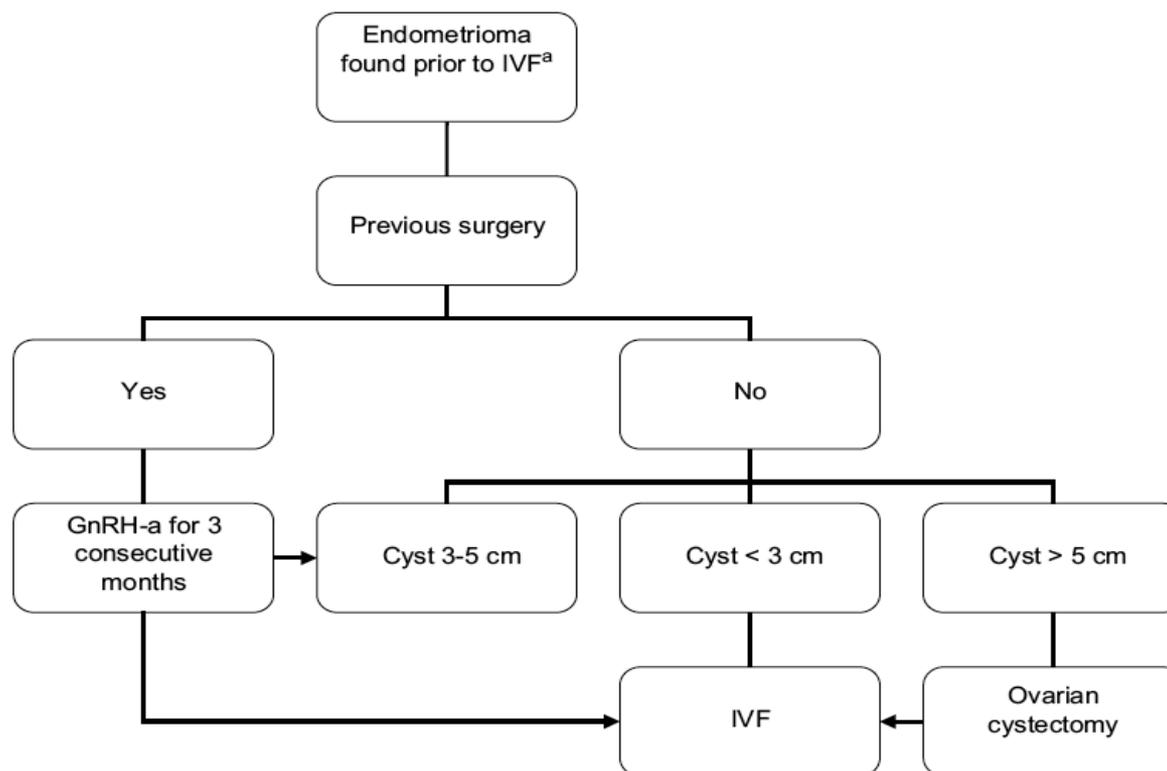
**Excisional surgery versus ablativ surgery for ovarian endometrioma.**

[Hart RJ](#), [Hickey M](#), [Maouris P](#), [Buckett W](#).

## The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis

Ioanna Tsoompou, M.B., Ch.B.,<sup>a</sup> Maria Kyrgiou, M.D.,<sup>b</sup> Tarek A. Gelbaya, M.D.,<sup>c</sup> and Luciano G. Nardo, M.D.<sup>c</sup>

Flow chart for management of endometrioma.

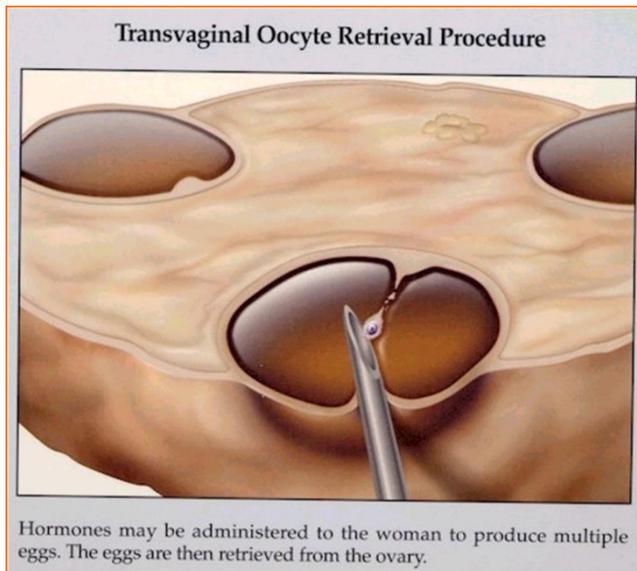


<sup>a</sup>: in vitro fertilization

# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

## Endometrioma e RA

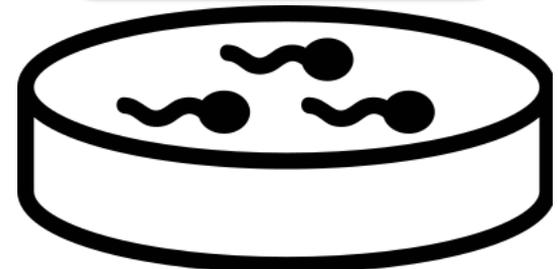
- Efeito compressivo diminuí resposta folicular ?
- Contaminação do aspirado folicular piora qualidade oocitária (*Dmowski et al, 1995 ; Suwajanakorn et al , 2001*)



Endometrioma  
recidivado



bloqueio + FIV



# ENDOMETRIOSE E INFERTILIDADE

Endometriose III e IV e RA

ESHRE guideline 2005

- Tratamento prolongado com análogo do GnRH prévio ao ciclo de RA leva a melhores taxas de gestação (Rickes et al., 2002 e Surrey et al., 2002)

*Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD004635.*

**Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis.**

[Sallam HN](#), [Garcia-Velasco JA](#), [Dias S](#), [Arici A](#).

Tx de gestação/paciente 4x maior qdo do uso bloqueio por 3-6 meses prévio ciclo de FIV

# ADENOMIOSE

Estrogênio dependente

Dor pélvica

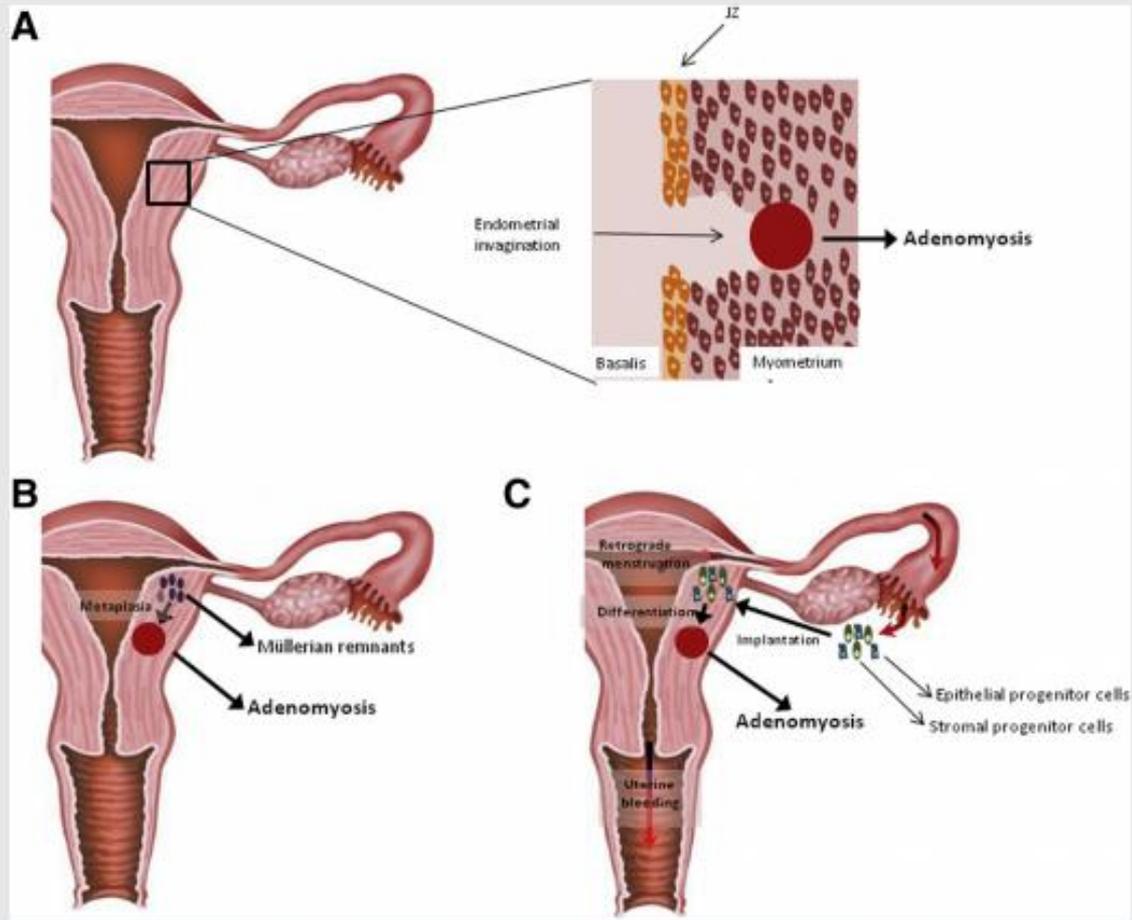
Infertilidade

Teorias principais:

- Invaginação da camada basal endometrial no miométrio
- Metaplasia células embrionárias

# ADENOMIOSE

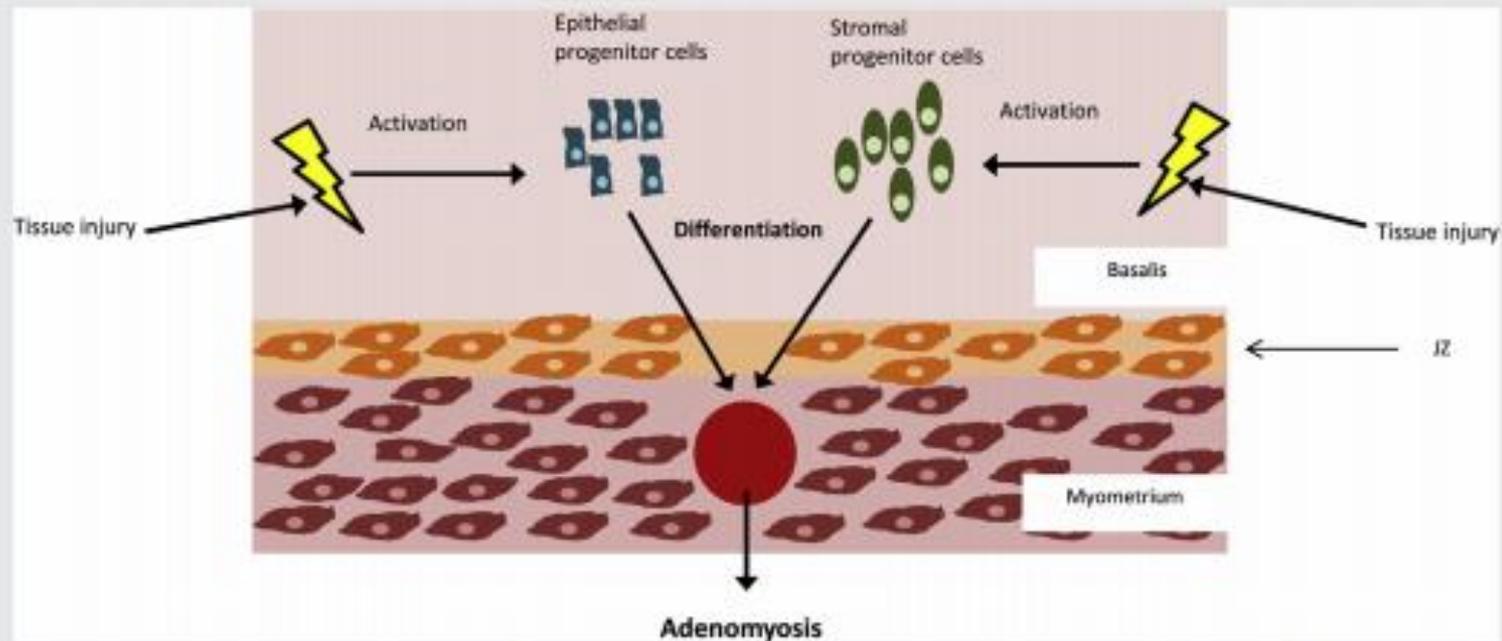
FIGURE 2



Theories on the origin of adenomyosis. (A) Invagination of the endometrial basal layer into the myometrium, after TIAR mechanism activation. (B, C) De novo formation of lesions: (B) after metaplasia of displaced embryonic pluripotent remnants or (C) from differentiation of endometrial and stromal stem cells deposited in the myometrium after retrograde menstruation.

# ADENOMIOSE

FIGURE 3



De novo formation of adenomyotic lesions from endometrial and stromal stem cells after tissue injury. Tissue microtrauma to the JZ and endometria basalis may lead to abnormal alteration of the stem cell niche, allowing their differentiating progeny to move toward the myometrium rather than the endometrial functionalis, possibly resulting in adenomyosis establishment.

García-Solares. Origin and pathogenesis of adenomyosis. *Fertil Steril* 2018.

# Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis

Silvia Vannuccini, M.D.,<sup>a</sup> Stefano Luisi, M.D., Ph.D.,<sup>b</sup> Claudia Tosti, M.D.,<sup>b</sup> Flavia Sorbi, M.D.,<sup>c</sup> and Felice Petraglia, M.D.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Health Sciences, University of Florence, Obstetrics and Gynecology, Careggi University Hospital, Florence; <sup>b</sup> Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Siena; and <sup>c</sup> Department of Experimental, Clinical and Biomedical Sciences, University of Florence, Obstetrics and Gynecology, Careggi University Hospital, Florence, Italy

**TABLE 1**

**Summary of commonly used drugs for adenomyosis.**

Class of compound	Mechanisms of action	Effects	Side effects
GnRH analogues	Hypoestrogenic state Antiproliferative effect Increased apoptosis	Significant reduction of uterine size, bleeding and pain in short term period Improvement of pregnancy rate in ART cycles	Menopausal symptoms (i.e., vasomotor syndrome, reduced bone mineral density, genital atrophy, mood instability) Consider add-back therapy for prolonged treatment Breakthrough bleeding
Progestins	Decidualization and then atrophy of endometrial tissue Mild hypoestrogenism Antiproliferative effect Anti-inflammatory effect	Significant reduction of pain and bleeding	Breakthrough bleeding
LNG-IUS	Endometrial atrophy Direct local action on adenomyotic foci	Significant reduction of menstrual loss, with increase in hemoglobin, hematocrit and ferritin Decreased uterine volume and pain symptoms	Irregular bleeding Amenorrhea
COCs	Decidualization and subsequent atrophy of the endometrium	Benefit from the resulting amenorrhea	Spotting Headache Thromboembolic events
NSAIDs	Reduced prostaglandins synthesis	Reduced pain and bleeding	Gastrointestinal side-effects

Note: COCs = combined oral contraceptives; GnRH analogues = gonadotropin releasing hormone analogues; LNG-IUS = levonorgestrel-releasing intrauterine system; NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

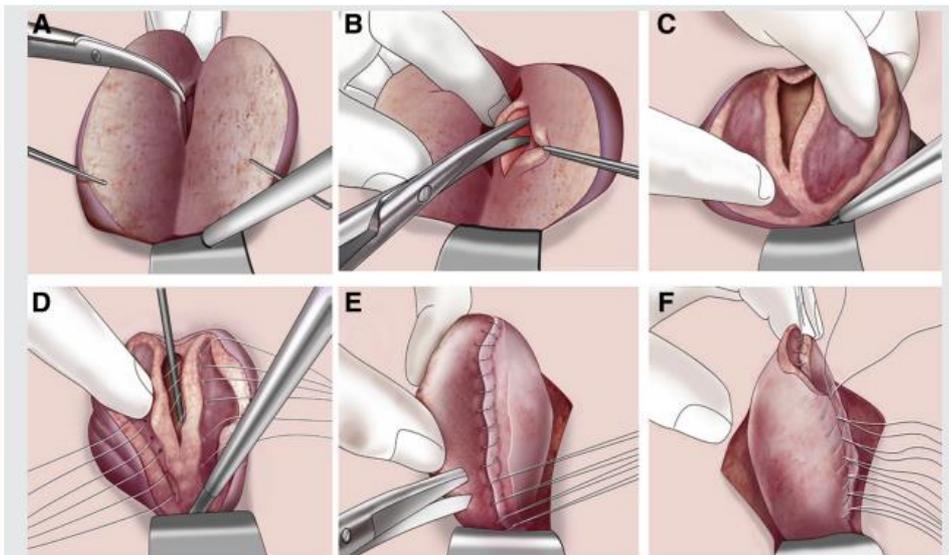
Vannuccini. Medical management of adenomyosis. *Fertil Steril* 2018.

# Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach

Hisao Osada, M.D., Ph.D.

Natural ART Clinic Nihonbashi, Tokyo, Japan

FIGURE 1



Example of Triple-flap method applied to the posterior uterine wall adenomyosis (Adapted from Osada H. Shikyusenkinsho. [Uterine adenomyosis.] In: Osada H. Jissen fujinka fukkukyoka-shujutsu. [Laparoscopy for gynecology: a comprehensive manual and procedure DVD]. Tokyo: Medical View, 2009 [8].).

Osada. Uterine adenomyosis and adenomyoma. Fertil Steril 2018.

Risco de rotura uterina 1.0% após cirurgia de adenomiose.  
(Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. Hum Reprod 2000;15:869–73.)

# Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis

Grace Younes, M.D. and Togas Tulandi, M.D., M.H.C.M.

Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

- ✓ Adenomiose tem efeito deletério no resultados de FIV
- ✓ Menores taxas de gestação e nascidos vivos, aumento das taxas de aborto
- ✓ Uso pré FIV com GnRH agonista é benéfico
- ✓ Mais estudos são necessários.

# PATOGENIA: FATORES ASSOCIADOS

- **FATORES GENÉTICOS**

Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis

H.Stefansson<sup>1,4</sup>, R.T.Geirsson<sup>2</sup>, V.Steinthorsdottir<sup>1</sup>, H.Jonsson<sup>1</sup>, A.Manolescu<sup>1</sup>, A.Kong<sup>1</sup>, G.Ingadottir<sup>3</sup>, J.Gulcher<sup>1</sup> and K.Stefansson<sup>1</sup>

(Stefansson H. , *Hum Rep*, 2002)  
Irmãs : RR =5,2 (  $p < 0.001$ )  
Sobrinhas : RR = 1.56 (  $p < 0.001$ )

- **FATORES ENDÓCRINOS**

High prevalence of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) found in women with endometriosis.(Carvalho et al,2004)

FERTILITY AND STERILITY®  
VOL. 72, NO. 6, DECEMBER 1999  
Copyright ©1999 American Society for Reproductive Medicine  
Published by Elsevier Science Inc.  
Printed on acid-free paper in U.S.A.

**MODERN TRENDS**

Edward E. Wallach, M.D.  
Associate Editor

**Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target**

Khaled M. Zeitoun, M.D.,\* and Serdar E. Bulun, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

# PATOGENIA: FATORES ASSOCIADOS

## FATORES IMUNOLÓGICOS

- Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. (Chung et al Fertil Steril 2001)
- Women with endometriosis show a defect in natural-killer activity resulting in a decrease cytotoxicity to autologous endometrium. (Oosterlynck et al, Fertil.Steril.,1991)

## FATORES AMBIENTAIS

- Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells.(Yu et al, HumRep,2008)



FERTILITY<sup>®</sup>  
MEDICAL GROUP

PRECEPTORIA EM  
REPRODUÇÃO  
HUMANA ASSISTIDA

# Casos Clínicos Reprodução Assistida de Alta Complexidade

Dr. Assumpto Iaconelli Jr.  
[assumpto@fertility.com.br](mailto:assumpto@fertility.com.br)  
[@dr\\_assumpto\\_iaconelli](https://www.instagram.com/dr_assumpto_iaconelli)

# CASO 1

33 anos , publicitária

**HPMA** : Infertilidade primária há 5,5 anos . Submetida a laparoscopia há 1,5a, com diagnóstico de endometriose EC II e aderências peritubáricas E. Seguiu-se 6 meses de Zoladex , e mais 6 meses de tentativas sem sucesso.

Há 4 meses submetida a 2 ciclos seguidos de IIU em outro serviço, com beta -

Nos procura com USG TV evidenciando cisto hipoecogênico persistente de 3cm em ovário E, para segunda opinião .

dismenorréia há 4 anos, progressiva há 5 meses  
dispareunia profundidade importante

Ciclos regulares 4d/27d, fluxo nl galactorréia -

AP : ex tabagista ( 1/2 maço/d por 5 anos)

AF : ndn

Ex . Físico : IMC= 20 kg/m<sup>2</sup>

útero de volume nl, mobilidade pouco diminuída, com espessamento em ligamento útero sacro E e anexo E, doloroso

MARIDO : 41 anos , advogado

nega tabagismo ou patologia pregressa

### Vídeo-laparoscopia (6/15):

Endometriose EC II

- Ovário E aderido em fosseta ovárica, com fibrose peritoneal e retração de lig. Útero sacro E
- Ovário D nl
- trompa E tortuosa, aderida em ovário
- trompa D de aspecto normal
- Cromotubagem + bilateral
- Cauterização focos peritoneais e lise aderência tubárica

1ª IIU- 75 UI/d de Merional + Choragon+ Utrogestan  
resposta bifolicular

2ª IIU- 75 UI/d de Merional + Ovidrel + Utrogestan  
resposta monofolicular à D + cisto hipoecogênico a E

## EXAMES:

**ESPMG** : vol : 2,5 ml    ph : 7,4    viscosidade : normal  
liquefação : 35 seg  
45 milhões sptz/ml    500.000 céls redondas  
24% GA , 33 %GB , 17%GC , 26%GD  
8 % Kruger

**USG TV( 7/2015)**: útero vol . = 65 cm<sup>3</sup> , homogêneo em RVF ,  
EE =5mm    OV. D = 6cm<sup>3</sup>    OV.E = 20cm<sup>3</sup> com cisto hipocogênico de 3x2  
cm, fixo em relação ao útero, doppler nl

**HSG(6/2015)** : cavidade nl , trompas pèrvias com retenção de contraste  
peritubárica a esquerda, trompa direita nl

**CA-125** : 39    **CEA**: nl

## EXAMES :

### Dosagens hormonais :

P4: 16ng/ml    Prol : 27ng/ml    TSH : 3,6

Sorologias casal normais

FSH : 7 UI/ l    LH: 4,0 UI/l    E2 : 36pg/ml

AMH: 2,4

### Diagnósticos:

- 33 anos
- Infertilidade 1a há 5,5 anos
- Endometriose reativada / Endometrioma ovariano
- Fator tubário
- 2 falhas de IIU
- Dor pélvica
- Reserva ovariana normal

### Tratamento Proposto :

- ➔ FIV
- ou
- ➔ 2nd look laparoscópico

### Diagnóstico:

- 33 anos
- Infertilidade 1a há 5,5 anos
- Endometriose reativada / Endometrioma ovariano
- Fator tubário
- 2 falhas de IIU
- Dor pélvica
- Reserva ovariana normal

### Tratamento Proposto :

- ⇒ FIV
- ou
- ⇒ 2nd look laparoscópico

Cetrotide  
0,25mg

Rekovelie  
16mcg



EE =3,2  
E2: 25

D-3: ov. D - 8 / 8 / 7 / 6 / 6 / 4 / 4  
ov. E - 20 / 7 / 7 / 7 / 5 / 3

EE=7,5

D-7 : ov. D - 12 / 12 / 10 / 9 / 9 / 9 / 8 / 8 / 7  
ov. E - 20 / 11 / 11 / 10 / 9 / 8 / 8 / 6

EE=8

D-9 : ov. D - 15 / 13 / 12 / 12 / 12 / 11 / 10 / 8 / 6  
ov. E - 20 / 14 / 14 / 13 / 12 / 11 / 10 / 10 / 8 / 7

EE=9

D-11 : ov. D - 18 / 16 / 15 / 15 / 14 / 13 / 13 / 12 / 12 / 8  
ov. E - 20 / 16 / 15 / 14 / 14 / 13 / 12 / 11 / 10 / 9

EE=10  
E2: 3572

D-12 : ov. D - 20 / 18 / 17 / 17 / 15 / 15 / 13 / 13 / 12 / 11 / 8  
ov. E - 20 / 18 / 17 / 16 / 15 / 15 / 14 / 13 / 11 / 9



punção

transferência

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

Menstruação

Ovidrel

N° de folículos puncionados :

Ovário D : 11

Ovário E : 9

N° de oocitos obtidos :

Ovário D : 8 (6 MII, 1 MI, 1 PI)

Ovário E : 6 (5 MII, 1MI)

N° de oocitos injetados:

Ovário D : 6

Ovário E : 5

N° de oocitos fertilizados:

Ovário D : 6 (2 PN -5, 1 PN -1)

Ovário E : 3 ( 2PN -3, NF- 2)

N° de embriões D +3:

Ovário D :

1 embrião 7 cels, As 10% F

1 embrião 6 cels, As 20% F

1 embrião 6 cels, As 50% F

1 embrião 5 cels, As 20% F

1 embrião 3 cels, As 50% F

1 NC

Ovário E :

1 embrião 8 cels, Se 10% F

1 embrião 7 cels, As 50% F

1 NC

# Ovário Direito – D+3



5 cels As 20% frag



3 cels As 50% frag



7 cels As 10% frag



6 cels As 20% frag



6 cels As 50% frag

# Ovário Esquerdo



8 cels Se 10% frag



7 cels As 50% frag



1 blastocisto inicio cavitação



1 blastocisto completo

N° de embriões D +5:

Ovário D :

1 blastocisto inicio cavitação

Ovário E :

1 blastocisto completo

Transferência D+5 - Catéter Wallace  
Sem dificuldades

Suporte de 2ª fase : Crinone 8% 1 x a noite

Beta-hCG= 95

USG após 10 dias : SG único



# Patogenia: fatores associados

- FATORES GENÉTICOS

**Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis**

H.Stefansson<sup>1,4</sup>, R.T.Geirsson<sup>2</sup>, V.Steinthorsdottir<sup>1</sup>, H.Jonsson<sup>1</sup>, A.Manolescu<sup>1</sup>, A.Kong<sup>1</sup>, G.Ingadottir<sup>3</sup>, J.Gulcher<sup>1</sup> and K.Stefansson<sup>1</sup>

*(Stefansson H. , Hum Rep, 2002)*  
**Irmãs : RR =5,2 (  $p < 0.001$  )**  
**Sobrinhas : RR = 1.56 (  $p < 0.001$  )**

- FATORES ENDÓCRINOS

- High prevalence of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) found in women with endometriosis.(Carvalho et al,2004)

FERTILITY AND STERILITY®  
VOL. 72, NO. 6, DECEMBER 1999  
Copyright ©1999 American Society for Reproductive Medicine  
Published by Elsevier Science Inc.  
Printed on acid-free paper in U.S.A.

**MODERN TRENDS**

Edward E. Wallach, M.D.  
Associate Editor

**Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target**

Khaled M. Zeitoun, M.D.,\* and Serdar E. Bulun, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas

# Patogenia: fatores associados

## FATORES IMUNOLÓGICOS

- Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3 mRNA expression in ectopic and eutopic endometrium in women with endometriosis: a rationale for endometriotic invasiveness. (Chung et al Fertil Steril 2001)
- Women with endometriosis show a defect in natural-killer activity resulting in a decrease citotoxicity to autologus endometrium. (Oosterlynck et al, Fertil.Steril.,1991)

## FATORES AMBIENTAIS

- Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells.(Yu et al, HumRep,2008)