

## **Atualizações acerca da Adenomiiose: evolução dos dados epidemiológicos, do diagnóstico e do tratamento nos últimos anos**

**Updates on Adenomyosis: evolution of epidemiological data, diagnosis and treatment in recent years**

**Actualizaciones en Adenomiosis: evolución de los datos epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento en los últimos años**

Recebido: 24/07/2023 | Revisado: 01/08/2023 | Aceitado: 02/08/2023 | Publicado: 03/08/2023

**André Azzi Veneroso**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3059-1628>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: andre.azzi@hotmail.com

**João Vitor Dias Vasconcelos**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9280-0819>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: jvitorvasconcelos1@hotmail.com

**Márcio José Rosa Requeijo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-6553>  
Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil  
E-mail: marcioroqueijo3@hotmail.com

### **Resumo**

A adenomiiose é uma condição ginecológica benigna, caracterizada pela presença de estroma e glândulas endometriais no miométrio, podendo ser caracterizada em subtipos, como focal, difusa, profunda e superficial. A etiopatogenia ainda não está completamente elucidada, mas as duas teorias mais aceitas envolvem a invaginação da camada basal do endométrio para o miométrio e a metaplasia de novo dos ductos de Muller. O diagnóstico, que antigamente era histopatológico, após a realização da histerectomia, agora pode ser feito pelos exames de imagem, sendo o ultrassom transvaginal o exame de primeira linha. A evolução do diagnóstico representou um divisor de águas para a classificação dessa patologia, devido a melhor caracterização dos dados epidemiológicos, pela possibilidade de um melhor detalhamento do quadro clínico e pela oportunidade de identificar, com mais acurácia, essas mulheres em estágios da vida mais precoce, o que fez com que o tratamento seja, agora, individualizado, de acordo com os desejos, principalmente em relação a fertilidade, das mulheres. Dessa forma, o objetivo desse estudo é analisar o que existe de mais recente no cenário médico acerca da adenomiiose, visando proporcionar um melhor cuidado para as pacientes que possuem essa doença.

**Palavras-chave:** Adenomiiose; Diagnóstico; Tratamento; Epidemiologia.

### **Abstract**

Adenomyosis is a benign gynecological condition, characterized by the presence of stroma and endometrial glands in the myometrium, and can be characterized in subtypes, such as focal, diffuse, deep and superficial. The etiopathogenesis is still not fully elucidated, but the two most accepted theories involve invagination of the basal layer of the endometrium into the myometrium and de novo metaplasia of the Mullerian ducts. The diagnosis, which was formerly histopathological, after performing a hysterectomy, can now be made by imaging tests, with transvaginal ultrasound being the first-line test. The evolution of the diagnosis represented a watershed for the classification of this pathogenesis, due to the better characterization of the epidemiological data, the possibility of a better detailing of the clinical picture and the opportunity to more accurately identify these women in earlier stages of life, which meant that the treatment is now individualized, according to the wishes, especially in relation to fertility, of women. Thus, the objective of this study is to analyze what is most recent in the medical scenario about adenomyosis, aiming to provide better care for patients who have this disease.

**Keywords:** Adenomyosis; Diagnosis; Treatment; Epidemiology.

### **Resumen**

La adenomiosis es una condición ginecológica benigna, caracterizada por la presencia de estroma y glándulas endometriales en el miometrio, y puede caracterizarse en subtipos, como focal, difusa, profunda y superficial. La

etiopatogenia aún no está del todo aclarada, pero las dos teorías más aceptadas implican la invaginación de la capa basal del endometrio en el miometrio y la metaplasia de novo de los conductos de Müller. El diagnóstico, que antes era histopatológico, tras realizar una histerectomía, ahora se puede realizar mediante pruebas de imagen, siendo la ecografía transvaginal la prueba de primera línea. La evolución del diagnóstico representó un parteaguas para la clasificación de esta patogenia, debido a la mejor caracterización de los datos epidemiológicos, la posibilidad de un mejor detalle del cuadro clínico y la oportunidad de identificar con mayor precisión a estas mujeres en etapas más tempranas de la vida, lo que significó que el tratamiento ahora sea individualizado, de acuerdo con los deseos, especialmente en relación con la fertilidad, de las mujeres. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es analizar lo más reciente en el escenario médico sobre la adenomiosis, con el objetivo de brindar una mejor atención a los pacientes que tienen esta enfermedad.

**Palabras clave:** Adenomiosis; Diagnóstico; Tratamiento; Epidemiología.

## 1. Introdução

A adenomiose é uma condição ginecológica benigna que foi descrita no século passado, sendo que o termo “adenomiose” foi citado pela primeira vez em 1925 por Frankl. A condição é caracterizada pela presença de estroma e glândulas endometriais no miométrio circundado por hiperplasia de células musculares, sendo que esses tecidos podem estar distribuídos de maneira difusa ou de maneira focal, na camada longitudinal externa ou na camada circular interna (Zhai et al., 2021).

A etiologia e a patogênese da doença ainda não estão completamente entendidas. Estudos recentes vêm mostrando um papel importante de fatores como os receptores de hormônios esteroides, moléculas inflamatórias, enzimas de matriz extracelular, fatores de crescimento e fatores neuroangiogênicos. As duas teorias mais aceitas para explicar a patogênese da doença envolvem a invaginação da camada basal do endométrio para dentro do endométrio através da zona juncional alterada (ZJ) - que corresponde a uma área responsiva a hormônios altamente especializada – e o surgimento de novo, a partir de metaplasia de remanescentes embrionários, dos ductos de Muller. Um mecanismo unificador propõe que lesões teciduais na ZJ poderiam levar a inflamação e produção local de estrogênio, perpetuando atividade uterina mediada por ocitocina, com contrações miometriais exacerbadas em ciclos repetitivos, o que levaria a migração de células endometriais para o miométrio e ao estabelecimento da doença (Vannuccini & Petraglia, 2019; Missmer & Upson, 2020).

Na clínica, as mulheres afetadas pela adenomiose apresentam-se com diversos sintomas, como o sangramento uterino anormal (SUA), dismenorreia, dispareunia e ainda a infertilidade associada, contudo até um terço dessas mulheres serão assintomáticas. A heterogeneidade desses sintomas ainda é reforçada pelos fenótipos variados da adenomiose, os quais parecem corresponder a diferentes formas da doença com diferentes perfis clínicos, principalmente quando a diferenciação é feita entre o padrão de acometimento interno e externo do miométrio (Bourdon et al., 2021a; Bourdon et al., 2021b).

Durante muitos anos, o diagnóstico só era realizado através do exame histopatológico após a histerectomia, contudo, a partir da última década ele passou a ser realizado através da ressonância magnética (RM) e do ultrassom transvaginal (USTV) associados ao quadro clínico. O avanço no diagnóstico, por mais que ainda não esteja totalmente elucidado e é examinador-dependente, reverbera em diversos pontos para o melhor entendimento da adenomiose, do ponto de vista epidemiológico, etiológico, terapêutico, fisiopatológico e do impacto dessa condição na vida das mulheres (Benagiano & Habiba, 2021).

O perfil epidemiológico da adenomiose tem sofrido alterações, em grande parte pela possibilidade do diagnóstico não invasivo, e a prevalência, de acordo com séries de casos em que o diagnóstico foi baseado em exames de imagem, varia entre 20 e 30% das mulheres. Recentemente, a adenomiose tornou-se uma doença multifacetária que também está sendo identificada em mulheres jovens e esse diagnóstico muitas vezes pode estar associado a outras comorbidades ginecológicas, como a endometriose e os miomas uterinos (Zhai et al., 2020; Chapron et al., 2020).

Dentre os fatores de risco mais comentados estão a idade avançada, a paridade e o histórico de abortos, contudo grande parte dos estudos analisou apenas mulheres após a histerectomia e possivelmente mais velhas, gerando um possível

viés; atualmente sabe-se que a adenomiose pode ser encontrada em mulheres no início da vida reprodutiva e sem nenhum fator de risco (8; Chapron et al., 2020).

Em vista da evidente necessidade da atualização dos parâmetros que caracterizam a adenomiose, este estudo tem como objetivo analisar as atuais evidências disponíveis que corroboram para que um diagnóstico mais preciso e um tratamento mais eficaz sejam realizados, considerando as possíveis apresentações heterogêneas da clínica das pacientes, as características dos exames de imagem da adenomiose e as diversas opções de tratamento.

## 2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão exploratória integrativa de literatura. A revisão integrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão (De Souza, 2010).

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “Quais os parâmetros mais atualizados acerca da epidemiologia, diagnóstico e tratamento da adenomiose?” Nela, observa-se o P: “pacientes com adenomiose”; I: “parâmetros da adenomiose”; C: “indivíduos sem adenomiose”; O: “atualizações nos aspectos definidores da adenomiose”.

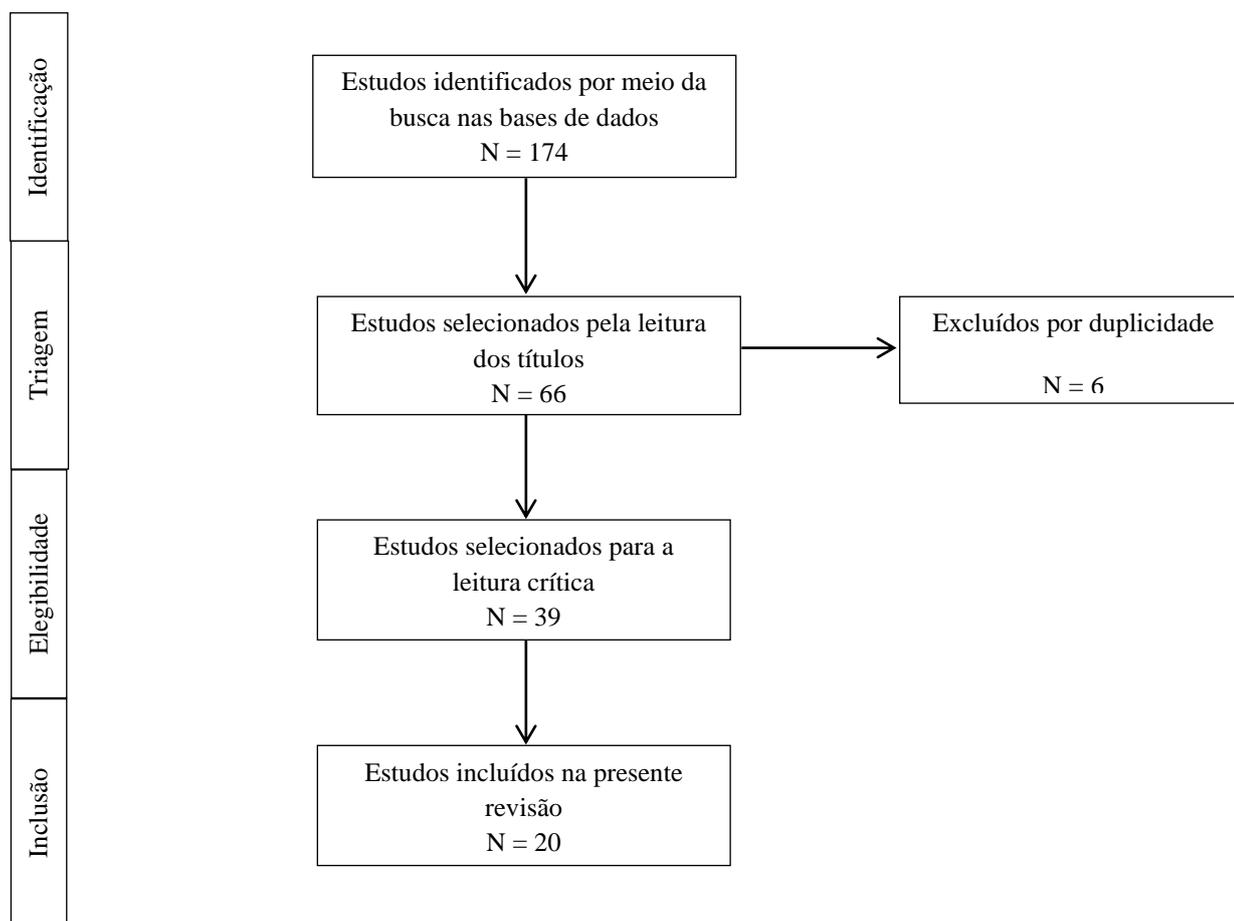
Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: "adenomyosis", "epidemiology", "etiology", "clinical evolution" e "treatment". Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), Google Scholar e National Library of Medicine (PubMed).

A busca foi realizada durante os meses de janeiro e fevereiro do ano de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e português, publicados nos anos de 2018 a 2023, que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral. O critério de exclusão foi imposto naqueles trabalhos que não estavam em inglês e espanhol, que não tinham passado por processo de Peer-View e que não abordassem a adenomiose como parâmetro central do trabalho e, portanto, foram excluídos por não obedecerem ao objetivo do estudo.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 174 artigos, os quais foram analisados após a leitura do título e do resumo das publicações considerando o critério de inclusão e exclusão previamente definidos. Seguindo o processo de seleção, 66 artigos foram selecionados e 108 excluídos por não contemplarem a temática proposta. Em seguida, após a leitura do título, dos resumos e da exclusão por duplicidade, realizou-se a leitura na íntegra de 39 publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que, ao todo, 46 artigos não foram utilizados por não enquadrarem nos critérios. Assim, foram selecionados 20 artigos para análise final e construção da presente revisão. Posteriormente à seleção dos artigos, realizou-se um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar as melhores informações para a coleta dos dados. Na Figura 1, pode-se observar um resumo da metodologia adotada.

**Figura 1** - Organização e seleção dos documentos para esta revisão.



Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

### 3. Resultados e Discussão

A Tabela 1 sintetiza os principais artigos que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação e a metodologia do estudo realizado.

**Tabela 1** – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre o hematoma subdural agudo espontâneo.

Estudo	Título	Metodologia do Estudo
1. Bourdon et al. (2021)	Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features	Revisão de Literatura
2. Bourdon et al. (2021)	Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles	Coorte Prospectiva
3. Celli et al. (2022)	MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate?	Revisão de Literatura
4. Chapron et al. (2020)	Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach	Revisão de Literatura
5. Guo et al. (2022)	In Search of an Imaging Classification of Adenomyosis: A Role for Elastography?	Revisão de Literatura

6.	Guo et al. (2022)	Cracking the enigma of adenomyosis: an update on its pathogenesis and pathophysiology	Revisão de Literatura
7.	Gunther et al. (2022)	Adenomyosis	Revisão de Literatura
8.	Habiba et al. (2021)	Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges	Revisão de Literatura
9.	Harada et al. (2022)	Increased risk of obstetric complications in patients with adenomyosis: A narrative literature review	Revisão de Literatura
10.	Harmsen et al. (2022)	Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure.	Coorte Prospectiva
11.	Khan et al. (2022)	Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility	Revisão de Literatura
12.	Orlov et al. (2022)	Prevalence of endometriosis and adenomyosis at transvaginal ultrasound examination in symptomatic women	Coorte Prospectiva
13.	Orozco et al. (2023)	Adenomyosis in Pregnancy-Should It Be Managed in High-Risk Obstetric Units?	Revisão de Literatura
14.	Rasmussen et al. (2019)	Two- and three-dimensional ultrasonographic features related to histopathology of the uterine endometrial-myometrial junctional zone	Coorte Prospectiva
15.	Sharara et al. (2021)	Current and Prospective Treatment of Adenomyosis	Revisão de Literatura
16.	Upton et al. (2020)	Epidemiology of Adenomyosis. Seminars in reproductive medicine	Revisão de Literatura
17.	Van den Bosch et al. (2018)	Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art	Revisão de Literatura
18.	Vannuccini et al. (2019)	Recent advances in understanding and managing adenomyosis	Revisão de Literatura
19.	Yeh et al. (2018)	Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study	Coorte Prospectiva
20.	Zhai et al. (2020)	Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. Seminars in reproductive medicine	Revisão de Literatura

Fonte: Dados da Pesquisa (2023).

O presente estudo avaliou 20 trabalhos acerca da adenomiose, os quais evidenciaram aspectos fisiopatológicos e clínicos da doença, bem como relataram casos que foram estudados e utilizados como embasamento teórico para a construção

do conhecimento médico. Ademais, a conjugação entre as características teóricas e os relatos de casos é fundamental para a compreensão integral da história natural dessa doença e embasar novas propedêuticas.

### 3.1 Epidemiologia, Prevalência e Fatores de Risco

A definição de uma epidemiologia, prevalência e fatores de risco precisos para a adenomiose é de difícil estabelecimento porque, até o momento, grande parte dos dados advém da confirmação após a realização de uma histerectomia, que fornece uma estimativa média de prevalência entre 20 a 30%, mas com alta variação. Contudo, com o diagnóstico por imagem, esses dados tendem a serem atualizados. Dessa forma, a diferenciação dos dados epidemiológicos referentes a adenomiose pela histerectomia e pelos achados clínicos e dos exames de imagem é de suma importância (Bourdon et al., 2021a).

Nesse sentido, Missmer & Upson, 2020, em uma revisão, demonstraram que a prevalência da adenomiose após a histerectomia, levando em consideração os últimos 50 anos, variou de 8.8% a 61.5%, essa variação pode estar relacionada a falta de um padrão histopatológico para o diagnóstico, além do fato que a população estudada nas histerectomias, geralmente apresentam sintomas graves gerando uma superamostra às patologias uterinas no geral, o que pode superestimar a prevalência e não consegue avaliar a prevalência por idade, uma vez que essas pacientes concentram-se na média entre 40 e 50 anos. Já em estudos que consideraram o diagnóstico pela USTV, a prevalência variou entre 20.9% e 34%, sendo que o estudo que encontrou a prevalência mais alta (34%) analisou 156 mulheres entre 18 e 30 anos e identificou que a idade média dos diagnósticos foi de 26 anos (Missmer & Upson, 2020).

Orlov & Jokubkiene, 2022, apresentaram resultado importantes, levando em consideração que o USTV tem sido proposto como primeira linha para o diagnóstico de adenomiose. Em um estudo observacional retrospectivo em um centro de cuidados terciários, realizaram a análise de resultados do USTV conduzido por examinadores experientes em 373 mulheres (16 a 51 anos) com sintomas indicativos de endometriose (dismenorreia, dor pélvica crônica, dispareunia, disuria e disquesia); a prevalência de adenomiose nessas mulheres foi de 12% (n=43), sendo que apenas 20 delas apresentava adenomiose unicamente e os achados concomitantes foram: endometrioma ovariano em 12 mulheres, endometriose profunda em 2 mulheres e a associação de endometrioma, endometriose profunda e adenomiose esteve presente em 07 mulheres. A prevalência reduzida (12%) em comparação com dados mais antigos pode estar relacionada a idade reduzida das mulheres que participaram e por não ter sido coletados após uma histerectomia (Orlov & Jokubkiene, 2022).

Os fatores de risco clássicos para a adenomiose incluem idade acima de 40 anos, múltiparas, histórico de parto por cesárea e cirurgia uterina prévia, contudo, devido ao cenário de alteração de padrão epidemiológico, mulheres mais jovens estão sendo diagnosticadas, assim como o diagnóstico tem crescido em mulheres inférteis e naquelas que relatam dor e/ou SUA. Nas mulheres que estão passando por técnicas de reprodução assistida a prevalência da adenomiose varia entre 20 e 25% e naquelas com histórico de endometriose varia entre 25 a 80% (Vannuccini & Petraglia, 2019). O aleitamento materno foi associado com a redução do risco de adenomiose. Outros fatores de risco não totalmente elucidados e frequentemente divergentes incluem mulheres negras, menarca precoce, ciclos menstruais com duração  $\leq 24$  dias e o uso de contraceptivos orais (Missmer & Upson, 2020). Um grande estudo populacional identificou, ainda, a associação da adenomiose com a incidência de câncer de endométrio e de tireóide, com fatores de risco de 2.19 e 1.17, respectivamente (Yeh et al., 2018).

Harada et al., 2022, observou o risco de desenvolvimento de complicações obstétricas em pacientes com adenomiose, o risco de restrição do crescimento fetal parece estar elevado nessas pacientes; naquelas mulheres grávidas, que não utilizaram técnicas de reprodução assistida, foi observado risco elevado para descolamento prematuro da placenta; distúrbios hipertensivos durante a gravidez parecerem estar presentes em 13.1% das mulheres com adenomiose, sendo que aquelas que não apresentam endometriose associada parecem estar predispostas ao desenvolvimento de pré-eclâmpsia leve e aquelas que

apresentam adenomiose difusa são as que apresentam maior risco de cursar com algum distúrbio hipertensivo, incluindo os severos. Já Orozco et al., 2023, através da análise de 7608 mulheres, identificaram que uma gravidez com adenomiose apresenta 52,1% mais chances de apresentar alguma complicação (Harada et al., 2022; Orozco et al., 2023).

### 3.2 Etiologia e Patogênese da Adenomiose

Diversas teorias têm sido propostas para explicar a exata etiologia da adenomiose, contudo essa ainda permanece incerta. A invasão direta de células endometriais da camada basal profunda no miométrio, como resultado da ativação do mecanismo de lesão e reparo tecidual (TIAR), da metaplasia de remanescentes Mullerianos pluripotentes deslocados e da diferenciação de células tronco embrionárias são algumas das principais teorias, assim como a teoria de que a migração e disseminação das lesões pela parede uterina pode acontecer pela presença do tecido adenemiótico intravascular no miométrio (Khan et al., 2022; Guo, 2022).

Mais recentemente, foi proposto que a teoria da invaginação engloba o papel do estrogênio, o TIAR e o traumatismo da interface endométrio-miométrio (EMI). As pacientes com adenomiose apresentam um estado de biossíntese local de estrogênio aumentada com alta biodisponibilidade desse hormônio, associado a aromatização de andrógenos circulantes em estradiol, ocorre a proliferação acelerada de células eutópicas; em paralelo a isso, o estresse mecânico mediado por ocitocina parece estar bastante estimulado - visto que existe maior número de receptores de ocitocina -. A combinação desses dois mecanismos parece causar a injúria da zona juncional (ZJ) (Khan et al., 2022; Guo, 2022).

Portanto, um endométrio hiperproliferante e com hiperperistalse causam microtraumas na EMI que ativam o TIAR, promovendo inflamação e maior produção de estrogênio, entrando num ciclo que se auto alimenta. A cronificação desse mecanismo na ZJ causa a invaginação da camada basal do endométrio para dentro do miométrio, resultando na adenomiose. Além disso, a lesão e o reparo repetitivos prejudicam também a vascularização local, levando a agregação plaquetária e a formação de coágulos com conseqüente hipoxia local, esse estímulo leva a indução de fatores angiogênicos, maior expressão de COX-2 e PGE2, aumentando a proliferação celular, a mobilidade e a invaginação conseqüentemente (Khan et al., 2022; Guo, 2022).

Os ductos Mullerianos são estruturas embriológicas que se desenvolvem e formam o trato uterino feminino, eles tem a capacidade de se diferenciar em glândulas endometriais e estroma. A teoria que envolve esses ductos consiste na metaplasia de remanescentes Mullerianos, que gerariam as lesões adenomióticas. As alterações metaplasicas em células embrionárias pluripotentes intramiometriais remanescentes no útero adulto estabeleceria de novo o tecido endometrial dentro do miométrio, gerando a adenomiose (Khan et al., 2022; Guo, 2022).

Existem ainda outras teorias que buscam explicar a etiologia e a patogênese da adenomiose, como a teoria da transferência de células tronco/progenitoras endometriais para a parede uterina durante a menstruação e sua diferenciação em glândulas endometriais e células do estroma, além das teorias que envolvem os fatores genéticos, epigenéticos e o papel dos micro-RNAs (Khan et al., 2022; Guo, 2022).

### 3.3 Quadro Clínico da Adenomiose

Uma grande variedade de sintomas está ligado a adenomiose, muitos dos quais podem ser diretamente ou não causados pela doença devido a alta prevalência de outras comorbidades uterinas concomitantes (fibrose uterina, endometriose, pólipos endometriais, hiperplasia endometrial), portanto, não existe uma sintomatologia patognomônica da adenomiose. É interessante citar ainda que aproximadamente 30% das mulheres com adenomiose são assintomáticas e os casos são identificados incidentalmente durante a realização de exames de imagem (Chapron et al., 2020).

Por mais que a apresentação seja inespecífica, dificultando a realização de um diagnóstico preciso, alguns sintomas

devem chamar a atenção do clínico para a hipótese da presença de adenomiose. Sangramento uterino intenso e dismenorreia são os sintomas típicos da adenomiose, porém outros também podem estar presentes. Além da dismenorreia, a dor pélvica pode apresentar-se na forma de dispareunia e dor pélvica crônica nas mulheres com adenomiose (Chapron et al., 2020).

O SUA nas pacientes com adenomiose pode ocorrer devido ao aumento do volume e vascularização uterina, a contrações uterinas inadequadas e ao aumento da produção de estrogênio, prostaglandinas e outros mediadores inflamatórios. O SUA pode apresentar-se na forma de sangramento menstrual intenso, período menstrual prolongado, sangramento intermenstrual ou escape pré-menstrual. A infertilidade, abortos espontâneos, sintomas de pressão local, disuria e disquezia também podem fazer parte do quadro clínico (Chapron et al., 2020).

Dois perfis clínicos ainda podem ser traçados, um para aquelas mulheres que apresentam adenomiose focal da camada externa do miométrio e outro para aquelas que tem adenomiose difusa da camada interna do miométrio. A adenomiose difusa da camada interna foi associada a pacientes em idades mais avançadas, em múltíparas, naquelas que apresentaram histórico de curetagem e a menorragia foi mais relatada nessas pacientes. As pacientes que receberam o diagnóstico da adenomiose focal da camada externa tendem a ser mais jovens e nulíparas, a frequência de endometriose no fundo de Saco de Douglas e endometriose profunda está aumentada nesse tipo de adenomiose e a infertilidade primária ou secundária foi significativamente associada a essa apresentação de adenomiose (Bourdon et al., 2021a; Bourdon et al., 2021b).

### **3.4 Diagnóstico da Adenomiose**

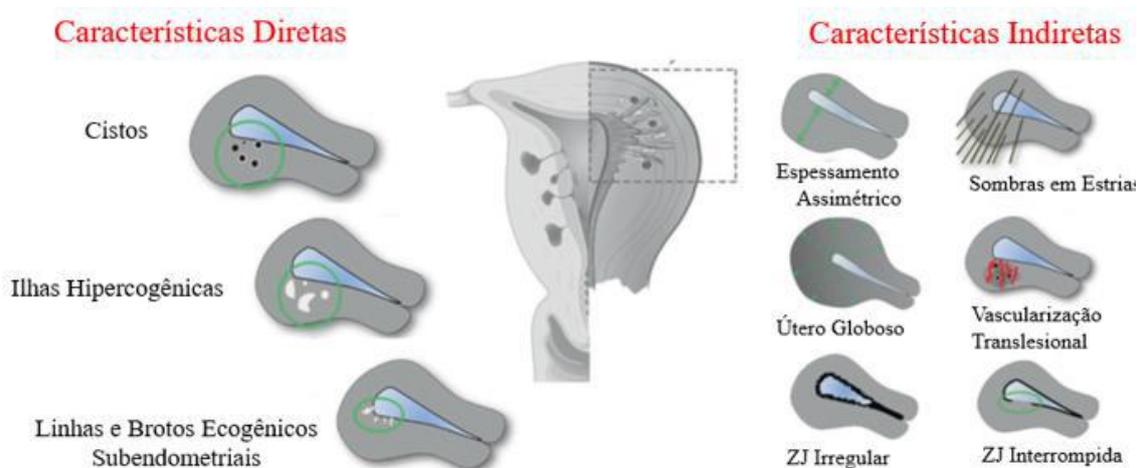
Para o diagnóstico da adenomiose deve-se levar em consideração o histórico da paciente, o exame pélvico e os exames de imagem. Nesse ponto, a história ginecológica e o passado mórbido são informações importantes, assim como o uso de medicamentos que poderiam estar causando um sangramento menstrual intenso ou dor pélvica. O toque bimanual geralmente mostra um útero móvel, difusamente alargado (aspecto globoso) e macio, um útero fixo pode estar presente na endometriose, que frequentemente acontece em paralelo a adenomiose. Os testes laboratoriais não são úteis para o diagnóstico da adenomiose, a dosagem de hCG pela urina pode ser útil para descartar a possibilidade de gravidez em pacientes em idade fértil e a hemoglobina e hematócrito são úteis para avaliar o sangramento uterino anormal (Walker & Gunther, 2023; Bosch & Schoubroek, 2018).

#### **3.4.1 Ultrassonografia Transvaginal (USTV)**

Atualmente a USTV é considerado o exame de imagem de primeira linha para o diagnóstico da adenomiose. Em 2015, foi publicado um consenso, baseado na opinião de experts que compuseram o grupo MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) para a padronização dos diagnósticos de adenomiose pela USTV, em 2022 houve a revisão das definições colocadas pelo grupo, a fim de chegar em um consenso sobre as atualizações, realizado pelo procedimento Delphi modificado. Dessa forma, A USTV 3D parece aumentar a acurácia do diagnóstico de adenomiose pois possibilita uma melhor visualização de alterações na zona juncional em comparação com o USTV 2D e estima-se que o exame apresente sensibilidade de 72 a 82% e especificidade de 81 a 84% (Harmsen et al., 2022; Guo et al., 2023; Rasmussen et al., 2019).

Portanto, de acordo com Harmsen et al., 2022, no que se refere aos achados na USTV, os critérios diretos, que indicam a presença de tecido endometrial ectópico no miométrio, são cistos (independente de tamanho e da presença de arco hiperecogênico), ilhas hiperecogênicas e linhas e brotos ecogênicos subendometriais. Já os critérios indiretos, que são secundários a presença de tecido endometrial no miométrio são: útero globoso, espessamento assimétrico, zona juncional interrompida, zona juncional irregular, vascularização translesional e sombras em estrias, conforme a Figura 2.

**Figura 2** - Representação das características diretas e indiretas de acordo com os critérios de avaliação MUSA para adenomiose, de acordo com o procedimento Delphi modificado.



Fonte: Adaptado de Harmsen et al. (2022).

### 3.4.2 Ressonância Magnética (RM)

A RM é uma forma acurada para o diagnóstico da adenomiose, utilizada como segunda linha para o seu diagnóstico, mais reservada para casos de diagnóstico duvidoso ou para programação cirúrgica. A sensibilidade está entre 88 e 93% e a especificidade está entre 67 e 91%. Os achados são semelhantes aos descritos pela USTV, contudo também existem parâmetros específicos.

Em relação a ZJ, o diagnóstico da adenomiose pela RM em T2 deve levar em consideração três condições: espessamento da ZJ em pelo menos 8 a 12mm (sendo que acima de 12mm é preditivo de adenomiose e abaixo de 8mm geralmente exclui a presença de adenomiose), a razão ZJ máxima/miométrio total acima de 40% e diferença entre a espessura máxima e mínima da ZJ maior que 5mm. É importante citar que a qualidade do exame pode ser prejudicada de acordo com a fase do ciclo menstrual (mais espesso entre o 8º e 16º dia e varia durante a menstruação), com o status reprodutivo, com o uso de medicamentos (contraceptivos orais e análogos de GnRH) e com a idade (espessamento crescente até 50 anos e depois tende a diminuir) (Chapron et al., 2020; Celli et al., 2022).

Os achados de espessamento da ZJ entre 8 e 12mm e até mesmo  $\geq 12$ mm identifica a adenomiose apenas se os outros critérios também estiverem preenchidos, como a proporção razão ZJ máxima/miométrio total acima de 40%. Por outro lado, o critério de diferença entre a espessura máxima e mínima maior que 5mm parece ser mais independente do estado hormonal e de outros fatores que interferem na análise, porém a literatura indica que a identificação de nenhum sinal sozinho seja patognomônico para a adenomiose (Chapron et al., 2020; Celli et al., 2022).

A ZJ mal definida e estrias lineares de alto sinal em T2 irradiando da zona basal do endométrio para o miométrio também podem identificar a adenomiose. Além disso, a adenomiose típica aparece como uma lesão mal demarcada de baixo sinal nas imagens em T2, representando hiperplasia do musculo liso e tecido endometrial heterotópico, cistos intramiometriais hiperecóticos e pequenas áreas em alto sinal referindo tecido endometrial ectópico também podem ser identificados em T2 (Chapron et al., 2020; Celli et al., 2022).

A RM pode ajudar a diferenciar três subtipos de adenomiose, o que pode ser relevante para o manejo terapêutico: (1) adenomiose focal, caracterizada por pequenos cistos intramiometriais com ou sem aumento da ZJ, distribuída em um único ou múltiplos focos; (2) adenomiose superficial, representada por pequenos cistos disseminados no interior do miométrio sem aumento da ZJ; (3) adenomiose difusa, caracterizada pela presença difusa de pequenos cistos associadas ao aumento da ZJ

(Chapron et al., 2020; Celli et al., 2022).

### **3.5 Tratamento da Adenomiiose**

O tratamento da adenomiiose deve ser individualizado e depende da apresentação clínica da doença e do desejo da paciente de engravidar, especialmente devido ao crescente número de pacientes nulíparas e jovens nessa condição. O tratamento pode variar entre uma simples medicação a histerectomia total, com diversas opções dentro desse espectro, das quais algumas serão abordadas aqui.

#### **3.5.1 Terapias Medicamentosas para a Adenomiiose**

O uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) pode ser considerado para o controle da dismenorreia, porém sem alterar o curso da doença, o alívio da dor acontece em decorrência da redução na produção de prostaglandinas (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

Terapias de supressão hormonal também são algumas das alternativas, contraceptivos orais combinados vem se provando efetivos para o tratamento da dismenorreia, com escassas evidências que indicaram a regressão da adenomiiose vista na RM; também com um nível reduzido de evidências, agonistas de GnRH demonstraram a resolução da adenomiiose, visto por exames de imagem, e resolução da dor pélvica crônica após o tratamento com acetato de leuprolida. Não existem ainda diferenças estatísticas que diferenciam o tratamento da dismenorreia com agonistas de GnRH e Danazol ou os agonistas de GnRH e levonorgestrel para dor no geral (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) tem apresentado resultados satisfatórios no tratamento da adenomiiose, sendo uma alternativa promissora em relação a histerectomia. O SIU-LNG parece ser superior para o tratamento da dor em comparação as pílulas contraceptivas. No geral, a redução significativa da dor parece ter início após três meses de uso e permaneceu por três anos em estudos de acompanhamento longitudinal, assim como a redução do sangramento menstrual intenso; já a redução do volume uterino e a melhora nos níveis de hemoglobina foram identificados a partir do sexto mês de uso. O SIU-LNG é efetivo, não invasivo e preserva a fertilidade, o que indica que seja a melhor opção para pacientes que tem o desejo da concepção, com uma satisfação de 72% (Vannuccini & Petraglia, 2019; Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

O uso do Dienogeste, um progestógeno oral, mostrou redução da dismenorreia, dor pélvica crônica e dispareunia por meio da escala visual de dor, contudo, quando não associada a ablação endometrial por microondas não mostrou melhora nos níveis de hemoglobina, além de efeitos adversos como piora da anemia, metrorragia e ondas de calor leves serem relatadas. O uso de inibidores de aromatase em associação aos análogos de GnRH mostrou redução do volume uterino em 60% durante oito semanas em um relato de caso (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

O Epelsiban, um antagonista seletivo do receptor de ocitocina, foi testado em fase I numa população de mulheres saudáveis e foi bem tolerado, seu uso seria justificado pela expressão elevada de receptores de ocitocina na adenomiiose, contudo testes em pacientes com adenomiiose ainda precisam ser realizados. Outras alternativas, como a terapia antiplaquetária e agonistas de dopamina ainda estão em teste para comprovarem uma possível eficácia no tratamento da adenomiiose (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

#### **3.5.2 Tratamento Cirúrgico e Minimamente Invasivo para Adenomiiose**

A histerectomia ainda é uma opção para a cura definitiva da adenomiiose, com a possível preservação do colo do útero caso nenhuma patologia desse local necessitar de sua remoção, contudo ela tem sido a escolha após outras terapias mais conservadoras não funcionarem, principalmente devido ao crescente número de mulheres jovens e com desejo de preservarem

a fertilidade (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

A miomectomia e a histerectomia parcial são opções mais invasivas que buscam preservar a fertilidade, são opções que conseguem alcançar focos mais profundos, contudo cicatrizes subsequentes podem levar a recorrência da doença, uma vez que a interface endometrial-miometrial foi interrompida, um dos fatores de risco para a adenomiose. O prognóstico acerca da reprodução tende a ser melhor na adenomiose focal, visto que o procedimento se torna menos complexo. Além disso, o comprometimento da fertilidade, o aumento do risco de rotura uterina, rompimento prematuro da membrana, parto prematuro e aborto espontâneo são possíveis complicações potenciais após o procedimento (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

A embolização da artéria uterina (EAU) tem mostrado resultados promissores para o tratamento da adenomiose focal e difusa, contudo ainda não possui resultados bem estabelecidos acerca da preservação da fertilidade, em estudos prospectivos a EAU apresentou melhora da qualidade de vida após 03 meses do tratamento e seguiu com bons resultados após 07 anos de seguimento. Melhora da dismenorreia, da menorragia, redução do volume uterino e da ZJ também foram identificados com boas estatísticas (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

A ablação por radiofrequência representa outro tratamento promissor para a adenomiose focal que preserva o útero, quando associada ao SIU-LNG mostrou-se mais efetiva na redução do volume uterino e no alívio da dismenorreia. O ultrassom focado de alta intensidade (HIFU) é outra opção não cirúrgica que utiliza ondas de ultrassom para causar a coagulação e necrose de células no tecido patológico, porém carece de estudos randomizados controlados; tem apresentado resultados satisfatórios a longo prazo em relação a dismenorreia, ao volume uterino, a menorragia e a qualidade de vida, seus efeitos em relação a fertilidade ainda não estão totalmente estabelecidos mas parece não afetar a função ovariana, a sua associação ao SIU-LNG trouxe resultados mais satisfatórios (Walker & Gunther, 2023; Sharara et al., 2021).

#### **4. Conclusão**

Atualmente, a adenomiose não pode mais ser considerada uma doença que acomete principalmente mulheres na faixa etária do 40 aos 50 anos. Mulheres jovens, com o desejo de manterem-se férteis estão incluídas agora no grupo que sofre por essa patologia e representam boa parte das mulheres acometidas. Outras condições ginecológicas, como a endometriose, estão frequentemente presentes em concomitância com a adenomiose. O desenvolvimento da infertilidade em decorrência da adenomiose ainda carece de mais estudos, assim como as repercussões na gravidez, porém existem evidências fortes acerca dessas associações.

A USTV é o exame de primeira linha para realização do diagnóstico após a hipótese clínica ser levantada pela análise do quadro clínico da paciente, que também pode ser diferente de acordo com o subtipo de adenomiose que a paciente apresenta ou até mesmo ser inexistente em boa parte das mulheres que são assintomáticas. A RM, que é um exame de mais difícil acesso e representa a segunda linha de diagnóstico, fica reservado para condições especiais. Para o tratamento existem diversas hipóteses, mas também não existe um consenso internacional totalmente estabelecido, o SIU-LNG parece ser uma ótima escolha para a melhora da qualidade de vida, além de ser um tratamento não invasivo e que preserva a fertilidade; para casos que necessitam de procedimentos invasivos, existem diversas alternativas à histerectomia total, essas vêm apresentando resultados promissores.

Por mais que a adenomiose seja uma condição ginecológica bastante prevalente, os dados relacionados principalmente a epidemiologia, a fisiopatologia, ao diagnóstico e ao tratamento ainda carecem de muitos estudos para que seja determinado um consenso. O avanço do diagnóstico da adenomiose representou um marco que alterou completamente os conhecimentos acerca dessa entidade e isso pode ser comprovado pelas constantes mudanças, ainda em curso, dos dados epidemiológicos, mas que alteram também o conhecimento acerca da etiologia, da fisiopatologia e do tratamento. O conhecimento dessas

atualizações é fundamental para a identificação e manejo adequado dessas pacientes.

Futuramente, para que o enfrentamento de cenários semelhantes seja realizado com excelência, estudos prospectivos e análises epidemiológicas devem ser feitos, avaliando, de forma mais precisa, os resultados e seus diversos contextos de abordagem, com o intuito de oferecer um cuidado integral, resolutivo e humanizado para esses indivíduos.

## Referências

- Bourdon, M., Santulli, P., Marcellin, L., Maignien, C., Maitrot-Mantelet, L., Bordonne, C., Plu Bureau, G., & Chapron, C. (2021a). Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(10), 102228. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102228>
- Bourdon, M., Oliveira, J., Marcellin, L., Santulli, P., Bordonne, C., Maitrot Mantelet, L., Millischer, A. E., Plu Bureau, G., & Chapron, C. (2021). Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Human reproduction (Oxford, England)*, 36(2), 349–357. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa307>
- Celli, V., Dolciami, M., Ninkova, R., Ercolani, G., Rizzo, S., Porpora, M. G., Catalano, C., & Manganaro, L. (2022). MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(10), 5840. <https://doi.org/10.3390/ijerph19105840>
- Chapron, C., Vannuccini, S., Santulli, P., Abrão, M. S., Carmona, F., Fraser, I. S., Gordts, S., Guo, S. W., Just, P. A., Noël, J. C., Pistofidis, G., Van den Bosch, T., & Petraglia, F. (2020). Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Human reproduction update*, 26(3), 392–411. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz049>
- De Souza, M. T., Silva, M. D., Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1), 102-106.
- Guo, S.-W., Benagiano, G., & Bazot, M. (2022). In Search of an Imaging Classification of Adenomyosis: A Role for Elastography? *Journal of Clinical Medicine*, 12(1), 287–287. <https://doi.org/10.3390/jcm12010287>
- Guo, S.-W. (2022). Cracking the enigma of adenomyosis: an update on its pathogenesis and pathophysiology. *Reproduction*, 164(5), R101–R121. <https://doi.org/10.1530/rep-22-0224>
- Gunther, R., & Walker, C. (2022). Adenomyosis. In StatPearls. *StatPearls Publishing*.
- Habiba, M., & Benagiano, G. (2021). Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges. *International journal of environmental research and public health*, 18(23), 12386. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312386>
- Harada, T., Taniguchi, F., & Harada, T. (2022). Increased risk of obstetric complications in patients with adenomyosis: A narrative literature review. *Reproductive medicine and biology*, 21(1), e12473. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12473>
- Harmsen, M. J., Van den Bosch, T., de Leeuw, R. A., Dueholm, M., Exacoustos, C., Valentin, L., Hehenkamp, W. J. K., Groenman, F., De Bruyn, C., Rasmussen, C., Lazzeri, L., Jokubkiene, L., Jurkovic, D., Naftalin, J., Tellum, T., Bourne, T., Timmerman, D., & Huirne, J. A. F. (2022). Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 118–131. <https://doi.org/10.1002/uog.24786>
- Khan, K. N., Fujishita, A., & Mori, T. (2022). Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. *Journal of clinical medicine*, 11(14), 4057. <https://doi.org/10.3390/jcm11144057>
- Orlov, S., & Jokubkiene, L. (2022). Prevalence of endometriosis and adenomyosis at transvaginal ultrasound examination in symptomatic women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 101(5), 524–531. <https://doi.org/10.1111/aogs.14337>
- Orozco, R., Vilches, J. C., Brunel, I., Lozano, M., Hernández, G., Pérez-Del Rey, D., Meloni, L., & Alcázar, J. L. (2023). Adenomyosis in Pregnancy-Should It Be Managed in High-Risk Obstetric Units?. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(6), 1184. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061184>
- Rasmussen, C. K., Hansen, E. S., & Dueholm, M. (2019). Two- and three-dimensional ultrasonographic features related to histopathology of the uterine endometrial-myometrial junctional zone. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 98(2), 205–214. <https://doi.org/10.1111/aogs.13484>
- Sharara, F. I., Kheil, M. H., Feki, A., Rahman, S., Klebanoff, J. S., Ayoubi, J. M., & Moawad, G. N. (2021). Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *Journal of clinical medicine*, 10(15), 3410. <https://doi.org/10.3390/jcm10153410>
- Upton, K., & Missmer, S. A. (2020). Epidemiology of Adenomyosis. *Seminars in reproductive medicine*, 38(2-03), 89–107. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1718920>
- Van den Bosch, T., & Van Schoubroeck, D. (2018). Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 51, 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013>
- Vannuccini, S., & Petraglia, F. (2019). Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-283. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17242.1>
- Yeh, C. C., Su, F. H., Tzeng, C. R., Muo, C. H., & Wang, W. C. (2018). Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study. *PLoS one*, 13(3), e0194011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194011>

Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., & Giudice, L. C. (2020). Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Seminars in reproductive medicine*, 38(2-03), 129–143. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716687>