

Endometriose

Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento

Julio Cesar Rosa e Silva¹, Fernando Passador Valerio¹, Helmer Herren¹, Julia Kefalás Troncon¹, Rodrigo Garcia¹, Omero Benedicto Poli Neto¹

1. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Descritores

Endometriose; Diagnóstico; Tratamento

Autor correspondente:

Julio Cesar Rosa e Silva

Av. Bandeirantes, 3.900, Vila Monte Alegre, 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil. juliocrs@usp.br

Como citar:

Rosa e Silva JC, Valerio FP, Herren H, Troncon JK, Garcia R, Poli Neto OB. Endometriose – Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. *Femina*. 2021;49(3):134-41.

RESUMO

A suspeita clínica de endometriose geralmente envolve a história clínica da paciente e exame físico, abordando sua sintomatologia e história pessoal e familiar. Entretanto, a apresentação clínica da doença varia consideravelmente, sem características clínicas patognomônicas, fato que dificulta o seu diagnóstico. Um diagnóstico presuntivo de endometriose pode ser fortemente sugerido pela ultrassonografia transvaginal e pela ressonância magnética em casos de endometrioma ou endometriose infiltrativa profunda. No entanto, esses exames de imagem não possuem a sensibilidade e a especificidade necessárias quando se trata de endometriose peritoneal superficial. O biomarcador sérico mais utilizado na investigação da endometriose foi o CA-125, que não apresenta sensibilidade (70%-75%) suficiente para sua indicação na prática clínica. Portanto, apesar de seu risco e alto custo, a videolaparoscopia e a análise anatomopatológica subsequente ainda se apresentam como o procedimento padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de endometriose. Assim, com o objetivo de demonstrar quais exames seriam necessários para o diagnóstico dessa doença, realizamos uma revisão sistemática da literatura, cujos dados estão descritos a seguir.



INTRODUÇÃO

A endometriose é uma afecção clínica e recorrente caracterizada pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina e do miométrio. Embora seja considerada uma doença do século XX, é uma entidade reconhecida desde o século XVII, tendo sido detalhadamente descrita pela primeira vez por Von Rokitsansky, em 1860, porém sua visão moderna surgiu com Sampson, em 1927.⁽¹⁾

Acredita-se que 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, 50% a 60% de adolescentes e adultas com dores pélvicas e até 50% de mulheres com infertilidade sejam afetadas pela doença.⁽²⁾ Contudo, em seus estágios iniciais ou em mulheres inférteis assintomáticas e oligossintomáticas, pode ser subdiagnosticada.

É considerada uma doença benigna, ocasionalmente acompanhada por tumores ovarianos malignos, especialmente endometrioides e adenocarcinomas de células claras, dependendo do nível de progressão, órgãos adjacentes afetados e recorrência.⁽³⁻⁶⁾ Tal doença tem sido considerada atualmente como um problema de saúde pública, tanto por seu impacto na saúde física e psicológica como pelo impacto socioeconômico decorrente dos custos para o seu diagnóstico, tratamento e monitoramento.

Nos últimos 30 anos, estudos estão sendo realizados com o objetivo de desvendar essa enigmática e complexa doença, buscando entender que diferentes mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos estão envolvidos, bem como novas terapias.

ETIOPATOGENIA

Durante a metade do século XX, foram propostas várias teorias envolvendo a histogênese da endometriose, baseadas em evidência clínica e experimental. Há três principais teorias, revisadas por Ridley,⁽⁷⁾ que foram agrupadas nas categorias:

1. Transplantação;
2. Metaplasia celômica; e
3. Indução metaplásica devida a fatores bioquímicos e endógenos da cavidade peritoneal.

Entretanto, nenhuma dessas teorias isoladamente consegue justificar a localização de lesões em todos os casos descritos na literatura.⁽⁷⁾

A teoria mais aceita é a postulada por Sampson, em 1927,⁽¹⁾ de que haveria aderência de tecido endometrial pós-menstrual na cavidade peritoneal e demais órgãos, decorrente de fluxo tubário retrógrado. Praticamente 90% das mulheres com tubas uterinas pérvias apresentam fluxo retrógrado, no entanto somente 10% delas apresentariam endometriose. Portanto, outros fatores associados a tal fluxo seriam capazes de permitir a implantação de

tecido endometrial fora da cavidade uterina. A metaplasia de células da linhagem peritoneal explica a endometriose em homens, em pré-púberes e em mulheres que nunca menstruaram e a presença de lesões em sítios atípicos, como cavidade pleural e meninges.

A presença de células endometriais viáveis na luz de vasos sanguíneos e linfáticos sugere que focos endometrióticos distantes podem surgir, em decorrência da disseminação dessas células por via hematogênica e linfática, explicando, assim, lesões na pleura, cicatriz umbilical, espaço retroperitoneal, vagina e colo do útero.^(8,9) Os mecanismos envolvidos associando endometriose e infertilidade ainda não foram plenamente esclarecidos; as propostas compreendem: alterações no microambiente folicular ou no oócito, falência na implantação, disfunção ovulatória, defeitos imunológicos, hiperativação de macrófagos peritonais,⁽¹⁰⁾ alteração das citocinas no fluido folicular e na circulação sanguínea, síndrome do folículo luteinizado não roto, alterações no desenvolvimento embrionário precoce, aumento da apoptose celular em células da granulosa, além de alterações endócrinas como fase lútea inadequada e hiperprolactinemia.⁽¹¹⁾ Há tendência à predisposição genética e constitucional à doença.⁽¹²⁾ Além das alterações citadas, é plausível que distorções anatômicas pélvicas estejam relacionadas à redução da fertilidade encontrada em pacientes portadoras de endometriose. Alguns estudos observacionais de fertilização *in vitro*, com ciclos naturais, demonstraram que a fase folicular é significativamente mais longa e a taxa de fertilização é menor em pacientes com endometriose mínima ou leve, quando comparadas àquelas com fator tubário e infertilidade sem causa aparente.⁽¹³⁾

Recentemente, uma hipótese para a etiopatogênese da endometriose vem sendo estudada. Ela sugere que células-tronco endometriais (denominadas *endometrial Mesenchymal Stem Cells* ou *eMSC*) alteradas atingem a cavidade peritoneal com a menstruação retrógrada e se implantam no peritônio; ou que *eMSCs* normais poderiam implantar-se em peritônio com receptividade aumentada; ou ainda as duas coisas combinadas.

A origem do endométrio ectópico tem sido objeto de muita investigação. Estudos propõem elucidar as alterações moleculares, tanto no endométrio tópico quanto no microambiente peritoneal, que favoreçam a formação de lesões endometrióticas. Possivelmente, ambos se encontram alterados, permitindo adesão, invasão, proliferação e crescimento das lesões.

Assim, a suscetibilidade das mulheres que padecem de endometriose depende da interação de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais.^(8,9) Sendo assim, temos uma doença enigmática e de difícil compreensão, cuja etiopatogenia complexa nos impõe a necessidade de conhecimento profundo de diferentes aspectos fisiopatológicos.

QUADRO CLÍNICO E DIAGNÓSTICO

A endometriose pode se mostrar assintomática em 2% a 22% das mulheres,⁽¹⁴⁾ mas, na maioria dos casos, a sintomatologia envolve dismenorreia, dispáureia, dor pélvica não cíclica, disquesia, disúria, alterações nos hábitos intestinais e, frequentemente, infertilidade.⁽¹⁵⁾ No entanto, a apresentação clínica é muito variável e nenhum desses sintomas é específico para a endometriose, dificultando o seu diagnóstico.⁽¹⁶⁾

Inicialmente a endometriose é investigada com base na história clínica da paciente, questionando-se sobre sintomatologias e antecedentes pessoais e familiares, e no exame físico.⁽¹⁷⁾ No entanto, por causa da sintomatologia variada, da similaridade de sintomas entre várias doenças ginecológicas, da inexistência de um achado clínico patognomônico, da alta prevalência de endometriose assintomática e da sua fraca correlação com a gravidade da doença, esse tipo de diagnóstico é inconclusivo.⁽¹⁸⁾

Um histórico completo com a identificação de sintomas altamente sugestivos de endometriose, apesar de não ser de grande significado diagnóstico, pode ser importante para determinar um grupo de alto risco para endometriose. Assim, apenas esse grupo será conduzido para procedimentos diagnósticos detalhados. Além disso, a identificação da população de alto risco aumentará a especificidade e a sensibilidade dos testes diagnósticos subsequentes da endometriose.⁽¹⁶⁾

O diagnóstico da endometriose pode ser fortemente sugerido por meio de ultrassonografia transvaginal e ressonância magnética. No entanto, esses exames não apresentam sensibilidade e especificidade adequadas.⁽¹⁶⁾ O único biomarcador sérico usado com certa frequência em pacientes com endometriose é o CA-125, que mostrou potencial diagnóstico para endometriose moderada/grave. No entanto, o CA-125 apresentou baixa sensibilidade, com valores de 24% a 94% na concentração de corte de 35 U/mL.⁽¹⁹⁾

Assim, até o momento, o padrão-ouro para o diagnóstico de endometriose consiste na laparoscopia e no diagnóstico histológico baseado nas lesões, sendo este último de importância controversa.⁽²⁰⁾ Dessa forma, a identificação visual ou histológica do tecido endometriótico na cavidade pélvica durante a cirurgia não é apenas o melhor teste disponível, mas o único teste de diagnóstico para endometriose que é usado rotineiramente na prática clínica.⁽²⁰⁾

O diagnóstico cirúrgico tem muitas desvantagens, quando comparado com um diagnóstico minimamente invasivo, tais como riscos inerentes ao próprio procedimento (dano ao órgão, hemorragia, infecções e formação de aderência), complicações anestésicas e alto custo financeiro associado ao paciente e ao sistema de saúde.⁽¹⁵⁾ Além disso, apenas um terço das mulheres que realizam um procedimento laparoscópico receberá diagnóstico de endometriose, portanto muitas mulheres livres de doenças são desnecessariamente expostas a esse risco.

Ainda, uma situação que agrava o quadro para o diagnóstico de endometriose é o tempo, pois ainda hoje o tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico cirúrgico varia de cinco a dez anos.⁽²¹⁾ E esse atraso tem consequências significativas para a progressão da doença, uma vez que impede o tratamento precoce, que é importante para a melhora dos níveis de dor, bem como para o funcionamento físico e psicológico.⁽¹⁵⁾

ALTERNATIVAS DIAGNÓSTICAS NÃO INVASIVAS POR IMAGEM

Os exames de imagem mais utilizados para confirmação diagnóstica em pacientes com suspeita de endometriose são a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética da pelve, por sua sensibilidade e especificidade, que variam de 80% a 94%. Ambos os métodos têm suas indicações e limitações, não existindo até o momento superioridade de um método sobre outro.^(22,23)

A ultrassonografia tem como principais limitações a identificação de lesões em região de abdome superior, ser operador dependente e difícil treinamento de ultrassonografistas para a investigação de lesões, com curva de aprendizado para a realização de exame especializado mais longa. Por outro lado, estudos apontam que a ressonância magnética é superior à ultrassonografia transvaginal na interpretação de imagens, porém tem como barreiras o alto custo e a impossibilidade de realização da avaliação dinâmica de sinais indiretos de acometimento pélvico, como aderências.^(24,25)

Apesar da grande aplicabilidade de métodos radiológicos no auxílio do diagnóstico e da programação cirúrgica da paciente com endometriose, o rastreamento de lesões frequentemente é realizado de maneira inadequada, subnotificando lesões, e, quando feito adequadamente, por vezes as descrições são realizadas de forma incorreta ou incompleta, o que pode comprometer a realização correta do seguimento clínico e do planejamento de procedimentos invasivos. Dessa forma, estudos propõem medidas tanto para exames ultrassonográficos quanto para ressonância magnética, a fim de padronizar os passos técnicos para sua realização e descrição das lesões encontradas e, dessa maneira, permitir um planejamento cirúrgico mais adequado, com dados mais fidedignos aos achados intraoperatórios.⁽²⁶⁾

ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL E PROTOCOLO IDEA

Pela fácil acessibilidade, inocuidade e baixo custo, a ultrassonografia é a primeira escolha em exames não invasivos para avaliação de pacientes com suspeita clínica de endometriose. Tanto ultrassonografia transvaginal quanto transretal são capazes de identificar lesões intestinais com precisão na descrição de suas caracte-

terísticas e localização, porém, a aplicabilidade da via transretal se torna limitada uma vez que é menos tolerada pelas pacientes e outros possíveis sítios de lesões pélvicas são mais facilmente identificados pela via transvaginal.⁽²⁷⁾

A ultrassonografia transvaginal é capaz de identificar tanto lesões propriamente ditas, evidenciadas como nodulações ou espessamentos em estruturas acometidas, como sinais indiretos de comprometimento pélvico, por meio da avaliação da mobilidade dos órgãos pélvicos.

Em 2016, foi proposta, em um consenso de especialistas, a realização do *International Deep Endometriosis Analysis* (IDEA), uma avaliação ultrassonográfica sistemática da pelve feminina com suspeita clínica de endometriose com o intuito de pormenorizar os passos técnicos para que todos os sítios de maior incidência da doença pudessem ser rastreados e descrever adequadamente as lesões, quando encontradas, quanto à sua localização e características, permitindo maior abrangência na investigação.⁽²⁶⁾

Esse estudo preconiza a realização do exame ultrassonográfico em quatro etapas, não importando a sua ordem de realização; são elas:

- Avaliação de útero e anexos: como habitualmente é realizada, verificando-se a mobilidade uterina em relação às estruturas adjacentes;
- Avaliação de *soft markers*: avaliação de regiões com alteração na consistência da estrutura avaliada e verificação da mobilidade ovariana;
- Avaliação do comprometimento do fundo de saco de Douglas: com a utilização do sinal do deslizamento em tempo real;
- Avaliação de compartimentos anterior e posterior: a fim de identificar lesões em região vesical e vias urinárias e alças intestinais.

Quando são encontradas lesões, devem-se identificar o local em que elas se encontram, a distância da borda anal e se são intestinais, bem como aferir o tamanho delas, com medidas em três planos ortogonais, devendo constar no laudo final.

O emprego de pressão com o transdutor sobre o colo uterino e fundo de saco vaginal ou a utilização da palpação abdominal com a mão livre em fundo uterino pode auxiliar na observação do deslizamento dessas estruturas e possivelmente evidenciar ovários fixos à parede lateral abdominal, medialmente ao útero ou ao ligamento uterossacro.

Em regiões anexiais, a presença de massas sugestivas de endometriomas tem grande importância, pois, além de elas acarretarem transtornos de infertilidade e dor pélvica crônica, também podem ser indicativas de possíveis outras lesões de endometriose, como nódulos de endometriose profunda e aderências.

O achado ultrassonográfico denominado *kissing ovaries*, que consiste na visualização de ambos os ovários

se tocando na região posterior uterina, está relacionado com 18,5% dos casos de endometriose em alças intestinais, contra 2,5% das pacientes sem esse achado ultrassonográfico, e a 92,5% dos casos de acometimento das trompas uterinas, contra 33% das que não apresentam tal alteração radiológica.⁽²⁸⁾

O endometrioma é identificado no exame ultrassonográfico como uma lesão cística, de conteúdo espesso, homogêneo, com pouca vascularização ao estudo Doppler e com a aparência denominada padrão em “vidro fosco”. Na gestação, pode ocorrer a decidualização, com mudanças de suas características, mostrando-se como lesão irregular, com papilas vascularizadas e conteúdo de baixa ecogenicidade, por vezes sendo confundida com lesão maligna.

A depender do local de acometimento da comorbidade, a lesão de endometriose pode ser evidenciada ultrassonograficamente como áreas de diferentes formas de ecogenicidade.

Lesões retrocervicais e em ligamentos uterossacros se caracterizam como áreas irregulares, com ecogenicidade iso ou hipoecogênicas. Habitualmente, os ligamentos uterossacros são de difícil visualização pelo exame ultrassonográfico, porém, quando acometidos por foco de endometriose, tornam-se espessados e passíveis de visualização, que pode ser facilitado se houver líquido livre em cavidade, mesmo que em pequena quantidade. Frequentemente, as pacientes com comprometimento dessa região apresentam dor ao se pressionar o transdutor contra a lesão. O acometimento do nervo hipogástrico e do plexo sacral pode ocorrer quando há endometriose retro e paracervical.⁽²⁹⁾

Lesões acometendo a parede vaginal podem ser de difícil percepção à primeira vista, pois podem ocorrer como um espessamento da região hipoecoica da parede vaginal e ser hipo ou isoecoica, e, em alguns casos, podem surgir acompanhadas de áreas císticas em conjunto com a nodulação. A infusão de 20-50 mL de gel em fundo de saco vaginal, previamente à introdução do transdutor, pode gerar uma interface com melhor evidência dessas lesões. É aconselhável a suspeita, e portanto a avaliação mais pormenorizada da parede vaginal, quando é evidenciada alteração de ecotextura em região de septo retovaginal, definida anatomicamente como a região que se estende do introito vaginal até a porção inferior do colo uterino, e em fórnice vaginal, definido como a área entre a porção inferior do colo uterino e a dobra peritoneal em fundo de saco de Douglas.⁽³⁰⁾

A definição da localização precisa da lesão de endometriose, que pode estar acima ou abaixo da reflexão do peritônio, é de extrema importância na programação cirúrgica, uma vez que lesões acometendo fórnice vaginal e septo retovaginal não são visualizadas durante laparoscopia sem a correta dissecação desses espaços, o que torna esse procedimento mais trabalhoso e com

mais riscos de complicações no intraoperatório, devendo ser realizado por profissionais experientes. A reflexão peritoneal do fundo de saco de Douglas se encontra aproximadamente à 7 cm da borda anal.

A avaliação do compartimento posterior segue com a varredura das alças intestinais desde o septo retovaginal, como descrito anteriormente, até o sigmoide. O preparo intestinal por vezes pode auxiliar na investigação de lesões intestinais, porém estudos recentes mostram que, quando a investigação é realizada por profissional experiente, resultados semelhantes são encontrados tanto com preparo intestinal prévio quanto sem ele, ou seja, o preparo intestinal deve ser reservado para casos específicos em que o exame é de difícil execução. Para melhor padronização da localização da lesão, o IDEA propôs a divisão das regiões intestinais em reto baixo, sendo essa a região não visualizada laparoscopicamente, e, portanto, abaixo da reflexão peritoneal do fundo de saco de Douglas, desse limite até próximo ao tórus uterino como reto alto, acima do tórus uterino até região de fundo uterino como transição retossigmoide, e acima do fundo uterino como sigmoide.⁽²⁶⁾

As lesões de endometriose normalmente são evidenciadas no trato digestivo na parede anterior das alças, notando-se um espessamento hipoeoico da camada muscular intestinal. Elas podem se manifestar como lesões únicas, multifocais (mais de uma lesão acometendo o mesmo segmento intestinal) ou multicêntricas (lesões ocorrendo em mais de uma região intestinal). A descrição adequada do número de lesões, seus tamanhos, distância da borda anal e acometimento ou não de camadas mais profundas da parede da alça é de extrema importância para a programação de realização de *shaving* intestinal, ressecção com grameador intestinal discoide ou ressecção com grameador linear.

O exame em compartimento anterior abrange a avaliação de bexiga, espaço vesicuterino e ureteres. O acometimento vesical se dá mais frequentemente na base e cúpula da bexiga, e em menor proporção nas regiões de trígono e bexiga extra-abdominal. As lesões de endometriose profunda em compartimento anterior podem se apresentar como nódulos hipoeoicos, regulares ou não e acometimento muscular ou da submucosa vesical.⁽²⁹⁾

A obliteração ou não do espaço vesicuterino pode ser evidenciada com a realização do teste do deslizamento, com evidência de deslizamento entre a parede posterior vesical e a parede anterior uterina. A presença de sinal de deslizamento negativo não necessariamente está correlacionada com endometriose, visto que outras situações, como cesárea prévia, podem se apresentar dessa forma.

A avaliação de ureter distal deve ser realizada e seguida desde sua porção intravesical até a altura das artérias ilíacas comuns. A distância da lesão da junção vesicoureteral deve ser descrita a fim de programar cirurgicamente a necessidade de reimplante ou reanas-

tomose primária ureteral. A evidência da dilatação em seu trajeto e a não visualização de peristalse podem sugerir obstrução por compressão extrínseca ou infiltração intrínseca pela doença. Em todas as mulheres com endometriose profunda, a complementação ultrassonográfica com exame via abdominal para identificação de hidronefrose causada por estenose ureteral, uma vez que a evidência de endometriose acometendo ureter pode ser subestimada quando somente for utilizada a via transvaginal.

Sítios raros de acometimento por endometriose, como pleura e diafragma, não devem ser rastreados rotineiramente, por sua baixa incidência, sendo reservada a investigação aprofundada dessas localidades caso a paciente tenha queixas compatíveis com tal acometimento.

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA ENDOMETRIOSE

A ressonância magnética é usualmente realizada como forma adicional em casos complexos de endometriose e para programação cirúrgica mais precisa em determinados casos em que a ultrassonografia mantiver incertezas.

Em 2017, a *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) propôs protocolos para a padronização das interpretações dos exames e da indicação de ressonância magnética em endometriose.⁽³⁰⁾

As recomendações propostas propõem que seja realizada a manutenção da ultrassonografia transvaginal como primeira escolha para a investigação da paciente com suspeita clínica de endometriose e que a ressonância seja solicitada em casos de queixas típicas com resultados negativos na ultrassonografia ou em casos de lesões em andar superior de abdome ou de múltiplos sítios de lesões.⁽³⁰⁾

Outro benefício reportado é a curva mais rápida de aprendizado no diagnóstico por imagem de endometriose, em comparação com a ultrassonografia, e a vantagem de poder ser realizada por diversos profissionais em tempos distintos, pois a investigação é feita com imagem após o exame, e não durante ele.

As lesões ovarianas, a depender de sua etiologia, podem ser mais bem diferenciadas pelas imagens obtidas por ressonância magnética, bem como as lesões em plexo sacral podem ser mais bem identificadas do que quando comparadas com imagens obtidas por ultrassonografia.

TRATAMENTO

O tratamento deve ser individualizado, levando-se em conta sempre os sintomas da paciente e o impacto da doença e de seu tratamento sobre a sua qualidade de vida. Uma equipe multidisciplinar especializada deve ser, sempre que possível, envolvida, na tentativa de for-

necer um tratamento capaz de abranger todos os aspectos biopsicossociais da paciente.

O uso de terapias medicamentosas para endometriose é baseado no fato de que a endometriose é responsiva aos hormônios. Duas condições fisiológicas – gravidez e menopausa – estão frequentemente associadas à resolução da dor provocada pela endometriose. Os análogos farmacológicos dessas condições são os progestagênios e os contraceptivos orais combinados (COCs), que levam a condições hormonais semelhantes à observada durante a gravidez, e os androgênios e agonistas do GnRH (GnRHa), que promovem a supressão do estrogênio endógeno.

Conforme as evidências documentadas a seguir, podemos concluir que o tratamento clínico medicamentoso para a dor pélvica associada à endometriose é altamente eficaz, com taxas de sucesso que variam de 80% até 100% de melhora e intervalo livre dos sintomas, que pode chegar a até dois anos. As drogas hormonais investigadas – progestagênios isolados, anticoncepcionais orais combinados, gestrinona, danazol e GnRHa – mostram-se igualmente efetivas no alívio da dor. Contudo, os efeitos adversos apresentados e os custos são diferenciados e devem ser levados em consideração quando da escolha terapêutica.⁽³¹⁾

PROGESTAGÊNIOS E CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS

Embora a progesterona cause alterações secretoras no endométrio durante a fase lútea do ciclo menstrual normal, os progestagênios sintéticos causam atrofia endometrial por diminuição da síntese de receptores de estrogênio. Kistner, em 1958,⁽³²⁾ foi o primeiro a usar essa classe de medicamento para tratar a endometriose com altas doses de progestagênios, levando a um estado de pseudogravidez.

O acetato de medroxiprogesterona (AMP) é um dos progestagênios mais utilizados com o objetivo de tratar a dor pélvica associada a endometriose, porém os dados da literatura são controversos. Luciano *et al.*⁽³³⁾ mostraram melhora da dismenorreia e da dispáurenia em, respectivamente, 88% e 83% das pacientes usuárias de 50 mg/dia de AMP oral.⁽³³⁾ Os implantes de endometriose apresentavam atrofia e pseudodecidualização após biópsia realizada durante uma laparoscopia diagnóstica posterior.⁽³³⁾ Porém, Harrison e Barry-Kinsella, em 2000,⁽³⁴⁾ mostraram, em um estudo prospectivo, randomizado e placebo-controlado, que essa medicação não apresentou melhora significativamente maior que o placebo no controle da dismenorreia em pacientes com endometriose depois de 12 semanas de uso contínuo e oral de 50 mg/dia, além de apresentarem alta incidência de efeitos colaterais (40%), como acne, dor localizada e vasodilatação, que não foram bem descritos nesse trabalho.

O AMP de depósito é uma formulação contraceptiva que tem sido adotada por alguns pesquisadores no tratamento da endometriose. Em um estudo controlado comparativo entre o AMP de depósito de 150 mg a cada 90 dias e o uso de COC associado ao danazol 50 mg/dia, os autores mostraram que os dois tratamentos foram igual e altamente efetivos no controle da dor, principalmente após seis meses de tratamento, atingindo-se o máximo de satisfação das pacientes após 12 meses. Porém, promoveram alta incidência de efeitos colaterais, apresentados por cerca de 30% das usuárias, e não houve avaliação da eficácia dessa abordagem após os 12 meses de tratamento.⁽³⁵⁾

A gestrinona, um progestagênio com atividade androgênica, também tem sido utilizada no tratamento da endometriose e, quando comparada ao GnRHa, parece ter efeito semelhante no controle da dor e na satisfação das pacientes.^(36,37) Porém, essa medicação apresenta efeitos colaterais, que muitas vezes não são suportados pelas pacientes, tais como amenorreia, *spotting*, acne, hirsutismo, edema e ganho de peso, que pode chegar a até 3 kg em seis meses de tratamento. A posologia adequada é de 200 a 300 mg/semana e deve ser sempre seguida pelo parâmetro clínico da amenorreia.

Outros progestagênios orais podem ser usados e já foram testados no tratamento da endometriose, tais como acetato de ciproterona, desogestrel, acetato de noretindrona, levonorgestrel, didrogesterona, entre outros, porém mais estudos devem ser realizados para definir a sua utilização em pacientes com dor pélvica e endometriose.^(38,39)

Outras vias de administração de progestagênios têm sido testadas, tais como o implante subdérmico de etonorgestrel e o sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel (SIU-LNG). Existem alguns estudos na literatura que evidenciam a boa eficácia do SIU-LNG no alívio da dor associada à endometriose. Vercellini *et al.*, em 1999,⁽⁴⁰⁾ e Fedele *et al.*, em 2001,⁽⁴¹⁾ foram os primeiros a testar o SIU-LNG em endometriose, mostrando a sua boa efetividade no controle da dor. Porém, Petta *et al.*, em 2005,⁽⁴²⁾ em um estudo prospectivo, randomizado e controlado, mostraram uma diminuição importante, já no primeiro mês de uso, da dor pélvica crônica secundária à endometriose. Associada à melhora clínica, observou-se também a diminuição dos valores séricos de CA-125, marcador tumoral utilizado na prática clínica para o acompanhamento da endometriose.⁽⁴²⁾

Os COCs são a primeira escolha de tratamento clínico em muitos centros. Vercellini *et al.*, em 1993,⁽⁴³⁾ realizaram o primeiro estudo controlado utilizando essa terapêutica e a compararam ao uso do GnRHa, demonstrando que o uso de COC, mesmo que cíclico, tem eficácia similar à administração de GnRHa na redução da dor pélvica associada à endometriose.⁽⁴³⁾ Por ser um tratamento simples, barato, de fácil manejo e com bons re-

sultados embasados pela literatura, os COCs têm sido amplamente utilizados no controle da dor pélvica associada à endometriose. Porém, ainda não está claro qual seria o mecanismo pelo qual esse regime de tratamento age sobre os focos de endometriose.

Seria interessante notar que, em pacientes cujo principal sintoma é a dismenorreia, o uso contínuo de COC, isto é, sem pausa, levando à amenorreia, deve ser considerado, promovendo melhores resultados em curto prazo no controle da dismenorreia e na melhora da qualidade de vida das pacientes.⁽⁴⁴⁾

AGONISTAS DO GNRH

Seu uso em endometriose foi descrito pela primeira vez em 1982, em um estudo-piloto em que cinco pacientes utilizaram essa medicação subcutânea diariamente por um mês e apresentaram melhora clínica significativa.⁽⁴⁵⁾ Desde então, vários estudos foram realizados, comparando essa classe de drogas com os tratamentos para endometriose já existentes, mostrando excelente resposta terapêutica, com melhora significativa na dor pélvica associada à endometriose e maior tempo para recidiva dos sintomas e para o aparecimento de lesões císticas ovarianas (endometriomas).

O tempo exato de utilização dessa classe de medicamento no tratamento clínico da dor associada à endometriose ainda não está definido na literatura. Alguns autores preconizam o uso por seis meses, outros, por três meses, porém a tendência parece ser utilizar pelo menor tempo necessário. Hornstein *et al.*⁽⁴⁶⁾ compararam o uso de GnRHa por três e seis meses de tratamento em pacientes com dor pélvica associada à endometriose e evidenciaram não haver diferença entre os dois períodos de tratamento no que se refere a melhora da dor, tempo de recidiva dos sintomas ou necessidade de tratamento clínico ou cirúrgico posterior.⁽⁴⁶⁾

Mas, com certeza, o grande inconveniente do uso de GnRHa no tratamento da dor associada à endometriose é a ocorrência de efeitos adversos secundários ao hipoprogesteronismo, sendo os principais as ondas de calor e o ressecamento vaginal, que podem estar presentes em até 90% dos casos. Porém, esses não são os únicos efeitos colaterais; entre os menos frequentes, podemos citar cefaleia, tontura, labilidade emocional, acne, mialgia, edema, redução do volume mamário, ganho de peso, diminuição da libido e insônia. Outro grande problema é a perda de massa óssea decorrente do hipoprogesteronismo induzido por seu uso, que pode variar de 3% a 6% em um período de seis meses de uso e até 12% em um ano. Para evitar essa perda óssea e minimizar os efeitos colaterais, pode-se utilizar a terapia *add-back*, que é a utilização de baixas doses de progestagênios isolados ou associados a estrogênios durante o uso de GnRHa.⁽⁴⁷⁾ Ainda, considerações cautelosas devem ser

feitas quando da análise da prescrição de agonistas do GnRH para mulheres jovens, antes da aquisição do pico de massa óssea.

CONCLUSÃO

A prevalência da endometriose é bastante elevada, especialmente em pacientes portadoras de infertilidade e dor pélvica crônica. O impacto biopsicossocial dessa intrigante e enigmática doença é elevado, tanto em nível individual como de saúde pública. O tratamento sempre deve ser individualizado, levando em consideração não apenas as evidências existentes em relação à eficácia dos diferentes regimes terapêuticos, mas também todas as demais variáveis determinantes do sucesso terapêutico, visando, em última instância, à promoção da melhora global da qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-69. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X
2. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389-98. doi: 10.1056/NEJMcp1000274
3. Ruiz-Velasco V. Endometriosis. Ciudad de México: Intersistemas; 2004.
4. Fernandez H, Harnas A. [Clinical presentation and natural history of endometriosis]. *Rev Prat.* 1999;49(3):258-62. French.
5. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):307-16. doi: 10.1016/j.ajog.2013.03.009
6. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update.* 2009;15(2):177-88. doi: 10.1093/humupd/dmn062
7. Ridley JH. The histogenesis of endometriosis: a review of facts and fancies. *Obstet Gynecol Survey.* 1968;23(1):1-35.
8. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.
9. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update.* 2006;12(2):179-89. doi: 10.1093/humupd/dmi049
10. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;49(5):285-96. doi: 10.1034/j.1600-0897.2003.01207.x
11. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):243-54. doi: 10.1055/s-2003-41330
12. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3):327-31. doi: 10.1016/0002-9378(80)90917-5
13. Cahill DJ, Wardle PG, Maile LA, Harlow CR, Hull MG. Ovarian dysfunction in endometriosis-associated and unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(10):554-7. doi: 10.1023/a:1022568331845
14. Farquhar CM. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis.* *BMJ.* 2000;320(7247):1449-52. doi: 10.1136/bmj.320.7247.1449
15. Fassbender A, Burney RO, O DF, D'Hooghe T, Giudice L. Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:130854. doi: 10.1155/2015/130854

16. Berker B, Seval M. Problems with the diagnosis of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):597-601. doi: 10.2217/whe.15.44
17. Riazi H, Tehrani S, Ziaei S, Mohammadi E, Hajizadeh E, Montazeri A. Clinical diagnosis of pelvic endometriosis: a scoping review. *BMC Womens Health*. 2015;15:39. doi: 10.1186/s12905-015-0196-z
18. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study – Part 1. *BJOG*. 2008;115(11):1382-91. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
19. Rosa E Silva AC, Rosa E Silva JC, Ferriani RA. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96(3):206-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.11.016
20. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD012165. doi: 10.1002/14651858.CD012165
21. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154227. doi: 10.1371/journal.pone.0154227
22. Mattos LA, Goncalves MO, Andres MP, Young SW, Feldman M, Abrão MS, et al. Structured ultrasound and magnetic resonance imaging reports for patients with suspected endometriosis: guide for imagers and clinicians. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(6):1016-25. doi: 10.1016/j.jmig.2019.02.017
23. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1825-33. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.005
24. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. doi: 10.1093/humrep/det457
25. Young SW, Dahiya N, Patel MD, Abrão MS, Magrina JF, Temkit M, et al. Initial accuracy of and learning curve for transvaginal ultrasound with bowel preparation for deep endometriosis in a US tertiary care center. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(7):1170-6. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.002
26. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):318-32. doi: 10.1002/uog.15955
27. Reid S, Lu C, Condous G. Can we improve the prediction of pouch of Douglas obliteration in women with suspected endometriosis using ultrasound-based models? A multicenter prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(12):1297-306. doi: 10.1111/aogs.12779
28. Craig EV, Shannon LM, Andreotti RF. The complementary role of ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of endometriosis: a review. *Ultrasound Q*. 2020;36(2):123-32. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000458
29. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):329-39. doi: 10.1093/humupd/dmv003
30. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2765-75. doi: 10.1007/s00330-016-4673-z
31. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2698-704. doi: 10.1093/humrep/dei135
32. Kistner RW. The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;75(2):264-78. doi: 10.1016/0002-9378(58)90384-3
33. Luciano AA, Turksoy RN, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1988;72(3 Pt 1):323-7.
34. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2000;74(1):24-30. doi: 10.1016/s0015-0282(00)00577-x
35. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(2):396-401. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70152-7
36. Nieto A, Tacuri C, Serra M, Keller J, Cortés-Prieto J. Long-term follow-up of endometriosis after two different therapies (gestrinone and buserelin). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1996;23(4):198-204.
37. Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Fertil Steril*. 1996;66(6):911-9. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58682-8
38. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Baglioni A, Vercellini P. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1989;73(6):1000-4. doi: 10.1097/00006250-198906000-00019
39. Munejyrci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med*. 1998;43(1):24-7.
40. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 1999;72(3):505-8. doi: 10.1016/s0015-0282(99)00291-5
41. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485-8. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01759-3
42. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-8. doi: 10.1093/humrep/deh869
43. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60(1):75-9.
44. Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004695. doi: 10.1002/14651858.CD004695.pub2
45. Meldrum DR, Chang RJ, Lu J, Vale W, Rivier J, Judd HL. "Medical oophorectomy" using a long-acting GnRH agonist – a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54(5):1081-3. doi: 10.1210/jcem-54-5-1081
46. Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL Jr, Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 1995;63(5):955-62.
47. Surrey E; the Add-Back Consensus Working Group. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Fertil Steril*. 1999;71(3):420-4. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00500-7