

Endometriosis: small advances, big changes

Endometriose: pequenos avanços, grandes mudanças

José Reis¹, Ana Rosa Costa², Daniel Pereira da Silva³, Fátima Faustino⁴, Fernanda Águas⁵, Hélder Ferreira⁶,
Maria João Carvalho⁵, Pedro Xavier⁷

Serviço de Ginecologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal

Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto, Portugal

Instituto Médico de Coimbra e Hospital CUF Coimbra

Serviço de Ginecologia, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal

Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Centro de Genética da Reprodução Professor Alberto Barros, Porto, Portugal

Abstract

Endometriosis is a chronic disease, characterized by the presence of endometrium outside the uterine cavity, which affects around 10% of women of reproductive age. Symptoms vary widely and can be absent or severe, debilitating and highly restrictive of quality of life. Pain, in different forms, intensities and associations, is the most striking symptom. The endometriosis is often associated with infertility and other comorbidities that represent additional risks for patients. Diagnosing is a major challenge. It is often delayed, for reasons rooted in the unspecific nosology of the disease, which is confused with common conditions. Another major challenge is treatment, since it is a chronic, multifaceted disease, sometimes with systemic repercussions, for which it is essential to find a personalized response. This review highlights the most recent aspects of pathogenesis and treatment options, particularly the new pharmacological options with GnRH antagonists, reserving surgery for specific situations. New molecular agents are being developed for the diagnosis and potential treatment of this disease. The configuration of clinical guidelines for optimizing the fertility potential of these patients remains to be defined.

Keywords: Endometriosis; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment.

Resumo

A endometriose é uma doença crónica, caracterizada pela presença de endométrio fora da cavidade uterina, que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. A sua expressão sintomática é muito variada, pode estar ausente ou ser grave, debilitante e altamente condicionante da qualidade de vida. A dor, com matizes e associações diversas, é o sintoma mais marcante. Associa-se com frequência a infertilidade e outras comorbilidades que representam riscos adicionais para as doentes. O diagnóstico da endometriose é um grande desafio. O atraso é frequente, por razões que radicam na nosologia pouco específica da doença, que se confunde com situações comuns. Outro grande desafio é o tratamento, uma vez que é uma doença crónica, multifacetada, por vezes com repercussão sistémica, para a qual é indispensável encontrar uma resposta personalizada. Esta revisão destaca os aspetos mais recentes da patogénese e opções do tratamento, nomeadamente as novas opções farmacológicas com antagonistas da GnRH, reservando a cirurgia para situações específicas. Estão em desenvolvimento novos agentes moleculares para o diagnóstico e potencial tratamento desta doença. A configuração de orientações clínicas para a otimização do potencial de fertilidade dessas doentes continua por definir.

Palavras-chave: Endometriose; Patogénese; Diagnóstico; Tratamento.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crónica, estrogénio-dependente¹, caracterizada histologicamente pela presença de glândulas e estroma do endométrio em localização extrauterina. Estes focos ectópicos de endométrio sofrem proliferação e degradação cíclica semelhantes ao endométrio eutópico, conforme as flutuações hormonais². Este processo resulta sobretudo em inflamação local e dor, que pode comprometer a anatomia e fisiologia dos órgãos envolvidos, devido à formação de tecido cicatricial e aderências^{1,3}. Esta definição não abrange toda a natureza complexa da endometriose, nas suas possíveis e variadas localizações, expressões sintomáticas, patobiológicas e multissistémicas⁴.

Embora tenha sido identificada pela primeira vez há mais de 160 anos⁵, existem ainda lacunas substanciais na sua etiopatogenia. O seu desenvolvimento é atribuído à interação de processos endócrinos, imunológicos, pró-inflamatórios e pró-angiogénicos^{1,6}. É geralmente diagnosticada entre os 30 a 40 anos de idade³, contudo, existe ainda um grande atraso entre o início dos sintomas e a assunção do diagnóstico que tem, em média, 8 a 12 anos⁷. No caso particular das adolescentes o diagnóstico da endometriose é particularmente difícil e pode ser mal interpretado, mesmo por ginecologistas experientes. A dismenorreia e a dor não menstrual são frequentemente ignoradas nesta faixa etária e embora a endometriose afete a qualidade de vida, existe frequentemente um atraso no diagnóstico, com muitos casos a serem identificados após vários anos.

As dificuldades e erros no diagnóstico da endometriose, bem como o facto de ser assintomática em alguns casos, justificam que não se conheça a sua prevalência com rigor⁸. Estima-se que afete cerca de 10% das mu-

lheres em idade reprodutiva⁹ e cerca de 50% dos casos de infertilidade¹⁰.

A adenomiose é uma variante da doença, que se caracteriza pela infiltração de células endometriais no miométrio e que frequentemente coexiste com a endometriose¹¹. Atendendo às suas especificidades, não será objeto de abordagem nesta revisão.

A dor e perda de qualidade de vida, bem como a infertilidade, são as características clínicas mais marcantes da doença¹². Trata-se de uma doença crónica e recorrente da mulher em idade reprodutiva, por vezes debilitante, com um impacto acentuado em todos os domínios da sua saúde física e mental, afetando a atividade escolar e laboral, a sexualidade e intimidade, a vida familiar e social, e o seu equilíbrio emocional¹³⁻¹⁵. A melhoria deste quadro passa por abordagens mais rigorosas e eficazes, sendo da maior importância a valorização precoce dos sintomas pelas mulheres e pelos profissionais de saúde¹⁶.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico precoce da endometriose é crucial para a minimização do impacto da doença na afetação da qualidade de vida da mulher e na fertilidade¹⁷.

O diagnóstico histológico implica frequentemente a cirurgia, que é controversa para este objetivo. Houve uma mudança significativa no paradigma do diagnóstico da doença, que assenta em 3 pilares: história clínica da doente com atenção aos sinais e sintomas cíclicos e não cíclicos, exame ginecológico e exames de imagem¹⁷.

A dor resistente ao tratamento com analgésicos (ou na toma de anticoncetivos) é o sintoma mais relevante e pode assumir diversas matizes e associações: dismenorreia, dispareunia profunda, disúria, disquesia, dor pélvica crónica, hemorragia rectal dolorosa ou hematúria, dor no ombro, pneumotórax catamenial, tosse cíclica/hemoptise/dor torácica, inchaço e dor cíclica em cicatriz abdominal, fadiga e infertilidade^{18,19}.

O exame ginecológico deve ser exaustivo e dirigido à procura de alterações associadas à endometriose, nomeadamente a visualização de lesões azuladas ou a palpação (minuciosa e profunda) de nódulos nos fundos de saco vaginais, particularmente nos ligamentos

1. Serviço de Ginecologia, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal.

2. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto, Portugal.

3. Instituto Médico de Coimbra e Hospital CUF Coimbra.

4. Serviço de Ginecologia, Hospital Lusíadas, Lisboa, Portugal.

5. Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

6. Centro Hospitalar e Universitário de Santo António, Porto e Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

7. Centro de Genética da Reprodução Professor Alberto Barros, Porto, Portugal.

útero-sagrados, endurecimento e dor à mobilização dos órgãos pélvicos¹⁸. Muitos estudos têm sido publicados sobre a procura de testes laboratoriais e melhoria na acuidade diagnóstica dos meios imagiológicos. A ecografia pélvica (suprapúbica e endovaginal) é o exame mais utilizado. A sua sensibilidade e especificidade no diagnóstico de endometriomas é de 93% e 95%, respetivamente. A sua acuidade diagnóstica é limitada na identificação de lesões peritoneais superficiais, mas melhor nas lesões infiltrativas profundas²⁰⁻²³. A ressonância magnética (RM) não aumenta a acuidade diagnóstica das lesões superficiais, mas é uma mais-valia na caracterização das lesões infiltrativas, podendo estimar a profundidade da invasão, especialmente nas lesões retosigmoideais (91% de sensibilidade e 96% de especificidade)²⁴⁻²⁶. A tomografia computadorizada (TC) provou ser uma técnica de imagem útil para a endometriose torácica e a RM pode fornecer dados adicionais no envolvimento dos tecidos moles²⁷. A laparoscopia é o *'gold standard'* mas o diagnóstico deve ser presumido em doentes com sintomatologia que não responde ao tratamento médico, mesmo quando a imagiologia é negativa¹⁸.

Vários biomarcadores séricos têm sido estudados como possíveis ferramentas de diagnóstico. O doseamento da glicoproteína MUC-16 (marcador sérico do crescimento epitelial), de interleucinas (IL-6 e IL-8), de citocinas (CCL5 e CCL2), fator de crescimento vascular (VEGF) e do antigénio 19-9 dos hidratos de carbono (CA19-9), foram testados isoladamente ou em combinação, mas não apresentaram sensibilidade e especificidade suficientes para um diagnóstico fiável¹⁷. Os microRNAs (miRNAs) são fragmentos de RNAs não codificantes, constituindo-se como marcadores epigenéticos promissores como biomarcadores, porque estão presentes em diversos fluidos humanos e têm perfis de expressão com associação significativa à endometriose²⁸. No estudo ENDO-miRNA foram envolvidas 200 mulheres com dor pélvica sugestiva de endometriose, a quem foi aplicado o teste miRNeasy para deteção do miRNA na saliva. As doentes foram submetidas a cirurgia, 153 confirmaram a doença e 47 não, pelo que foram incluídas no grupo controlo. O teste revelou 96,7% de sensibilidade, 100% de especificidade e 98,3% de área abaixo da curva. Estão em curso mais estudos para sua validação na prática clínica²⁹.

HISTÓRIA NATURAL DA ENDOMETRIOSE

As lesões de endometriose podem ser classificadas em três tipos: endometriose peritoneal superficial (EPS), endometrioma do ovário (EO) e endometriose infiltrativa profunda (EIP)³⁰. As lesões de EPS podem apresentar-se com três diferentes aspetos, que correspondem às etapas evolutivas da doença: lesões vermelhas que representam a primeira etapa – são lesões altamente vascularizadas e ativas; lesões pretas – representam a etapa seguinte (endometriose avançada); lesões brancas – endometriose quiescente ou latente³⁰. As lesões infiltrativas profundas são definidas como lesões com mais de 5 mm de profundidade de invasão do peritoneu ou infiltração da camada muscular das vísceras ocas. As lesões devem ser classificadas conforme as recomendações consagradas (ver classificações e estadiamento clínico da endometriose)^{17,31}.

Não há evidência que suporte a progressão ordenada da extensão e gravidade das lesões. Em estudos de cirurgias repetidas as lesões progrediram em 29% dos casos, estabilizaram igualmente em 29% e regrediram em 42% dos casos⁴. A gravidade dos sintomas não tem correlação com o quadro da doença, nem com a evolução⁴. Os tratamentos hormonais, cirurgias, gestações, estimulações e punções ováricas para tratamento de infertilidade, afetam o seu desenvolvimento³²⁻³⁴. As lesões cursam com hemorragia cíclica e consequente reação inflamatória³⁵. O refluxo de conteúdo menstrual provoca igualmente inflamação, o que contribui para a dor e infertilidade^{36,37}. Durante cada ciclo menstrual, em função das flutuações hormonais, principalmente dos estrogénios e progesterona, os focos de endometriose transformam-se, reativam as lesões, a reparação tecidual, inflamação, angiogénese e neurogénese locais³⁸. Estabelece-se uma cascata de eventos que envolve alterações epiteliais e mesenquimatosas, alterações na diferenciação fibroblasto-miofibroblasto, produção de colagénio pelas células do endométrio ectópico, metaplasia progressiva das fibras musculares lisas e fibrose³⁹. A progressão histológica para fibrose dos focos de endometriose não é sinónimo de evolução da doença de formas superficiais para formas profundas ou progressão para estádios mais avançados^{40,41}. A evidência sugere que a endometriose não é uma doença proliferativa (ao contrário do

cancro), mas sim uma doença que progride ao longo do tempo para fibrose³⁸.

PATOGÊNESE DA ENDOMETRIOSE

A teoria sobre a fisiopatologia da endometriose mais aceite é a da menstruação retrógrada de Sampson¹⁷. É suportada por dados que mostram que a maioria das doentes com endometriose têm fluxo menstrual retrógrado e que essa condição, causada por defeitos obstructivos do canal cervical ou por menstruações abundantes, aumenta substancialmente a prevalência da doença⁴². Outro elemento igualmente relevante que suporta esta teoria é a distribuição anatómica assimétrica das lesões, por influência da gravidade e dos gradientes de pressão intra-abdominal. Na pélvis, as lesões são mais frequentes do lado esquerdo e no compartimento posterior, ao passo que no tórax e pleura predominam à direita, provavelmente como resultado do movimento intra-abdominal ascendente à direita do fluxo do líquido peritoneal e sua difusão transdiafragmática³⁸.

A metaplasia celômica é outra teoria aceite sobre a génese da endometriose. Fundamenta-se na tese de que a endometriose pode resultar de uma alteração metaplásica no mesotélio do peritoneu, pleura e ovários^{43,44}. Essa transformação é aceite como justificação dos casos raros de endometriose fora da pélvis: gânglios linfáticos abdominais, pulmões, cérebro, membros, cavidade nasal e em casos de agenesia Mülleriana⁴⁴⁻⁴⁶.

A investigação sobre o envolvimento de células estaminais no desenvolvimento da endometriose identificou mais elementos que reforçam essa teoria⁴⁷. A reprogramação de células estaminais mesenquimatosas multipotentes, derivadas da medula óssea podem permitir a sua diferenciação em células epiteliais e estromais do endométrio em locais ectópicos^{48,49}. Verifica-se que mulheres com endometriose apresentam maior número de células basais/*like* durante a menstruação, em comparação com mulheres sem a doença e essas células podem diferenciar-se em estruturas endometrióticas^{50,51}. Foram identificados fatores que favorecem o enxerto de células estaminais derivadas da medula óssea na endometriose. A SDF-1 é uma quimiocina envolvida na migração de células estaminais hemato-

poéticas e mesenquimatosas. A expressão de SDF-1 é aumentada pelos estrogénios em implantes endometrióticos, que subsequentemente atraem preferencialmente células estaminais para esses implantes⁵²⁻⁵⁴. O bloqueio do recetor do SDF-1 (CXC-R4 ou CXC-R7) resulta na inibição do crescimento das lesões em modelos animais, sugerindo que é uma via a explorar no tratamento⁵⁵. Outro elemento relevante é que células estaminais circulantes foram identificadas num modelo murino, sugerindo que a disseminação hematogénica e linfática pode ocorrer, e contribuir para a génese de lesões distantes da cavidade peritoneal^{56,57}.

O desenvolvimento dos implantes endometrióticos depende da ação do estradiol plasmático de origem gonadal, mas igualmente da produção autócrina nas lesões de endometriose, mediada por enzimas esteroidogénicas, em particular as aromatasas⁵⁸. Outro mecanismo local são as concentrações relativas das isoformas de recetores de estrogénios (RE alfa e RE beta) e isoformas dos recetores da progesterona (RP-A e RP-B). Os tecidos endometriais ectópicos sobreexpressam o RE-beta, com supressão relativa do RE-alfa, o que leva à redução da concentração de RP, que é mediada pelo RE-alfa⁵⁹⁻⁶¹. Como consequência, o RE-beta promove a sobrevivência celular e perpetua a inflamação. A progesterona normalmente inibe a proliferação endometrial induzida pelos estrogénios, provoca a decidualização do endométrio e atua como agente anti-inflamatório. A resistência à progesterona nos focos de endometriose é uma das limitações à sua ação terapêutica. A proporção da isoforma B (RP-B) com a isoforma A (RP-A) é baixa na endometriose. O RP-A é um repressor dominante do RP-B, que por sua vez é um forte ativador da resposta à progesterona, o que sugere que a resistência à progesterona é parcialmente mediada pela redução do RP-B³⁸. A resistência à progesterona também é afetada por perturbações na metilação do RP-B e do RE- beta^{60,61}. Estes aspetos são da maior importância na resposta ao tratamento com estroprogestativos e progestativos, cuja avaliação seria interessante na prática clínica⁶¹.

A resposta imunitária é uma condicionante que emerge com uma importância crescente e que entronca em todas as teorias. As disfunções imunitárias podem justificar que em algumas mulheres as células endometriais se implantem e progridam fora da cavidade

uterina e que tal não ocorra noutras mulheres. Há estudos que mostram que em doentes com endometriose há alterações em praticamente todas as células da resposta imunitária, nomeadamente os macrófagos, linfócitos B e T, células natural killer (NK) e citocinas⁶². Os recetores das NK foram igualmente estudados na fisiopatologia da doença. O aumento na expressão de recetores inibidores, especificamente CD158a+, KIR2DL1, CD94/NKG2A, PD-1, NKB1 e EB6, e a inibição de alguns ligandos, incluindo PD-L1, HLA-E, HLA-G e HLA-I, parecem ser características da fisiopatologia da endometriose⁶³. Também a capacidade dos leucócitos em reconhecer os implantes endometriais pode ser dificultada pela síntese de proteínas, como seja a versão solúvel da molécula de adesão intercelular ICAM-1⁶⁴. É ainda possível que a sobreexpressão de proteínas anti-apoptose e a subexpressão de fatores pró-apoptose comprometam a homeostase peritoneal e acelerem o curso da doença⁶⁵. À medida que os implantes endometriais ectópicos proliferam, sabe-se que as células imunitárias são atraídas ao local e ocorre uma intensa resposta inflamatória, acompanhada por um aumento de citocinas pró-inflamatórias e angiogénese, bem como a ativação de um mecanismo para a mobilização de fibroblastos e proliferação de tecido conjuntivo, contribuindo para o ciclo de inflamação/fibrose característico da endometriose⁶⁶. Sabendo-se que todos os tratamentos médicos atualmente disponíveis são baseados em compostos hormonais que impedem a gravidez, as mulheres são confrontadas com a opção de controlar a dor ou tentar engravidar, pelo que a eventual modulação do sistema imunológico por fármacos não hormonais poderá abrir uma importante janela terapêutica no tratamento da doença.

A inflamação é um acontecimento central na patogenia da endometriose^{4,47}. Os estrogénios e as prostaglandinas estimulam-se de forma direta e bidirecional⁵⁹. As concentrações de citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral alfa, CCL2, CCL5 e VEGF) estão aumentadas em doentes com endometriose⁶⁷⁻⁶⁹. As plaquetas são outro elemento a considerar no processo inflamatório. São as primeiras células a acorrer a uma lesão sangrante, dando início à hemóstase e ao processo de reparação tecidual, promovendo a inflamação, proliferação e remodelação tecidual³⁹. Estimulam a síntese de moléculas bioativas, incluindo várias citoci-

nas/quimiocinas e fatores de crescimento, incluindo PDGF e TGF- β 1⁷⁰. As lesões endometrióticas e as plaquetas estabelecem ligações cruzadas que favorecem o crescimento da lesão, facilitam a sua progressão e a fibrogénese⁷¹⁻⁷². O líquido peritoneal é um elemento recentemente introduzido na tentativa de compreensão da patogénese da endometriose^{39,73}. Pode considerar-se como componente do sistema imunitário inato. As mulheres com endometriose têm uma concentração mais elevada de linfócitos e de macrófagos ativados no fluido peritoneal, quando comparadas com mulheres sem a doença^{74,75}. Os macrófagos ativados promovem a secreção de fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) e outras citocinas⁷⁶⁻⁷⁸. Estes mediadores pró-inflamatórios, podem estar envolvidos na expressão e desenvolvimento da doença, quer isoladamente, quer em combinação com os estrogénios⁷³.

A componente genética tem merecido um interesse crescente. Os estudos têm-se centrado nas principais regiões cromossómicas de suscetibilidade em casos de endometriose familiar⁷⁹. As descendentes de doentes com endometriose têm um risco seis vezes superior de desenvolver a doença. No estudo de gémeas, a hereditariedade é de cerca de 50%⁴. Os estudos de associação do genoma relataram doze regiões de suscetibilidade, embora estas regiões representem apenas um pouco mais de 4% da hereditariedade⁸⁰. Outro forte argumento em favor da influência genética reside no facto da origem dos implantes endometrióticos e da endometriose infiltrativa profunda ser consistentemente apontada como monoclonal. Este achado sugere uma alteração inicial cromossómica ou epigenética³⁴. Apesar destes fortes indícios de hereditariedade, os estudos de associação de genes não foram bem-sucedidos na identificação de relação consistente com a endometriose⁷⁹.

Outra referência recente é a possível relação entre o microbioma e a endometriose. Há sinais de que o microbioma está implicado na imunomodulação e no desenvolvimento de várias doenças inflamatórias⁸¹. Um número crescente de estudos em seres humanos e em animais tem revelado alterações no microbioma do intestino, do líquido peritoneal e da vagina em mulheres com endometriose em comparação com controlos saudáveis. Não se conhece se há interação entre esses achados ou se é um elemento accidental⁸².

Podemos concluir que, a etiologia e desenvolvimento da endometriose é complexa e multifatorial. Envolve a interação de processos endócrinos, inflamatórios, angiogénicos e imunológicos não completamente esclarecidos na sua importância relativa e interação⁴.

TRATAMENTO

O tratamento da endometriose deve ser concebido numa estratégia de longo prazo e ter como objetivos centrais o controlo sintomático, a melhoria da qualidade de vida da doente e o controlo da doença, sem esquecer o projeto de fertilidade, que deve fazer parte da equação, mesmo quando não é emergente^{17,38}.

A estratégia de tratamento deve ser partilhada com a doente, no contexto da sua situação clínica – idade, expressão sintomática, extensão e localização das lesões, fertilidade, repercussão sistémica da doença, tratamentos anteriores e custos, com ponderação dos objetivos de curto e longo prazo³⁸.

De uma forma geral, o controlo sintomático é o alvo fundamental do tratamento, pelo que é consensual que se recomende a prescrição de um tratamento médico em primeira linha, sem a necessidade de confirmação histológica prévia, com exceção das doentes em que haja suspeita de malignidade de tumor do ovário e casos de compromisso de função de outros órgãos, tais como infiltração do intestino ou ureter com sinais de repercussão na função renal^{18,38}.

Tratamento médico

O tratamento ideal deveria ser capaz de curar, controlar a sintomatologia, resolver a infertilidade e ter um perfil de segurança aceitável^{4,38}. Tal idealização não é atingida. Aproximadamente 50% das mulheres com endometriose têm sintomas recorrentes durante o período de 5 anos, independentemente do tipo de tratamento⁴. Deve ser seguida uma abordagem personalizada e de longo prazo¹⁸.

Anti-inflamatórios não esteroides

O uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e/ou outros analgésicos para o controlo da dor, administrados de forma isolada ou associados a outros fármacos pode ser inicialmente recomendada (ex. neuro-moduladores com ação central)¹⁸. A evidência que su-

porta a sua utilização é escassa, limitada a um pequeno ensaio clínico randomizado⁸³. Têm uma ação anti-inflamatória que pode ser útil quando usados após cirurgia e associados a tratamentos hormonais, podendo eventualmente prevenir complicações da dor crónica, por sensibilização periférica e central^{18,84}.

Tratamento hormonal

O tratamento hormonal fundamenta-se na preposição de que a endometriose é uma doença estrogénio-dependente, visando assim a supressão sistémica e local dos estrogénios, inibição da proliferação tecidual, da inflamação, ou de ambos⁴.

Estão incluídos neste grupo: progestativos, estro-progestativos, agonistas e antagonistas da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH), danazol e inibidores da aromatase (os dois últimos são raramente recomendados)¹⁸. Há autores que incluem neste grupo as técnicas de procriação medicamente assistida, que não abordaremos³⁸.

Os tratamentos hormonais são eficazes no controlo dos sintomas, tendo demonstrado uma eficácia em 60% a 80% dos casos (Quadro I)¹⁸. A sobreexpressão da aromatase nas lesões de endometriose e consequente síntese de estradiol levaram ao uso *off-label* de inibidores de aromatase para mulheres com sintomas resistentes ao tratamento hormonal. No entanto, o uso a longo prazo é restrito devido à perda de massa óssea e efeitos adversos intensos⁸⁵. Em casos raros, nas doentes refratárias ao tratamento com contraceptivos orais combinados (COC) e progestativos, pode considerar-se o uso de danazol e inibidores de aromatase, com as limitações referidas⁸⁶. Temos em alternativa os agonistas da GnRH e mais recentemente os antagonistas, melhor aceites e com maior segurança, sobretudo quando associam terapêutica *add-back*⁸⁷.

Estroprogestativos e progestativos

Os COCs e os progestativo isolados, são amplamente utilizados como primeira linha de tratamento da dismenorreia e da dor pélvica crónica, com ou sem endometriose presumida⁸⁸. Devido ao seu baixo custo, facilidade de administração e tolerância, estes medicamentos têm sido usados com sucesso em mulheres com endometriose. Três revisões sistemáticas da literatura reportam a eficácia dos contraceptivos orais na redução significativa da dor associada à endometriose e

QUADRO I. TRATAMENTO HORMONAL PROPOSTO PARA A GESTÃO DAS MANIFESTAÇÕES DA ENDOMETRIOSE. ADAPTADO DE REFS [85, 104].

Fármaco	Dose	Efeitos indesejáveis e considerações especiais
Terapêutica de primeira linha		
<i>Contracetivos hormonais combinados</i>		
Pílula monofásica	1 comprimido oral, i.d	<ul style="list-style-type: none"> Náusea, <i>spotting</i>, dor de cabeça, alterações de humor, tensão mamária O uso contínuo pode ser superior ao uso cíclico para dismenorrea (sem diferença nos perfis de segurança) O uso contínuo de COC pode ser oferecido quando a doente preferir um regime que resulta em amenorrea
Anel vaginal	1 anel semanal	
Sistema transdérmico	1 adesivo semanal	
<i>Progestativo</i>		
Noretindrona	0,35 mg, 1 a 3 comprimidos orais i.d.	<ul style="list-style-type: none"> Acne, manchas, alterações de humor, dor de cabeça, ganho de peso, desconforto mamário Os progestativos contínuos são eficazes para o tratamento da dor associada à endometriose O Dienogest tem ação antiproliferativa e antiangiogénica mais marcada
Acetato de noretindrona	5 mg, 0,5 – 3 comprimidos orais i.d.	
Dienogest	2 mg, oral, i.d.	
Acetato de medroxiprogesterona	Etonorgestrel 68 mg, implante, a cada 3 anos	
Implante subcutâneo de progestativo		
Dispositivo intrauterino com libertação de levonorgestrel		
Terapêutica de segunda linha		
<i>Agonistas da GnRH</i>		
Acetato de leuprolida	3,75 mg intramuscular, uma vez por mês	<ul style="list-style-type: none"> Afrontamentos, cefaleias, depressão, diminuição DMO e secreta vaginal Efeitos adversos minimizados com terapia <i>add-back</i> Evidências sugerem que o agonista de GnRH é mais eficaz que o placebo (mas inferior ao IUD-LNG no tratamento da dor associada à endometriose) A eficácia não depende do modo de administração
Acetato de nafarelina	11,25 mg intramuscular, a cada 3 meses	
Acetato de gossirelina	1 spray nasal (200 µg) 2 i.d.	
Triptorelina	3,6 mg intramuscular, a cada mês	
<i>Antagonistas de GnRH</i>		
Elagolix	150 mg, oral, i.d.	<ul style="list-style-type: none"> Afrontamentos, cefaleia, depressão, diminuição DMO e secreta vaginal Efeitos adversos minimizados com terapia <i>add-back</i> Eficazes para dor associada à endometriose 163-165 Evidência limitada em relação à dose/duração do tratamento e necessidade de <i>add-back</i>
Linzagolix	200 mg, oral, 2 i.d.	
Relugolix	75 mg, oral i.d	
<i>Inibidores da aromatase</i>		
Letrozol	200 mg + <i>add-back</i> , i.d	<ul style="list-style-type: none"> Afrontamentos, diminuição da DMO e dores de cabeça Usado em combinação com outros medicamentos Reservado para mulheres com dor associada à endometriose refratária a outro tratamento médico ou cirúrgico
Anastrozol	40 mg + <i>add-back</i> , i.d.	

melhoria na qualidade de vida⁸⁹⁻⁹¹. O tratamento contínuo demonstrou ter melhor controlo da dor do que a

administração cíclica convencional^{92,93}. Os fatores limitantes da sua eficácia de longo prazo, são a falta de

compliance, risco de tromboembolismo (TVE) e altas taxas de recorrência após a descontinuação. As combinações com 20 µg de etinilestradiol em comparação com 30 µg apresentam menor risco teórico de TEV e são atualmente mais recomendadas⁸⁸, mas não há evidência que o demonstre^{88,90,94}.

A utilização de um progestativo isolado mostrou ser eficaz, sendo uma opção para mulheres com contraindicação aos estrogénios. Estão disponíveis em diferentes apresentações: comprimidos, implante subcutâneo, dispositivos intrauterinos e injetáveis⁸⁵. O dienogest é dos progestativos mais usados em mulheres com endometriose e o único aprovado em Portugal para o tratamento da endometriose. Oferece uma alternativa eficaz e bem tolerada. Um estudo realizado em Portugal confirma os achados verificados noutras investigações: aos 6 meses de tratamento 78,7% das doentes referiram melhoria significativa no controlo da dor; 85,1% sentiram mais energia; 72,3% aumentaram a sensação de bem-estar; 63,6% sentiram-se mais confortáveis nas relações sociais e 53,2% melhoraram a autoimagem⁹⁴. Pode ser usado isoladamente ou como adjuvante da cirurgia⁹⁵. A utilização de dienogest tem também impacto positivo sobre o endometrioma, reduzindo as suas dimensões, podendo mesmo evitar a cirurgia em alguns casos⁹⁶.

Agonistas da GnRH

Outra opção de tratamento médico, de 2.^a linha, são os agonistas da GnRH⁸⁸. Esta classe de medicamentos suprime substancialmente os níveis sistémicos de estrogénios, conduzindo a efeitos indesejáveis associados ao hipostrogenismo, semelhantes aos da menopausa, incluindo perda de massa óssea. A associação de estroprogestativos ou tibolona, em baixas doses, controla esses efeitos adversos e melhora a adesão da doente ao tratamento⁸⁸.

Antagonistas da GnRH

Os antagonistas da GnRH integram as recomendações de segunda linha para o tratamento da sintomatologia associada à endometriose⁸⁸. O desenvolvimento de antagonistas da GnRH, orais, com semividas curtas, doses variadas e um perfil de segurança adequado representa uma alternativa farmacológica de relevo⁹⁷. O elagolix foi o primeiro antagonista oral da GnRH desenvolvido, sendo objeto de um ensaio randomizado que comparava a administração de 150 mg 1 i.d., com

200 mg 2 i.d. e placebo⁹⁸. A redução da dismenorreia e da dor pélvica não menstrual foram significativas logo após um mês de administração do fármaco e foram mantidas após 6 meses (46,4% de redução na dose mais baixa e 75,8% na dose mais alta). Mais de 70% das mulheres em cada grupo de estudo relataram pelo menos um evento adverso, com uma incidência significativamente maior entre as que receberam a dose mais alta de elagolix. Os eventos adversos relatados com mais frequência foram afrontamentos, cefaleias e náuseas⁹⁸.

Existem ainda mais dois antagonistas de GnRH orais: o linzagolix e o relugolix⁹⁷. O linzagolix foi avaliado em 2 ensaios randomizados com a administração diária de 75 mg, num grupo, 200 mg + terapêutica *add-back* (1 mg de estradiol e 0,5 de acetato de noretisterona) noutra grupo, ambos comparados com placebo. Às 24 semanas o grupo com a dose mais baixa revelou uma melhoria da dismenorreia de 49,5% e da dor pélvica não cíclica de 52,2%; as doentes que fizeram a dose mais elevada de 200 mg combinada com *add-back*, mostraram melhoria da dismenorreia em 80% dos casos e em 57,1% da dor não cíclica. A baixa da densidade mineral óssea (DMO) foi em média inferior a 1%, para as 2 doses e os efeitos adversos foram observados em pouco mais de 5% das doentes que fizeram o tratamento: dores de cabeça (10,5%, 8,1% e 8,0%), afrontamentos (6,8%, 7,5% e 2,5%) e fadiga (6,8%, 3,8% e 2,5%) nas que fizeram 200 mg de linzagolix + *add-back*, 75 mg de linzagolix ou placebo, respetivamente⁹⁹.

O relugolix é outro antagonista oral da GnRH, que bloqueia de forma reversível e é dose-dependente dos recetores da GnRH¹⁰⁰. Num estudo de fase 2, na dose de 40 mg demonstrou eficácia semelhante a um agonista da GnRH (Leuprolide) no controlo da sintomatologia das doentes com endometriose, mas mantendo os efeitos adversos decorrentes do hipostrogenismo induzido¹⁰¹. A terapêutica combinada foi desenvolvida numa formulação com 40 mg de relugolix associado à terapêutica *add-back* (1 mg de estradiol e 0,5 mg de acetato de noretisterona) de modo a otimizar a eficácia e segurança, com melhor *compliance*. Nos ensaios clínicos em mulheres com sintomatologia associada aos miomas uterinos, observou-se supressão da produção de gonadotrofinas, da esteroidogénese ovárica e da ovulação, e se associada à terapêutica *add-back* os níveis de estrogénios circulantes eram semelhantes aos do início

da fase folicular¹⁰². Esta combinação terapêutica foi avaliada no tratamento de doentes com endometriose em 2 ensaios clínicos randomizados e duplamente cegos (SPIRIT 1 e 2), realizados em países de todos os continentes. Na avaliação às 24 semanas, 75% das doentes referiram redução significativa da dismenorrea nos 2 estudos; 59% sentiram redução significativa da dor pélvica não associada à menstruação no SPIRIT 1 e 66% no SPIRIT 2 (Figura 1); a dispareunia teve redução significativa em 40% das doentes e o uso de analgésicos baixou consideravelmente: 69% das doentes do estudo 1 e 76% das doentes do estudo 2 usavam analgésicos no início do estudo, mas às 24 semanas com relugolix + *add-back* apenas 44% e 46% respetivamente, precisavam de o fazer. A incidência de efeitos adversos foi semelhante ao placebo e a perda de massa óssea foi, em média, inferior a 1% e não progrediu ao longo do tratamento¹⁰². O estudo “SPIRIT open-label extension” avaliou a segurança do tratamento a 2 anos com relugolix associado à terapêutica *add-back*, em mulheres com dor moderada a grave associada à endometriose. Verificou-se que, até ao período avaliado, esta terapêutica melhorou a dor menstrual e não-menstrual, dispareunia e função em mulheres com endometriose, constatando-se que após um declínio inicial <1%, a densidade mineral óssea média permaneceu estável com o tratamento continuado¹⁰³.

Medicamentos emergentes

Outros fármacos são emergentes no tratamento da endometriose. São exemplo os moduladores seletivos dos recetores de estrogénios ou da progesterona, os anti-angiogénicos, antioxidantes, imunomoduladores e os agentes epigenéticos, para os quais temos de aguardar por ensaios clínicos robustos³⁸.

Tratamento cirúrgico

O paradigma da cirurgia como opção terapêutica de 1.^a linha já não faz sentido, na medida em que a comprovação histológica da doença não é necessária para justificar o início do tratamento médico. Para além do carácter invasivo, não se podem desvalorizar os inconvenientes de um tratamento cirúrgico precoce, para uma doença crónica que vai requerer uma estratégia terapêutica de longo prazo³⁸.

A cirurgia pode ser conservadora ou definitiva conforme a situação específica da doente, idade, projeto

reprodutivo, objetivos de curto prazo e de prazo mais alargado. É imperativa quando há suspeita de malignidade nas massas anexiais e quando há compromisso na função de outros órgãos (reto, bexiga, rim), devendo ser realizada em centros de referência e com uma equipa multidisciplinar, que inclua além do ginecologista com experiência em cirurgia de endometriose, outras especialidades como a cirurgia geral colo-retal e urologia³⁸. O objetivo da cirurgia é a destruição ou remoção o mais completa possível do endométrio ectópico e aderências. As diretrizes da ESHRE e NICE recomendam igualmente que se considere a cirurgia como opção de tratamento para reduzir a dor intensa associada à endometriose, refratária ao tratamento médico, ou quando o tratamento médico está contraindicado ou não seja aceite pela doente^{88,104}. Contudo, as evidências que suportam o tratamento cirúrgico para o alívio da dor são escassas e objeto de debate^{85,105}. Uma revisão sistemática de avaliação do efeito da cirurgia laparoscópica no índice geral de dor e na qualidade de vida das doentes operadas por endometriose é inconclusiva, devido à baixa qualidade dos estudos¹⁰⁶. Outra possível indicação da cirurgia é no contexto de uma estratégia de tratamento para a infertilidade¹⁰⁷, no entanto a cirurgia dos endometriomas do ovário requer particular atenção devido ao risco de danos potenciais na reserva ovárica e fertilidade futura, com destaque para os casos de quistos bilaterais¹⁰⁷. O dogma de que, nestes casos, a quistectomia laparoscópica deve ser a opção terapêutica sistemática de primeira linha é discutível^{38,108}. A quistectomia tende a oferecer melhores resultados que a drenagem, mesmo quando associada à electrocoagulação ou vaporização por LASER do leito do quisto, sobretudo quando são maiores que 3 cm de diâmetro¹⁸.

A laparoscopia pode ser uma opção de tratamento para a infertilidade associada à endometriose no estágio I/II uma vez que melhora a taxa de gravidez espontânea. No que respeita às lesões de endometriose profunda, a cirurgia laparoscópica pode igualmente representar uma opção de tratamento, em pacientes sintomáticas que desejem engravidar¹⁸. A cirurgia continua a ter um lugar insubstituível em algumas situações clínicas, mas deve ser realizada em centros diferenciados³⁸.

No caso de ser equacionada cirurgia e se existir risco de impacto desta sobre os ovários, a doente deve ser aconselhada sobre a preservação da fertilidade e a

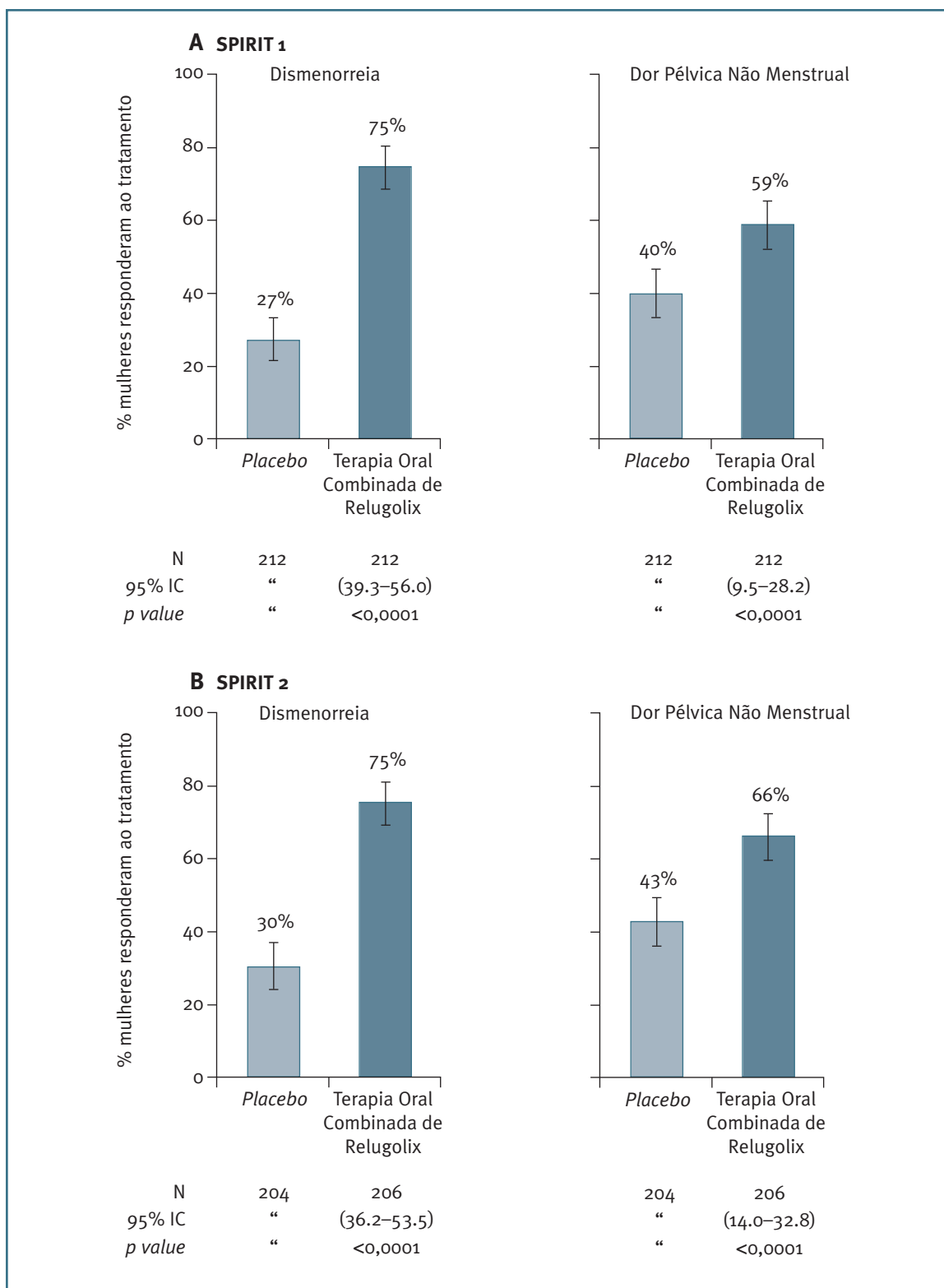


FIGURA 1. Relugolix – resultados na Dismenorreia e Dor pélvica não menstrual (SPIRIT1 e SPIRIT2)¹⁰².

discussão deve incluir opções de criopreservação de embriões ou de oócitos. Relativamente a esta última, os dados apoiam a criopreservação de 10-15 oócitos em mulheres abaixo dos 35 anos e mais de 20 para as que têm acima de 35 anos, para uma hipótese realista de conseguir um ou mais nados vivos. De referir, contudo, que apesar da evidência favorável à criopreservação de oócitos, na doente jovem com indicação cirúrgica por endometriose em estádios avançados, é prematuro recomendar o seu uso generalizado em todas as doentes com endometriose, tendo em conta que não existem estudos conclusivos sobre a eficácia da criopreservação de oócitos especificamente em pacientes com endometriose, falta conhecimento a longo prazo sobre a qualidade dos oócitos vitrificados, e falta estabelecer uma relação custo-eficácia da criopreservação¹⁰⁹.

Uma das questões em aberto prende-se com a utilização da terapêutica hormonal antes e/ou após o tratamento cirúrgico. As evidências revelam que a prescrição de tratamento hormonal antes da cirurgia não melhora os resultados e que a sua prescrição pós-operatória pode ser benéfica para as mulheres que não desejem engravidar⁹⁴.

Tratamento holístico

O impacto da doença a nível pessoal é, por vezes, altamente comprometedor da qualidade de vida da mulher e família. A dor crónica associada à endometriose é o resultado de sinais periféricos dos órgãos pélvicos e extrapélvicos integrado num processo dinâmico com uma interação complexa entre redes neuronais amplificadoras da sensibilidade central¹¹⁰. A dor também é afetada por influências emocionais, hormonais e outras de natureza física e ambiental^{111,112}. As mulheres com dor pélvica crónica devem receber cuidados multidisciplinares, por especialistas em dor, fisioterapeutas, psicólogos, nutricionistas, além do ginecologista⁴. No entanto, é importante alertar as mulheres que as evidências disponíveis não apoiam o uso de “medicinas alternativas” ou suplementos para o tratamento da endometriose, ainda que algumas técnicas, como é o caso da acupuntura possam ser úteis no alívio da dor¹⁰⁴. Segundo alguns autores as intervenções nutricionais podem ser úteis no controlo da dor associada¹¹³. É referido que o consumo de gorduras polinsaturadas, de ácido palmítico e de carne vermelha está associado a um risco acrescido de endometriose e de

agravamento da sintomatologia da doença, enquanto os alimentos de origem vegetal, em particular as fibras, os antioxidantes e a vitamina D podem ter efeitos úteis no tratamento e no alívio da dor. Refira-se que os estudos não têm o rigor necessário para se extrair recomendações fundamentadas¹¹⁴.

CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença muito heterogénea. A dor pélvica é o sintoma mais alarmante e problemático. A abordagem inicial baseia-se no diagnóstico precoce através do diagnóstico clínico, com a utilização criteriosa da imagiologia, sem a necessidade de comprovação histológica das lesões. A identificação de marcadores moleculares fiáveis para o diagnóstico será seguramente um avanço considerável. A patogénese é complexa e multifatorial, mas os estrogénios desempenham um papel central na evolução da doença, interagindo com um vasto leque de agentes que modulam a reação hormonal, inflamatória, imunológica e nociceptiva. A abordagem terapêutica deve ser holística, numa perspetiva global da doente. O tratamento tem como objetivo central o controlo da proliferação do endométrio ectópico, consequentemente do sangramento e da cascata de consequências, de que a dor, a infertilidade e o envolvimento e compromisso de função de órgãos não ginecológicos são as expressões mais dramáticas. O tratamento médico deve ser de eleição, salvo quando a cirurgia é imperativa, por suspeição de malignidade, sintomatologia incontrolável, invasão e compromisso de outros órgãos, ou no contexto de tratamento de infertilidade em situações específicas. Os progestativos e os estroprogestativos são de 1.ª linha. Contamos atualmente com novos agentes terapêuticos, nomeadamente os antagonistas da GnRH que oferecem uma alternativa eficaz, segura e de longo prazo, o que constitui mais uma opção para as doentes, no contexto do tratamento prolongado de uma doença que é crónica. O planeamento terapêutico deve ser de longo prazo, de modo a otimizar os benefícios e minimizar os riscos, nomeadamente o de cirurgias repetidas. O objetivo central deve ser a melhoria consistente da qualidade de vida global da doente, colocando-a no centro da decisão, considerando a sua opinião, os seus

valores, os seus projetos de vida, nomeadamente no que concerne à fertilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and cellular pathogenesis of endometriosis. *Curr. Womens Health Rev.* 2018; 14(2):106-116.
- Signorile PG, Baldi A, Vicetone R, Ronchi A, Montella M. Pathogenesis of endometriosis: focus on adenogenesis-related factors. *In Vivo* 2023;37(5):1922-1930.
- Bellelis P, Dias Jr JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2010; 56(4):467-471.
- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine* 2020;382(13):1244-1256.
- Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil. Steril.* 1999; 72(1):10-14.
- Maruyama S, Imanaka S, Nagayasu M, Kimura M, Kobayashi H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease?. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2020;253:191-197.
- Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br. J. Gen. Pract.* 2007;57 (539):470-476.
- Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, Tiyyuri A, Najmi Z. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J. Med. Res.* 2021; 154(3):446-454.
- Eisenberg VH, Weil C, Chodick G, Shalev V. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG* 2018; 125(1):55-62.
- Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil. Steril.* 2009;92(1):68-74.
- Cláudia Tomás, J.L.M., Endometriosis and infertility – where are we? *Acta Obstet Ginecol. Port.* 2019;13(4):235-241.
- Ellis K, Munro D, Clarke J. Endometriosis is undervalued: a call to action. *Front. Glob. Womens Health* 2022; 3:902371.
- Rush G, Misajon RA. Examining subjective wellbeing and health-related quality of life in women with endometriosis. *Health Care Women Int.* 2018;39(3):303-321.
- Márki G, Vászárhely D, Rigó A, Kaló Z, Ács N, Bokor A. Challenges of and possible solutions for living with endometriosis: a qualitative study. *BMC Womens Health* 2022;22(1):20.
- Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, Fichera M, Commodari E, Bifulco G, Giampao-lino P. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020;17(13):4683.
- Pettersson A, Berterö CM. How Women with Endometriosis Experience Health Care Encounters. *Womens Health Rep. (New Rochelle)* 2020;1(1):529-542.
- Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021; 397(10276):839-852.
- ESHRE Guideline Endometriosis. 2022.
- Rowlands IJ, Mishra GD, Abbott JA. Global epidemiological data on endometriosis. *Endometriosis and adenomyosis: global perspectives across the lifespan*: E. Oral, Editor. Springer International Publishing: Cham. 2022:15-26.
- Moore J, Copley S, Morris J, Linsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound obstetgynecol* 2002;20(6): 630-634.
- Nisenblat V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016;2(2):CD009591.
- Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 2014; 102(1):143-150.e2.
- Wall DJ, Reinhold C, Akin EA, Ascher SM, Brook OR, Dassel M, Henrichsen TL, Learman LA, Maturen KE, Atlas MN, Robbins JB, Sadowski EA, Saphier C, Uyeda JW, Glanc PACR Appropriateness Criteria® Female Infertility. *J. Am. Coll. Radiol.* 2020; 17(5S):S113-S124.
- Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertil. Steril* 2017;108(6):886-894.
- Guerriero, S.A.-O., et al., Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(5):586-595.
- Maciel C, Ferreira H, Djokovic D, Tun JK, Keckstein J, Rizzo S, Manganaro L. MRI of endometriosis in correlation with the #Enzian classification: applicability and structured report. *Insights Imaging* 2023;14(1):120.
- Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy J-N, Revel M-P. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin. Radiol.*, 2014;69(3):323-330.
- Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020;223(4):557.e1-557.e11.
- Bendifallah S, Suisse S, Puchar A, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, Golfier F, Jornea L, Bouteiller D, Touboul C, Dabi Y, Darai E. Salivary microRNA signature for diagnosis of endometriosis. *J. Clin. Med.* 2022;11(3):612.
- Imperiale L, Nisolle M, Noel J-C, Fastrez M. Three types of endometriosis: pathogenesis, diagnosis and treatment. *J. Clin. Med.*, 2023;12(3):994.
- Keckstein J, Oppelt P, Hudelist G Classification and Clinical Staging of Endometriosis. In: Oral, E. (eds) *Endometriosis and Adenomyosis*. Springer, Cham. 2022:94-105

32. Liu X, Long Q, Guo SW. Surgical history and the risk of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Reprod. Sci.* 2016; 23(9):1217-1224.
33. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(4):709-717.
34. Gordts S, Koninckx P, Brosens, I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil. Steril.* 2017;108(6):872-885.
35. Brosens IA. Endometriosis – a disease because it is characterized by bleeding. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1997;176(2):263-267.
36. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG* 2009; 116:366-371.
37. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil. Steril.* 1999;72:852-856.
38. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(11):666-682.
39. Guo S-W. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the Holy Grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum. Reprod.* 2018;33(3):353-356.
40. Hans Evers JL. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum. Reprod.* 2013; 28(8):2023.
41. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190(4):1020-1024.
42. Sanfilippo JS, Wakim, NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;154(1):39-43.
43. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1999; 47 Suppl 1:18-20.
44. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991;165(1):214-218.
45. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagiino H, Terakawa N. Dienogest is as effective as intranasal busiprenolol acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil. Steril.* 2009;91(3):675-681.
46. Jerman LF, Hey-Cunningham, AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol. Reprod.* 2015;92(3):64.
47. Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: theories of the cells of origin and methods of dissemination, in endometriosis and adenomyosis: global perspectives across the lifespan, E. Oral, Editor., Springer International Publishing: Cham. 2022:29-42.
48. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25(8):2082-2086.
49. Sakr S, Naqvi H, Komm B, Taylor HS. Endometriosis impairs bone marrow-derived stem cell recruitment to the uterus whereas bazedoxifene treatment leads to endometriosis regression and improved uterine stem cell engraftment. *Endocrinology.* 2014; 155(4):1489-1497.
50. Hapangama DK, Drury J, Da Silva L, Al-Lamee H, Earp A, Valentijn AJ, Edirisinghe DP, Murray PA, Fazleabas AT, Gargett CE. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basalis-like phenotype in the eutopic functionalis layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2019;34(1):56-68.
51. Gargett CE, Schwab KE, Deane J. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years. *Hum. Reprod. Update* 2016;22(2): 137-163.
52. Wang X, Mamillapalli R, Mutlu L, Du H, Taylor HS. Chemoattraction of bone marrow-derived stem cells towards human endometrial stromal cells is mediated by estradiol regulated CXCL12 and CXCR4 expression. *Stem Cell Res.* 2015;15(1):14-22.
53. Moridi I, Mamillapalli R, Cosar E, Ersoy GS, Taylor HS. Bone Marrow Stem Cell Chemotactic Activity Is Induced by Elevated CXCL12 in Endometriosis. *Reprod. Sci.* 2017;24(4):526-533.
54. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell. Mol. Immunol.* 2018;15(4): 299-311.
55. Pluchino N, Mamillapalli R, Shaikh S, Habata S, Tal A, Gaye M, Taylor HS. CXCR4 or CXCR7 antagonists treat endometriosis by reducing bone marrow cell trafficking 2020; 24(4):2464-2474.
56. Javert CT. Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis, including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes. *Cancer* 1949;2(3): 399-410.
57. Samani EN, Mamillapalli R, Li F, Mutlu L, Hufnagel D, Krikun G, Taylor HS. Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model. *Oncotarget* 2017; 10(23):2282-2291.
58. Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, Lin Z. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005;95(1-5):57-62.
59. Monsivais D, Dyson MT, Yin P, Coon JS, Navarro A, Feng G, Malpani SS, Ono M, Ercan CM, Wei JJ, Pavone ME, Su E, Bulun SE. ER - and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. *Mol. Endocrinol.* 2014;28(8):1304-1315.
60. Brosens JJ, Hayashi N, White JO. Progesterone Receptor Regulates Decidual Prolactin Expression in Differentiating Human Endometrial Stromal Cells. *Endocrinology* 1999;140(10):4809-4820.
61. Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017;96(6):623-632.
62. Riccio LDGC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;50:39-49.
63. Reis JL, Rosa NN, Ângelo-Dias M, Martins C, Borrego LM, Lima J, Natural Killer Cell Receptors and Endometriosis: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):331.

64. Vigano P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol. Hum. Reprod.* 1998;4(12):1150e6.
65. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic mechanisms of deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Sci.* 2015; 22(9):1053e9.
66. Dmowski PW, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18(2):245-63.
67. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 β and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1991;26(2):62-67.
68. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;81(3):1118-1122.
69. Othman EER, Hornung D, Salem H, Khalifa E, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008;137(2):240-246.
70. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-beta in human platelets. Identification of a major storage site, purification, and characterization. *J. Biol. Chem.* 1983;258(11):7155-7160.
71. Zhang Q, Duan J, Liu X, Guo S. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;428:1-16.
72. Zhang Q, Duan J, Olson M, Fazleabas A, Guo S. Cellular changes consistent with epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the progression of experimental endometriosis in baboons. *Reprod. Sci.* 2016; 23(10):1409-1421.
73. Khan KN. Pathogenesis of Endometriosis: Role of Macrophages in Endometriosis, in *Endometriosis and Adenomyosis: Global Perspectives Across the Lifespan*. E. Oral, Editor. Springer International Publishing: Cham. 2022:57-74.
74. Olive DL, Weinberg JB, Haney AF. Peritoneal macrophages and infertility: the association between cell number and pelvic pathology. *Fertil. Steril.* 1985;44(6):772-777.
75. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil. Steril.* 1981;35(6):696-698.
76. Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161(6 Pt 1):1718-1725.
77. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Hamasaki T, Kitajima M, Hasuo A, Miyamura Y, Ishimaru T. Association of interleukin-6 and estradiol with hepatocyte growth factor in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2002; 81(8):764-71.
78. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(4):783-789.
79. Rahmioglu N, Zondervan KT. Pathogenesis of Endometriosis: Genetics, in *Endometriosis and Adenomyosis: Global Perspectives Across the Lifespan*. E. Oral, Editor. Springer International Publishing: Cham. 2022:75-84.
80. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, Senz J, McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Heravi-Moussavi A, Giuliany R, Chow C, Fee J, Zayed A, Prentice L, Melnyk N, Turashvili G, Delaney AD, Madore J, Yip S, McPherson AW, Ha G, Bell L, Fereday S, Tam A, Galletta L, Tonin PN, Provencher D, Miller D, Jones SJM, Moore RA, Morin GB, Oloumi A, Boyd N, Aparicio SA, Shih I, Mes-Masson A, Bowtell DD, Hirst M, Gilks B, Marra MA, Huntsman DG. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N. Engl. J. Med.* 2010;363(16): 1532-1543.
81. Salmeri N, Sinagra E, Dolci C, Buzzaccarini G, Sozzi G, Suter M, Candiani M, Ungaro F, Massimino L, Danese S, Mandarino FV. Microbiota in irritable bowel syndrome and endometriosis: birds of a feather flock together – A Review. *Microorganisms.* 2023; 11(8):2089.
82. Leonardi M, Hicks C, El-Assaad F, El-Omar E, Condous G. Endometriosis and the microbiome: a systematic review. *BJOG* 2020; 127(2):239-249.
83. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;1(1):CD004753.
84. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;2015(7):CD001751.
85. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ* 2023; 195(10):E363-E371.
86. Ferrero S, Barra F. Hormonal therapy in endometriosis and adenomyosis: danazol, aromatase inhibitors, in endometriosis and adenomyosis: global perspectives across the lifespan. E. Oral, Editor. Springer International Publishing: Cham. 2022:557-575.
87. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19(10):1109-1125.
88. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, Hanegem N v, Vulliamoz N, Vermeulen N. ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum. Reprod. Open* 2022; 2022(2):hoac009.
89. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, Facchinetti F. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care* 2019; 24(1):61-70.
90. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2018;110(1): 137-152.e1.
91. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst. Rev.* 2018;5(5):CD001019.
92. Rafique S, Decherney AH. Medical management of endo-

metriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* 2017;60(3):485-496.

93. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(1):37-43.

94. Carneiro MM. Deciding on the appropriate pharmacotherapy for the treatment of endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2023;24(1):1-5.

95. Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, Yarmolinskaya M. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020;36(5):895-907.

96. Angioni S, Pontis, A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, Vignali M, Nappi L. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(1):84-86.

97. Rzewuska AA, Zybowska M, Sajkiewicz I, Spiechowicz I, Zak K, Abramiuk M, Kulak K, Tarkowsky R. Gonadotropin-releasing hormone antagonists-a new hope in endometriosis treatment?. *J. Clin. Med.*, 2023; 12(3):1008.

98. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, Diamond MP, Surrey E, Johnson NP, Watts NB, Gallagher JC, Simon JA, Carr BR, Dmowski WP, Leyland N, Rowan JP, Duan WR, Ng J, Schwefel B, Thomas JW, Jain RI, Chwalisz K. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(1):28-40.

99. Donnez J, Cacciottola L, Squifflet JL, Dolmans MM. Profile of linzagolix in the management of endometriosis, including design, development and potential place in therapy: a narrative review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2023;17:369-380.

100. Markham A, Relugolix: First Global Approval. *Drugs.* 2019. 79(6):675-679.

101. Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Women's Health.* 2021;21(1):250.

102. Giudice LC, As-Sanie S, Ferreira J C A, Becker C M, Abrao M S, Lessey B A, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022;399(10343):2267-2279.

103. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, Imm SJ, Mathur V, Perry JS, Wagman RB, Giudice LC. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum Reprod.* 2024;39(3):526-537.

104. Kuznetsov L, Dworzynski K, Davies M, Overton C. Guideline Committee. Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ* 2017;358:j3935.

105. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ* 2022;14:379;e070750.

106. Bafort C, Beebeejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;10(10):CD011031.

107. Singh SS; Suen MWH. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil. Steril.* 2017;107(3):549-554.

108. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, Somigliana E, Chapron C, Garcia-Velasco JA, Donnez J. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach?. *Fertil. Steril.* 2018;10(7):1218-1226.

109. Rangi S, Hur C, Richards E, Falcone T. Fertility Preservation in Women with Endometriosis. *J Clin Med.* 2023 Jun 28; 12(13):4331.

110. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science* 2005;10:308(5728).

111. As-Sanie S, Kim J, Schmidt-Wilcke T, Sundgren PC, Clauw DJ, Napadow V, Harris RE. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J. Pain* 2016;17(1):1-13.

112. Caumo W, Deitos A, Carvalho S, Leite J, Carvalho F, Dusan-Sarria JA, Tarragó MGL, Souza A, Torres ILS, Fregni F. Motor cortex excitability and BDNF levels in chronic Musculoskeletal pain according to structural pathology. *Front. Hum. Neurosci.* 2016; 10:357.

113. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, Znayenko-Miller T, Hazen ND, Cobb C, Kahleova H. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: a review. *Front. Nutr.* 2023;10:1089891.

114. Brouns F, Van Haaps A, Keszthelyi D, Venema K, Bongers M, Maas J, Mijatovic V. Diet associations in endometriosis: a critical narrative assessment with special reference to gluten. *Front. Nutr.* 2023;10:1166929.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

José Reis e Daniel Pereira da Silva – Pesquisa, seleção bibliográfica e redação do artigo. Ana Rosa Costa, Fátima Faustino, Fernanda Águas, Hélder Ferreira, Maria João Carvalho e Pedro Xavier – Supervisão e revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

José Lourenço Reis

E-mail: jose.mlreis@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2537-7026>

RECEBIDO EM: 13/11/2023

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 09/07/2024