



## Novas perspectivas para o tratamento da endometriose

New perspectives for the treatment of endometriosis

Nuevas perspectivas para el tratamiento de la endometriosis

Maria Luiza Silva Barbosa<sup>1</sup>, Tallita Lougon Duarte<sup>1</sup>, Isabella Rodrigues Rousso<sup>1</sup>, Ana Beatriz Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Emilio Conceição de Siqueira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Revisar na literatura a fisiopatologia, o diagnóstico e os tratamentos atuais para endometriose, assim como o impacto da doença no cotidiano das mulheres acometidas. **Revisão bibliográfica:** A endometriose, caracterizada por crescimento celular progressivo e dependência estrogênica, afeta cerca de 10-15% das mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência global estimada em 176 milhões de casos, é caracterizada por crescimento celular progressivo e dependência estrogênica. O diagnóstico evoluiu para métodos não cirúrgicos, buscando acelerar o tratamento, enquanto a dor crônica, principal sintoma, impacta no absenteísmo ao trabalho e no impacto econômico, manifestando-se de forma cíclica ou não cíclica. Além de estar associada à infertilidade (20-68% das pacientes inférteis), a complexidade da endometriose afeta diversos sistemas e órgãos, demandando uma abordagem multidisciplinar para controle sintomático. **Considerações finais:** A endometriose, uma condição complexa comum, pode causar angústia significativa, resultando em dores pélvicas crônicas, infertilidade ou afetando órgãos específicos. Essa doença carece de uma causa estabelecida e de um tratamento curativo, evidenciando a necessidade de novas pesquisas para compreender sua patogênese, desenvolver técnicas diagnósticas não invasivas definitivas e orientar tratamentos sem hormônios, especialmente para mulheres que desejam engravidar.

**Palavras-chave:** Endometriose, Diagnóstico de Endometriose, Dor pélvica, Qualidade de vida.

### ABSTRACT

**Objective:** Review the pathophysiology, diagnosis and current treatments for endometriosis in the literature, as well as the impact of the disease on the daily lives of affected women. **Literature Review:** Endometriosis, characterized by progressive cell growth and estrogen dependence, affects approximately 10-15% of women of reproductive age, with a global prevalence estimated at 176 million cases, is characterized by progressive cell growth and estrogen dependence. Diagnosis has evolved towards non-surgical methods, seeking to accelerate treatment, while chronic pain, the main symptom, impacts work absenteeism and economic impact, manifesting itself in a cyclical or non-cyclical way. In addition to being associated with infertility (20-68% of infertile patients), the complexity of endometriosis affects several systems and organs, requiring a multidisciplinary approach for symptomatic control. **Final considerations:** Endometriosis, a common complex condition, can cause significant distress, resulting in chronic pelvic pain, infertility, or affecting specific organs. This disease lacks an established cause and curative treatment, highlighting the need for new research to understand its pathogenesis, develop definitive non-invasive diagnostic techniques and guide hormone-free treatments, especially for women who wish to become pregnant.

**Keywords:** Endometriosis, Diagnosis of Endometriosis, Pelvic pain, Quality of life.

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la fisiopatología, el diagnóstico y los tratamientos actuales de la endometriosis en la literatura, así como el impacto de la enfermedad en la vida diaria de las mujeres afectadas. **Revisión de la**

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

**literatura:** La endometriosis, caracterizada por un crecimiento celular progresivo y dependencia de estrógenos, afecta aproximadamente al 10-15% de las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia global estimada en 176 millones de casos, se caracteriza por un crecimiento celular progresivo y dependencia de estrógenos. El diagnóstico ha evolucionado hacia métodos no quirúrgicos, buscando acelerar el tratamiento, mientras que el dolor crónico, síntoma principal, impacta el ausentismo laboral y el impacto económico, manifestándose de forma cíclica o no cíclica. Además de estar asociada con la infertilidad (20-68% de las pacientes infértiles), la complejidad de la endometriosis afecta a varios sistemas y órganos, requiriendo un abordaje multidisciplinario para el control sintomático. **Consideraciones finales:** La endometriosis, una afección compleja común, puede causar un malestar significativo y provocar dolor pélvico crónico, infertilidad o afectar órganos específicos. Esta enfermedad carece de una causa establecida y de un tratamiento curativo, lo que pone de relieve la necesidad de nuevas investigaciones para comprender su patogénesis, desarrollar técnicas de diagnóstico no invasivas definitivas y orientar tratamientos libres de hormonas, especialmente para las mujeres que desean quedar embarazadas.

**Palabras clave:** Endometriosis, Diagnóstico de Endometriosis, Dolor pélvico, Calidad de vida.

## INTRODUÇÃO

A endometriose pode ser caracterizada como uma condição de crescimento celular progressivo, benigna, de dependência estrogênica e crescimento endotelial (CARNEIRO MM, et al., 2018). Tendo uma prevalência estimada em todo o mundo de 176 milhões de mulheres acometidas (ZONDERVAN KT, et al., 2018). De modo geral, a endometriose afeta cerca de 10 – 15% das mulheres que estão na idade de reprodução, dessas 20% apresenta a forma infiltrante (ROCHA AM, et al., 2018).

No que tange o diagnóstico, hoje em dia, a maior parte das diretrizes médicas permitem que eles sejam realizados de forma não cirúrgica, através da observação de sinais e sintomas e, com base nos resultados dos exames físicos e de imagem. Isso ocorre, como uma maneira de acelerar o início do tratamento, uma vez que o diagnóstico definitivo por meio da cirurgia com histopatológico, muitas das vezes acabava atrasando a terapêutica (ALLAIRE C, et al., 2023).

No que se refere a parte clínica, essas pacientes podem apresentar dor pélvica de forma cíclica, ou seja, dor que tem relação com o ciclo menstrual, e também dor não cíclica, que não possui relação com o período da menstruação (KONINCKX PR, et al., 2021). De uma forma geral, a dor crônica, um dos principais sintomas da doença, é a maior responsável pelo absenteísmo ao trabalho, sendo a causa mais cara no que se refere ao impacto econômico (NIJS J, et al., 2021).

Ademais, outras manifestações também podem ocorrer, tais como disúria, dismenorreia, dispareunia de profundidade, lesões dolorosas por foco de endometriose no diafragma e na parede abdominal. Entretanto, algumas mulheres podem ser assintomáticas (KONINCKX PR, et al., 2021).

Koninckx PR, et al. (2021) explica que a gênese da dor que ocorre em pacientes com lesões ocasionadas pela endometriose, pode ser explicada pela reação inflamatória, distensão de lesão pela concentração aumentada de sangue e infiltração de nervos. Entretanto, existe uma escassez de correlação entre gravidade e localização desses focos e a intensidade da dor.

Não é totalmente compreendido a fisiopatologia da diversidade da dor que é provocada por lesões únicas e também das lesões que se propagam até 27 mm a partir dessas lesões individuais. Algumas teorias buscam explicar essas ocorrências, onde pode ser atribuída a variação na resposta inflamatória, a lesões retroperitoneais imperceptíveis ou à densidade dos nervos acometidos (KONINCKX PR, et al., 2021).

Dentre as problemáticas que envolvem a endometriose, podemos destacar a infertilidade, onde, cerca de 20-68% das pacientes inférteis sofrem de endometriose (DA SILVA MCL, et al., 2016). Além disso, diversos impactos negativos estão associados a manifestação dessa doença, em razão da mesma apresentar sintomas intensos e expressivos, limitando as atividades diárias. Dessa maneira, a endometriose impacta não apenas o rendimento no trabalho e nas tarefas cotidianas, mas também impacta na vida sexual (ROCHA AM, et al., 2018).

No que refere-se a parte terapêutica, ela é realizada para controle sintomático, podendo ser por meio de controle hormonal, cirúrgico ou combinado. Além disso, também pode ser necessário uma abordagem multidisciplinar para auxiliar no controle da dor de forte intensidade e persistente que ocorre por meio do aumento da sensibilidade do Sistema Nervoso Central (SNC), também conhecido como dor nociplástica (ALLAIRE C, et al., 2023).

Kondo W, et al. (2012) salienta que comumente a endometriose acomete a cavidade pélvica, entretanto, acometimentos extra pélvicos também podem ocorrer. Allaire C, et al. (2023) afirma sobre a complexidade que engloba a endometriose, uma vez que essa doença pode acometer diversos sistemas e órgãos. Outrossim, existem diversas teorias que englobam a causa dessa doença, porém até os dias de hoje nenhuma é completamente aceita pela comunidade científica.

Dessa forma, é possível perceber a grande prevalência e as implicações no dia a dia decorrentes dos sintomas causados pela endometriose. O objetivo deste trabalho foi analisar, por meio de uma revisão de literatura, o impacto e as implicações em saúde ocasionadas pela endometriose, além de revisar a fisiopatologia, diagnóstico da doença e as principais abordagens de tratamento existentes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Podemos definir endometriose como uma doença de caráter crônico ocasionada pelo aparecimento de tecido pseudo-endometrial fora da cavidade uterina. Tendo, portanto, uma inflamação sendo gerada nesses órgãos e tecidos adjacentes ocasionada por influência do hormônio estrogênio (ALLAIRE C, et al., 2023). As pacientes com essa doença podem apresentar: fortes dores, dismenorreia, disporeunia de profundidade, infertilidade, disúria e fadiga (ZONDERVAN KT, et al., 2020). Além desses sintomas, pode-se ter disquezia, sangramento retal doloroso ou hematúria, dor na ponta do ombro, infertilidade, inchaço e dor cíclica, tosse cíclica, hemoptise, dor no peito e pneumotórax catamenial. A presença de qualquer um desses sinais e sintomas descritos acima, sendo de forma cíclica ou não cíclica, são fundamentais para ser pensado e considerado o diagnóstico de endometriose (BECKER CM, et al., 2022).

Sinsh S, et al. (2020) considera que a justaposição dos sintomas de endometriose com outras condições de cronicidade clínica contribui para a dificuldade e o atraso no diagnóstico, assim como, o fato dos achados do exame físico poderem ser completamente normais. Tomassetti C, et al. (2021) afirma que existem diversas apresentações clínicas na endometriose, sendo possível, até mesmo a paciente não apresentar nenhum sintoma. Além disso, essa patologia pode apresentar uma infinidade de características, quanto ao local de ocorrência das lesões e os sinais e sintomas (BECKER CM, et al., 2022).

Alguns fatores podem ser associados a um maior risco da mulher ser acometida pela endometriose. Dentre eles, com uma forte evidência científica, temos: menarca precoce, ciclo menstrual curto e porcentagem de gordura corporal baixa, por outro lado, um grande número de gestações apresenta um menor risco para endometriose. Com um baixo nível de evidência científica, encontra-se: atividade física, fatores da alimentação e a lactação (SHAFIR AL, et al., 2018). Existem diversas teorias que buscam explicar o surgimento da endometriose, todavia nenhuma foi confirmada. A comunidade científica aceita de forma mais ampla a teoria da menstruação retrógrada, entretanto, outros fatores também podem estar envolvidos, como ambiente metabólico e endócrino favorável, respostas imunes e inflamatórias exacerbadas e entre outros (ZONDERVAN K T, et al., 2018).

Allaire C, et al. (2023) explica que de forma natural, ou seja, fisiológica, 90% das mulheres podem apresentar menstruação retrógrada, sendo essas células eliminadas. Entretanto, acredita-se que em algumas mulheres essas células não são eliminadas, causando uma desregulação do processo, por diversas influências, tais como mutação, adesão e proliferação celular, neurogênese e outros.

Ademais, o diagnóstico e a quantificação da endometriose através do exame físico são bastante limitados, mesmo se for realizado durante o período menstrual. Por isso, na maioria dos casos só é possível diagnosticar através de exames de imagem, como ultrassonografia transvaginal (USTV), ultrassonografia

transretal endoscópica (ETRUS), ultrassonografia anorretal (AUS), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e também por enema de bário. O diagnóstico por imagem consegue quantificar os focos de endometriose presente, tamanho e profundidade do acometimento e, ainda, a distância entre o foco e a margem do ânus (DA SILVA MCL, et al., 2016).

Zondervan KT, et al. (2018) reconhece que o diagnóstico de certeza é obtido através da visualização de focos ectópicos de endométrio, por meio de cirurgia com histopatológico. Ademais, por meio da RM e ultrassonografia (USG) é possível identificar formas profundas e nodulares de endometriose e endometriomas situados no ovário. Entretanto, deve-se salientar que a precisão diagnóstica através do exame clínico é pequena. Ainda assim, não se deve utilizar biomarcadores, sejam eles em tecidos endometriais, sangue, fluidos de menstruação para se diagnosticar endometriose (BECKER CM, et al., 2022). É importante salientar que apesar dos biomarcadores não serem recomendados para o diagnóstico de endometriose, devido a sua limitação, existem diversas pesquisas nessa área sendo realizadas (VILASAGAR S, et al., 2020).

Outrossim, a extensão dessa patologia tem caráter variável, podendo ser desde mínimos depósitos no peritônio até mesmo uma infiltração profunda (ALLAIRE C, et al., 2023). Essa infiltração profunda é conhecida como Endometriose Infiltrativa Profunda (EIP), sendo caracterizada por invadir uma profundidade de maior ou igual a 5 mm (ROCHA AM, et al., 2018). Podendo invadir ureter, bexiga, intestino e até mesmo fora da cavidade da pelve (ALLAIRE C, et al., 2023). A EIP é considerada uma forma grave da endometriose, portanto, classificada em estágio IV. As pacientes que apresentam EIP podem manifestar sintomas dolorosos intensos ou ser até mesmo assintomáticas (CARNEIRO MM, et al., 2018).

A demora ao diagnóstico de EIP pode ser associada ao fato da doença possuir uma clínica variável e, pelo fato de não apresentar exame clínico não invasivo específico para ser realizado o seu diagnóstico (CARNEIRO MM, et al., 2018). Vale lembrar, que os casos de EIP nem sempre poderão ser resolvidos através do tratamento clínico, visto que lesões fibrosas acabam não aceitando bem o tratamento hormonal. Por isso, é indispensável, nesses casos, a intervenção cirúrgica como meio de tratamento. É importante salientar que para ocorrer o tratamento adequado, é fundamental que haja um diagnóstico das lesões infiltrantes, com mais precisão em ultrassonografia transvaginal com preparo ou podendo optar também pela ressonância nuclear magnética (DA SILVA MCL, et al., 2015).

No que se refere a EIP, é de suma importância a avaliação intestinal, uma vez que o envolvimento nessa área pode ser multifocal, podendo comprometer cólon, reto-sigmoide, o apêndice, o ceco e o íleo distal. O número de lesões e a profundidade delas estão relacionados no que tange a avaliação e o prognóstico do tratamento cirúrgico (CARNEIRO MM, et al., 2018). Em presença de indícios e sintomas de Endometriose Infiltrativa Profunda ou quando os testes revelam a presença de um endometrioma, é aconselhável procurar uma consulta com um ginecologista para realização de exames de imagens mais minuciosos, como Ressonância Magnética Pélvica ou Ecografia Transvaginal dinâmica. Dependendo dos prazos de espera para a consulta ou exames de imagem, pode ser apropriado requisitar ambos simultaneamente e iniciar um tratamento medicamentoso de primeira linha, se forem contraindicados ou se a paciente estiver tentando engravidar é aconselhável suspender o uso e buscar avaliação e gestão ginecológica (ALLAIRE C, et al., 2020).

Kondo W, et al. (2012) de acordo com seus estudos e resultados, na presença de endometrioma ovariano, viu-se que, para melhor condução do caso, é necessário um mapeamento pré-cirúrgico das lesões infiltrativas profundas para suas ressecções futuras. Ademais, é de extrema necessidade que a cirurgia seja conduzida por uma equipe qualificada. No que se refere ao tratamento existente da endometriose, se compararmos o uso de contraceptivos hormonais combinados e os progestágenos isolados para o tratamento empírico com a laparoscopia diagnóstica não existe nenhuma evidência científica de que um método seja melhor que o outro, por isso, deve-se ser individualizado o tratamento para cada paciente considerando os prós e contras de cada método (BECKER CM, et al., 2022).

Allaire C, et al. (2023) afirma que não existe ainda terapêutica curativa para endometriose, por conseguinte os tratamentos existentes visam apenas tratar os sintomas gerados pela doença. Dessa forma, as indicações



são estabelecidas para o controle da dor pélvica e infertilidade. Entretanto, os analgésicos e os medicamentos hormonais utilizados para melhora da dor, muitas das vezes são ineficazes ao longo prazo e, ainda podem ocasionar diversos efeitos adversos (ZONDERVAN KT, et al., 2018). Por essa razão, algumas mulheres precisam ser submetidas a cirurgia, o que também não garante que seja eficiente para a terapêutica (ZONDERVAN KT, et al., 2020). O uso de anticoncepcional combinado é de fundamental importância para o alívio da dispareunia de profundidade e da dor pélvica crônica, sendo a administração de forma ininterrupta com melhores resultados do que a administração cíclica. Quando se compara os contraceptivos combinados com o uso de progestágenos isolados orais e agonistas do GnRH a eficácia do mantida ou diminuída (JENSEN JT, et al., 2018).

No que compete a fisiopatologia da dor na endometriose e a sua diversidade, pode-se atrelar a diversidade genética e epigenética que acometem as lesões, sendo corroborado pela teoria genética-epigenética. Essa teoria afirma que de acordo com a clonalidade das lesões ocasionadas pela endometriose e a variabilidade da atividade pela aromatase ou a resistência da progesterona em diversas mulheres. Todavia, ainda não é possível confirmar a forma exata da variabilidade, sendo possível apenas pressupor que genes são ativados ou desativados, por conta desse mecanismo. Além disso, se desconhece outras vias biológicas moleculares (KONINCKX PR, et al., 2021).

Dessa maneira, para o tratamento da dor pode ser prescrito anti-inflamatório não esteroides (AINES) ou analgésicos de forma única ou combinada, como forma de reduzir as dores ocasionadas pela endometriose (BECKER CM, et al., 2022). Nesse contexto, é importante lembrar que quando não ocorre resposta terapêutica adequada ao uso de medicamentos direcionados para endometriose, ou seja, quando a resposta é de curta duração ou quando se tem ausência, podemos considerar que a dor relatada é ocasionada pela sensibilização do SNC, dor nociplástica (GREEN IC, et al., 2022). A cirurgia pode ser considerada como uma forma terapêutica para redução da dor, podendo ser excisão em vez de ablação (BECKER CM, et al., 2022).

É importante salientar que as mulheres acometidas pela endometriose são comumente afetadas pelos sintomas da doença, o que acaba impactando na qualidade de vida. Além disso, por ser considerada uma patologia crônica, assim como em outras doenças crônicas, existe um custo de tratamento bastante elevado (ZONDERVAN KT, et al., 2018). Outrossim, a avaliação e os possíveis planos terapêuticos a serem realizados nessas pacientes, com dor pélvica crônica e ou dor relacionada à endometriose, deve incluir condições de comorbidades associadas, fatores psicológicos na experiência com a dor e a atribuição da dor de origem central (GREEN IC, et al., 2022).

Allaire C, et al. (2023) em seu estudo, conclui que para uma gestão terapêutica sem demora é necessário o reconhecimento e o diagnóstico precoce da endometriose. Dessa forma, o diagnóstico clínico e o tratamento inicial é possível ser realizado por meio da medicina de cuidados primários. Outrossim, através de uma consulta ginecológica, é possível esclarecer as formas de tratamento existentes e, dependendo do caso considerar o tratamento hormonal ou o cirúrgico, através de prós e contras e individualização do atendimento. Terapias com o uso de hormônio e cirurgias, integradas a um plano de gestão terapêutico a longo prazo, pode reduzir e eliminar os sintomas dessa condição crônica. Tendo, ciência que nos casos de dor complexa, pode-se ser necessário o uso de uma equipe multidisciplinar.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose é uma doença crônica, com alto impacto no dia a dia das pacientes, que ainda não se tem estabelecido a causa e um tratamento que vise a cura. Nesse contexto, torna-se evidente a necessidade de serem organizadas novas pesquisas para entender a patogênese da enfermidade, desenvolvimento de técnicas diagnósticas definitivas não invasivas e a amplificação e orientação de tratamentos sem o uso de hormônio para mulheres que desejam engravidar. Ainda assim, é claro a necessidade do apoio de uma equipe multidisciplinar no tratamento, para gerar suporte psicológico para essas mulheres, uma vez que é perceptível os impactos que os sintomas da endometriose ocasionam no cotidiano.

**REFERÊNCIAS**

1. ALLAIRE C, et al. Diagnostic et gestion thérapeutique de l'endométriose. *Canadian Medical Association Journal*, 2023; 195(24): E853-E862.
2. BECKER CM, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Human Reproduction Open*, 2022.
3. CARNEIRO MM, et al. Intestinal Perforation due to deep infiltrating endometriosis during pregnancy: case report. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2018; 40: 235-238.
4. DA SILVA MCL, et al. Correlation of the three-dimensional ultrasound findings with pathology in patients with deep pelvic infiltrating endometriosis submitted to surgery. *Journal of Coloproctology*, 2016.
5. GREEN IC, et al. Persistent Pelvic Pain in Patients With Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2022; 65 (4):775-785.
6. JENSEN JT, et al. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and Sterility*, 2018; 110 (1):137-152.
7. KONDO W, et al. Associação entre endometrioma ovariano e endometriose profunda infiltrativa. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2012; 34 (9):420-424.
8. KONDO W, et al. Endometriose profunda infiltrativa: distribuição anatômica e tratamento cirúrgico. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 2012; 34 (6):278-284.
9. KONINCKX PR, et al. The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear. *Best Practice e Research Clinical Obstetrics e Gynaecology*, 2021; 71: 14-26.
10. KONINCKX PR, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Best Practice e Research Clinical Obstetrics e Gynaecology*, 2021.
11. NIJS C, et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10 (15):3203.
12. ROCHA AM, et al. Late Impact of The Laparoscopic Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis With Segmental Colorectal Resection. *ABCD Arq Bras Cir Dig*, 2018; 31 (4): e1406.
13. SINGH S, et al. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*, 2020; 42 (7): 829-838.
14. SHAFIR AL, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Practice e Research Clinical Obstetrics e Gynaecology*, 2018; 51: 1-15.
15. TOMASSETI C, et al. An International Terminology for Endometriosis. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2021; 28: 1849-1859.
16. VILASAGAR S, et al. A practical Guide to the Clinical Evaluation of Endometriosis-Associated Pelvic Pain. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2020; 27(2): 270-279.
17. ZONDERVAN KT, et al. Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018; 9.
18. ZONDERVAN KT, et al. Endometriosis. *The England Journal of Medicine*, 2020; 382.