

Tratamentos na Endometriose: Uma revisão sistemática

Treatments in Endometriosis: A systematic review

Tatiane Regina Sousa¹, Ana Paula Queiroz², Rodrigo A. Baron³, Fabiana Flores Sperandio⁴.

¹Mestranda em Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC. Florianópolis, SC - Brasil.

²Graduanda em Fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC. Florianópolis, SC - Brasil.

³Médico do Departamento de Uroginecologia e obstetria do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina - HU/UFSC. Florianópolis, SC - Brasil.

⁴Docente do Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC. Florianópolis, SC - Brasil.

Autor correspondente:

Tatiane Regina de Sousa.

Rua Pascoal Simoni, n 358- Coqueiros, CEP: 88080-350.

Florianópolis – SC [Brasil]

tatianereginafisio@gmail.com

Resumo

Introdução: O tratamento da endometriose permanece em discussão e tem como objetivo primário a redução da dor e melhora da qualidade de vida. **Objetivos:** analisar quais tratamentos vem sendo utilizados até então para endometriose e qual seu grau de evidência. **Métodos:** a pesquisa foi realizada na base de dados *pubmed*, *Science direct* e *medline*, seguindo as orientações PRISMA. **Resultados:** Para dor pélvica, são descritos os tratamentos empíricos baseados em orientações físicas e aconselhamentos, progestágenos, anticoncepcionais, antiinflamatórios e SIU-LNG (dispositivo de liberação hormonal intra-útero). Já os tratamentos citados para infertilidade são, ablação cirúrgica das lesões, cirurgias mais complexas que envolvem outros sistemas além do reprodutor, tratamento hormonal pós cirúrgico e inseminação intra-útero e fertilização *in vitro*. **Conclusão:** Atualmente o tratamento padrão é a laparoscopia nos casos mais graves, com dores mais intensas ou infertilidade e a terapia conservadora sobretudo, os tratamentos hormonais em casos considerados mais brandos.

Descritores: Endometriose; Tratamento; Reabilitação.

Abstract

Introduction: The treatment of endometriosis remains under discussion and its primary objective the reduction of pain and improvement in quality of life. **Objectives:** To analyze which treatment has been previously used for endometriosis and what their level of evidence. **Methods:** The survey was conducted in Pubmed database, Science direct and medline, following the PRISMA guidelines. **Results:** For pelvic pain are described empirical treatment based on physical guidance and counseling, progestogen contraceptives, anti-inflammatory and LNG-IUS (intrauterine hormonal release device). Already mentioned treatments for infertility are surgical removal of the lesions, more complex operations involving other systems besides the player, hormone treatment and post surgical intrauterine insemination and IVF. **Conclusion:** Currently the standard treatment is laparoscopic in severe cases with more severe pain or infertility and conservative therapy especially hormonal treatments in cases considered milder.

Keywords: Endometriosis; Treatment; Rehabilitation.

Introdução

A endometriose está presente em cerca de 5% a 15% das mulheres em período reprodutivo. Sintomas, como dismenorréia, dispareunia e infertilidade, podem inexistir ou aparecer em intensidade variável^{1,10}.

A etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, porém as evidências indicam que a combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos poderia contribuir para a formação e o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose⁷. A teoria mais aceita para explicar o desenvolvimento da endometriose é a teoria da implantação, descrita por Sampson, em 1974^{9,10}, em que ocorre o refluxo de tecido endometrial através das trompas de falópio durante a menstruação, com subsequente implantação e crescimento no peritônio e ovário¹⁰.

Um dos aspectos discutidos a respeito dessa teoria é que, embora 70 a 90% das mulheres apresentem menstruação retrógrada, apenas uma minoria irá desenvolver a doença¹. Isso sugere que a combinação de fatores citados anteriormente poderiam determinar uma maior suscetibilidade para desenvolver a doença^{6,7,10}.

Pela dificuldade diagnóstica e complexidade da própria doença o tratamento da endometriose (clínico ou cirúrgico) permanece em discussão e tem como objetivo primário a redução da dor, a melhora da qualidade de vida e o aumento das chances de gestação destas mulheres^{6,7}.

Atualmente os tratamentos com endometriose tem gerado custos altos ao sistema de saúde público e a procura por eles tem dado origem a grandes listas de espera, que se refletem em prejuízo econômico e emocional às mulheres⁶. O período entre o diagnóstico e o tratamento da endometriose pode levar anos, agravando o quadro clínico e diminuindo consequentemente a qualidade de vida destas mulheres^{7,8}.

Dado o exposto, esta revisão sistemática se propõe a analisar quais os tratamentos que vem sendo utilizados até então para endometriose e qual o método mais eficaz e seu grau de evidência.

Métodos

Esta revisão sistemática utilizou como protocolo as orientações PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)^{2,3}.

O levantamento dos estudos foi realizado entre os dias 07 e 30 de fevereiro de 2014. Utilizou-se o termo MeSh endometriose “*endometriosis*” combinado com o termo tratamento “*treatment*” e com os termos terapia “*therapy*”, reabilitação “*rehabilitation*”, dor pélvica crônica “*chronic pelvic pain*” e infertilidade “*infertility*” respectivamente, junto ao operador booleano “AND” entre eles. A pesquisa foi realizada nas bases de dados indexadas: MEDLINE (OVID WEB); Science Direct e PubMed, conforme quadro 1.

Todos os títulos e resumos recuperados pela busca eletrônica foram analisados manualmente por dois revisores, de forma independente. Após a seleção feita, procedeu-se a leitura integral dos documentos. Os estudos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: artigo original, como ensaios clínicos controlados randomizados, quasi-randomizados, estudo aleatórios, estudos de coorte, caso-controle retrospectivo; estudo que abordasse o tema tratamentos na endometriose; estudos em mulheres e publicados nos últimos 10 anos. Os artigos excluídos foram: editoriais ou atualizações de protocolos; artigos não disponíveis em texto completo na base ou mediante solicitação aos autores; artigos que não foram escritos em Inglês ou em Português. Também foram excluídos estudos pilotos, revisões, estudos ou relatos de caso, conferências e anais.

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada de acordo com as recomendações STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*)⁴. Embora as recomendações STROBE não tenham sido desenvolvidas para esse fim, atualmente diversos estudos utilizam-se dessa ferramenta para analisar qualitativamente os estudos observacionais^{12,13,14,15}. Essa escala é composta de um checklist de 22 itens e, de acordo com o score

Medline via Ovid	Pubmed	Science direct
1. Randomized controlled trials as Topic/ 2. Randomized controlled trial/ 3. Random allocation/ 4. Double blind method/ 5. Single blind method/ 6. Clinical trial/ 7. exp Clinical Trials as Topic/ 8. or/1-7 9. (clinic\$ adj trial\$1). tw. 10. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)). tw. 11. Placebos/ 12. Placebo\$.tw. 13. Randomly allocated. tw. 14. (allocated adj2 random).tw. 15. or/9-14 16. 8 or 15 17. Case report.tw. 18. Letter/ 19. Historical article/ 20. review.pt. 21. or/17-20 22. 16 not 21 23. Exp endometriosis/ 24. exp treatment/ 25. exp therapy/ 26. exp rehability/ 27. exp chronic pelvic pain/ 28 exp infertility/ 29. or/23-28 30. exp women/ 31. exp female/ 32. 30 or 31 33. 22 and 29 and 32	1. Randomized controlled trials as Topic/ 2. Randomized controlled trial/ 3. Random allocation/ 4. Double blind method/ 5. Single blind method/ 6. Clinical trial/ 7. exp Clinical Trials as Topic/ 8. or/1-7 9. Placebos/ 10. Randomly allocated. 11. (allocated adj2 random) 12. or/9-11 13. 8 or 12 14. Case report. 15. Letter/ 16. Historical article/ 17. review.pt. 18. or/14-17 19. 13 not 18 20. Exp endometriosis/ 21. Exp treatment/ 22. Exp therapy/ 23. Exp rehability/ 24. Exp chronic pelvic pain/ 25 Exp infertility/ 26. or/20-25 27. exp women/ 28. exp female/ 29. 18 and 26 and 28	Problem: endometriosis and chronic pelvic pain and infertility Body Part: perineum or genito-urinary system Subdiscipline: women's health and treatment Method: Clinical Trial

Quadrol: Estratégias de pesquisa nas bases de dados escolhidas: MEDLINE OVID WEB, Science Direct, PubMed.)

final do estudo, este recebe uma classificação: Boa (estudos que preenchem $\geq 80\%$ dos critérios), moderada (estudos que preenchem de 50% a 80% dos critérios) e ruim (estudos que preenchem $< 50\%$ dos critérios)⁴. O sistema hierárquico da evidência, desenvolvido por Sackett et al.

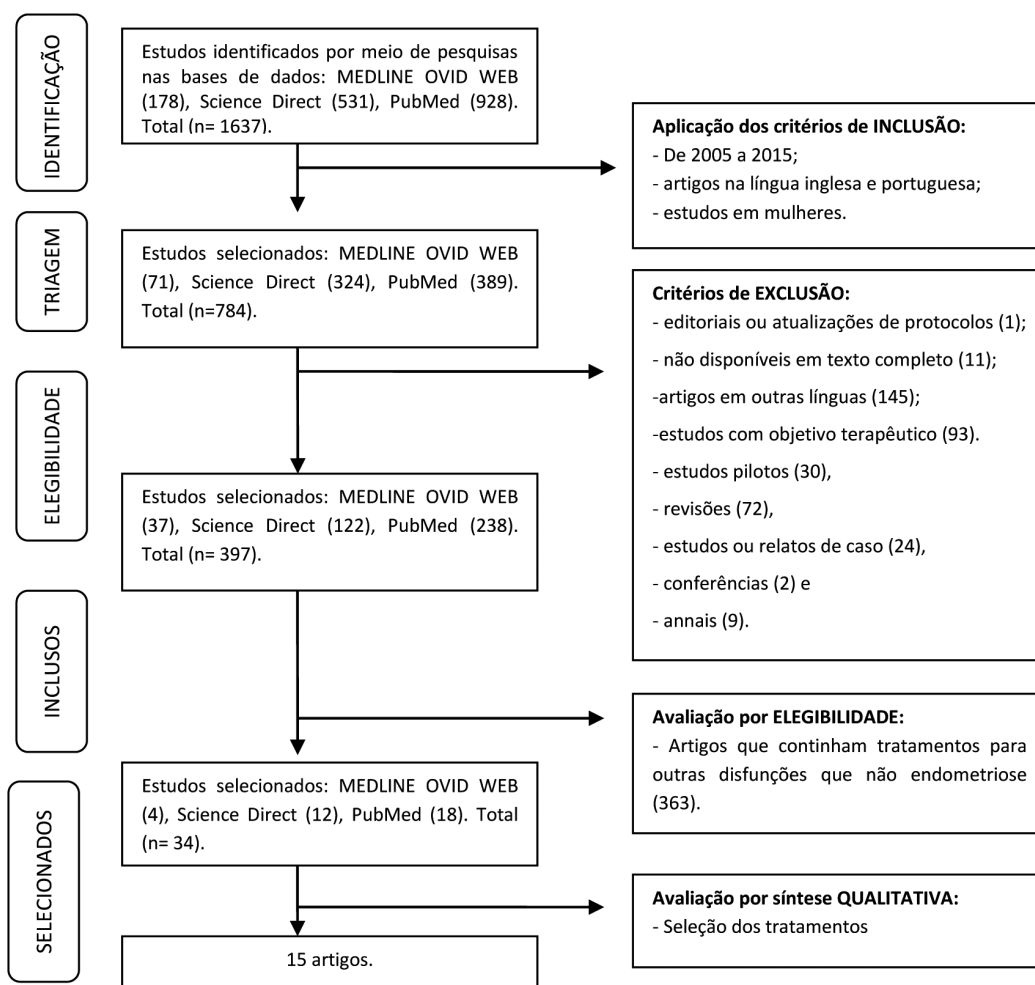
(2000)⁵, foi, igualmente, utilizado para avaliar a interpretar a qualidade dos estudos, graças à determinação do nível da evidência dos artigos selecionados em estudos desta natureza.

Resultados

Foram encontrados 1637 artigos nas bases de dados, em que os artigos duplicados (102) entre os descritores da mesma base não foram considerados. De acordo com os critérios de exclusão 34 artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra e, por fim, 15 artigos compuseram o escopo dessa revisão, já que os outros 19 não contemplavam a temática estudada. A descrição do processo pode ser vista na figura 1.¹¹

A qualidade metodológica dos estudos analisados foi de moderada para boa como apresentado na tabela 1. De forma geral, as principais falhas metodológicas foram: não especificar as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de viés (80%), não explicar como se determinou o tamanho amostral (80%), não descrever o número de participantes em cada etapa do estudo (30%) e não indicar o desenho do estudo no título ou no resumo (40%). Quanto à análise hierárquica de evidência, verificou-se que a maior parte dos artigos (73%) apresentam bons níveis de evidência.

Dos artigos analisados 8 abordaram tratamentos para a dor pélvica^{16,17,21,22,23,24,25,26} e 7 para infertilidade^{18,19,20,27,28,29,30}. Dos tratamentos citados para dor pélvica, foram descritos os tratamentos empíricos baseados em orientações físicas e aconselhamentos (4)^{17,22,25,26}, progestágenos (8)^{16,17,21,22,23,24,25,26}, anticoncepcionais (8)^{16,17,21,22,23,24,25,26}, antiinflamatórios (1)¹⁶ e SIU-LNG (dispositivo de liberação hormonal intra-útero) (2)^{21,23}. Já os tratamentos citados para infertilidade foram, ablação cirúrgica das lesões (5)^{18,19,28,29,30}, cirurgias de cunho mais complexo que envolvem outros sistemas além do reprodutor (5)^{18,19,28,29,30}, tratamento hormonal pós cirúrgico (5)^{18,19,27,28,29} e inseminação intra-útero (7)^{18,19,20,27,28,29,30} e fertilização *in vitro* (7)^{18,19,20,27,28,29,30}.



Quadro 1: Estratégias de pesquisa nas bases de dados escolhidas: *MEDLINE OVID WEB, Science Direct, PubMed*.

Os tratamentos foram ainda classificados conforme o grau de recomendação e o nível de evidência, segundo a eficácia terapêutica (quais oferecem menos riscos e quais são mais populares entre os especialistas da área) (QUADRO 2).

Discussão

A endometriose é uma doença que afeta o bem estar físico e emocional das mulheres no mundo. Essa doença permanece controversa, não apenas em sua patogênese e evolução natural, mas também em sua relevância como fator

limitante da qualidade de vida. Seu quadro clínico é variado, tendo a dor pélvica e a infertilidade como sintomas mais frequentes^{12,13}.

Apesar das diversas publicações, triagens clínicas em modelos animais e in vitro, vários pontos de seu desenvolvimento permanecem indefinidos¹⁴. Entre as grandes dificuldades que surgem ante a possibilidade de se dominar o pleno conhecimento sobre essa doença, encontramos a complexa questão que envolve saber quais fatores fazem algumas mulheres desenvolver endometriose enquanto outras com a mesma aparente condição continuam sadias, ou seja, entender sua epidemiologia ainda é o maior desafio para os especialistas^{14,15}.

Tabela 1: Análise dos resultados da qualidade metodológica dos estudos selecionados de acordo com a Classificação Hierárquica da Evidência e as recomendações da STROBE

Referência	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Título e resumo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

INTRODUÇÃO

Contexto/justificativa	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Objetivos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

MÉTODO

Desenho do estudo	x	x	✓	x	x	✓	x	✓	x	x	x	x	x	✓	x
Contexto	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Participantes	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Variáveis	x	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	x
Fonte de dados;	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Viés	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tamanho do estudo	x	✓	✓	x	x	✓	x	✓	x	✓	x	x	x	✓	x
Variáveis quantitativas	x	x	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	x	x	✓	x
Método estatístico	✓	✓	✓	✓	x	✓	✓	✓	✓	✓	x	✓	x	✓	✓

RESULTADOS

Participantes	x	x	✓	x	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	x	x	x	x
Dados descritivo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Desfecho	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Resultados principais	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Outras análises	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

DISCUSSÃO

Resultados principais	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Limitações	x	x	✓	x	✓	x	✓	x	✓	✓	✓	x	x	x	x
Interpretações	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Generalizações	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

OUTRAS INFORMAÇÕES

Financiamento	x	x	✓	x	✓	✓	x	✓	x	✓	✓	x	x	✓	x
Escore total	14	16	21	15	17	19	18	19	18	20	17	15	14	19	14
%	63%	72%	95%	68%	77%	86%	82%	86%	82%	91%	77%	68%	63%	86%	63%
Classificação	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	B	B	B	A	B

A abordagem terapêutica da endometriose varia, dependendo da queixa de dor pélvica ou infertilidade, embora, muitas vezes, essas queixas estejam associadas.

Tratamentos para dor pélvica

Em casos de dor pélvica e com avaliação clínica sugestiva de endometriose mínima ou leve, geralmente inicia-se com tratamento empírico¹⁶. Se a paciente não melhorar em três meses ou houver

a suspeita de endometriose profunda infiltrativa, a videolaparoscopia é indicada. Se não for possível sua realização de imediato, o tratamento medicamentoso segue para o uso de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)^{19,28} por três meses e após a manutenção ocorrerá com anticoncepcionais orais (Figura 2)^{17,19,25}. Na recidiva da dor, exame de imagem sugestivo de endometrioma maior que 4 cm ou, ainda, a suspeita de aderências, a cirurgia também deve ser indicada^{21,22,26}. Está conduta esta exemplificada na figura 2.

	Tratamento	Grau de recomendação	Nível de evidência
DOR PÉLVICA	Tratamento empírico (17,22,25,27)	Recomendação de especialistas	4
	Anticoncepcional oral (16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26)	A	1 a
	Progestágenos (16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 26)	A	1 a
	SIU-LNG (21,23)	A	1 a
	GnRH (17, 21, 25, 26)	A	1 a
INFERTILIDADE	Ablação das lesões (leve/ moderado) – (18, 19,28, 29, 30)	A	1 a
	Inseminação intra útero (18, 19, 20, 27, 28, 29, 30)	A	1 a
	Uso do GnRH antes do FIV (19, 28)	A	1 b
	Cirurgia para endometriomas (20, 27)	A	1 b
	Fertilização in vitro (FIV) – (18,19,20, 27,28,29,30)	B	2 b
	Cirurgias mais complexas (moderada/ grave) – (18, 19,28, 29, 30)	B	3

Quadro 2: Grau de recomendação e nível de evidência dos tratamentos para endometriose
 A = forte recomendação na escolha; B = generalização dos estudos A; 1a = ensaio clínico randomizado; 1b = estudos coorte; 2b = estudos randomizados de baixa qualidade; 3 = estudos de caso.

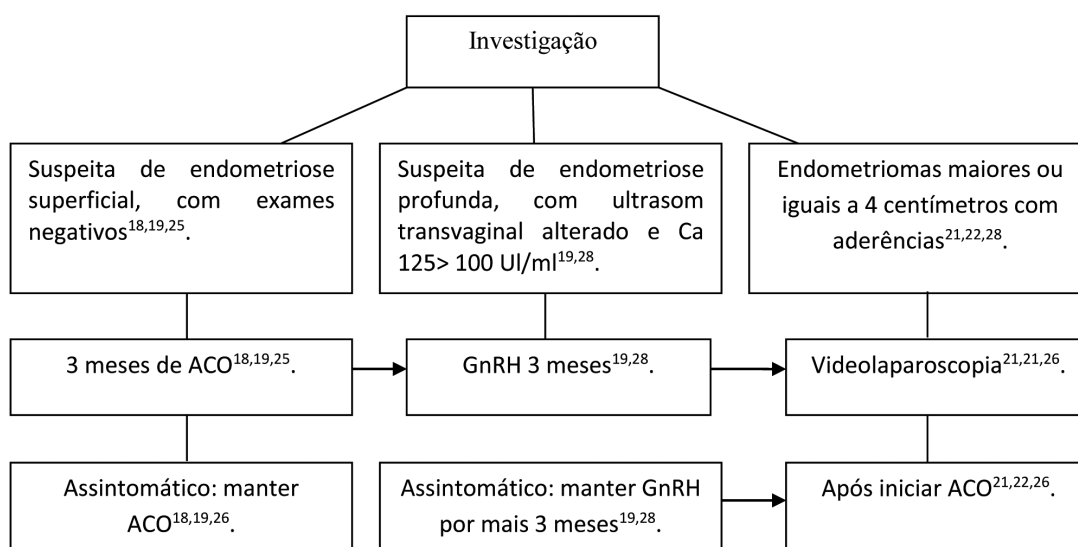


Figura 2: Manejo de dor pélvica crônica e suspeita de endometriose.

Tratamento Empírico (Recomendado por especialistas)

O tratamento empírico consiste de aconselhamento, ACO (anticoncepcionais orais), progestágenos e orientação nutricional^{22,25}. O aconselhamento e a orientação nutricional se apóiam sobretudo na idéia de diminuir o estresse e adequar o peso corporal, já que os estudos científicos tem comprovado que a diminuição da ingestão de alimentos gordurosos diminui a produção de

citocinas presentes nos focos dolorosos da endometriose, além disso como a doença é estrogênio dependente o consumo de alimentos fonte de fitoestrogenios e fibras dietéticas ajuda a equilibrar o excesso de produção deste hormônio^{22,25,27}.

Os anticoncepcionais combinados (AC) são considerados primeira linha no tratamento da dor associada à endometriose peritoneal, com presença ou não de endometriomas menores que 4 cm^{21,22,23,25}.

As vantagens desses fármacos são a possibilidade de uso por períodos prolongados, a boa tolerabilidade e a fácil administração²⁵. Como a endometriose é uma doença crônica e progressiva, com recorrência dos sintomas no caso do retorno da ovulação, deve-se planejar para que o tratamento possa ser usado por tempo prolongado (anos), sem que haja efeitos adversos graves, pouca tolerabilidade ou custo elevado^{21,25,26}.

ACO (Grau de recomendação A)

Os anticoncepcionais orais (ACO) podem ser administrados de forma cíclica ou contínua^{16,21}. A recomendação é de que quando o uso cíclico dos ACO não melhora a dor associada com o sangramento mensal, a administração contínua pode ser uma alternativa efetiva e segura para essas pacientes^{16,21,22,23,25,26}.

Progestágenos (Grau de recomendação A)

Os progestágenos isolados são largamente utilizados para o tratamento da dor associada à endometriose pela possibilidade de uso por tempo prolongado e boa tolerabilidade. As apresentações orais são o acetato de noretisterona, o dienogest, o acetato de ciproterona e o levonorgestrel²³. Todas as apresentações são para uso contínuo e apresentam eficácia semelhante aos AC na melhora da dismenorrea, dispareunia e dor pélvica^{24,25,26}. O pior controle do ciclo menstrual é uma desvantagem em relação aos anticoncepcionais combinados com estrogênios^{24,25}.

Alternativamente à via oral, os progestágenos podem ser utilizados pela via intramuscular, subcutânea, subdérmica e intrauterina²⁸. O acetato de medroxiprogesterona na forma de depósito (DMPA, depot-medroxyprogesterone acetate), intramuscular e subcutâneo, tem eficácia semelhante aos análogos do GnRH na melhora da dor, porém a perda mineral óssea é menos significativa e reversível apenas com o progestogênio²⁸. As vantagens do DMPA de depósito são a baixa incidência de sintomas de hipo-estrinismo, o baixo custo e a administração a cada três meses. Porém, o controle do sangramento é errático, o tratamento não pode

ser interrompido na vigência de parafeitos (ganho de peso, diminuição da libido, acne, queda de cabelo, mastalgia e sintomas depressivos) e o retorno dos ciclos menstruais regulares pode demorar entre sete meses até um ano para se restabelecerem^{22,25,26}. Assim, a melhor indicação para o DMPA de depósito seria para pacientes hysterectomizadas com doença residual²⁵.

SIU-LNG (sistema intrauterino- levonorgestrel) – (Grau de recomendação A)

É um dispositivo de liberação hormonal, que tem duração de cinco anos. O levonorgestrel vai exercer atividade androgênica e antiestrogênica diretamente no endométrio, podendo levar à amenorrea e melhora da dismenorrea, com menor impacto no metabolismo^{21,23}. Após um ano de uso pacientes relatam sangramento intermenstrual e entre 20 e 30% estão em amenorréia²³.

GnRH (Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina)- (Grau de recomendação A)

O GnRH pode ser administrado diariamente através de spray nasal (acetato de nafarelina) ou por injeção subcutânea, esta com formulações para uso diário, mensal ou trimestral (acetato de leuprolida, acetato de goserelina)^{16,17}. Os efeitos colaterais são decorrentes do estado de “pseudomenopausa” e incluem fogachos, vagina seca, diminuição da libido, depressão, irritabilidade, fadiga e perda mineral óssea²¹. O GnRH pode ser usado por períodos de três a seis meses, com alívio significativo da dor, embora o tratamento por três meses seja tão efetivo quanto o de seis meses²¹. O uso do GnRH, associado com estrogênio e progestogênio, denominado “terapia de add back”, reduz a severidade dos sintomas de hipoestrinismo e a perda mineral óssea, principalmente quando se planeja manter o tratamento por mais de seis meses²². Várias opções de associações de estrogênios e progestogênios têm se mostrado eficazes na terapia de add back. Não há diferença entre diferentes doses de estrogênios (1,25 ou 0,625 mg EC) em relação à perda óssea^{17,21,22}. A tibolona também

se mostrou eficaz em impedir a perda de massa óssea e parece ser uma boa alternativa, já que associações estrogênicas, progestogênicas e androgênicas não se mostraram eficazes²². Ainda faltam estudos avaliando esquemas com doses mais baixas de terapia hormonal (TH) e com agentes reguladores do cálcio^{16,17,21,22}.

Tratamento para Infertilidade

Os tratamentos de reprodução assistida – inseminação intrauterina e fertilização *in vitro* – podem ser indicados para pacientes com endometriose e infertilidade, levando-se em conta o grau da doença, o envolvimento das trompas, a idade, o tempo de infertilidade e a presença de outros fatores associados²⁷. Antes de iniciar estes tratamentos sugere-se a retirada da maior quantidade possível de aderências e o não uso de nenhum tratamento que promova supressão da ovulação^{22,28}.

Ablação cirúrgica das lesões (endometriose mínima / leve) – (Grau de recomendação A)

A ablação das lesões associada à adesiólise em casos de endometriose mínima / leve é eficaz quando comparado à videolaparoscopia diagnóstica (1ª)²⁹.

Tratamento cirúrgico da infertilidade na endometriose moderada / grave (Grau de recomendação B)

Não há estudos randomizados controlados disponíveis estabelecendo o valor desse tipo de tratamento, mas parece haver correlação negativa entre estadios de endometriose e taxa cumulativa de gravidez espontânea após tratamento cirúrgico^{18,20,30}.

Nestes casos após a cirurgia era recomendado o uso de danazol ou GnRH, porém os estudos não evidenciam melhora fertilidade em função de seu uso (grau de recomendação A, evidência nível 1b)^{19,20,28}.

Tratamento cirúrgico dos endometriomas (Grau de recomendação A)

Cistectomia laparoscópica para endometriomas > ou igual a 4 cm de diâmetro, dada a

facilidade na confirmação histológica, e o melhor acesso aos folículos, além de reduzir o risco de infecção^{20,27}.

Inseminação intra-útero com indução da ovulação

A inseminação intrauterina com indução da ovulação é um tratamento eficaz para os casos de endometriose mínima ou leve^{18,19}. A anatomia da pelve deve estar preservada, pelo menos uma trompa deve estar pérvia e em boas condições e o exame de capacitação espermática deve mostrar valores de espermatozoides acima de 5 milhões/mL²⁷. O tratamento deve ser oferecido por até seis ciclos^{27,30}. Pacientes com mais de 35 anos podem partir diretamente para fertilização *in vitro* (FIV)²⁹.

Fertilização *in vitro* (Grau de recomendação B)

A FIV é o tratamento apropriado para os casos de endometriose grau 3 ou 4 com comprometimento tubário, se houver fator masculino associado ou se os tratamentos prévios falharam^{20,27}. Não parece haver correlação significativa do número de ciclos de FIV com recorrência da endometriose^{27,28,29}.

Uso de análogos de GnRH antes da FIV (Grau de recomendação A)

Pode aumentar quatro vezes as chances de gravidez mas este dado é corroborado por um único estudo²⁵.

Conclusão

Os achados desta revisão revelam a dificuldade na escolha do tratamento mais adequado para endometriose, o que acredita-se ser reflexo de um diagnóstico inespecífico ou tardio. Em casos mais graves de endometriose onde a dor é aguda e a infertilidade está presente, o consenso científico indica a laparoscopia como padrão ouro de tratamento, no entanto esta é paliativa e não tem garantia total de eficácia. Em função disso, a terapia conservadora que tem

como base os tratamentos hormonais vem crescendo significativamente e demonstrando resultados semelhantes a videocirurgia.

Dado o exposto, conclui-se que ainda a muito a ser desvendado sobre a endometriose para que então eleja-se uma terapia eficaz na minimização dos sintomas e com o mínimo de efeitos colaterais.

Referências

- MACER ML, TAYLOR HS. Endometriosis and Infertility: A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2012; 39(4):535-549.
- MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 2009; 6(7):1-6.
- URRÚTIA G, BONFILL X. The PRISMA statement: a step in the improvement of the publications of the Revista Española de Salud Pública. *Rev Esp Salud Publica*, 2013; 87(2):99-102.
- ELM VE, ALTMAN DG, EGGER M, POCOCK SJ, GOTZSCHE PC, VANDENBROUCKE JP. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007; 61(4):344-9.
- SACKETT DL, STRAUSS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach. EBM. 2nd ed. London: Churchill Livingstone. How to find current best evidence, p.29-65, 2000.
- FAUCONNIER A, STARACI S, HUCHON C, et al. Comparison of patient and physician based descriptions of symptoms of endometriosis: a qualitative study. *Hum reprod*. 2013; 0(0):1-9.
- CULLEY L, LAW C, HUDSON N, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013 Ago;0(0):1-15.
- KAJITANI T, MARUYAMA T, ASADA H, et al. Possible involvement of nerve growth factor in dysmenorrhea and dyspareunia associated with endometriosis. *Endocr J*. 2013 Jul; 0(0):1-10.
- PETRAGLIA F, HORNUNG D, SEITZ C, FAUSTMANN T, GERLINGER C, LUISI S, LAZZERI L, STROWITZKI T. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012; 285(1):167-173.
- KONINCKX P R, USSIA A, ADAMYAN L, WATTIEZ A, DONNEZ J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and Sterility*, 2012; 98(3): 564-571.
- VERCELLINI P, VIGANÒ P, SOMIGLIANA E, FEDELE L Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014; 10(1):261-275.
- LYSTAD RP, POLLARD H, GRAHAM PL. Epidemiology of injuries in competition taekwondo: a meta-analysis of observational studies. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2009; 12(6):614-21.
- ORRIOLS L, SALMI LR, PHILIP P, MOORE N, DELORME N, DELORME B, CASTOT A, LAGARDE E. The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009; 18(8):647-58.
- SWAIN MS, LYSTAD RP, POLLARD H, BONELLO R. Incidence and severity of neck injury in Rugby Union: A systematic review. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 2011; 14(5):383-89.
- LASCHKE MW, MENGER MD. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis. *Human Reproduct Update*, 2012; 18(6): 682-702.
- VERCELLINI P, FRATTARUOLO MP, SOMIGLIANA E, JONES GL, CONSONNI D, ALBERICO D, FEDELE L. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Human Reproduction*, 2013; 28(5):1221-1230.
- STEPNIEWSKA A, POMINI P, BRUNI F, MEREU L, RUFFO G, CECCARONI M, et al. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1619
- 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.



19. MORSCH DM, CARNEIRO MM, LECKE SB, ARAÚJO FC, CAMARGOS AF, REIS FM, et al. c-fos gene and protein expression in pelvic endometriosis: a local marker of estrogen action. *J Mol Histol*. 2009;40(1):53-8.
20. SOMAGLIANA E, GARCIA-VALESCO JA. Treatment of infertility associated with deep endometriosis: definition of therapeutic balances. *Fertility and Sterility*. 2015; 104(4):764-770.
21. MOSS HA, FREY MK, BLANK SV. Breast cancer in the setting of fertility-sparing treatment for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology Reports*, 2014; 10(1): 30-37.
22. VERCELLINI P, GIUDICE LC, EVERS JLH, ABRAO MS. Reducing low-value care in endometriosis between limited evidence and unresolved issues: a proposal. *Human Reproduction*, 2015; 30(9): 1996-2004.
23. WALCH K, UNFRIED G, HUBER J, KURZ C, van Trotsenburg M, Pernicka. E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
24. PETTA CA, FERRIANI RA, ABRÃO MS, HASSAN D, ROSA E SILVA JC, PODGAEC S, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):128-9.
25. CARLSON MJ, THIEL KW, LESLIE KK. Past, present, and future of hormonal therapy in recurrent endometrial cancer. *International Journal of Women's Health*, 2014; 6(1): 429-435.
26. ROBERTS H, HICKEY M, LETHABY A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia: A Cochrane review summary. *The European Menopause Journal*, 2014; 77(1):4-6.
27. KAHLENBERG LK, LASKEY S. Primary umbilical endometriosis presenting as umbilical drainage in a nulliparous and surgically naive young woman. *Am J Emerg Med*. 2013; 12 (3): 36-44.
28. WANG Y, FU Y, XUE S, AI A, CHEN H, LYU Q, KUANG Y. The M2 polarization of macrophage induced by fractalkine in the endometriotic milieu enhances invasiveness of endometrial stromal cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;7 (1):194-203.
29. KATO N, UCHIGASAKI S, FUKASE M. How does secondary neoplasm arise from mature teratomas in growing teratoma syndrome of the ovary? A report of two cases. *Pathol Int*. 2013;63(12):607-10.
30. ATHWAL P, PATEL K, HASSANI C, BAHADORI S, NARDI P. A case of multisystem endometriosis. *J Radiol Case Rep*. 2013 Oct 1;7(10):1-6.