

Capítulo 10

ENDOMETRIOSE

MARIA EDUARDA RIBEIRO DE FIGUEIREDO¹
MARINA HENRIQUES AMARAL¹
PAULA SALOMÃO LIBÂNIO¹
RODRIGO VELOSO SOUTO ROCHA¹

1. Acadêmico de Medicina da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Palavras Chave: Endometriose; Dor pélvica; Tratamento

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença definida pela presença de glândulas e estroma do tecido endometrial funcionando, camada interna de revestimento do útero, em locais fora da cavidade uterina. Essa patologia é uma condição caracterizada por inflamação crônica local das regiões onde o tecido endometrial se implanta, sendo os sítios anatômicos para ocorrência desse fenômeno a cavidade abdominal, os ovários, bolsa retrouterina, saco de Douglas, ligamentos uterinos e as tubas uterinas (REA, *et al.*, 2020).

Tal afecção pode cursar com uma grande diversidade de manifestações clínicas, sendo possível encontrar desde pacientes oligossintomáticas ou assintomáticas, até quadros de infertilidade, dismenorreia, dispareunia, sangramentos irregulares e dores abdominais do tipo cólica. (NAVARRO *et al.*, 2006). No quesito dor, a endometriose é a principal causa de dor pélvica crônica (DPC) e, muitas vezes, não há melhora dessa dor com os tratamentos existentes (SACHEDIN & TODD, 2020)

A sua etiopatogenia ainda não está bem definida, porém, algumas teorias foram formuladas para explicá-la, sendo uma das mais relevantes a teoria da implantação, na qual ocorreria um refluxo de tecido endometrial através das trompas de falópio durante a menstruação, com subsequente implantação desse tecido em outros sítios anatômicos (SAMPSON, 1927). No entanto, ressalta-se que, embora cerca de 70 a 90% das mulheres apresentem menstruação retrógrada, apenas uma pequena parcela dessas irá desenvolver um quadro de endometriose (BRICOU *et al.*, 2008).

Tal realidade sugere a existência de outros fatores que poderiam determinar uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença, podendo esses serem imunológicos, genéticos, hormonais ou ambientais (BRICOU *et al.*,

2008). A hereditariedade e o histórico familiar de endometriose são de grande relevância para o desenvolvimento da condição e aumenta o seu risco consideravelmente. Além disso, um ensaio clínico envolvendo 473 mulheres de idade entre 18 a 44 anos com diagnóstico de endometriose confirmado por meio de laparoscopia mostrou que a cafeína, o álcool, o fumo e a atividade física alteram a síntese de esteroides sexuais, o que pode promover um risco aumentado para doenças ginecológicas dependentes de hormônios, como a endometriose. (HEMMERT *et al.*, 2018)

Outra teoria também aceita é a teoria de disseminação linfática e hematogênica, invocada para explicar os implantes extrapélvicos e linfonodais, na qual os fragmentos de tecido endometrial seriam drenados no interior da cavidade uterina por meio dos vasos linfáticos e vênulas pélvicas e implantados em outros órgãos e tecidos. O sítio anatômico de mais comum implantação endometrial à distância é o pulmão (AL, 2010).

Um dos principais fatores de risco para a endometriose é a dismenorreia, uma vez que ela é causada por contração uterina mais vigorosa, que pode também predispor ao refluxo menstrual. Além dela, é notada também a nuliparidade, menarca precoce e ciclos menores que 27 dias, os quais se explicam por serem causadores de uma maior quantidade de ciclos durante a vida reprodutiva da mulher, gerando assim maior possibilidade de refluxo. Por último, é notada uma relação entre fluxos menstruais com volume aumentado, dieta rica em gorduras e história familiar com a maior ocorrência de endometriose.

Os sintomas clínicos da endometriose podem ser confundíveis com outros quadros que acometem o andar inferior do abdômen, como a doença inflamatória pélvica ou infecções urinárias.

rias. Sendo assim, para confirmação do diagnóstico é necessário a visualização direta dos implantes endometriais, seja por meio de laparotomia, cistoscopia ou sigmoidoscopia. A biópsia é desnecessária, mas também confirmaria o quadro (LIU, 2022).

Sua sintomatologia é caracterizada por dismenorrea, dispareunia, dor pélvica (causada por aderências entre órgãos), sangramento irregular e dor a evacuação (caso o implante esteja localizado no reto) e uma de suas principais complicações é a infertilidade.

À visualização direta, são observadas lesões de tamanho variável de acordo com o ciclo menstrual, mas normalmente, as lesões iniciais são claras ou hemorrágicas. Essa variação quanto ao tamanho das lesões ocorre porque, assim como o tecido endometrial, os implantes passam pelas fases do ciclo menstrual, possuem período de sangramento e podem chegar a se manifestar mais dolorosamente durante a "regra". À medida que o sangue nas lesões se oxida, elas adquirem o aspecto de manchas marrons azuladas, semelhante à queimaduras por pólvora (LIU, 2022).

Em relação aos exames de imagem, eles não detectam de forma confiável a doença. Entretanto, podem demonstrar a extensão da endometriose e, portanto, podem ser usados após o diagnóstico como forma de monitorização da resposta ao tratamento. Uma ultrassonografia mostrando um cisto ovariano consistente com um endometrioma é altamente sugestiva do diagnóstico. A presença e o tamanho dos endometriomas ovarianos são parte do sistema de estadiamento da endometriose e a diminuição no tamanho do endometrioma pode evidenciar uma resposta ao tratamento.

Somado a isso, o diagnóstico de endometriose pode também ser estabelecido por meio da detecção por polimorfismo gênico nos genes

responsáveis pela fase de desintoxicação dos receptores de estrogênio e outros componentes imunomoduladores (TOCZEK *et al.*, 2021).

Epidemiologicamente, a endometriose é uma patologia de grande relevância clínica, pois está presente em cerca de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva e em 25 a 38% das adolescentes com dor pélvica crônica. (NODLER *et al.*, 2020). Ela pode ser considerada um fator responsável por grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida das mulheres portadoras do quadro, uma vez que acomete pessoas profissionalmente ativas e a dor impossibilita essas jovens de realizarem atividades do dia a dia. Além disso, existe um impacto psicológico significativo nas portadoras de endometriose, devido às preocupações sobre a possível infertilidade que acompanha esse quadro (SAUNDERS & HORNE, 2021).

As hipóteses que podem justificar a infertilidade causada pela endometriose são o ambiente inflamatório, devido ao implante, que é hostil para o espermatozoide, ovócito e para o desenvolvimento adequado do embrião, a modificação do endométrio que dificulta a sua implantação, além da fibrose, que é responsável por promover uma obstrução na luz das tubas uterinas. Sendo assim, é de suma importância buscar formas de tratamento, com o intuito de aliviar os sintomas e prevenir as sequelas desse quadro para as pacientes.

Há muita controvérsia na literatura em relação aos tratamentos para a endometriose, porém, os mais difundidos atualmente são a cirurgia, a terapia de supressão ovariana ou a associação de ambas (NÁCUL *et al.*, 2010). Com o intuito de elucidar alguns tratamentos possíveis nos quadros de endometriose, tendo como motivação a prevalência da doença e seu tratamento insatisfatório para uma expressiva parcela das pacientes com o quadro, a seguir serão apresentadas novas propostas terapêuticas, em busca de

melhorar o tratamento e a qualidade de vida dessas pacientes.

Dentre os novos tratamentos analisados, inclui-se o uso de vitamina C, vitamina E, vitamina D, Ômega 3, além do uso de Relugolix e Linzagolix.

Uso de Linzagolix, antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina

Sendo a endometriose uma condição inflamatória, ela cursa com uma ampla diversidade de sintomas, sendo as mais comuns dismenorreias, dor pélvica não coincidente com o período menstrual, dispareunia e disquezia, e os mais raros constipações intestinais e disúria (DONNEZ *et al.*, 2020). Historicamente, os anticoncepcionais orais sempre foram a primeira linha de tratamento, uma vez que inibem a ovulação, reduzem o fluxo menstrual e diminuem a proliferação celular em implantes endometriais. Na intenção de gerenciar os níveis de estrogênio para minimizar os sintomas e sequelas causados pela abstinência de estrogênio, e, ainda assim mantê-los baixos o suficiente para que haja significativa redução da dor relacionada à endometriose, os antagonistas orais do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (Cetrorelix, Iturelix, Ganirelix, Elagolix, Linzagolix) se mostraram uma potencial alternativa para um controle dose dependente dos níveis de estradiol (KEAM, 2022). O Elagolix, antagonista GnRH, já utilizado previamente, possui uma meia vida curta, de aproximadamente 4-6 horas. Dessa maneira, esse estudo investigou a eficácia do uso de Linzagolix, outro antagonista GnRH, com uma meia vida maior que a do Elagolix, de 15-18 horas, no tratamento de dores associadas à endometriose (DONNEZ, *et al.*, 2020).

Para o estudo em questão, foram selecionadas pacientes com idade entre 18 e 45 anos, que se encontravam na pré-menopausa e haviam tido diagnóstico de endometriose confirmado

por meio da visualização direta dos implantes endometriais e quadros moderados a intensos de dor associada. Havia seis grupos de tratamento: placebo, dose fixa de 50 mg, 75 mg, 100 mg e 200 mg e dose progressiva, iniciada em 75 mg. A randomização foi feita de acordo com uma lista sorteada por um software aleatoriamente, e as pacientes tiveram que se comprometer a responder um relato diário toda noite durante as 24 semanas de tratamento. Foi pedido que as pacientes reportassem dor pélvica, sangramento uterino, dispareunia, disquezia (semanalmente), uso de analgésico e dificuldade de efetuar tarefas diárias. O estrógeno sérico das pacientes foi medido em cada visita.

Como resultados, foram observadas quedas significativas na intensidade da dor pélvica e disquezia das pacientes utilizando as doses de 75 mg, 100 mg e 200 mg. Nas pacientes com doses fixas de 200 mg, houve uma menor queixa de dispareunia, uso de analgésicos diminuído e redução da dificuldade de exercer tarefas diárias a partir da décima segunda semana. Além disso, foi notada também um aumento da dose dependente dos índices de amenorreia desde a quarta semana. Com base nos resultados do questionário respondido diariamente, o tratamento com Linzagolix resultou em melhorias aparentes e significativas na qualidade de vida social e profissional das pacientes (DONNEZ *et al.*, 2020).

Somado a isso, foi observado a redução dos níveis séricos de estradiol, que ficaram entre 11 pg/mL e 16 pg/mL nas pacientes que fizeram uso de 200 mg. Pacientes que utilizaram outras doses apresentaram um nível maior de estradiol, variando entre 20 pg/mL e 60 pg/mL. Já no grupo que utilizou placebo, foi observado um aumento no nível do estrógeno, chegando até 102 pg/mL, relacionado aos ciclos irregulares. (DONNEZ *et al.*, 2020).

Com o tratamento, foi evidenciado, como efeito colateral desse medicamento, a redução

da Densidade Mineral Óssea (DMO) na coluna vertebral, no quadril e no colo do fêmur, devido à redução dos níveis de estrógeno, hormônio responsável pelo remodelamento e reparação óssea (DONNEZ *et al.*, 2020).

Além disso, outros efeitos adversos do tratamento foram ondas de calor, dores de cabeça, dores abdominais e náuseas, mais prevalentes em doses maiores do fármaco. Em um número reduzido de pacientes, foram observadas gestações com recém-nascidos saudáveis e sem anomalias, e gestações ectópicas tratadas com salpingectomias. Ambos resultados não estão relacionados ao tratamento com Linzagolix (DONNEZ *et al.*, 2020).

Dois indivíduos em uso de 100mg tiveram um aumento nos níveis de alanina aminotransferase (ALT) sem aumento concomitante da bilirrubina total. Não foi observado aumento expressivo de gama glutamiltransferase (GGT), LDL, HDL e Triglicérides ao fim do tratamento (DONNEZ *et al.*, 2020).

Entre as semanas 12 e 24 do tratamento, houve uma redução da espessura do endométrio, mais perceptível em doses entre 100 a 200 mg. Foi feita biópsia endometrial caso a espessura total apresentasse uma redução maior que 5mm, sendo observado um caso isolado de hiperplasia sem atipia celulares em um indivíduo em tratamento com 200 mg (DONNEZ *et al.*, 2020).

Suplementação com vitamina D ou ômega 3

A endometriose é uma condição pró-inflamatória caracterizada por concentrações elevadas de citocinas e fatores de crescimento, além de diminuição da apoptose celular e aumento da angiogênese, todos os quais podem estar associados a maior dor. Sendo assim, foi avaliado nesse estudo o uso de vitamina D com o objetivo de diminuir a proliferação do fator inflamatório

e aumentar a apoptose celular e o uso dos ácidos graxos ω -3 para diminuir os fatores de crescimento e limitar a sobrevivência celular, o que possivelmente reduziria a progressão da endometriose (NODLER *et al.*, 2020).

Foram recrutadas mulheres não grávidas com idades entre 12 e 25 anos com diagnóstico cirúrgico de endometriose da Clínica de Ginecologia Pediátrica do Hospital Infantil de Boston (BCH) entre outubro de 2014 e novembro de 2015. Os participantes elegíveis deveriam ter uma pontuação na escala visual analógica (VAS) ≥ 3 em 10 para sua pior dor no mês anterior à inscrição no estudo. Os participantes com concentração basal de 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$] ≥ 100 ng/mL foram excluídos.

Os participantes foram obrigados a descontinuar todas as vitaminas e suplementos nutricionais de uso prévio desde o momento da inscrição até a avaliação final 6 meses após o início do estudo. A participação começou ≥ 6 semanas após a cirurgia para endometriose. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber 1.000 mg de óleo de peixe diariamente, 2.000 UI de vitamina D diariamente, ou um comprimido de placebo tomado por via oral diariamente por 6 meses.

A medida de resultado primário foi a pior dor no último mês medida usando o VAS validado, que quantifica a dor em uma escala de 0 a 10, com 0 representando nenhuma dor e 10 representando dor intensa. Além disso, uma alteração “cl clinicamente significativa” nos escores de dor VAS foi definida como $\geq 1,6$ com base em estudos anteriores. Os resultados secundários incluíram a qualidade de vida, medida pelo questionário validado Short Form 12, que tem componentes físicos e mentais que são pontuados em uma escala de 0 a 100, com 0 indicando a pior qualidade de vida. O pensamento catastrófico, uma medida validada de sensibilidade à

dor, realizada em uma escala de 0 a 52, com pontuações mais altas indicando uma maior quantidade de catastrofização, como “acho que a dor nunca vai melhorar”. Os participantes também relataram o número médio de comprimidos não narcóticos para dor tomados por semana. Todas as medidas foram avaliadas na linha de base, e houve visitas de estudo aos 3 meses e 6 meses (NODLER *et al.*, 2020).

Todos os 3 braços do estudo demonstraram melhorias na gravidade da dor, com os escores VAS médios de “pior dor no último mês” melhorando desde o início até 6 meses no placebo vitamina D e óleo de peixe. No entanto, uma mudança estatisticamente significativa foi observada apenas no braço da vitamina D. Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas na mudança nos escores de dor VAS ao comparar vitamina D ou óleo de peixe com placebo. Nenhum padrão consistente de mudanças na qualidade de vida física ou mental foi observado dentro dos grupos e não houve diferenças consideráveis nas mudanças relatadas nessas medidas de qualidade de vida ao comparar vitamina D ou óleo de peixe com placebo durante a intervenção de 6 meses (NODLER *et al.*, 2020).

Os participantes em todos os 3 braços do estudo demonstraram melhora na pontuação do pensamento catastrófico, com uma melhora na pontuação média estatisticamente significativa desde o início até 6 meses apenas no braço da vitamina D. Não foram observadas diferenças relevantes entre os grupos ou mudanças ao longo do tempo no número médio de comprimidos não narcóticos para dor tomados por semana (NODLER *et al.*, 2020).

Foi concluído que a suplementação com vitamina D em adolescentes com endometriose confirmada cirurgicamente levou a melhorias estatisticamente significativas na dor pélvica e pensamento catastrófico; no entanto, eles não

diferiram em magnitude do efeito observado entre aqueles que receberam placebo.

Suplementação combinada de vitamina C e vitamina E

A endometriose tem como possível causa o estresse oxidativo, desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ROS) e os antioxidantes biológicos, levando aos sintomas da doença. Assim, foi avaliado o papel da suplementação com vitaminas antioxidantes (C e E) nos índices de estresse oxidativo e na gravidade da dor em mulheres com essa condição.

O estudo, desenvolvido por Leila Amni, Razieh Chekini e colaboradores, envolveu 60 mulheres em idade reprodutiva (15 a 45 anos) com dor pélvica e endometriose comprovada por laparoscopia. As participantes foram divididas em dois grupos com o mesmo número de mulheres, A e B, pelo método de randomização simples. O grupo A recebeu uma combinação de vitamina C (1000 mg/dia) e vitamina E (800 UI/dia), enquanto o grupo B recebeu pílulas de placebo diariamente durante um período de 8 semanas.

Após a conclusão do estudo e com os resultados analisados, foi observado que a administração da combinação de vitamina C e vitamina E reduziu estatisticamente os níveis de Malondialdeído (MDA) e ROS em comparação com a ingestão de placebo, mas não alterou os níveis da capacidade antioxidante total (TAC). Além disso, ao comparar o grupo A com o B, observou-se uma maior redução significativa de dismenorreia, dispareunia e de dor pélvica crônica no grupo A, que recebeu as vitaminas antioxidantes, do que no grupo B (AMINI *et al.*, 2021).

Assim, o estudo confirmou que a vitamina C e a vitamina E podem ter efeitos interativos para reduzir o dano celular induzido por ROS, podendo ser usadas para neutralizar esse dano oxidativo na endometriose. Além disso, como

foi observada uma redução significativa da dor após 8 semanas de tratamento com vitamina C e vitamina E em comparação com placebo, foi sugerido que a diminuição da inflamação pode suprimir moléculas geradoras de dor (AMINI *et al.*, 2021).

Desse modo, após a análise dos estudos apresentados no decorrer deste capítulo, é importante ressaltar que a endometriose, sendo uma condição inflamatória de caráter crônico e progressivo, não apresenta uma cura, tendo como principal abordagem terapêutica a redução dos níveis estrogênicos, com o intuito de reduzir a proliferação do tecido endometrial.

Dentro desta abordagem, a primeira linha de tratamento envolve o uso de contraceptivos orais ou tratamento apenas com progesterona, visto que o uso constante deste hormônio leva à atrofia dos implantes e, da mesma forma que os

anticoncepcionais, elimina o processo inflamatório causado pela doença. No caso de dores refratárias à esta primeira linha de tratamento, são utilizados os antagonistas de GnRH, que estão limitados para uso por até 6 meses devido aos prejuízos à densidade óssea. E, por fim, o uso de vitaminas C, D e E, além da suplementação de ômega 3 mostram-se eficazes na redução dos sintomas provocados pelo quadro.

Portanto, a fim de reduzir a proliferação de tecido endometrial nos quadros de endometriose e os sintomas da doença, e assim promover a melhoria da qualidade de vida de muitas mulheres, gerando conscientização sobre a patologia, tornam-se necessários mais estudos que busquem soluções medicamentosas e propostas terapêuticas para estes casos, além da ampla divulgação dos resultados promissores a serem encontrados (RASP *et al.*, 2022).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMINI, L. *et al.* The Effect of Combined Vitamin C and Vitamin E Supplementation on Oxidative Stress Markers in Women with Endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Pain Research And Management*, v. 2021, p. 1-6, 2021.
- DONNEZ, J. *et al.* Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertility And Sterility*, v. 114, n. 1, p. 44-55, 2020.
- NÁCUL, A.P. & SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Scielo*, 2010.
- NAVARRO, P.A. *et al.* Tratamento da Endometriose: Treatment of endometriosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Scielo*, 2006.
- NODLER, J.L. *et al.* Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, v. 112, n. 1, p. 229-236, 2020.
- SAMPSON, J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *American Journal of Pathology*, v. 3, n. 2, p. 93-110.43, 1927
- BRICOU, A. *et al.* Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why sampson seems to be right. *European Journal Of Obstetrics & Gynecology And Reproductive Biology*, [S.L.], v. 138, n. 2, p. 127-134, 2008.
- AL, E. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010.
- LIU, J.H. . Endometriose. Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/ginecologiaobstetr%C3%ADcia/endometriose/endometriose#:~:text=Deve%2Dse%20confirmar%20o%20diagn%C3%B3stico,os%20resultados%20confirmam%20o%20diagn%C3%B3stico>. Acesso em: 08 maio 2023.
- KEAM, S.J. Linzagolix: First Approval. *Drugs*, 23 ago. 2022.
- SAUNDERS, P.T.K. & HORNE, A.W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, v. 184, n. 11, p. 2807-2824, 2021.
- SACHEDIN, A. & TODD, N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 7-17, 2020.
- HEMMERT, R. *et al.* Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatric And Perinatal Epidemiology*, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 19-25, 2018.
- TOCZEK, J. *et al.* Agnieszka. Endometriosis: new perspective for the diagnosis of certain cytokines in women and adolescent girls, as well as the progression of disease outgrowth. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, [S.L.], v. 18, n. 9, p. 4726, 2021.
- REA, T. *et al.* Assunta. Living with endometriosis: a phenomenological study. *International Journal Of Qualitative Studies On Health And Well-Being*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 1822621, 2020.
- RASP, E. *et al.* Surgically confirmed endometriosis in adolescents in Finland—A register-based cross-sectional cohort study. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, [S.L.], v. 101, n. 10, p. 1065-1073, 2022.