

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Dor pélvica em mulheres com endometriose – impacto na qualidade de vida

Susana Pipa

M

2019



Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo de 2018/2019

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Dor pélvica em mulheres com endometriose – impacto na qualidade de vida

Susana Isabel Martinho Pipa¹

Orientação: Prof. Doutor Hélder Ferreira, MD, PhD²

Junho, 2019

¹ Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Correio eletrónico: susanapipa1@gmail.com

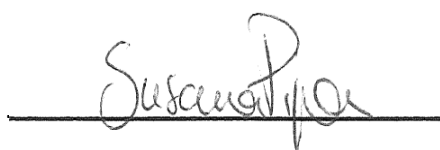
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

² Coordenador da Unidade de Endometriose e Cirurgia Minimamente Invasiva Ginecológica no Centro Hospitalar do Porto

Professor Auxiliar no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

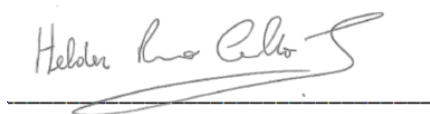
Professor Convidado no Institut de Recherche Contre les Cancers de L'appareil Digestif / European Institute of Tele-Surgery

Autor: Susana Isabel Martinho Pipa



A handwritten signature in cursive script, reading "Susana Pipa", positioned above a solid horizontal line.

Orientador: Prof. Doutor Hélder Ferreira



A handwritten signature in cursive script, reading "Helder Ferreira", positioned above a solid horizontal line.

Junho, 2019

Resumo

Introdução: A endometriose é uma doença benigna crônica que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, ocorrendo com maior frequência na cavidade pélvica. Trata-se de umas das comorbidades ginecológicas mais comuns, com uma prevalência que se situa entre 2 e 10% nas mulheres em idade reprodutiva, aumentando para 50% na população infértil e para 60% nas pacientes com dor pélvica crônica. Acarreta custos bastante significativos para os sistemas de saúde. Um dos principais sintomas da endometriose é a dor, associando-se particularmente a dor pélvica crônica, dismenorreia e dispareunia, condicionando um impacto importante na qualidade de vida das mulheres, tanto a nível físico como psicossocial.

Objetivos: A presente revisão bibliográfica visa analisar o impacto dos sintomas dolorosos subjacentes à patologia de endometriose na qualidade de vida das pacientes, bem como rever as opções terapêuticas existentes e o seu efeito na melhoria da dor e qualidade de vida.

Metodologia: A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados MEDLINE (PubMed), tendo sido analisados artigos em português, inglês e francês publicados nos últimos 10 anos em revistas indexadas ao PubMed, preferencialmente de quartil 1 e quartil 2. Foram também consultados consensos nacionais e algumas referências bibliográficas de artigos analisados.

Desenvolvimento: As opções terapêuticas para o tratamento da dor associada à endometriose incluem terapêutica hormonal e não-hormonal, bem como intervenção cirúrgica, mostrando resultados positivos na redução da dor e melhoria da qualidade de vida de um modo geral. No entanto, trata-se de uma patologia com elevadas taxas de recorrência, quer dos sintomas, quer das lesões após tratamento cirúrgico.

Conclusões: Existem frequentemente atrasos de vários anos no diagnóstico, pelo que a consciencialização da população e dos profissionais de saúde para esta patologia seria importante para um diagnóstico mais precoce, permitindo uma intervenção positiva, com diminuição do impacto na vida da mulher, bem como preservação da fertilidade e redução da necessidade de intervenções cirúrgicas.

Palavras-chave: dor crônica; endometriose; laparoscopia; qualidade de vida.

Abstract

Background: Endometriosis is a chronic benign disease in which there is endometrial tissue outside the uterus, occurring mostly in the pelvic cavity. It is one of the most common gynaecologic comorbidities with its prevalence ranging from 2 to 10% in women of reproductive age, rising to 50% in the infertile population and to 60% in women with chronic pelvic pain. It entails significant costs to the health systems. Pain is one of the main symptoms of this disease, particularly chronic pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, causing an important impact on women's quality of life, both physically and psychosocially.

Study Objective: This literature review aims to analyse the impact of pain symptoms underlying the pathology of endometriosis in patients' quality of life and to access the existing therapeutic options and their effect on the improvement of pain and quality of life.

Methodology: The bibliographic research was carried out within the Medline (PubMed) database. Articles in Portuguese, English and French published in the last 10 years in journals indexed to PubMed, mainly of quartile 1 and 2, were analysed. National consensus, as well as some bibliographical references from selected articles, were also consulted.

Results: The therapeutic options for the pain in endometriosis include hormonal and non-hormonal treatments, as well as surgical intervention. In general, they show positive results in reducing pain and improving quality of life; however, it is a pathology with high rates of recurrence both of symptoms and of lesions after surgical treatment.

Conclusions: Frequently, the diagnosis is made with several years of delay and that is why increasing the awareness of the population and health professionals would be important for an earlier diagnosis. That would allow a more positive intervention, reducing the impact on women's lives, alongside with preserving fertility and reducing the need for surgical interventions.

Keywords: chronic pain; endometriosis; laparoscopy; quality of life

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao Prof. Doutor Hélder Ferreira por toda a ajuda e orientação ao longo da elaboração desta dissertação.

Ao Nuno, o meu porto seguro, pela paciência, compreensão e por todos os bons momentos.

À minha família e amigos, pela motivação e apoio que me proporcionaram ao longo de todo este percurso, sem os quais nada disto teria sido possível.

Lista de Abreviaturas

AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
AIs – Inibidores da aromatase
B&B – Escala de Biberoglu e Behrman
CGI – Escala de Impressão Clínica Global
CHC – Contracetivos hormonais combinados
COC – Contracetivos orais combinados
DMPA – Acetato de medroxiprogesterona
DNG – Dienogeste
DPC – Dor pélvica crónica
EHP-30 – *‘Endometriosis Health Profile-30’*
GAD-7 – Questionário de Distúrbio de Ansiedade Generalizada
GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas
mBPI-SF – *‘Brief Pain Inventory’* modificado – *‘short form’*
MCID – Diferenças clinicamente importantes mínimas
MPA – Medroxiprogesterona
MPQ – Questionário de dor de McGill
MTrPs – Pontos-gatilho miofasciais
NETA – Acetato de noretisterona
NRS – Escala de Classificação Numérica
PCS – Escala de Catastrofização da Dor
PHQ-9 – Questionário de Saúde do Paciente
QoL – Qualidade de vida
SIU - Sistema intrauterino
SF-36 – *‘Short Form Health Survey’*
SQoL – Qualidade de vida sexual
VAS – Escala Visual Analógica
VRS – Escala de Classificação Verbal
RMN – Ressonância magnética nuclear

Índice

Introdução.....	1
Metodologia.....	2
Endometriose.....	3
Definição.....	3
Epidemiologia.....	3
Fisiopatologia.....	3
Fisiopatologia da dor na endometriose.....	5
Apresentação clínica.....	5
Diagnóstico.....	6
Classificação.....	8
Escalas de Avaliação de Dor e Qualidade de Vida.....	9
Dor pélvica e Qualidade de Vida.....	12
Tratamento e seu efeito na Qualidade de Vida.....	15
Tratamento médico não hormonal.....	15
Tratamento médico hormonal.....	15
Contraceptivos Hormonais Combinados.....	16
Progestativos.....	16
Agonistas GnRH.....	18
Androgénios.....	19
Inibidores da Aromatase.....	20
Estratégias alternativas.....	20
Tratamento cirúrgico.....	21
Prevenção de recorrência após tratamento cirúrgico.....	23
Conclusões.....	25
Referências Bibliográficas.....	26

Introdução

A presente revisão bibliográfica procura analisar o impacto da dor crónica subjacente à endometriose na qualidade de vida (QoL) das pacientes, bem como rever as opções terapêuticas existentes e o seu efeito na melhoria da dor.

A relevância deste tema prende-se com o facto de esta patologia ter uma elevada prevalência e impacto na vida das pacientes e acarretar elevados custos para os sistemas de saúde.¹

A endometriose é uma doença inflamatória crónica que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Pode afetar virtualmente qualquer local do organismo ocorrendo com maior frequência na cavidade pélvica.² É uma patologia com grande impacto na QoL, pois apesar de poder ser assintomática, também pode cursar com dor severa de diversos tipos, sendo que a doença está presente em 60% das mulheres com dor pélvica crónica.^{1,3}

Trata-se de uma das comorbilidades ginecológicas mais prevalentes.¹ Tem um impacto significativo em termos de saúde pública devido ao elevado número de mulheres afetadas e aos problemas a que conduz, não só no que concerne a fertilidade, mas também a dor e saúde mental, associando-se a um importante impacto na QoL, atividades de vida diária, carreira profissional e relações interpessoais, sexuais e não sexuais.⁴

Metodologia

A elaboração da presente revisão bibliográfica contou com pesquisa de artigos na base de dados MEDLINE (PubMed), utilizando as palavras-chave *chronic pain*, *endometriosis*, *laparoscopy* e *quality of life*.

A pesquisa foi realizada entre setembro de 2018 e maio de 2019. Foram analisados artigos em português, inglês e francês publicados nos 10 anos prévios em revistas indexadas ao PubMed, sendo dada preferência a artigos de quartil 1 e quartil 2. O resumo foi também um fator de seleção de artigos. Foram ainda incluídas algumas referências bibliográficas de artigos consultados, que se mostraram pertinentes e com critérios de inclusão.

Endometriose

Definição

A endometriose é uma doença ginecológica comum, crónica e frequentemente progressiva, que afeta mulheres em idade reprodutiva.⁴⁻⁶ Caracteriza-se pela presença de tecido endometrial funcional fora da cavidade uterina⁷⁻⁹, resultando numa resposta inflamatória crónica dependente de estrogénio, com consequentes lesões do trato reprodutivo, dor pélvica e infertilidade.^{5, 10, 11} A doença pode ser encontrada praticamente em qualquer parte do corpo⁶, no entanto, afeta mais frequentemente os ovários, os ligamentos uterinos, as trompas de Falópio e a região cervicovaginal, sendo o envolvimento do trato urinário mais raro, constituindo cerca de 1-2% dos casos, em 84% dos quais a bexiga é o órgão afetado.⁹

Epidemiologia

A endometriose, como referido anteriormente, é uma das doenças ginecológicas mais prevalentes, sendo a segunda patologia ginecológica benigna mais comum, logo após o mioma uterino.^{1, 12}

A sua prevalência exata na população em geral é desconhecida uma vez que o diagnóstico definitivo requer laparoscopia^{4, 13}, porém, estima-se que esta se situe entre 2 e 10% nas mulheres em idade reprodutiva, aumentando para 50% na população infértil e para 60% nas pacientes com dor pélvica crónica.¹

Fisiopatologia

Apesar da sua elevada prevalência, a endometriose e a sua etiopatogenia permanecem pouco conhecidas.^{10, 14} Contudo, admite-se a influência de diversos fatores, desde imunológicos, genéticos, hormonais, a ambientais,¹⁴ mas também psicológicos, nomeadamente o stress e distúrbios de humor, que afetam o sistema imunitário, aumentando a suscetibilidade a doenças inflamatórias.¹⁰

É uma doença hereditária e heterogénea, com diversas alterações bioquímicas nas lesões, que são clonais na sua origem, como demonstrado na endometriose superficial, profunda e ovárica cística.¹⁵ Lesões monoclonais multifocais, numa mulher, podem derivar de diferentes células progenitoras.¹⁵

Em termos biológicos, na endometriose a síntese de estrogénios está aumentada e a sua inativação diminuída. Além disso, o tecido endometriótico apresenta resistência aos efeitos antiproliferativos da progesterona.¹⁵ Sabe-se ainda que tóxicos ambientais podem ter alguma influência na patofisiologia da doença¹⁶, sendo o álcool e a cafeína reconhecidos como potenciais fatores de risco.⁵

Existem várias teorias sobre os mecanismos que levam à existência de tecido endometrial fora da cavidade uterina, sendo uma das mais aceites a teoria da menstruação retrógrada.¹⁷⁻¹⁹ Esta admite como fator major o refluxo de efluente menstrual do endométrio, através das trompas de Falópio, para a cavidade peritoneal, onde posteriormente se implanta na superfície serosa, podendo causar tanto endometriose peritoneal como endometriose cística do ovário.^{15, 17} No entanto, a menstruação retrógrada ocorre em quase todas as mulheres, pelo que serão necessários fatores adicionais para o desenvolvimento de endometriose.¹⁷ Além disso, a mesma não explica a ocorrência de todas as características da doença, como a existência de endometriose extragenital, em mulheres sem endométrio ou mesmo em homens, nem a origem clonal das lesões.¹⁵

Uma teoria também amplamente aceite considera a existência de disfunção imunitária e diferenciação anormal do tecido endometrial.⁵

A teoria da doença endometrial sugeriu o uso do termo “endometriose” para alterações subtis e microscópicas, lesões iniciais que surgiam por implantação de endométrio que ocorriam de forma intermitente em todas as mulheres, e “doença endometrial” para lesões com células geneticamente anormais e manifestações clínicas. Posteriormente, a evolução para lesões típicas, císticas ou profundas dependia do tipo de eventos genéticos.¹⁵

A mais recente teoria é a teoria genética/epigenética, que constitui uma revisão da teoria da doença endometrial. Admite que a célula original pode ser uma célula endometrial, estaminal ou da medula óssea com defeitos genéticos e epigenéticos hereditários. Esses defeitos, juntamente com defeitos adicionais adquiridos, constituem a predisposição.¹⁵ Após implantação ou metaplasia, ocorrem lesões subtis e microscópicas, sendo necessárias alterações genéticas ou epigenéticas adicionais para que as células alterem o seu comportamento e progridam para lesões típicas, císticas, profundas ou outras.¹⁵

Esta teoria permite explicar todas as características associadas à doença, não colocando totalmente de parte as teorias anteriores, uma vez que o stress oxidativo induzido pela menstruação, tanto no útero como na cavidade peritoneal, no seguimento de menstruação retrógrada, são reconhecidos como potenciais fatores indutores de alterações genéticas ou epigenéticas.^{15, 20}

Fisiopatologia da dor na endometriose

Quanto à dor associada à endometriose, esta é consequência de um estado inflamatório crónico resultante de descamação do tecido endometrial ectópico dependente de estrogénio, que leva a produção excessiva de mediadores inflamatórios.¹

A inflamação crónica eventualmente leva ao aparecimento de tecido fibrótico e aderências que medeiam as manifestações da doença, nomeadamente a dor e a infertilidade.¹

A dor é uma experiência subjetiva, desagradável, decorrente do sistema nervoso central, que normalmente alerta e protege o corpo de estímulos potencialmente nocivos. A dor crónica, no entanto, é patológica e muitas vezes persiste após o estímulo ou lesão iniciais estarem resolvidos.²¹

A dor na endometriose está relacionada com sensibilização (central e periférica) e com pontos-gatilho miofasciais (MTrPs).^{21, 22} O líquido peritoneal de mulheres com endometriose contém elevadas quantidades de mediadores inflamatórios que sensibilizam e ativam de forma repetida nociceptores, resultando na redução do seu limiar de ativação, um estado conhecido como sensibilização periférica.²¹ A constante ativação de nociceptores gera ainda um bombardeamento do corno posterior da medula óssea com informação nociva que leva a sensibilização central, com consequente amplificação dos sinais da periferia, resultando em respostas exageradas a estímulos periféricos, nomeadamente alodínia, hiperalgesia e dor referida.^{21, 23}

A dor miofascial surge de disfunção muscular e do tecido conjuntivo adjacente. A sua grande característica consiste na presença de MTrPs na região sintomática, pequenos nódulos palpáveis e hiperirritáveis localizados no músculo esquelético, que estão num estado de contratura sustentada. Uma vez formados tornam-se autossustentáveis podendo, apesar de se formarem secundariamente à doença, prevalecer após remoção e tratamento da mesma.²¹

Além destes, a experiência da dor está dependente de fatores subjetivos como humor, estado afetivo, crenças sobre a dor e experiências passadas, levando a que não haja uma relação linear entre os fatores fisiológicos e a extensão da doença, e a intensidade da dor sentida ou dos sintomas psicológicos.^{10, 24, 25}

Apresentação clínica

A endometriose pode manifestar-se de diversas formas, variando de assintomática a apresentação com dor tão severa que leva a uma importante limitação da QoL.^{3, 8, 25} No entanto, apesar de a dor constituir um dos principais sintomas²⁶, a doença está também frequentemente

associada a infertilidade, bem como a sintomas urinários ou digestivos cíclicos.^{3, 6, 12, 16, 27, 28} Fadiga crónica, cefaleias e anormalidades menstruais são manifestações que podem também estar presentes.^{5, 12, 29}

Consideram-se três tipos clássicos de dor associada a endometriose: dismenorreia, dispareunia profunda e dor pélvica crónica não menstrual (DPC).^{16, 25, 26} Dismenorreia define-se como dor pélvica associada à menstruação e é o sintoma mais comum¹⁹, ao passo que dispareunia profunda é a presença de dor associada à penetração vaginal profunda, sendo sentida no canal vaginal e região pélvica.^{26, 30} DPC define-se como dor localizada inferiormente ao umbigo, não menstrual, com duração superior a 6 meses.^{21, 26, 31} Além destes 3 tipos é ainda comum a presença de dor lombar.⁵

Quanto aos sintomas urinários e digestivos, estes podem ser tanto obstipação como diarreia, disquécia, distensão abdominal, retorragias e hematuria que surgem de forma cíclica, associados aos períodos menstruais.¹² Os sintomas digestivos são muitas vezes consequência de fenómenos inflamatórios cíclicos que levam a irritação do trato digestivo, mais do que infiltração direta do reto pela doença, com exceção de uma quantidade limitada de casos em que a doença acaba mesmo por provocar estenose retal.³²

Porém, a endometriose já foi descrita em praticamente todos os órgãos, nomeadamente em localizações extrapélvicas como o abdómen superior, diafragma, parede abdominal, incluindo o umbigo e cicatrizes cirúrgicas, tórax, associando-se a uma grande variedade de sintomas catameniais.^{1, 4}

Admite-se ainda que a endometriose se associa a um risco moderadamente aumentado de cancro do ovário, não havendo, no entanto, evidência suficiente de que esta patologia constitua uma condição pré-neoplásica, pelo que o debate sobre a associação entre estas duas entidades se mantém.^{3, 15}

Toda esta panóplia de sintomas e a sua elevada intensidade, muitas vezes com necessidade de intervenções cirúrgicas recorrentes, em grande parte dos casos condicionam concomitantemente distúrbios emocionais e sintomas psicopatológicos significativos.⁷

Diagnóstico

O diagnóstico de endometriose é frequentemente tardio relativamente ao aparecimento dos sintomas, havendo uma média de 5 a 7,9 anos de atraso, principalmente nos cuidados

primários^{12, 13, 33, 34}, podendo durar até 10,4 anos.³⁵ Este atraso deve-se não só ao facto de os sintomas serem inespecíficos, mas também à falta de consciencialização para esta patologia por parte dos profissionais com quem as pacientes contactam inicialmente, levando a erros no diagnóstico.^{12, 34} A desvalorização dos sintomas constitui também um importante fator.^{6, 34}

O *gold standard* para o diagnóstico é a laparoscopia com confirmação histopatológica.^{1, 4} Contudo, pode ser feito um diagnóstico presuntivo com base na história clínica, exame pélvico e outros exames para avaliação da extensão das lesões como ecografia vaginal ou retal ou ressonância magnética nuclear (RMN) pélvica.^{4, 16}

Bourdel *et al.* publicaram uma proposta de estratégia diagnóstica para cuidados primários e secundários.³⁶ Assim, perante uma paciente que se apresente nos cuidados primários com sintomas dolorosos crónicos como dismenorrea, dispareunia ou DPC, recomendam a avaliação da dor, pesquisa de sintomas sugestivos de endometriose como dismenorrea intensa (superior a 7 na escala visual analógica, associada a absentismo frequente ou resistência aos analgésicos) e infertilidade, e ainda pesquisa de sintomas localizadores de endometriose profunda, nomeadamente dispareunia profunda, disquécia cíclica ou sintomas urinários cíclicos. Além disto, exame ginecológico e ecografia pélvica são recomendados como exames de primeira linha. Na ausência de achados sugestivos de endometriose profunda e de desejo de engravidar, a indicação é iniciar contraceptivos orais combinados (COC). Já na presença de alterações sugestivas de endometriose profunda, desejo de engravidar ou ausência de eficácia dos COC, deve-se orientar para cuidados secundários para realização de exames de 2ª linha, nomeadamente um exame ginecológico orientado (pesquisa de rigidez dos fundos de saco, perceção de um nódulo, anexos fixos, nódulos azúis), pesquisa de sintomas indicadores de sensibilização e RMN pélvica e/ou ecografia transvaginal.³⁶

Se se confirmar uma endometriose profunda recomenda-se prosseguir com avaliação de infertilidade associada e pesquisa sistemática de localizações urinárias e digestivas. São necessários exames de 3ª linha pré-operatórios no caso de cirurgia de exérese da endometriose profunda.³⁶

Por outro lado, na ausência de lesões características após exames de 2ª linha, considera-se possível uma endometriose superficial na presença dos sintomas sugestivos de endometriose. Nesta situação, a paciente deve ser inserida numa estratégia de pesquisa de infertilidade e dor, podendo estar indicada uma celioscopia no caso de elevada suspeição clínica e exames negativos.³⁶

Atualmente não há dados na literatura que justifiquem a elaboração de um programa de rastreio para a endometriose, não sendo recomendado o rastreio nem na população em geral, nem em população com risco genético ou outros fatores de risco clínicos como volume menstrual

aumentado, ciclos curtos ou menarca precoce.³⁶ No entanto, é importante não esquecer esta patologia e considerá-la precocemente nos diagnósticos diferenciais de dor pélvica de forma a evitar o atraso do diagnóstico¹. Deve ter-se também em conta que o impacto dos sintomas pode ser exacerbado pela ausência de uma causa conhecida, sendo o diagnóstico oficial um ponto fundamental no percurso da doença, uma vez que permite a validação dos sintomas e o início de um tratamento dirigido.⁶

Hudeliest *et al.* consideram que programas educativos para médicos, bem como campanhas de sensibilização ao público, poderiam reduzir o atraso do diagnóstico.³⁴

Classificação

Admitem-se três fenótipos distintos para as lesões de endometriose, sendo eles endometriose superficial peritoneal, endometrioma do ovário e endometriose profunda.^{8, 16} Esta distinção é uma característica determinante na decisão de abordagem da doente.³⁷

A endometriose profunda constitui uma forma infiltrativa podendo invadir diversas estruturas como os ligamentos uterossagrados, fundo de saco de Douglas, septo retovaginal, intestino, ureteres ou bexiga^{1, 16, 38} e define-se como lesões que penetram a superfície peritoneal a uma profundidade superior a 5mm^{15, 38} ou que envolvem ou deformam algum órgão.³⁹ É a forma mais severa de endometriose associando-se a maior dificuldade no tratamento tanto da infertilidade como da dor pélvica.³ Foram observadas alterações marcadas em diversos mecanismos hormonais e imunológicos quando comparada com os dois outros fenótipos, o que pode estar na base da explicação do seu comportamento mais agressivo e da presença de sintomas mais severos.¹⁶ Este fenótipo está associado a dor severa em mais de 95% dos casos¹⁶, maioritariamente dispareunia, dismenorreia e DPC,³⁸ e menos frequentemente disquézia e disúria.¹⁶ É diagnosticado em 20% das mulheres com endometriose,³⁸ havendo envolvimento intestinal em cerca de 5 a 12% das mulheres com a doença.^{38, 40}

A Sociedade Mundial de Endometriose elaborou uma proposta de consenso para a classificação cirúrgica da endometriose. Inicialmente recomendam a classificação revista da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva, a aplicar em todas as mulheres com endometriose. Esta classifica a doença em 4 estadios de severidade: I- mínima, II- ligeira, III- moderada, IV- severa,^{5, 39} não se relacionando, no entanto, com a intensidade dos sintomas, mas sim com a extensão observada por laparoscopia.⁴ Para mulheres com endometriose profunda recomenda-se a

aplicação do sistema de classificação de Enzian.³⁹ No caso de a fertilidade no futuro ser relevante para a doente em questão, deve aplicar-se também o Índice de Fertilidade na Endometriose.³⁹

Contudo, continua a ser necessário um sistema de classificação “empírico” para circunstâncias em que a cirurgia laparoscópica não é realizada. Enquanto alguns autores defendem que na ausência de laparoscopia não pode haver diagnóstico e, portanto, não pode haver classificação, outros consideram que um sistema “empírico” que permitisse uma previsão da classificação para mulheres com dor pélvica e/ou infertilidade, após exclusão de outras causas, seria vantajoso.³⁹

Escalas de Avaliação de Dor e Qualidade de Vida

Vários estudos demonstraram o impacto negativo considerável que a endometriose causa na QoL das mulheres que sofrem da doença, especialmente pela dor, mas também a nível psicossocial.²⁹

Assim, torna-se relevante a aplicação de escalas para avaliação tanto da severidade dos diversos tipos de dor como do seu impacto no dia-a-dia, para escolha do tratamento mais adequado a cada paciente e para a avaliação da resposta ao mesmo.²⁶

A dor é uma experiência complexa e subjetiva, pelo que a sua compreensão requer uma boa descrição das suas características em cada paciente.²⁶ Para avaliação da dor, existem várias escalas utilizadas em diferentes estudos sobre endometriose. Bourdel *et al.* e Marinho *et al.* reviram diversos estudos de forma a perceber quais as escalas utilizadas na avaliação da dor e QoL na endometriose.^{26, 41}

A escala visual analógica (VAS) é a mais frequentemente usada e consiste numa linha horizontal de 10 cm com os extremos marcados com “sem dor” e “dor extrema” em que é pedido às pacientes que assinalem o nível da sua dor, obtendo-se um resultado em milímetros, que varia de 0 a 100. Este método de autorrelato é considerado o *gold standard* para a medição da dor.²⁶ Este é ainda o único método para o qual está estabelecido um valor para diferenças clinicamente importantes mínimas após o tratamento (MCID) na endometriose, sendo este valor de 10mm.^{26, 42}

O conceito de MCID é considerado “a menor diferença de classificação que as pacientes interpretam como importante, tanto em termos de benefício como de prejuízo, e que levaria o clínico a considerar alteração na abordagem do paciente” e a sua importância assenta no facto de

que se deve sempre comparar cuidadosamente as complicações possíveis de cada tratamento com a MCID.²⁶

A escala de classificação numérica (NRS) é uma versão numérica segmentada da VAS, na qual o entrevistado seleciona um número inteiro, de 0 a 10, que reflete melhor o seu nível de dor.²⁶

A escala de classificação verbal (VRS) pode ser dividida em quatro (0-3) ou seis (0-5) categorias. As pacientes classificam a intensidade da sua dor de ausente (0) a severa (3) ou de nenhuma (0) a muito severa (5).²⁶ Esta escala parece ser a mais simples de preencher pelos pacientes.²⁶

Estas três escalas podem ser usadas para os diferentes tipos de dor, o que constitui uma vantagem uma vez que a avaliação da dor em geral parece ser insuficiente.²⁶

A escala de *Biberoglu e Behrman* (B&B) é das poucas desenhadas especificamente para endometriose e baseia-se na avaliação, pela paciente, de dismenorreia, dor pélvica e dispareunia e em dois achados obtidos durante a palpação ginecológica (sensibilidade e induração).²⁶

O questionário de dor de *McGill* (MPQ) consiste numa escala verbal que avalia a localização da dor, intensidade, qualidade, padrão e fatores aliviantes e agravantes.²⁶

A escala de *Andersch e Milsom* define a severidade da dor de acordo com o desempenho no trabalho, a coexistência de sintomas regulares e o consumo de analgésicos.²⁶

O diário de dor e hemorragia por endometriose avalia a dor, permitindo a sua correlação com o padrão hemorrágico. Avalia, utilizando a NRS, dor pélvica intermitente, dor pélvica contínua, dismenorreia intermitente, dismenorreia contínua e dispareunia. Este é também específico para a endometriose.²⁶

O '*Brief Pain Inventory*' modificado – '*short form*' (mBPI-SF) avalia a intensidade da dor utilizando a NRS, alívio da dor e o impacto funcional da dor nas atividades diárias.²⁶

É importante a aplicação das escalas de modo uniforme.²⁶ As escalas VAS, NRS, VRS, MPQ e mBPI-SF são vastamente utilizadas, pois, por serem traduzidas e validadas em várias línguas, permitem a sua utilização a nível mundial bem como a comparação entre estudos de diferentes países.²⁶ Relativamente à escala B&B e ao diário de dor e hemorragia por endometriose, apesar de serem as únicas escalas de dor específicas para esta doença, o seu uso não é consensual.²⁶

Uma outra escala de classificação é a escala de Impressão Clínica Global (CGI), que avalia o grau de melhoria ou agravamento da doença.⁴²

Apesar de as escalas VAS e NRS serem consideradas as mais sensíveis em ensaios sobre dor crónica, estas avaliam apenas a intensidade da dor, sendo recomendada a utilização do BPI-SF quando há intenção de avaliar a funcionalidade física, que é também recomendada.²⁶

Além da avaliação da dor, muitas publicações e recomendações insistem na importância da avaliação da QoL.²⁶

O questionário '*Endometriosis Health Profile-30*' (EHP-30) permite a avaliação de funções física e emocional e é composto por 30 itens e 6 módulos que avaliam diferentes vertentes incluindo a qualidade de vida sexual (SQoL). É validado e recomendado na avaliação das pacientes com endometriose.^{30,35} O módulo que avalia a SQoL inclui questões sobre dor, sentimento de culpa, preocupação, frustração e evitação de relações sexuais e permite obtenção de classificações em que valores mais elevados indicam pior SQoL.³⁰

O '*Short Form Health Survey*' (SF-36) é composto por 36 itens distribuídos em duas escalas globais (saúde física e mental) e 8 subescalas (capacidade funcional, função física, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, função social, função emocional e saúde mental).^{35,41} Valores mais elevados indicam uma melhor QoL. Apesar de não específico de endometriose, também permite a avaliação das funções física e emocional⁴²⁻⁴⁴, tendo sido validado em mulheres com endometriose com utilidade na avaliação da QoL durante o diagnóstico, tratamento e *follow-up*.⁴¹

O SF-12 é um subconjunto do SF-36 que avalia os mesmos 8 domínios numa extensão reduzida. É uma alternativa prática ao SF-36 especialmente nos resultados gerais de saúde física e mental, e fornece duas classificações globais diferentes: Sumário do Componente Físico e Sumário do Componente Mental.⁴¹

O instrumento de avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde é um breve questionário composto por 26 itens que inclui 2 itens sobre QoL e saúde no geral e 24 sobre temas como saúde física, psicológica, social e ambiental.⁴¹

Há estudos que analisam ainda a presença de comorbilidades psicológicas como depressão e ansiedade. O Questionário de Saúde do Paciente (PHQ-9) inclui 9 questões que avaliam a severidade de sintomas depressivos.³⁰ O questionário de Distúrbio de Ansiedade Generalizada (GAD-7) avalia a severidade de sintomas de ansiedade através de 7 questões.³⁰ A Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar avalia critérios psicológicos como redução de interesse, motivação, ansiedade e é usada para identificar critérios de depressão e ansiedade referentes a sintomas ocorridos na última semana.³⁵ A Escala de Catastrofização da Dor (PCS) avalia a magnificação, ruminação e sensação de desamparo relacionadas com a dor sentida.³⁰

Posto isto, a utilização das escalas VAS ou NRS para avaliação dos três principais tipos de dor relacionados com a endometriose (DPC, dismenorreia e dispareunia), combinada com a CGI para calcular a MCID e uma escala de avaliação da QoL como o SF-36 ou o EPH-30, fornecerá aos clínicos e investigadores as ferramentas necessárias para avaliação da resposta ao tratamento.²⁶

Dor pélvica e Qualidade de Vida

A QoL é afetada de forma complexa pela saúde física da pessoa, estado psicológico, nível de independência, relações sociais, crenças individuais e relação com o ambiente.³⁵

DPC é o sintoma de apresentação mais comum da endometriose³¹ afetando até 80% das mulheres com a doença.²⁴

Existem diversos estudos sobre o impacto dos sintomas de dor da endometriose na QoL, sendo claro que, por poder resultar em dores pélvicas severas e crónicas, esta doença constitui uma causa importante de incapacidade e diminuição da QoL em mulheres em idade reprodutiva.^{5,6} Pode também afetar a capacidade de trabalho, relações familiares e interpessoais, autoestima e humor.^{5, 29, 33, 35}

Adicionalmente à dor crónica, também outras adversidades podem surgir que podem influenciar o bem-estar das pacientes, como a infertilidade, isolamento social, dificuldades de relacionamento, ansiedade e depressão, sendo recomendada uma avaliação destas vertentes perante uma mulher com dores ginecológicas crónicas ou endometriose.^{5,31}

Facchin *et al.* elaboraram um estudo com 82 mulheres com endometriose (divididas em 2 grupos consoante a presença ou ausência de dor pélvica nos últimos 6 meses) e 51 mulheres saudáveis, onde procuraram comparar a associação de dor pélvica, com carácter e temperamento. Os seus resultados demonstraram uma associação da dor com menores níveis de saúde mental e QoL, sugerindo que a presença de DPC representa um importante problema clínico no tratamento da endometriose, tanto do ponto de vista médico como psicológico.³¹

Com base nos seus achados admitiram a hipótese de que mulheres com endometriose associada a sintomas dolorosos podem exibir uma maior tendência para evitar novas situações potencialmente arriscadas, para vivenciar preocupações pessimistas e medo e para se verem como incapazes de lidar com obstáculos.³¹

Assim, concluem que deve haver um tratamento integrativo explorando as crenças das pacientes, a sua dor, e providenciando ferramentas para lidarem com os sintomas, pois consideram

que quanto mais a mulher sentir que pode controlar a sua doença e sintomas associados (e não o contrário), mais fácil será para ela compreender que ser afetada por esta doença não exclui a possibilidade de ter uma boa saúde mental e QoL.³¹

Nnoaham *et al.* fizeram um estudo com 1418 mulheres sem diagnóstico prévio de endometriose que tinham laparoscopia agendada para investigação sintomática associada a endometriose (sintomas dolorosos ou infertilidade) ou para esterilização, com o objetivo de avaliar o impacto da endometriose na QoL e na sua produtividade no trabalho. Dividiu as participantes em 3 grupos: mulheres com endometriose, um grupo de controlo de mulheres sintomáticas sem endometriose e outro grupo de controlo de mulheres assintomáticas.¹³

Contrastando com outros estudos, este concluiu que apenas a QoL física nas mulheres com endometriose estava reduzida em comparação com o grupo de controlo de mulheres sintomáticas sem endometriose, enquanto a QoL mental não estava significativamente reduzida.¹³ Demonstraram ainda que a dor pélvica e a severidade da doença são os fatores mais importantes na perda de produtividade no trabalho.¹³

À semelhança deste estudo, Marinho *et al.*, numa revisão integrativa sobre a QoL em mulheres com endometriose, concluíram que, apesar de os valores de QoL serem sempre menores nos grupos de endometriose,⁴¹ na maioria dos estudos que compararam mulheres com endometriose e sem endometriose mas com sintomas semelhantes devido a outras causas, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, demonstrando que a dor tem um papel fulcral na deterioração da QoL, saúde mental e sofrimento emocional.^{7, 41, 45, 46}

Mulheres com endometriose e dispareunia profunda têm menor SQoL, tanto em termos de atividade, como satisfação sexual.⁴⁷ Estas mulheres reportam diminuição no número e qualidade de relações sexuais, atividade sexual no geral, autoestima e satisfação sexual.^{30, 48} Podem também desenvolver pensamentos negativos ou mesmo evitar atividade sexual, o que pode afetar as relações pessoais e sexuais.^{6, 49}

Shum *et al.* elaboraram um estudo num centro de referência terciário com 277 mulheres com o objetivo de avaliar se a dispareunia profunda estava associada a diminuição da SQoL em mulheres com endometriose.³⁰ Concluíram que essa associação existe de forma independente, pois manteve-se mesmo após controlo de outros sintomas, e obtiveram resultados indicando que os fatores que estão significativamente associados a pior SQoL (valores mais elevados na subescala de qualidade de vida sexual do EHP-30) são intensidade mais elevada de dispareunia profunda, dispareunia superficial, dismenorreia, disquécia, DPC e dor lombar, uma idade mais jovem, sintomas de depressão (PHQ-9) e ansiedade (GAD-7) aumentados, valores de catastrofização mais

elevados (PCS), orientação heterossexual, nível de educação inferior, presença de dor da parede abdominal, mialgia do pavimento pélvico e estadio da endometriose.³⁰

A endometriose tem sido também associada a maiores taxas de depressão e ansiedade em diversos estudos.⁶

Num estudo realizado por Friedl *et al.* com 62 pacientes com endometriose, em que foram avaliadas tanto QoL como sintomas depressivos e ansiosos, foram encontrados sintomas de ansiedade moderados a severos em 29% das pacientes, sintomas depressivos em 14,5% e coexistência de ambos em 12,9%.³⁵ Além disso, concluíram que apesar de a amostra de controlo - mulheres saudáveis - apresentar melhor saúde mental e função emocional, a idade das pacientes mostrou também influenciar estes fatores, uma vez que mulheres com idade mais avançada apresentavam melhor saúde mental e função emocional.³⁵ Mulheres abaixo dos 25 anos dão grande importância à vida social, à sua capacidade de integração e relacionamento com os pares e a sentirem-se confiantes com o seu corpo,⁶ o que pode justificar este achado.

Friedl *et al.* referem ainda um estudo alemão em que, também aí, se demonstrou que os sintomas relacionados com endometriose levam a sintomas depressivos e ansiosos, sendo os distúrbios de ansiedade de novo mais notórios.³⁵ Também Lagana *et al.* e Fourquet *et al.* encontraram resultados concordantes nos seus estudos.^{7, 50}

Eriksen *et al.*, bem como Pope *et al.*, encontraram similarmente diferenças significativas relativamente à presença de distúrbios psicológicos em mulheres com e sem dor associada à endometriose, sendo que na presença de dor as pacientes reportavam valores mais elevados de sintomas depressivos e de ansiedade.^{5, 25}

Assim, além de a dor poder promover o aparecimento de distúrbios psiquiátricos, também estes podem exacerbar a perceção de dor, bem como complicar as respostas ao tratamento e o prognóstico.⁵

Coxon *et al.* demonstram esta associação na sua revisão bibliográfica, em que consideram o papel do sistema nervoso central e sistemas associados, incluindo o eixo de stress e fatores psicológicos na modulação da dor, demonstrando que humor depressivo, ansiedade, catastrofização e expectativa e atenção à dor, estão relacionados com valores mais elevados de intensidade da dor.²⁴

Rush e Misajon elaboraram um estudo em que um dos objetivos foi explorar o bem-estar subjetivo, geralmente mantido por três fatores protetores chave: perceção de controlo, autoestima e otimismo, que concluíram estarem significativamente ameaçados nas mulheres que vivem com

endometriose.⁶ No entanto, na presença de fatores de stress externos suficientemente fortes, estes três pontos podem não conseguir, por si só, evitar uma redução no bem-estar subjetivo.⁶ Concluíram ainda que a grande maioria (82%) das pacientes apresentava algum nível de ansiedade e depressão e que, adicionalmente à dor, a imprevisibilidade dos sintomas (e, portanto, a falta de controlo) é particularmente prejudicial para o bem-estar.⁶

Tratamento e seu efeito na Qualidade de Vida

O tratamento médico da endometriose pode ser complexo e requer consideração de diversos pontos como efeitos laterais, tipo de endometriose, papel da cirurgia, infertilidade ou desejo futuro de fertilidade e outros fatores que contribuem para a dor como a sensibilização central. Esses fatores devem ser discutidos individualmente para cada paciente, de forma a garantir um tratamento personalizado e melhores resultados.¹

Tratamento médico não hormonal

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são vastamente prescritos no tratamento da dor associada à endometriose por terem efeitos adversos aceitáveis, um custo razoável, serem facilmente adquiridos e terem um efeito favorável na dismenorreia.^{1, 16} No entanto, há poucos estudos direcionados para o seu uso em pacientes com endometriose profunda.^{1, 16}

Estes podem ser a única opção terapêutica em mulheres que desejam engravidar, uma vez que as restantes alternativas interferem com a maturação folicular e ovulação. No caso de desejo de concepção, devem ser evitados os inibidores da COX-2 uma vez que, também estes, afetam negativamente a ovulação.¹

Tratamento médico hormonal

Terapias hormonais, como contraceptivos hormonais combinados (CHC) e progestativos, devem ser consideradas como tratamento de primeira linha, pois são eficazes, seguras e bem toleradas. Os agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (agonistas GnRH) podem ser usados em pacientes com sintomas persistentes após a administração de terapias de primeira linha.^{16, 51}

Contudo, todos estes tratamentos são apenas supressivos, e não curativos, pelo que, quando descontinuados, usualmente há recorrência dos sintomas.⁵² Assim, sendo a endometriose uma doença inflamatória crônica, o seu tratamento médico deve ser encarado como um tratamento de longa duração.⁵³

Contraceptivos Hormonais Combinados

Os CHC incluem qualquer fórmula com estrogénio e progestina, como contraceptivos orais combinados (COC), adesivos transdérmicos e anéis vaginais.¹ Os principais mecanismos para o alívio da dor são inibição da ovulação, supressão das funções ováricas e indução de decidualização seguida de atrofia do tecido endometriótico.¹

Juntamente com os AINEs, constituem o tratamento de primeira linha para dor associada à endometriose quando não é desejada gravidez.¹

A sua utilização em larga escala deve-se às vantagens oferecidas, incluindo tolerabilidade, acessibilidade, aceitabilidade, reversibilidade, benefícios contraceptivos, conveniência de uso e o seu potencial para uso a longo prazo, sendo que, neste caso, também estão associados à redução do risco de cancro do ovário e do endométrio.¹

Bedaiwy *et al.* fazem referência a um estudo de coorte não randomizado com seguimento de mais de 17.000 mulheres durante até 23 anos, em que foi documentado que o risco de endometriose era baixo em mulheres que usavam COC, sendo, no entanto, superior em mulheres que tinham realizado esta terapêutica previamente, comparativamente a mulheres que nunca tinham tomado a pílula. Isto apoia fortemente a noção de que os COC suprimem, apenas temporariamente, a endometriose.¹

COC cíclicos de baixa dosagem usados por mais de quatro ciclos aliviam eficazmente a dor em pacientes com dismenorria leve e podem retardar a progressão da doença, uma vez que provocam uma redução significativa no tamanho de endometriomas.⁵⁴ Estes podem ser usados a longo prazo ou até que a fertilidade seja desejada, sendo a terapia médica de longo prazo mais acessível e podendo ser usada qualquer combinação.¹

Quanto à eficácia e tolerabilidade de outros CHC, como o adesivo e o anel vaginal, a evidência é limitada.¹

Progestativos

As respostas clínicas à terapia somente com progestativos são semelhantes àsquelas com CHC contínua, sendo acessíveis, bem tolerados e associados a um melhor perfil lipídico.¹ No

entanto, as progestinas representam a segunda linha de tratamento para pacientes com dor associada à endometriose que não podem tomar CHC (devido a contraindicações ou efeitos colaterais) ou em que a terapêutica com estes fármacos tenha falhado.¹

Existe uma grande variedade de fármacos desta classe e de formas de administração, desde oral, parentérica, sistemas intrauterinos e implantáveis que têm sido usados na endometriose.¹ Os progestativos inibem o crescimento de tecido endometrial induzindo a decidualização e atrofia dos implantes endometrióticos.¹

Diversos progestativos têm sido usados no tratamento da dor causada por endometriose, sendo particularmente eficazes em pacientes que sofrem de dismenorrea.¹⁶

O acetato de noretisterona (NETA) foi aprovado para o tratamento da dor associada a endometriose.¹

Um estudo levado a cabo por Vercellini *et al.* em 2012 demonstrou que a utilização de NETA e a cirurgia conservadora têm resultados semelhantes no tratamento de dispareunia profunda em mulheres com endometriose retovaginal, todavia, em mulheres sem endometriose profunda, a terapêutica médica permitiu obtenção de melhores resultados.⁵⁵ No grupo sujeito a intervenção cirúrgica houve uma redução marcada e rápida da dispareunia, contudo, foi de curta duração, com recorrência parcial da dor. Já no grupo tratado com o progestativo o efeito no alívio da dor foi mais gradual, mas progressivo, ao longo dos 12 meses de *follow-up*.⁵⁵

Foi também recentemente demonstrado que o NETA é tão eficaz como o dienogeste (DNG) em termos de alívio da dor, estado psicológico, função sexual e QoL, embora mais barato. No entanto, o DNG é melhor tolerado.⁵⁶ Assim, devido ao preço mais elevado, os autores propõem que o DNG seja usado apenas em mulheres que não tolerem NETA.⁵⁶

Medroxiprogesterona (MPA) até 100 mg por via oral por dia, ou acetato de MPA (DMPA) 150 mg por via intramuscular a cada 3 meses, podem induzir amenorreia. O DMPA administrado por via subcutânea a cada 12 semanas também foi aprovado para o tratamento da dor associada à endometriose.¹

O sistema intrauterino libertador de levonorgestrel (SIU hormonal) tem-se mostrado viável para alívio dos sintomas em pacientes com endometriose avançada.¹

Em 2005, um estudo piloto mostrou a viabilidade do Implanon® (um contraceptivo implantável subdérmico libertador de etonogestrel) no tratamento da dor associada à endometriose.¹ Estes resultados foram comprovados num estudo randomizado que demonstrou

que o Implanon® foi semelhante ao DMPA na diminuição da intensidade da dor associada à endometriose, apresentando efeitos laterais semelhantes.⁵⁷

Os progestativos podem provocar efeitos adversos a curto prazo como hemorragia uterina anormal, ganho ponderal, alterações de humor, depressão e irritabilidade. O uso prolongado de DMPA está associado a perda de massa óssea e o de NETA pode levar a alterações do perfil lipídico, pelo que este deve ser monitorizado nas pacientes medicadas com este fármaco.¹

O efeito lateral mais problemático associado ao tratamento contínuo com progestativos é a hemorragia, mas pode ser controlado com um ciclo de 10 a 14 dias de baixa dose de estrogénios.¹

Agonistas GnRH

A terapêutica com agonistas da GnRH é eficaz no controlo da dor associada a endometriose e deve ser considerada como de segunda linha quando os estroprogestativos ou progestativos isolados estão contraindicados, não são tolerados ou são ineficazes.⁵¹ No entanto, são geralmente a primeira linha quando se trata de endometriose extrapélvica, uma vez que são altamente eficazes na supressão ovárica e na inibição do crescimento de tecido endometrial extrapélvico.¹

Os agonistas GnRH ligam-se de forma contínua aos recetores de GnRH, provocando dessensibilização hipofisária e suprimindo a secreção de gonadotrofinas conduzindo a um estado de hipoestrogenismo.^{1,51} Estão disponíveis por via intramuscular, subcutânea ou intranasal.¹

Estes fármacos constituem uma terapia medicamentosa eficaz para a dor associada à endometriose na doença moderada a grave, sendo que a maioria dos ensaios clínicos mostrou um bom alívio da dor, variando entre 50 e 90%.¹ Demonstraram também que os agonistas GnRH são tão eficazes como outros fármacos, tanto no alívio da dor como na redução da progressão dos implantes endometrióticos.¹

Ferrero *et al.* referem um estudo de coorte prospetivo que demonstrou a eficácia de um tratamento de 6 meses com agonista GnRH para pacientes com endometriose retovaginal sintomática. Nesse estudo, a maioria das pacientes apresentou uma melhoria acentuada nos sintomas de dor durante o tratamento, havendo, no entanto, uma recorrência precoce da dor após a interrupção do fármaco e necessidade de tratamento adicional no primeiro ano de acompanhamento em cerca de 85%.¹⁶

Fedele *et al.* compararam a terapêutica com agonista GnRH contínuo com COC em pacientes com endometriose do músculo detrusor da bexiga. Após 6 meses de tratamento, nas pacientes tratadas com um agonista GnRH verificou-se o desaparecimento quase completo dos

nódulos endometrióticos da bexiga, ao passo que no grupo tratado com COC houve uma regressão significativa, embora não tenha sido completa.⁵⁸

Um estudo que comparou o tratamento com agonista GnRH, laparoscopia e tratamento médico/cirúrgico combinado, concluiu que todos os grupos eram comparáveis, com uma taxa global de alívio de dor de 50%.⁵⁹ Porém, a menor taxa de recorrência foi obtida no grupo sujeito a tratamento combinado.⁵⁹

Apesar das suas vantagens, o uso a longo prazo dos agonistas GnRH é limitado pela incidência de efeitos adversos relacionados com o hipoestrogenismo¹⁶, que simulam uma menopausa, nomeadamente com perda de massa óssea, atrofia endometrial, amenorreia, sintomatologia vasomotora, diminuição da libido e depressão.^{1, 60, 61} Portanto, um tratamento com mais de 6 meses com agonistas GnRH deve ser combinado com terapêutica *add-back*.¹⁶

A terapêutica de *add-back* pode ser realizada com estrogénios em baixas doses ou progestativos, isolados ou em associação, e visa aumentar a adesão ao tratamento e possibilitar o uso mais prolongado dos agonistas GnRH nas mulheres com endometriose. Esta terapêutica normaliza os níveis de estrogénio e tem como objetivo reduzir os efeitos adversos, sem interferir na eficácia do fármaco, estando recomendada quando é prescrito um tratamento com agonistas GnRH.^{1, 51}

A terapia prolongada é segura nestas condições. Há relatos de uso de um agonista GnRH com *add-back* durante até 10 anos, com alívio adequado da dor e preservação óssea¹, no entanto, esta terapêutica não é recomendada por períodos superiores a 12 meses.⁵¹ O NETA de alta dose (5 mg por via oral diariamente) é o agente mais utilizado para este efeito, sendo a tibolona 2,5 mg/dia também uma boa alternativa.^{1, 51} Todos os pacientes tratados com um agonista GnRH devem ainda assegurar uma ingestão adequada de cálcio e vitamina D.¹

Androgénios

O danazol é um derivado da 17-etinil-testosterona que suprime eficazmente os sintomas de dor associados à endometriose num período entre 2 e 6 meses após o início da sua utilização.¹

16

Este fármaco atua a vários níveis, desde inibição central da secreção de gonadotrofina hipofisária e inibição das enzimas ovarianas responsáveis pela produção de estrogénio, a limitação do crescimento do implante endometriótico.¹

A sua utilização é limitada, não só pela limitada evidência disponível, mas também por provocar efeitos laterais androgénicos indesejáveis como acne, pele oleosa, hirsutismo, ganho de peso, vaginite atrófica, labilidade emocional, alterações do perfil lipídico, fadiga, entre outros, que condicionam uma baixa adesão a esta terapêutica.^{1, 16}

De forma a contornar esses efeitos adversos, foi proposta a administração por via vaginal, sendo particularmente útil em pacientes com doença retovaginal, nas quais esta terapêutica mostrou ser eficaz na diminuição da dor e do tamanho dos nódulos.^{1, 16} Foram obtidos resultados semelhantes após 6 meses de tratamento com danazol vaginal, num estudo com 15 pacientes com endometriose retovaginal cujos sintomas dolorosos tinham persistido após introdução do SIU hormonal.⁶²

Inibidores da Aromatase

Os implantes endometrióticos expressam aromatase, pelo que podem gerar, eles próprios, estrogénio, mantendo a sua viabilidade e crescimento. Os inibidores da aromatase (AIs) inibem a produção local de estrogénio em implantes endometrióticos.¹

Todavia, estes fármacos em monoterapia têm pouca eficácia porque vão levar ao aumento da secreção de gonadotrofinas, por feedback negativo do hipoestrogenismo por eles induzido, resultando em estimulação ovárica e aumento dos níveis de estradiol de origem ovárica.^{1, 51}

Assim, a administração de AIs no tratamento da endometriose deve ser sempre feita em associação com outros fármacos com ação antigonadotrófica, como estroprogestativos, progestativos ou agonistas GnRH, para que seja bloqueada a produção ovárica e extraovárica de estrogénios.⁶³⁻⁶⁶ Devem ser apenas utilizados em casos severos refratários a outros tratamentos, particularmente na endometriose do septo retovaginal.^{1, 51}

Estratégias alternativas

A DPC é muitas vezes refratária às terapêuticas médicas e cirúrgicas. Essas terapias têm como alvo as lesões ectópicas de endométrio, não tratando diretamente a dor associada à sensibilização central do sistema nervoso e à disfunção miofascial, que podem continuar a gerar dor a partir de pontos-gatilho miofasciais (MTrPs), mesmo após otimização dos tratamentos tradicionais. Estes pontos, que se desenvolvem secundariamente à doença, podem continuar a provocar dor e disfunção apesar da remoção da lesão e do tratamento hormonal.²¹

Assim, em pacientes com endometriose com sensibilização central, podem ser oferecidas outras estratégias de tratamento, como os neuromoduladores, devendo ser consideradas abordagens multidisciplinares para estas pacientes.¹

Pequenos estudos avaliaram a efetividade de fisioterapia no tratamento da dor pélvica miofascial, incluindo um estudo retrospectivo que demonstrou benefício em até 63% das pacientes sujeitas a essa terapia.^{67, 68}

A injeção dos MTrPs, com ou sem anestésico tópico, é outra forma comum de tratamento miofascial em estudo.²¹

Outra opção que parece ser também eficaz no tratamento da DPC associada à endometriose é a toxina botulínica, com período de eficácia entre 3 e 6 meses, sendo necessária nova injeção após este intervalo. Assim, a duração dos efeitos terapêuticos, o relaxamento muscular induzido e a evidência de analgesia direta, fazem da toxina botulínica uma boa opção para o tratamento da DPC miofascial na endometriose. Contudo, a sua eficácia não foi demonstrada em todos os estudos.²¹

Tratamento cirúrgico

Todas as recomendações internacionais apoiam o início do tratamento com AINEs e tratamento hormonal, sem um diagnóstico definitivo por via laparoscópica, após aconselhamento apropriado.¹ Isto deve-se não só à invasão da laparoscopia e à possibilidade de recorrência após tratamento cirúrgico, mas também ao facto de a maioria das opções de tratamento médico estar prontamente disponível, ser acessível e apresentar baixo risco.¹

Em adolescentes e pacientes jovens é mais frequentemente usado o tratamento empírico, no entanto, antes de iniciar medicação com efeitos laterais significativos como agonistas GnRH, ou quando é recomendada terapia a longo prazo, é preferível confirmar cirurgicamente o diagnóstico.¹

A excisão cirúrgica de lesões de endometriose está indicada em pacientes com sintomas de dor severos ou persistentes após tratamento médico com compromisso da QoL, ou quando está comprometida a função de algum órgão, e não simplesmente pela existência de lesões.^{16, 69} Os principais objetivos são o controlo da dor e correção da distorção anatómica e/ou remoção das lesões.⁵³

A cirurgia é frequentemente selecionada para o tratamento da endometriose uma vez que o tratamento médico isolado é muitas vezes inadequado.¹⁹ A excisão cirúrgica das lesões

demonstrou melhorar a dor e aumentar a fertilidade, sendo a cirurgia conservadora preferida à cirurgia radical, devido ao facto de a maioria das mulheres com endometriose estar em idade reprodutiva.^{19, 38}

De um ponto de vista cirúrgico, se por um lado a excisão de lesões peritoneais superficiais e endometriomas ováricos não representa grandes dificuldades cirúrgicas, lesões que infiltram a vagina, intestino, bexiga, ureteres ou o paramétrio são tecnicamente mais exigentes, podendo levar a sérias complicações intraoperatórias como lesões viscerais e neuronais com consequências importantes a longo prazo, requerendo uma abordagem multidisciplinar.^{3, 16}

Assim, é de extrema importância a elaboração de planos terapêuticos equilibrados que tenham em conta os potenciais riscos, benefícios e as prioridades e preferências de cada paciente.^{3, 16, 70} O objetivo específico de qualquer procedimento deve ser definido, seja para aumentar a probabilidade de conceção, aliviar a dor ou restaurar a função de algum órgão.³

A laparoscopia constitui a via de acesso de eleição devido às vantagens em termos de qualidade da visualização, possibilitando uma cirurgia mais minuciosa associada a menor risco de aderências pélvicas, menor dor no pós-operatório e menor tempo de recuperação com menos absentismo laboral.^{16, 53}

Diferentes técnicas têm sido propostas para o tratamento de lesões endometrióticas, mas nenhuma demonstrou ser superior.¹⁶ Para a endometriose colorretal, há três técnicas cirúrgicas possíveis: ressecção segmentar (cirurgia radical), excisão de disco de espessura total (ressecção discoide) e *shaving* (cirurgia conservadora).³⁷ A escolha da técnica cirúrgica está dependente do tamanho da lesão, invasão da parede retal, sintomas, objetivos cirúrgicos, balanço risco-benefício e desejo de gravidez.³⁷

O *shaving* rectal envolve a remoção do nódulo sem abrir o lúmen retal, pelo que está associado a menores taxas de complicações pós-operatórias comparativamente à cirurgia radical (3,4% vs. 10-22%).^{37, 38} No entanto, parece ter maiores taxas de recorrência³⁷, uma vez que existe o risco de ressecção incompleta da lesão (fator relacionado com a recorrência⁷¹) e, nesse caso, geralmente não alcança benefícios em termos de alívio da dor a longo prazo.³⁸

Ferrero *et al.* referem um estudo de coorte prospetivo incluindo 500 mulheres com endometriose retovaginal que demonstrou que a excisão cirúrgica laparoscópica dessas lesões causa alívio significativo da dor. 242 mulheres foram acompanhadas durante mais de dois anos sendo que 3,7% tinham dor pélvica grave recorrente e apenas 1,2% apresentavam dispareunia.¹⁶

Bourdel *et al.* elaboraram um estudo retrospectivo para avaliação dos sintomas dolorosos e fertilidade a longo prazo após cirurgia destrutiva ou excisional de nódulos retovaginais. Obtiveram resultados que sugerem que a estratégia cirúrgica utilizada, consistindo em executar cirurgia destrutiva em primeiro lugar, seguida de, se inevitável, cirurgia excisional, é um procedimento válido, com baixas taxas de complicações, diminuição da dor pós-operatória a longo prazo e taxas favoráveis de QoL e gravidez. Verificaram ainda que quase metade das recorrências foram no ovário e não no septo retovaginal, resultados que fornecem suporte adicional ao uso da técnica conservadora sempre que possível.³⁷

Também outros estudos constataram melhorias significativas em termos sintomáticos, nomeadamente de DPC, dismenorreia, disquécia, dispareunia e hemorragia retal após cirurgia destrutiva, bem como melhorias na SQoL, afirmando que, quando possível, a cirurgia conservadora é melhor e deve ser recomendada.^{47, 72, 73}

Um estudo prospetivo levado a cabo por Riiskjaer *et al.*, com o objetivo de avaliar sintomas de dor pélvica e QoL antes e após ressecção intestinal laparoscópica para endometriose retossigmoide, concluiu que houve uma melhoria significativa em todos os parâmetros de dor pélvica, principalmente disquécia, e na QoL um ano depois da cirurgia, apresentando-se, no entanto, a maioria das mulheres ainda sintomática.⁷⁰

Prevenção de recorrência após tratamento cirúrgico

Embora a excisão cirúrgica da endometriose melhore a dor e aumente a fertilidade, a recorrência pode ter efeitos ainda mais nefastos a estes níveis, o que, por sua vez, afeta a QoL e aumenta os custos pessoais e sociais.¹⁹

Portanto, sendo a endometriose uma doença com elevada tendência para recorrer, é crucial prevenir a recorrência de sintomas e lesões após cirurgia conservadora.¹⁹ Felizmente, este risco pode ser limitado com sucesso por modalidades terapêuticas seguras e eficazes para este efeito.^{3, 16, 19}

Terapêutica médica de longo prazo no pós-operatório mostrou ser mais eficaz que terapêutica a curto prazo. Isto devido à etiologia das recorrências que assenta não só na possibilidade de lesões residuais voltarem a crescer, como na formação de novas lesões e, uma vez que a menstruação retrógrada e a ovulação causam lesões de novo, pode haver recorrência quando a paciente continua a menstruar.¹⁹ Assim, terapêuticas que cessem a ovulação, reduzam o fluxo menstrual ou parem a menstruação podem prevenir a recorrência se utilizadas a longo-prazo e o seu uso deve ser recomendado em todas as pacientes que não pretendam engravidar.^{18, 19}

Diversos estudos avaliaram as vantagens da eliminação da pausa na toma dos COC e concluíram que tanto o uso cíclico como contínuo são eficazes.¹ No entanto, já foi também demonstrado que os regimes contínuos estão associados a menores taxas de recorrência de dismenorrea comparativamente a regimes cíclicos, após remoção de endometriomas ováricos por via laparoscópica.⁷⁴

Vercellini *et al.*, em 2010, conduziram um estudo com 207 mulheres com recorrência de dor pélvica moderada a severa após cirurgia conservadora em que compararam o uso do adesivo e do anel vaginal. Ambos proporcionaram algum alívio dos sintomas dolorosos, porém, associaram-se a mau controlo de hemorragia quando utilizados de forma contínua. As pacientes que optaram pelo anel vaginal demonstraram maior satisfação e adesão.⁷⁵

Num estudo realizado por Tanmahasamut *et al.*, foi comparada a eficácia da inserção pós-operatória imediata do SIU hormonal com uma abordagem cirúrgica isolada e atitude expectante em pacientes com endometriose moderada a severa, tendo-se verificado que com a aplicação do SIU hormonal as pacientes apresentaram valores significativamente menores de dor associada à endometriose após um ano de *follow-up*.⁷⁶ Concluíram, assim, que, sendo eficaz e bem aceite, o uso deste sistema a longo prazo após cirurgia conservadora pode melhorar a QoL das pacientes, incluindo saúde física e mental.⁷⁶

Conclusões

A endometriose, patologia ginecológica de elevada prevalência, tem sido amplamente estudada do ponto de vista do seu impacto na QoL das pacientes, verificando-se que este é significativo em diversas áreas, tanto do foro físico como psicológico. Estão comprovados níveis aumentados de ansiedade e depressão em mulheres com endometriose associada a DPC e outros sintomas dolorosos, diminuição da capacidade funcional, elevadas taxas de absentismo, disfunção sexual, problemas nas relações interpessoais, entre outros.^{5, 10, 25}

Em termos de tratamento dos sintomas dolorosos, as várias opções aprovadas apresentam níveis de eficácia semelhantes, variando em aspetos como espectro de efeitos laterais e preço.¹ A escolha do tratamento deve ter em conta estes pontos e basear-se ainda nas preferências da paciente, objetivos do tratamento e comorbilidades associadas.⁷⁷ As recomendações admitem CHC e progestativos como primeira linha de tratamento, sendo também os AINEs muito utilizados em associação com um destes. Podem ser usados agonistas GnRH e AIs em casos refratários.¹⁶ Em mulheres que desejam engravidar, os AINEs podem ser a única opção.¹ Existem ainda terapêuticas alternativas como fisioterapia e injeções de toxina botulínica, contudo, são necessários mais estudos para avaliação da sua eficácia.²¹

Relativamente ao tratamento cirúrgico, este constitui uma boa opção terapêutica em mulheres com sintomas dolorosos persistentes após tratamento médico, ou quando está afetada a função de algum órgão¹⁶, sendo a cirurgia conservadora a opção cirúrgica recomendada sempre que possível.^{37, 47, 72, 73}

Perante uma patologia com influência em tantas áreas, é essencial uma abordagem por uma equipa multidisciplinar que inclua psicologia, ginecologia e fisioterapia, capaz de fornecer tanto terapias hormonais e/ou cirúrgicas, como o controlo específico da dor crónica.²⁴

O diagnóstico de endometriose é frequentemente tardio relativamente ao aparecimento dos sintomas, pelo que é importante a consciencialização da população e dos profissionais de saúde para esta doença, de forma a ser possível estabelecer-se um diagnóstico mais precocemente.^{12, 13, 33-35} Tal permitirá a validação das queixas da doente e uma intervenção atempada, com diminuição do impacto na qualidade de vida da mulher, bem como preservação da fertilidade e redução da necessidade de intervenções cirúrgicas.^{1, 6}

Referências Bibliográficas

1. Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):38-53.
2. Minson FP, Abrao MS, Sarda Junior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. [Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(1):11-5.
3. Vercellini P. Introduction: Management of endometriosis: moving toward a problem-oriented and patient-centered approach. *Fertil Steril.* 2015;104(4):761-3.
4. 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:CD004753.
5. Pope CJ, Sharma V, Sharma S, Mazmanian D. A Systematic Review of the Association Between Psychiatric Disturbances and Endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(11):1006-15.
6. Rush G, Misajon R. Examining subjective wellbeing and health-related quality of life in women with endometriosis. *Health Care Women Int.* 2017;39(3):303-21.
7. Lagana AS, Condemi I, Retto G, et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;194:30-3.
8. Santulli P, Bourdon M, Presse M, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertil Steril.* 2016;105(4):978-87 e4.
9. Buttice S, Lagana AS, Barresi V, et al. Lumbar Ureteral Stenosis due to Endometriosis: Our Experience and Review of the Literature. *Case Rep Urol.* 2013;2013:812475.
10. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142(1):53-6.
11. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1552-68.
12. Alkatout I, Wedel T, Maass N. [Combined treatment of endometriosis: radical yet gentle]. *Aktuelle Urol.* 2018;49(1):60-72.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366-73 e8.
14. Lagana AS, Sturlese E, Retto G, Sofo V, Triolo O. Interplay between Misplaced Mullerian-Derived Stem Cells and Peritoneal Immune Dysregulation in the Pathogenesis of Endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:527041.
15. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019;111(2):327-40.
16. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril.* 2015;104(4):771-92.
17. Warren LA, Shih A, Renteira SM, et al. Analysis of menstrual effluent: diagnostic potential for endometriosis. *Mol Med.* 2018;24(1):1.
18. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(3):328-34.
19. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):793-801.
20. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1011-7.
21. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):88-97.
22. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):719-28.

23. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-47.
24. Coxon L, Horne AW, Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018.
25. Eriksen HL, Gunnarsen KF, Sorensen JA, Munk T, Nielsen T, Knudsen UB. Psychological aspects of endometriosis: differences between patients with or without pain on four psychological variables. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139(1):100-5.
26. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):136-52.
27. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertil Steril*. 2015;103(1):147-52.
28. Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;173:1-6.
29. 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;19(6):625-39.
30. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med*. 2018.
31. Facchin F, Barbara G, Saita E, Erzegovesi S, Martoni RM, Vercellini P. Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain. *Hum Reprod*. 2016;31(7):1515-21.
32. Roman H, Ness J, Suci N, et al. Are digestive symptoms in women presenting with pelvic endometriosis specific to lesion localizations? A preliminary prospective study. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3440-9.
33. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677-85.
34. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3412-6.
35. Friedl F, Riedl D, Fessler S, et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1393-9.
36. Bourdel N, Chauvet P, Canis M. [Diagnostic strategies for endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):209-13.
37. Bourdel N, Comptour A, Bouchet P, et al. Long-term evaluation of painful symptoms and fertility after surgery for large rectovaginal endometriosis nodule: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(2):158-67.
38. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG*. 2011;118(3):292-8.
39. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315-24.
40. Abrao MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum Reprod Update*. 2015;21(3):329-39.
41. Marinho MCP, Magalhaes TF, Fernandes LFC, Augusto KL, Brilhante AVM, Bezerra L. Quality of Life in Women with Endometriosis: An Integrative Review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(3):399-408.
42. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:138.

43. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril*. 2010;93(1):62-7.
44. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*. 2008;9(2):105-21.
45. Roth RS, Punch M, Bachman JE. Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(1):15-9.
46. Souza CA, Oliveira LM, Scheffel C, et al. Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis--a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:41.
47. Lukic A, Di Properzio M, De Carlo S, et al. Quality of sex life in endometriosis patients with deep dyspareunia before and after laparoscopic treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(3):583-90.
48. Tripoli TM, Sato H, Sartori MG, de Araujo FF, Girao MJ, Schor E. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. *J Sex Med*. 2011;8(2):497-503.
49. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):392-6.
50. Fourquet J, Baez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96(1):107-12.
51. Carvalho MJ, Barbosa A, Couto D, et al. Endometriosis – medical treatment Portuguese consensus recommendation. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2016;10(3):257-67.
52. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG. Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol*. 2013;65(2):199-213.
53. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre Endometriose 2015. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Ginecologia; 2015.
54. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1583-8.
55. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3450-9.
56. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-43 e3.
57. Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
58. Fedele L, Bianchi S, Montefusco S, Frontino G, Carmignani L. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(1):183-4.
59. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(4):473-81.
60. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98.
61. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-35.
62. Ferrero S, Tramalloni D, Venturini PL, Remorgida V. Vaginal danazol for women with rectovaginal endometriosis and pain symptoms persisting after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113(2):116-9.

63. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(3):291-305.
64. Chawla S. Treatment of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain with Letrozole and Norethindrone Acetate. *Med J Armed Forces India*. 2010;66(3):213-5.
65. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3033-41.
66. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1370-9.
67. Bedaiwy MA, Patterson B, Mahajan S. Prevalence of myofascial chronic pelvic pain and the effectiveness of pelvic floor physical therapy. *J Reprod Med*. 2013;58(11-12):504-10.
68. Pastore EA, Katzman WB. Recognizing myofascial pelvic pain in the female patient with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(5):680-91.
69. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):311-26.
70. Riiskaer M, Forman A, Kesmodel US, Andersen LM, Ljungmann K, Seyer-Hansen M. Pelvic Pain and Quality of Life Before and After Laparoscopic Bowel Resection for Rectosigmoid Endometriosis: A Prospective, Observational Study. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(2):221-9.
71. 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):709-17.
72. Canis M, Bouchet P, Botchorichvili R, Bourdel N, Pouly JL, Slim K. Long-Term Evaluation of Clinical Results and Quality of Life for Deeply Infiltrating Pelvic Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22(6S):S172.
73. Kent A, Shakir F, Rockall T, et al. Laparoscopic Surgery for Severe Rectovaginal Endometriosis Compromising the Bowel: A Prospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):526-34.
74. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):203-11.
75. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2150-61.
76. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasing P. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):519-26.
77. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.