

# Endometriose: As mais recentes abordagens de manejo

Com apoio de um financiamento educacional independente de Abbott



Esta atividade educacional destina-se a uma audiência internacional não norte-americana de obstetras/ginecologistas, enfermeiros e clínicos gerais.

O objetivo desta atividade é que os participantes aprimorem o conhecimento e a competência no manejo apropriado da endometriose.

Ao término desta atividade, os participantes terão:

Maior conhecimento sobre

Prós e contras de diferentes progestinas usadas em pacientes com endometriose

Dados recentes avaliando terapias hormonais para a endometriose

Maior competência para

Escolher uma progestina para endometriose de acordo com as características e necessidades da paciente

### **Informações sobre o corpo docente e declarações de conflitos de interesses**

A WebMD Global exige que todo indivíduo ocupando um cargo que controle o conteúdo de uma de suas atividades educativas divulgue quaisquer relações financeiras relevantes ocorridas nos últimos 12 meses que possam criar um conflito de interesses.

#### **Dr. Luk Rombauts, PhD**

Professor clínico associado

Universidade Monash

Diretor Médico do Grupo

Monash IVF Group

Chefe de medicina reprodutiva

Presidente da Monash Health

Sociedade Australiana e Neozelandesa de Fertilidade

Presidente

Sociedade Mundial de Endometriose

Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá

Declaração de conflitos de interesse: Dr. Luk Rombauts, PhD, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Consultor ou assessor da: Ferring Austrália; Merck Austrália; Merck Serono Austrália
- Financiamento de pesquisa da: Ferring Austrália; Merck Austrália; Merck Serono Austrália
- Possui ações (negociadas publicamente) da: Monash IVF Group (ASX:MVF)
- Remuneração financeira pelo cargo executivo da: Monash IVF Group

### **Dra. Valerie A. Flores**

Professora assistente

Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Ciências da Reprodução

Departamento de Endocrinologia Reprodutiva e Infertilidade

Acadêmico do RSDP

Yale School of Medicine

New Haven, Connecticut, Estados Unidos

Declaração de conflitos de interesse: Dra. Valerie A. Flores, tem as seguintes relações financeiras relevantes:

- Palestrante ou membro da banca de palestrantes da: AbbVie, Inc.

### **Dr. Charles Chapron**

Professor de Obstetrícia e Ginecologia

Universidade Paris Cité

Faculdade de Medicina

Diretor e chefe

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia II e Medicina Reprodutiva

Hospital Universitário Cochin

Paris, França

Declaração de conflitos de interesse: Dr. Charles Chapron não tem relações financeiras relevantes.

### **Dra. Svetlana Dubrovina, PhD**

Professora de Medicina

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

Universidade Médica Estatal de Rostov do Don

Rostov do Don, Rússia

Declaração de conflitos de interesse: Dra. Svetlana Dubrovina, PhD, não possui relações financeiras relevantes.

Medscape  
EDUCATION GLOBAL

# Endometriose: As mais recentes abordagens de manejo

## DOCENTE

Dr. Luk Rombauts, PhD  
Professor clínico associado  
Universidade Monash  
Diretor médico do grupo  
Monash IVF Group  
Chefe de medicina reprodutiva  
Monash Health  
Presidente  
Sociedade Australiana e Neozelandesa de Fertilidade  
Presidente  
Sociedade Mundial de Endometriose  
Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá

Olá. Meu nome é Luke Rombauts. Sou o professor clínico adjunto da Universidade Monash e presidente da Sociedade Mundial de Endometriose. É um prazer dar as boas-vindas a todos neste programa educativo intitulado “Endometriose: As mais recentes abordagens de manejo”.

Medscape  
EDUCATION GLOBAL

# Viver com endometriose

## DOCENTE

Dr. Luk Rombauts, PhD  
Professor clínico associado, Universidade Monash  
Diretor médico do grupo, Monash IVF Group  
Chefe de medicina reprodutiva, Monash Health  
Presidente da Sociedade Australiana e Neozelandesa de Fertilidade  
Presidente da Sociedade Mundial de Endometriose  
Vancouver, Colúmbia Britânica, Canadá

Minha breve palestra sobre viver com endometriose será uma introdução às palestras do restante de nosso estimado corpo docente hoje.

**Medscape**  
EDUCATION GLOBAL

## DOCENTE

**Dra. Valerie A. Flores**  
Professora assistente  
Departamento de Obstetrícia,  
Ginecologia e Ciências da Reprodução  
Departamento de Endocrinologia  
Reprodutiva e Infertilidade, RSDP Scholar  
Yale School of Medicine  
New Haven, Connecticut, Estados Unidos

**Dr. Charles Chapron**  
Professor de Obstetrícia e Ginecologia  
Universidade Paris Cité  
Faculdade de Medicina  
Diretor e chefe  
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia II e  
Medicina Reprodutiva  
Hospital Universitário Cochin  
Paris, França

**Dra. Svetlana Dubrovina, PhD**  
Professora de Medicina  
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia  
Universidade Médica Estatal de Rostov do  
Don  
Rostov do Don, Rússia

Após minha apresentação, haverá mais 3 palestras. A professora assistente Valerie Flores, do departamento de Ginecologia e Ciências Reprodutivas da Yale School of Medicine, compartilhará conosco um caso muito interessante sobre endometriose. O professor Charles Chapron, que a maioria de vocês conhece, é professor de obstetrícia e ginecologia na Universidade de Paris Descartes, e falará sobre as recomendações terapêuticas e as principais considerações no manejo da endometriose. E, por último, a professora Svetlana Dubrovina. Ela é professora de medicina no Departamento de O&G da Universidade Médica Estatal de Rostov do Don, na Rússia, e falará sobre os dados e evidências mais recentes sobre o uso de progestina e a otimização do tratamento da endometriose.

## Definição e Epidemiologia

---

Eu vou abrir esta programação de palestras com uma breve apresentação para descrever o panorama. O que é endometriose e por que é um peso tão grande? Não só para quem vive com a doença, mas também para seus cuidadores, sua família em geral e a sociedade como um todo.

### Introdução

#### Definição clássica de endometriose

**Células-tronco derivadas da medula óssea**

**Útero**

**Lesões peritoneais**

**Menstruação retrógrada**

**Epitélio**

**Estroma**

**Camada basal**

**Camada funcional**

**Vaso sanguíneo**

**Miométrio**

**Células-tronco de lesões peritoneais**

**Células-tronco mesenquimais com potencial invasivo aumentado**

**Doença crônica**  
Associado com dor pélvica e infertilidade

**Caracterizada por**  
Tecido endometrial fora do útero

**Geralmente acredita-se que seja**  
Resultado da menstruação retrógrada

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Para começar, só queria mostrar que a endometriose é uma doença crônica normalmente conhecida por causar dor pélvica e infertilidade. Esses são os 2 principais sintomas. É caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero. E em geral acredita-se que seja consequência da menstruação retrógrada, embora provavelmente existam outras vias que também possam levar ao surgimento da endometriose.

### Epidemiologia da endometriose

**A endometriose hoje é entendida como uma doença sistêmica crônica que afeta:**

- 5% a 10%**  
Das mulheres em idade reprodutiva
- 50% a 80%**  
Das mulheres com dor pélvica
- Até 50%**  
Das mulheres com infertilidade

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

E os dados epidemiológicos da endometriose? Os números às vezes variam um pouco, mas acredita-se que estejam presentes em cerca de 5% a 10% das mulheres em idade reprodutiva. Entende-se também que mulheres com dor pélvica podem ter endometriose em até 50% a 80% dos casos, e acredita-se que até 50% das mulheres com infertilidade também tenham endometriose como causa de base.

## Diagnóstico e complexidade da endometriose

E o diagnóstico e a complexidade da doença?

### Desafios no diagnóstico da endometriose

#### Diagnóstico tardio<sup>[a-d]</sup>

Intervalo de 6 a 11 anos a partir do início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento; e disparidade no diagnóstico entre grupos étnicos

#### Falta de conhecimento<sup>[a]</sup>

Muitos clínicos gerais desconhecem a endometriose

#### Inespecificidade<sup>[a]</sup>

Os sintomas são inespecíficos ou são associados a outros distúrbios

#### Subjetividade<sup>[a]</sup>

Difícil para as mulheres diferenciarem entre experiências menstruais “normais” e “anormais”

#### Normas sociais<sup>[a]</sup>

Conversar sobre menstruação é algo inibido

a. Ballard K, et al. Fertil Steril. 2006;86:1296-1301; b. Nnoaham KE, et al. Fertil Steril. 2011;96:366-373.e8; c. Rogers PA, et al. Reprod Sci. 2013;20:483-499; d. Li R, et al. Medrxiv. Publicado on-line 2021:2021.07.28.21261303.

Apesar de certamente existirem desafios complexos no diagnóstico de endometriose, é bom saber que com os novos avanços em exames de imagem, como ultrassonografia e ressonância magnética (RM), está mais fácil diagnosticar a endometriose precocemente, mas esse intervalo até o diagnóstico que ocorre ainda é um problema. Sabemos que pode haver um intervalo de 6 a 11 anos desde o início dos primeiros sintomas até o diagnóstico final e o tratamento. Acredita-se que isso seja causado por uma falta de conscientização, principalmente no caso de clínicos gerais que desconhecem as características desses sintomas da endometriose.

## Natureza complexa e sistêmica da endometriose

### Metabolismo alterado

- **Indução da expressão do gene hepático (anorexígeno)<sup>[a,b]</sup>**
- **Alterações mediadas por microRNA na expressão gênica dos adipócitos (metabólica)<sup>[b]</sup>**

### Inflamação sistêmica<sup>[c]</sup>

- **Expressão aberrante de microRNA**
- **Função celular imune aberrante**
- **Aumento da produção de citocinas inflamatórias**

### Transtornos do humor<sup>[d,e]</sup>

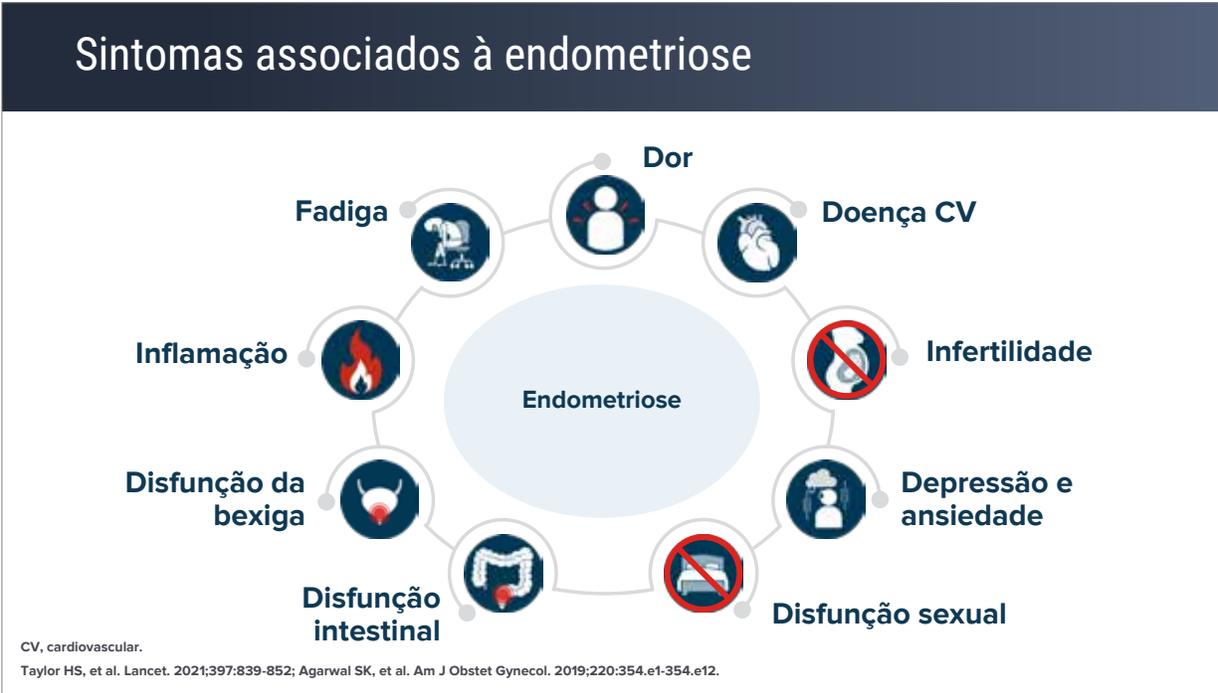
- **Expressão gênica alterada em regiões do cérebro associadas à ansiedade e depressão**
- **Diminuição do volume em áreas do cérebro associadas ao processamento nervoso emocional e sensorial**

a. Goetz TG, et al. Biol Reprod. 2016;95:115; b. Zolbin MM, et al. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17:36; c. Nematian SE, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:64-74; d. Li T, et al. Biol Reprod. 2018;99:349-359; e. As-Sanie S, et al. Pain. 2012;153:1006-1014.

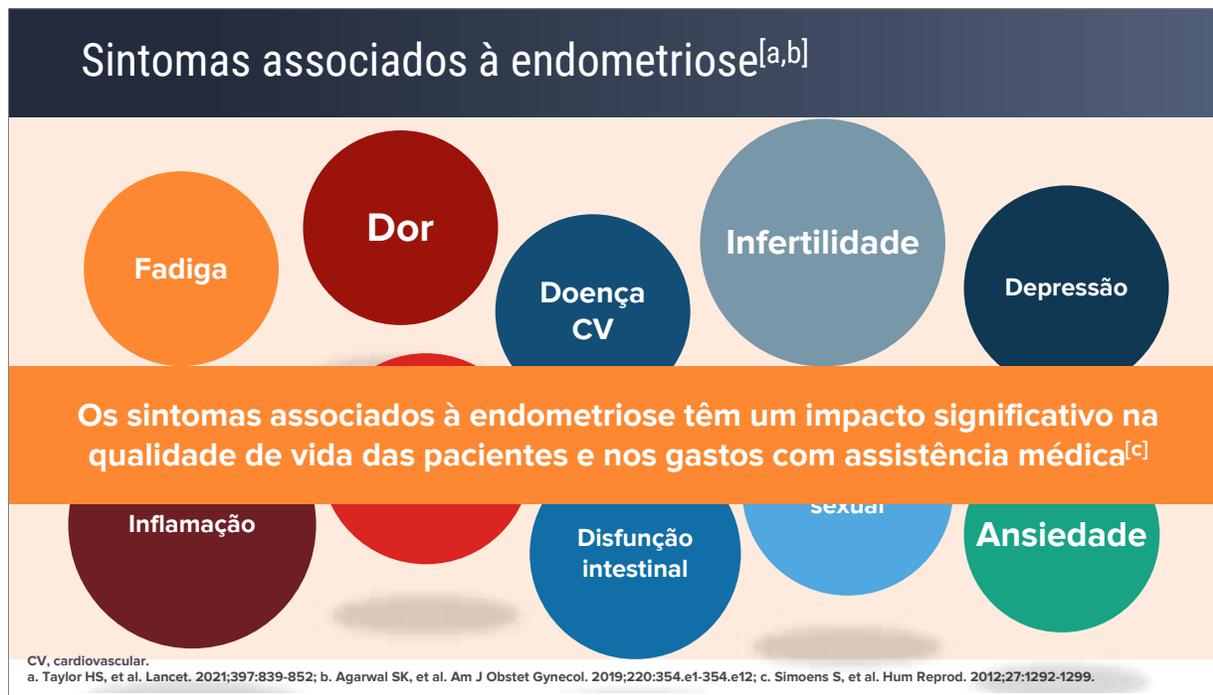
Também se deve em grande parte ao fato de que muitos dos sintomas da endometriose são o que chamaríamos de inespecíficos e podem estar associados a outros distúrbios, levando a um diagnóstico difícil.

Também existe a subjetividade dos sintomas. Algumas mulheres parecem ser mais tolerantes à dor, outras mulheres são muito impactadas com a dor que têm na menstruação. Às vezes, fica difícil fazer uma distinção entre o que é entendido como experiência menstrual normal ou anormal. Em muitas sociedades, ainda existe um tabu em torno de conversas sobre menstruação e sintomas e desconforto associados ao período menstrual.

A endometriose também é uma doença complexa devido à sua natureza sistêmica. Sabemos que não afeta apenas os órgãos ginecológicos. Sabemos que pode afetar o metabolismo, podendo alterá-lo. Sabemos que há evidências generalizadas de inflamação sistêmica e também há impactos importantes no humor e em aspectos funcionais. Isso é bastante óbvio com base em estudos que mostram que, em última análise, a natureza crônica dessa doença pode levar à centralização da dor.



Não é surpresa que haja uma grande variedade de sintomas conhecidos por estarem ligados à endometriose. Sabemos, e já mencionamos antes, que a dor e a infertilidade são os 2 principais sintomas, mas muitas vezes as mulheres relatam que a fadiga é um dos sintomas mais incômodos que elas apresentam, aquela dificuldade crônica de passar o dia. Sabemos que pode levar à inflamação. Sabemos que pode levar a doenças cardiovasculares, ansiedade e depressão, mas também sabemos que muitas mulheres são afetadas por mau funcionamento da bexiga e do intestino. E não vamos esquecer o efeito que isso pode ter nos relacionamentos, porque muitas mulheres sofrem um desconforto significativo durante a relação sexual.



Obviamente, todos esses sintomas terão um impacto muito significativo na qualidade de vida dessas mulheres e, em última análise, isso terá um custo real significativo, não apenas em aspectos funcionais, mas também em um custo econômico real de saúde.

### Medindo o impacto da endometriose

O QVRS em mulheres com endometriose é cada vez mais problemático<sup>[a]</sup>



- A investigação dos pontos fortes e fracos inerentes revela um bom desempenho geral tanto do SF-36 quanto do EHP-30 em comparação com outras escalas<sup>[b]</sup>
- EHP-5 e EQ-5D também mostraram ser de boa qualidade<sup>[b]</sup>

EHP-30, Perfil de Saúde de Endometriose de 30 itens; EHP-5, Perfil de Saúde de Endometriose de 5 itens; EQ-5D, EuroQol de 5 dimensões; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SF-36, questionário do estado de saúde de 36 itens.  
a. Agarwal SK, et al. Am J Obstet Gynecol. 2019;220:354.e1-354.e12; b. Bourdel N, et al. PLoS One. 2019;14:e0208464.

Existem várias maneiras de se medir o impacto na qualidade de vida da endometriose. Existem os métodos padrão usuais para medi-lo, como o questionário de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), mas nas últimas 2 décadas houve uma série de questionários desenvolvidos mais especificamente para medir o impacto na qualidade de vida em mulheres com endometriose, como o Formulário Abreviado de 36 itens (SF-36) e o Perfil de Saúde de Endometriose de 30 itens (EHP-30). Eles geralmente têm um desempenho razoavelmente bom e são bastante usados para medir a qualidade de vida em estudos de tratamento da endometriose.

## Impacto da endometriose

A endometriose pode ter um impacto significativo na vida das mulheres



- **Diminuição da QV**
- **Interferência nas atividades diárias**
- **Impacto nos relacionamentos**
- **Causa ansiedade/depressão**

QV, qualidade de vida.  
Agarwal SK, et al. Am J Obstet Gynecol. 2019;220:354.e1-354.e12.

O que descobrimos é que, sem surpresas, as mulheres enfrentam uma diminuição importante da qualidade de vida quando sofrem de endometriose. Eles de fato constataam que elas acham que a doença interfere significativamente em suas atividades diárias, e mediram claramente impactos significativos nos relacionamentos íntimos. Claro, tudo isso acaba por gerar ansiedade, estresse e depressão significativos.

## Alteração da QV em mulheres com endometriose



**Mulheres com endometriose severa e altos níveis de DPC são mais propensas a ter uma melhor QV após a cirurgia**

DPC, dor pélvica crônica.  
Comptour A, et al. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27:712-720.

Quais são os preditores de mudança na qualidade de vida pré e pós-cirurgia? Podemos usar essas ferramentas que acabei de mencionar, e podemos medir o desfecho, ver se realmente há melhora. Mas já sabemos de bons estudos que as pacientes que apresentam endometriose grave e dor intensa relacionada à endometriose são as que têm maior probabilidade de apresentar melhora na qualidade de vida após a cirurgia. A dor pélvica crônica, seja por endometriose ou outras doenças, é certamente o fator preditivo mais significativo e independente para mudanças no escore de qualidade de vida.

## Estamos mensurando aquilo que importa?



**Lacuna na captura da totalidade do impacto da endometriose e de seus tratamentos nas funcionalidades das mulheres**



**Necessidade de ferramentas mais refinadas e validadas em mulheres com endometriose para mensurar a doença de forma mais holística**

Comptour A, et al. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27:712-720.

Ainda há algum debate sobre se essas medidas de qualidade de vida realmente medem o que importa. Houve estudos clínicos recentes feitos com essas medidas mais padronizadas, mas eles nem sempre conseguiram capturar a totalidade do impacto da doença e seu tratamento na capacidade de a mulher fazer o que ela gostaria de fazer e ser quem ela quer ser. Acreditamos que talvez mais pesquisas possam ser feitas para desenvolver abordagens de capacitação, que possam superar essas barreiras, e portanto teremos ferramentas mais refinadas para medir de maneira mais holística, realmente a capacidade das mulheres e o impacto dos tratamentos nesse desfecho importantíssimo.

## Impacto da Endometriose no Setor da Saúde

A endometriose tem um impacto considerável em mulheres, cuidadores, setor de saúde e economia em geral

**Custos significativos com assistência médica é dos mais altos em relação a outras doenças<sup>[a]</sup>**

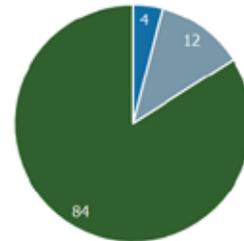
De 16.970 a 20.898 dólares internacionais/mulher/ano

**Impacto econômico**

6,5 bilhões de dólares internacionais/ano na Austrália<sup>[a]</sup>; US\$ 22 bilhões/ano nos EUA<sup>[b]</sup>

**A maioria dos custos foi devido à perda de produtividade (75%-84%)<sup>[a]</sup>**

Repartição dos custos para mulheres com diagnóstico de endometriose<sup>[a]</sup>



■ Cuidador ■ Saúde ■ Produtividade

Adaptado de Armour M. PLoS One. 2019;14:e0223316; b. Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Como eu disse antes, o impacto da doença na qualidade de vida gera custos bastante significativos. Os custos significativos são gastos ao cuidar dessas mulheres, e isso afeta, é claro, a economia em geral e também seus cuidadores. Como você pode ver neste gráfico aqui, a maior fatia dos custos na verdade vai para a perda de produtividade. Isso significa menos contribuição para a economia como um todo, e isso obviamente afeta toda a sociedade.

Um estudo recente feito na Austrália para medir o valor do impacto em dólares mostra claramente que é bastante significativo e está no topo do ranking em meio a outras doenças como diabetes e artrite. Por paciente na Austrália, o custo é estimado entre US\$ 17.000,00 e US\$ 21.000,00 por mulher por ano. Não estamos falando dos custos de produtividade. Estamos falando somente da fatia verde desse gráfico de pizza. Esse custo só nos EUA é estimado em cerca de 22 bilhões de dólares.

## Qual é o objetivo no manejo da endometriose?

“

**A abordagem da endometriose deve capacitar as pessoas afetadas apoiando seu direito humano ao mais alto padrão de saúde sexual e reprodutiva, qualidade de vida e bem-estar geral.**

”

OMS. Acessado em 16 de fevereiro de 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

Qual é o caminho a seguir? Bem, a Organização Mundial da Saúde, em seu recente boletim informativo, disse o seguinte. O tratamento adequado da endometriose deve capacitar as pessoas afetadas por ela, apoiando seus direitos humanos ao mais alto padrão de saúde sexual e reprodutiva, sua qualidade de vida e seu bem-estar geral.

## Como podemos ajudar as mulheres com endometriose?



**Identificação  
PRECOCE dos  
sinais e  
sintomas**



**Encaminha-  
mento  
PRECOCE a  
um  
especialista**



**Tratamento  
PRECOCE**



**Apoio físico e  
emocional  
PRECOCE**

EGC; Becker CM, et al. Hum Reprod Open. 2022;2022:hoac009

Como podemos apoiar mulheres com endometriose? Como podemos conseguir isso? Bem, claramente existem várias maneiras de ajudar, e tudo passa pela identificação precoce de sinais e sintomas. Ao identificarmos nossos sinais e sintomas, não deixem de encaminhar o paciente precocemente para os especialistas certos, para que possam oferecer tratamento precoce e suporte precoce na forma de apoio físico e emocional.

## Como podemos ajudar as mulheres com endometriose?



**Identificação  
PRECOCE dos  
sinais e  
sintomas**



**Encaminhamento  
PRECOCE a  
um  
especialista**



**Tratamento  
PRECOCE**



**Apoio físico e  
emocional  
PRECOCE**

**Rumo a uma abordagem de medicina baseada em valores e cuidados centrados no paciente**

EGC; Becker CM, et al. Hum Reprod Open. 2022;2022:hoac009

Realmente, o paradigma que acreditamos que devemos propor para o manejo da endometriose é avançar para a medicina baseada em valor e o cuidado centrado no paciente. Essa é realmente a chave para uma abordagem holística, é tratar a paciente e não as lesões. Pergunte quais os objetivos dela e deixe que isso defina o plano de tratamento.

### Abordagem holística *Opinião do especialista*

“

**Um cirurgião jovem aprende como operar.  
Um cirurgião experiente sabe quando operar.  
Um cirurgião inteligente sabe quando não operar.**

”

Um ditado que eu gosto muito e que pode ilustrar muito bem isso é: um bom cirurgião sabe operar, um cirurgião melhor sabe quando operar e o melhor cirurgião sabe quando não operar.

## Abordagem holística *Opinião do especialista (cont.)*



**Trate a paciente, não apenas as lesões da endometriose**



**Pergunte sobre objetivos individuais e adapte os planos do tratamento de acordo com esses objetivos**

EGC; Becker CM, et al. Hum Reprod Open. 2022;2022:hoac009.

Se tivermos isso em mente e pensarmos em como podemos ajudar a paciente, ora com cirurgia ora com abordagens diferentes, focando nos objetivos dela, então acho que conseguimos muito mais.

Agradecemos por participar desta atividade. Continue assistindo a próxima palestra com a professora assistente Valerie Flores, que falará sobre o manejo da endometriose do ponto de vista do paciente.

# Manejo da endometriose

## Perspectiva do Paciente

### DOCENTE

**Dra. Valérie A. Flores**  
Professora assistente  
Departamento de Obstetrícia,  
Ginecologia e Ciências da Reprodução  
Departamento de Endocrinologia Reprodutiva  
e Infertilidade, RSDP Scholar  
Yale School of Medicine,  
New Haven, Connecticut, Estados Unidos

### DOCENTE

Docente

Olá. Meu nome é Valérie Flores. Sou professora assistente de endocrinologia reprodutiva e infertilidade na Yale University. Também sou pesquisadora do Programa de Desenvolvimento de Cientistas de Reprodução, e hoje vou falar com vocês sobre o manejo da endometriose do ponto de vista do paciente.

## Diagnosticar a endometriose é um desafio

O diagnóstico e tratamento precoces da endometriose podem reduzir a incerteza, o desconforto, a progressão da doença e as complicações tardias<sup>[a-c]</sup>



**Intervalo de 6 a 11 anos desde o início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento<sup>[a-c]</sup>**



**Muitos CGs não estão cientes da endometriose<sup>[a]</sup>**



**Os sintomas são inespecíficos ou associados a outras comorbidades<sup>[b]</sup>**

CG, clínico geral.

a. Ballard K, et al. Fertil Steril. 2006;86:1296-1301; b. Nnoaham KE, et al. Fertil Steril. 2011;96:366-373.e8; c. Rogers PAW, et al. Reprod Sci. 2013;20:483-499.

Bem, quando pensamos no diagnóstico da endometriose, realmente é algo bastante complexo. Até hoje ocorre um intervalo de 6 a 11 anos desde o início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento, e muitos profissionais desconhecem a doença. O que torna ainda mais complexo é que, às vezes, os sintomas podem ser inespecíficos ou associados a outras doenças. Portanto, o diagnóstico e o tratamento realmente precoces podem reduzir a incerteza, o desconforto, a progressão da doença e as complicações posteriores associadas à endometriose.

## Estudo de caso de endometriose



Sexo: Feminino  
Idade: 16 anos

### Histórico

- Dor menstrual
- Dor lancinante cíclica na perna
- Ansiedade e depressão
- Hesita em relatar seus sintomas, sente que ninguém dá ouvidos
- Encaminhada para Ob/Gin

### Diagnóstico

- Internada por suspeita de apendicite
- Endometriose não estava no diagnóstico diferencial

Ob/gin, obstetra/ginecologista.

Gostaria de começar com caso clínico para realmente destacar como pode ser um desafio diagnosticar a endometriose, mas, ao mesmo tempo, como podemos pegar os sintomas dos pacientes e, em última análise, utilizá-los para diagnosticar clinicamente a doença e iniciar o tratamento precoce. Bem, o caso é de uma paciente que se apresentou inicialmente em uma visita domiciliar, queixando-se de dor menstrual, além de dor cíclica lancinante nas pernas. Ela também tinha histórico de ansiedade e depressão, e quando foi ao médico pela primeira vez, estava realmente hesitante em relatar seus sintomas e, quando finalmente relatou seus sintomas, sentiu que não foi ouvida. Ela foi hospitalizada por suspeita de apendicite e, depois, encaminhada a um especialista em obstetrícia/ginecologia que seu pai, que também era médico, havia encontrado. Mesmo naquela época, a endometriose não estava no diagnóstico diferencial.

## Como a dor pélvica muda ao longo do tempo

| Sintomatologia e Histórico  | Mecanismos   |
|---|--|
| Dor pélvica cíclica (disúria/disquesia cíclicas)                          | Aumento da produção de prostaglandinas, produção de citocinas pró-inflamatórias  |
| Dispareunia profunda  | Influenciada pela localização da lesão, profundidade de invasão  |
| Dismenorreia progressiva  |  |
| DPC (principalmente com histórico de dismenorreia durante a adolescência) | Sensibilização à dor, inervação imunomediada por nervos sensoriais em lesões   |
| Dor pélvica não menstrual   |  |
| Infertilidade   | Inflamação e efeito adverso sobre oócitos; expressão gênica aberrante no endométrio e tráfego alterado de células-tronco; doença adesiva - distorce a anatomia/prejudica a liberação e transporte de oócitos |

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Então por que isso? Por que os sintomas da endometriose são inespecíficos e por que é tão difícil de diagnosticar? Tem realmente a ver com a natureza complexa e sistêmica da doença. Então, eu queria passar um pouco pela sintomatologia e histórico e depois mostrar como isso se relaciona com os mecanismos de como a endometriose leva, no fim das contas, a esses sintomas. Assim, por exemplo, quando pensamos na dor pélvica cíclica que as pacientes apresentam, ou na disúria ou disquesia cíclica que as mulheres têm. Realmente, temos que pensar no que está acontecendo em nível de pelve. Então, há um aumento na produção de prostaglandinas. Há liberação de citocinas pró-inflamatórias.

## Como a dor pélvica muda ao longo do tempo

| Sintomatologia e Histórico  | Mecanismos   |
|---|--|
| Dor pélvica cíclica (disúria/disquesia cíclicas)                          | Aumento da produção de prostaglandinas, produção de citocinas pró-inflamatórias  |
| Dispareunia profunda  | Influenciada pela localização da lesão, profundidade de invasão  |
| Dismenorreia progressiva  |  |
| DPC (principalmente com histórico de dismenorreia durante a adolescência) | Sensibilização à dor, inervação imunomediada por nervos sensoriais em lesões   |
| Dor pélvica não menstrual   |  |
| Infertilidade   | Inflamação e efeito adverso sobre oócitos; expressão gênica aberrante no endométrio e tráfego alterado de células-tronco; doença adesiva - distorce a anatomia/prejudica a liberação e transporte de oócitos |

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Então quando pensamos em dismenorreia progressiva ou dispareunia profunda, também temos que pensar na localização da lesão e na profundidade da invasão.

## Como a dor pélvica muda ao longo do tempo

| Sintomatologia e Histórico  | Mecanismos   |
|---|--|
| Dor pélvica cíclica (disúria/disquesia cíclicas)                          | Aumento da produção de prostaglandinas, produção de citocinas pró-inflamatórias  |
| Dispareunia profunda  | Influenciada pela localização da lesão, profundidade de invasão  |
| Dismenorreia progressiva  |  |
| DPC (principalmente com histórico de dismenorreia durante a adolescência) | Sensibilização à dor, inervação imunomediada por nervos sensoriais em lesões   |
| Dor pélvica não menstrual   |  |
| Infertilidade   | Inflamação e efeito adverso sobre oócitos; expressão gênica aberrante no endométrio e tráfego alterado de células-tronco; doença adesiva - distorce a anatomia/prejudica a liberação e transporte de oócitos |

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Quando pensamos em como algumas pacientes, em última análise, não apresentam dor pélvica cíclica, mas na verdade dor pélvica diária ou crônica, a principal coisa a se perguntar é como eram as suas menstruações antes? Então, geralmente, a história que você vai ouvir é que elas tiveram dor pélvica cíclica, e só piorou progressivamente ao longo dos anos, e se não foi diagnosticada por muitos anos, em última análise, pode se tornar dor pélvica crônica, ou mesmo dor pélvica não menstrual. Então, isso tem a ver com a sensibilização da dor e a inervação imunomediada do nervo sensorial das lesões, a fertilidade também é algo a se pensar.

## Como a dor pélvica muda ao longo do tempo

| Sintomatologia e Histórico  | Mecanismos   |
|---|--|
| Dor pélvica cíclica (disúria/disquesia cíclicas)                          | Aumento da produção de prostaglandinas, produção de citocinas pró-inflamatórias  |
| Dispareunia profunda  | Influenciada pela localização da lesão, profundidade de invasão  |
| Dismenorreia progressiva  |  |
| DPC (principalmente com histórico de dismenorreia durante a adolescência) | Sensibilização à dor, inervação imunomediada por nervos sensoriais em lesões   |
| Dor pélvica não menstrual   |  |
| Infertilidade   | Inflamação e efeito adverso sobre oócitos; expressão gênica aberrante no endométrio e tráfego alterado de células-tronco; doença adesiva - distorce a anatomia/prejudica a liberação e transporte de oócitos |

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Até 50% das mulheres com endometriose têm infertilidade e, às vezes, esse é de fato o sintoma de apresentação. As causas são consideradas multifatoriais, mas nós pensamos em inflamação e efeitos adversos nos oócitos, expressão gênica aberrante em nível de endométrio, captura de células-tronco alterada e, também do ponto de vista anatômico, doença adesiva, que pode distorcer a anatomia e prejudicar a liberação ou transporte de oócitos.

## Transtornos do Humor Associados à Endometriose

Ansiedade e depressão são comuns com endometriose



### Transtornos do humor

- Expressão gênica alterada em regiões do cérebro associadas à ansiedade e depressão
- Diminuição do volume em áreas do cérebro associadas ao processamento nervoso emocional e sensorial

Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852; Li T, et al. Biol Reprod. 2018;99:349-359; As-Sanie S, et al. Pain. 2012;153:1006-1014.

Um outro sintoma que eu acho que nem sempre está no diagnóstico diferencial ou que sempre penso em relação à endometriose é realmente o dos transtornos de humor. Então, vamos voltar à nossa paciente, mas ela realmente apresentou ansiedade e depressão. Ansiedade e depressão em mulheres com endometriose são extremamente comuns. Isso tem a ver realmente com a expressão genética alterada, regiões do cérebro associadas à ansiedade e depressão, e também há alguns trabalhos demonstrando diminuição do volume em áreas do cérebro associadas ao processamento nervoso emocional e sensorial. Então, a endometriose, ao passo que nós geralmente pensamos nela como uma doença na pelve, ela realmente se estende para além da pelve. É realmente uma doença sistêmica, e é capaz de provocar todos esses diferentes efeitos.

## Achados em exame físico e exames de imagem



### Exame físico

- **Nódulos sensíveis ao longo dos ligamentos uterossacro ou fundo de saco de Douglas (principalmente antes da menstruação)**
- **Dor ou endurecimento sem nódulos no septo retovaginal**
- **Fixação ou inchaço uterino ou anexial**

RM, ressonância magnética; USTV, ultrassonografia transvaginal.  
Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.



### Exames de imagem (USTV/RM pélvica)

- **Endometriomas**
- **Miomas**
- **Adenomiose (pode ser coexistente)**
- **Outras massas anexiais**

Vou falar brevemente um pouco sobre o exame físico e os achados de exames de imagens, mas o principal é que o exame físico e de imagem na verdade podem estar completamente normais. Então, o motivo para fazê-los não é para determinar a endometriose em si, mas apenas para garantir que não estamos negligenciando nenhuma outra etiologia potencial da dor. Então, com o exame, o que buscamos sentir, principalmente no exame pélvico, é alguma nodularidade ao longo dos ligamentos útero-sacros ou ao longo do fundo de saco de Douglas ou alguma dor ou endurecimento, mesmo sem sentir nenhum nódulo. Você também pode notar, às vezes, fixação ou inchaço uterino ou anexial.

Com relação ao exame de imagem, geralmente a primeira linha é um ultrassom, mas ocasionalmente ressonâncias magnéticas podem ser utilizadas. Com o ultrassom, você pode encontrar endometriomas, ou seja, endometriose nos ovários. Às vezes, você também pode ver miomas ou adenomiose, que podem ser independentes da endometriose ou coexistir, ou outras massas anexiais podem estar presentes. Mas, novamente, o principal no exame não é ajudar a diagnosticar a endometriose. É realmente só para ajudar a garantir que você não esteja negligenciando nenhuma outra etiologia de dor.

## Estudo de caso de endometriose (cont.)

|   |   |
|---|---|
|  | <b>Gênero: Feminino</b><br><b>Idade: 16 anos</b>  |
| <b>Diagnóstico</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ A laparoscopia confirmou que ela tinha endometriose</li><li>▪ O médico ficou "chocado"</li></ul>                        |
| <b>Tratamento</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Combinação de anticoncepcionais orais</li><li>▪ Dor persistente</li><li>▪ Passou por uma segunda laparoscopia</li></ul> |

Então, para voltar à nossa paciente, ela realmente foi submetida a uma laparoscopia para endometriose aos 16 anos, e ela percebeu que seu médico ficou chocado ao descobrir que ela tinha endometriose. Então, mesmo assim, mesmo vendo visualmente a doença, ainda era um pouco complexo para o médico e até para ela realmente ver que essa era a causa de toda a sua dor. Ela foi tratada com combinação de contraceptivos orais, mas isso não aliviou a dor. Então, em vez de ela fazer uma transição de terapia, ela acabou sendo submetida a uma segunda laparoscopia.

## Opções de tratamento de primeira linha para endometriose

Pelo menos um terço das mulheres não tem sucesso no tratamento de primeira linha

| Tipos de tratamento   | Tratamentos medicamentosos disponíveis   |   | Considerações clínicas  |
|---|--|---|---|
|   | Combinação de anticoncepcionais orais  | Progestinas   |   |
| Combinação de contraceptivos orais com AINEs (dosagem contínua para prevenir a dismenorrea) | Etinilestradiol 20 µg com drospirenona 3 mg, etinilestradiol 20 µg com noretindrona 1 mg, etinilestradiol 20 µg com levonorgestrel 0,01 mg, etinilestradiol 15 µg com gestodeno 0,06 mg, ou estradiol hemi-hidratado 1,5 mg com nomegestrol 2,5 mg | Medroxiprogesterona 10-60 mg uma vez por dia, dienogeste 2 mg uma vez por dia; medroxiprogesterona de depósito 150 mg a cada 3 meses (injeção), noretindrona 2,5-15 mg uma vez por dia, ou ciproterona 2-5 mg uma vez por dia | Triar pacientes quanto a contraindicações para combinação de contraceptivos orais (por exemplo, TVP) e avaliar a adesão do paciente |
| Progestinas com AINEs   |  |   |   |

TVP, trombose venosa profunda; AINE, anti-inflamatório não esteroide.  
Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Então, eu queria falar sobre como isso se relaciona, nessa paciente e as pacientes em geral, com alguns dos tratamentos. Não foi errado tratar alguém com combinação de contraceptivos orais ou terapia à base de progesterona. Isso ainda continua sendo a primeira linha.

## O status de RP prediz a resposta ao tratamento à base de progestina na endometriose

Estudo de coorte retrospectivo de pacientes com endometriose histologicamente confirmada e uma resposta à terapia hormonal anterior documentada

Preditor de resposta usando status de RP

|                         | RP alto,<br>Escore-H ><br>80<br>(n = 7) | RP médio,<br>Escore-H 6-80<br>(n = 28) | RP baixo,<br>Escore-H ≤ 5<br>(n = 17) |
|-------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Sem resposta, em número | 0                                       | 22                                     | 16                                    |
| Com resposta, em número | 7                                       | 6                                      | 1                                     |
| Taxa de resposta, em %  | 100                                     | 21                                     | 6                                     |

O status de RP está fortemente associado à resposta ao tratamento à base de progestina

**Escore-H > 80:**

- 100% de especificidade
- 100% de VPP

**Escore-H < 5:**

- 93% de sensibilidade
- 94% de VPN

Escore-H, escore histológico; VPN, valor preditivo negativo; VPP, valor preditivo positivo; RP, receptor de progesterona. Flores VA, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4561-4568.

No entanto, é importante reconhecer que nem todas as mulheres com endometriose responderão à terapia à base de progestina. Na verdade, até um terço das mulheres não têm sucesso com terapia à base de progestina. E por que isso? Isso se deve a algo chamado de resistência à progesterona, e vou falar brevemente sobre alguns trabalhos que fizemos no laboratório analisando os níveis de expressão do receptor de progesterona e lesões endometriais, usando isso para prever se as mulheres responderão ou não a terapia à base de progesterona.

Então, a resistência à progesterona é em parte mediada pelo baixo receptor de progesterona (RP) nas lesões, e o que descobrimos foi que em lesões com poucos RP, havia basicamente uma chance de 94% de que as mulheres não respondessem à terapia à base de progesterona. Isso contrastou fortemente com as mulheres que tinham alta expressão de RP em suas lesões, quando houve uma resposta de 100%. Então, isso é importante porque destaca que, se uma terapia médica não está funcionando para um determinado paciente, primeiro, temos que pensar na resistência à progesterona e depois relacioná-la com o que está acontecendo no nível das lesões; provavelmente é devido aos baixos níveis de receptor de progesterona.

## Opções de tratamento para endometriose

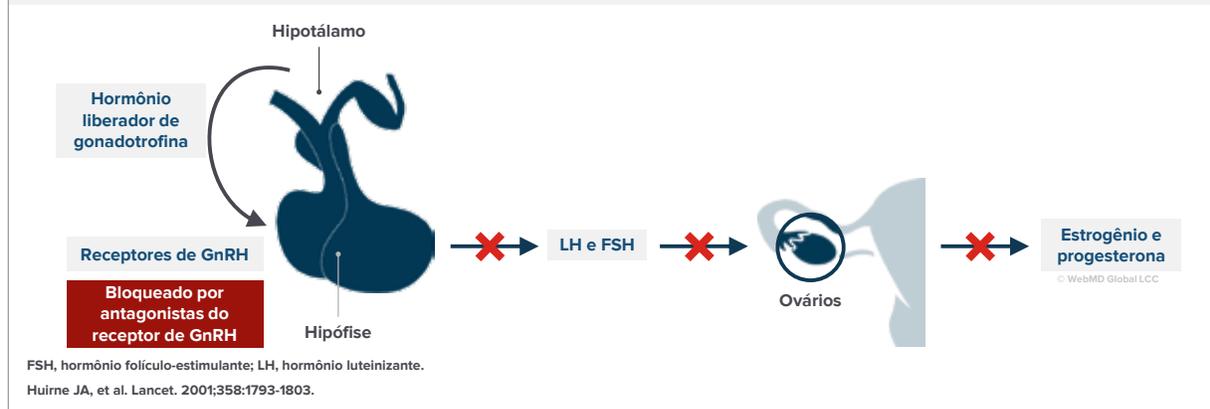


Então, o que fazemos quando a terapia à base de progesterona não tem sucesso? Mudamos, então, para outros agentes. Ou seja, análogos de GnRH, derivados de andrógenos ou inibidores de aromatase.

## Mecanismo de ação dos antagonistas do receptor de GnRH

**Ao contrário dos agonistas de GnRH, os antagonistas não peptídicos do receptor de GnRH**

- Administração oral
- Os antagonistas do receptor de GnRH não induzem a estimulação inicial da liberação de gonadotrofina:
  - Supressão rápida e reversível da secreção de gonadotrofina
  - Leva a uma subsequente rápida redução no nível de estradiol



O que vou falar brevemente é sobre os antagonistas do receptor de GnRH. São antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina não peptídico oral que servem essencialmente para ajudar a diminuir o estradiol no nível em que as lesões estão sendo apresentadas. Ou seja, na pélvis, ou mesmo sistemicamente. Com este medicamento, o que acontece é que ocorre um início rápido. Então, ele se liga ao receptor de GnRH e, dentro de 24 horas, verificam-se níveis reduzidos de hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH) e, por fim, estradiol.

## Opções de tratamento de segunda linha para endometriose

| Análogos de GnRH   |   | Inibidores de aromatase   | Análogos androgênicos      |
|--|---|---|----------------------------|
| Agonistas de GnRH  | Antagonistas de GnRH*   |   |                            |
| Leuprolida 3,75 mg mensalente ou 11,25 mg a cada 3 meses (injeção IM), nafarelina 200 µg 2x ao dia (spray nasal) ou goserrelina 3,6 mg a cada 4 semanas (injeção SC) | Elagolix 150 mg uma vez ao dia (para dor moderada a intensa), 200 mg 2 vezes ao dia (ausência de resposta com dose mais baixa ou presença de dispareunia)               | Letrozol 2,5-7,5 mg uma vez por dia (adicionar uma progestina uma vez ao dia, como medroxiprogesterona, para evitar a estimulação ovariana) | Danazol 200-800 mg por dia |
| Terapia add-back para uso com análogos de GnRH:  | noretisterona 5 mg por dia,* EEC 0,625 mg com medroxiprogesterona 2,5 mg por dia, estradiol 1 mg com noretisterona 0,5 mg ou EEC 0,45 mg com bazedoxifeno 20 mg por dia |   |                            |

\*A dose mais baixa está aprovada para 2 anos e a dose mais alta está aprovada apenas para 6 meses sem terapia "add-back"; \*Somente terapia "add-back" aprovada pela FDA. EEC, estrogênio equino conjugado; FDA, Administração Federal de Alimentos e Medicamentos dos EUA; IM, intramuscular; SC, subcutâneo. Taylor HS, et al. Lancet. 2021;397:839-852.

Com o tratamento já disponível para dor associada à endometriose, há 2 doses diferentes. Existe uma dose baixa e uma dose alta. Então, novamente, isso ajuda você a adaptar a terapia para um determinado paciente.

## Estudo de caso de endometriose (cont.)



**Sexo:** Feminino  
**Idade:** 16 anos

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <b>Encaminhado de volta</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dor e experiência do paciente validadas</li> <li>▪ A mãe disse que não reconhecia a filha com o nível de dor que ela apresentou</li> <li>▪ Ansiedade e depressão</li> <li>▪ Dor cíclica e persistente nas pernas</li> </ul> |
| <b>Tratamento</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resistente à progesterona</li> <li>▪ Foi prescrito antagonista de GnRH 150 mg</li> <li>▪ Sentiu alívio</li> </ul>   |

Então, em relação ao caso da nossa paciente, finalmente, essa paciente foi encaminhada para o nosso centro. Discutimos seu histórico completo, validamos o que ela sentia e seus sintomas em relação à doença. Na verdade, ela veio com a mãe, e a própria mãe até notou que sentia que nem reconhecia a filha com o nível de dor que ela apresentava, com a ansiedade e depressão que ela estava sofrendo, e que mesmo tendo um pai que também era médico era muito difícil os clínicos ouvirem e pensarem em endometriose como diagnóstico diferencial.

Então, elas estavam muito felizes em, primeiro, saber qual era o diagnóstico e, finalmente, buscar maneiras de validar os diferentes sintomas em relação à ansiedade, depressão e até mesmo a dor na perna que ela estava sentindo, que era de natureza cíclica e, finalmente, tentar encontrar uma terapia adicional para ela. Então, o que finalmente receitamos foi elagolix 150 mg, já que sabíamos que ela era resistente à progesterona, e isso realmente aliviou completamente seus sintomas. Ela continua passando conosco uma vez por ano apenas para checar e ver como ela está, mas ela está indo muito, muito bem neste esquema.

## Implicações clínicas para o atendimento ao paciente

### *Opinião de especialista*

#### **O diagnóstico é complexo**

Devido à apresentação variável e sintomas difusos

#### **Manifestações sistêmicas**

É importante identificá-las para um diagnóstico mais precoce

#### **Terapia médica**

Necessária para tratar manifestações sistêmicas, diferentemente da cirurgia, que trata apenas a doença localizada

#### **Medicina de precisão**

Pode levar a um melhor tratamento, ao priorizar um determinado medicamento para um determinado paciente

#### **Diretrizes futuras**

Pode incluir agentes que visam especificamente a doença disseminada

Então, eu só queria repassar mais uma vez, só para resumir tudo o que conversamos e ajudar a facilitar o diagnóstico dessa doença e ajudar a minimizar esse fardo e minimizar o tempo que leva para, primeiro, chegar a um diagnóstico e, finalmente, encurtar o tempo de tratamento. Portanto, o importante a destacar é que, novamente, a endometriose, por sua natureza sistêmica, pode ter uma apresentação variada e sintomas difusos. Então, isso pode dificultar o diagnóstico. Mas o que espero destacar é que agora ao pensar no efeito sistêmico e como diferentes regiões, desde o nível do cérebro até diferentes regiões da pelve até os sintomas das pernas, por exemplo, só de saber como a doença é capaz de se manifestar ou como ela consegue desencadear alguns desses sintomas, isso ajudará a tornar o diagnóstico mais fácil.

Então, com relação a cirurgia, embora a cirurgia não consiga tratar a doença localizada, o importante a reconhecer, e o ponto importante a transmitir, é que não devemos usar a cirurgia para fins de diagnóstico, porque isso só serve para retardar o diagnóstico e o início precoce da terapia. Então, devemos focar em um diagnóstico clínico para que a terapia possa ser iniciada muito mais cedo. Então, sim, a cirurgia tem um papel e pode tratar a doença localizada, mas é realmente o tratamento médico que será necessário para tratar as manifestações sistêmicas da doença, por exemplo, fadiga, ansiedade, depressão. Elas podem não ser alvo de cirurgia, mas serão alvo do tratamento médico que podemos iniciar para pacientes e, em última análise, é importante reconhecer que, mesmo com cirurgia, o risco de recidiva da endometriose é de até 50% em 2 a 5 anos. Então, na verdade, ao iniciar o tratamento médico e, finalmente, um tratamento médico que funcione bem para uma paciente, esperamos evitar a recidiva e evitar a necessidade de repetir a cirurgia.

Além disso, em termos de diretrizes futuras, a medicina de precisão pode levar a um melhor tratamento com terapias médicas convencionais e, então, futuros tratamentos médicos incluirão agentes que visam especificamente doenças disseminadas. Ou seja, por exemplo, bloqueando o recrutamento de células-tronco ou a sinalização de microRNA.

## Observações finais

---

**“Um foco exclusivo na dor subestima a verdadeira extensão das consequências da endometriose e a incapacitação total da paciente.”**

---

-- Dr. Hugh S. Taylor



Eu queria terminar com uma frase do Dr. Hugh Taylor, que diz: “Um foco apenas na dor subestima a verdadeira extensão das consequências da endometriose e a incapacidade total da paciente”.

Gostaria de agradecer a vocês por participarem desta atividade, e também gostaria de convidá-los a continuar na palestra do Professor Charles Chapron sobre considerações terapêuticas e manejo da endometriose.

# Considerações Terapêuticas no Manejo da Endometriose

## DOCENTE

Dr. Charles Chapron  
Professor de Obstetrícia e Ginecologia  
Universidade Paris Cité  
Faculdade de Medicina  
Diretor e chefe  
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia II  
e Medicina Reprodutiva  
Hospital Universitário Cochin  
Paris, França

Olá, sejam muito bem-vindos. É um enorme prazer fazer parte deste programa educativo. É o terceiro módulo sobre as considerações terapêuticas no manejo da endometriose. Sou o professor Chapron, chefe e diretor do Departamento de Ginecologia da Universidade de Paris.

## Nova ferramenta de escore validada para diagnóstico da endometriose

Uma ferramenta de diagnóstico mais refinada, incluindo escalas visuais analógicas (EVA) e outras variáveis

### Associação entre variáveis preditivas e endometriose após a seleção

| Variáveis                          | Escore 1        |                               | Escore 2       |                               | Cálculo do escore 1        |                 | Cálculo do escore 2 |                            |      |
|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------|---------------------|----------------------------|------|
|                                    | RCa (IC 95%)    | Coefficientes-β simplificados | RCa (IC 95%)   | Coefficientes-β simplificados | Sim                        | Não             | Sim                 | Não                        |      |
| Histórico familiar de endometriose | 3,99 (2,3; 7,1) | 1,4                           | 5,3 (3,1; 9,0) | 1,7                           | 14                         | 0               | 17                  | 0                          |      |
| Infertilidade primária             | 1,9 (1,4; 2,5)  | 0,6                           | 1,7 (1,3; 2,2) | 0,5                           | 6                          | 0               | 5                   | 0                          |      |
| IMC < 22                           | 1,9 (1,5; 2,4)  | 0,7                           | 5,3 (4,3; 6,6) | 0,7                           | 7                          | 0               | 7                   | 0                          |      |
| Ciclos regulares curtos (< 28 d)   | 1,6 (1,1; 2,4)  | 0,4                           | 1,3 (1,0; 1,9) | 0,2                           | 4                          | 0               | 2                   | 0                          |      |
| <b>Escores de dor EVA</b>          |                 |                               |                |                               |                            |                 |                     |                            |      |
| EVA dismenorrea ≥ 6                | 3,1 (2,4; 3,9)  | 1,1                           | 5,3 (3,1; 9,0) | 1,7                           | 11                         | 0               | 17                  | 0                          |      |
| EVA disporeunia profunda ≥ 3       | 1,92 (1,5; 2,4) | 0,6                           |                |                               | 6                          | 0               |                     | 0                          |      |
| EVA Sintomas GI ≥ 5                | 4,0 (1,9; 5,6)  | 1,4                           |                |                               | 14                         | 0               |                     | 0                          |      |
| EVA sintomas do trato urinário ≥ 1 | 3,2 (2,0; 5,0)  | 1,2                           |                |                               | 12                         | 0               |                     | 0                          |      |
|                                    |                 |                               |                | <b>Escore 1</b>               |                            | <b>Escore 2</b> |                     |                            |      |
|                                    |                 | Soma                          |                | < 11                          | 11-15                      | > 25            | < 7                 | 7-24                       | > 24 |
|                                    |                 | Risco de endometriose, %      |                | < 30                          | Aumentado progressivamente | > 60            | < 30                | Aumentado progressivamente | > 60 |

IMC, índice de massa corporal; EIP, endometriose infiltrativa profunda; GI, gastrointestinal; EVA, Escala Visual Analógica.  
Chapron C, et al. EclinicalMedicine. 2022;44:101263.

O fato é que agora mudamos completamente a modalidade do diagnóstico da endometriose. E recentemente, em 2022, propusemos um “escore de questionamento” com 20 questões, com uma pontuação para cada questão. E vocês podem ver que tem uma correlação muito forte entre os resultados do escore e o risco de endometriose. Então, mudamos completamente o paradigma.

## Diagnóstico clínico

### Questionamento do paciente



### Questionário do paciente

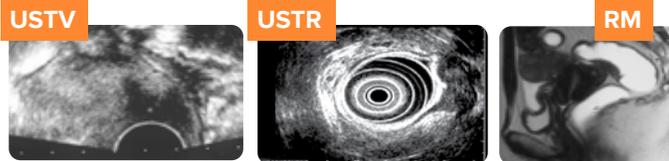
Permite a seleção de pacientes com endometriose de alto risco, contribuindo para encurtar o intervalo até o diagnóstico e, potencialmente, melhorar o manejo

Chapron C, et al. EClinicalMedicine. 2022;44:101263.

E com o questionamento, podemos selecionar as pacientes que apresentam alto risco de endometriose.

## Diagnóstico clínico

### Exames de imagem



### Exames de imagem

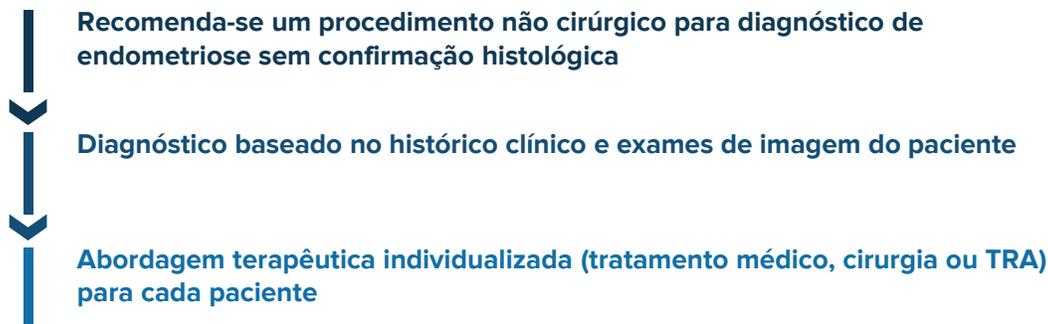
Permite a identificação de fenótipos de endometriose



Imagens são cortesia do Dr. Charles Chapron.  
AdOsis, adenomiose; OMA, endometriomas ovarianos; EPS, endometriose peritoneal superficial; USTR, ultrassom transretal.

E com o exame de imagem, poderemos realizar o diagnóstico, não só da endometriose, mas do fenótipo da endometriose. E saber também se a paciente tem adenomiose associada, o que é muito importante para a decisão e o manejo.

## Mudança de paradigma em busca de um diagnóstico clínico



TRA, tecnologia de reprodução assistida.  
Chapron C, et al. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:666-682.

Então, fomos treinados para um diagnóstico cirúrgico de endometriose, e agora passamos a insistir no questionário e também os exames de imagem. E agora não é necessário realizar um diagnóstico cirúrgico e histológico de endometriose. E realizamos o diagnóstico apenas com questionário e imagem. E isso é uma verdadeira revolução porque, recentemente, você teve uma grande sociedade científica que demonstrou claramente que agora é possível prescrever um tratamento médico sem comprovação histológica da endometriose. Então, há uma grande mudança na modalidade de diagnóstico que terá um grande impacto no manejo terapêutico da endometriose.

## Opções Terapêuticas na Endometriose

Diversos tratamentos são usados para controlar a dor e o sangramento e para melhorar o desfecho de fertilidade

| Tratamentos                      | Sintomas    |             |               |
|----------------------------------|-------------|-------------|---------------|
|                                  | Dor pélvica | Sangramento | Infertilidade |
| TRA (p. ex., FIV) <sup>[a]</sup> |             |             | ✓             |
| Hormonal <sup>[b]</sup>          | ✓           | ✓           |               |
| Cirúrgico <sup>[a,b]</sup>       | ✓           | ✓           | ✓             |

FIV, fertilização in vitro.

a. Adaptado de Vannuccini S, et al. F1000Res. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283; b. Johnson NP, et al. Hum Reprod. 2013;28:1552-1568.

E quando olhamos para a opção terapêutica da endometriose e/ou adenomiose, você tem o tratamento hormonal, a cirurgia e a tecnologia de reprodução assistida. E o objetivo é tratar a dor, o sangramento e a infertilidade. Com o tratamento hormonal, você terá eficiência na dor e no sangramento pélvico. Na cirurgia, trataremos os 3 sintomas e a TRA aumentará a chance de gravidez.

## Limitações da Cirurgia *Opinião do Especialista*

### Risco de complicações<sup>[a,b]</sup>

Diminuição da reserva ovariana, não está clara qual a melhor abordagem cirúrgica para endometriose infiltrativa profunda

### Alta taxa de recidiva de endometriose<sup>[a,b]</sup>

### Requer tratamento médico pós-operatório<sup>[a,b]</sup>

### Requer sólida experiência do cirurgião<sup>[b]</sup>

### Trata apenas a doença localizada e não as manifestações sistêmicas subjacentes<sup>[a]</sup>

a. Chapron C, et al. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:666-682; b. Johnson NP, et al. Hum Reprod. 2013;28:1552-1568.

Mas, na cirurgia, há limitação por causa do risco de complicações devido à diminuição da reserva ovariana e a cirurgia da endometriose profunda. Há uma alta taxa de recidiva. É necessário prescrever tratamentos médicos pós-operatórios. É necessário um cirurgião muito experiente. Há uma adenomiose associada em 30% dos casos, e a cirurgia não é uma boa opção na presença de adenomiose. Na patogênese, sabemos a importância da inflamação. Nunca trataremos a sensibilização central com cirurgia. E o ponto chave da endometriose é a menstruação, e a cirurgia não trata a causa da endometriose.

## Limitações da Cirurgia *Opinião do Especialista*

### Risco de complicações<sup>[a,b]</sup>

Diminuição da reserva ovariana, não está clara qual a melhor abordagem cirúrgica para endometriose infiltrativa profunda

### Alta taxa de recidiva de endometriose<sup>[a,b]</sup>

**Reprodução medicamente assistida e tratamentos médicos são opções terapêuticas alternativas eficazes para mulheres com endometriose**

### Requer sólida experiência do cirurgião<sup>[b]</sup>

### Trata apenas a doença localizada e não as manifestações sistêmicas subjacentes<sup>[a]</sup>

a. Chapron C, et al. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:666-682; b. Johnson NP, et al. Hum Reprod. 2013;28:1552-1568.

E por fim, há também opções terapêuticas alternativas satisfatórias com o tratamento médico e a TRA.

## Endometriose e tratamento cirúrgico *Pacientes sintomáticos submetidos a FIV*

O tratamento cirúrgico conservador de endometriomas em mulheres sintomáticas não prejudica os resultados da FIV

|  | Endometrioma removido<br>(147 ciclos) | Endometrioma Presente (63 Ciclos) | Valor de P |
|--|---------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| Nº de oócitos recuperados, média ± EPM   | 10,8 ± 0,6                            | 11,8 ± 0,9                        | 0,378      |
| Nº de oócitos maduros, média ± EPM       | 8,7 ± 0,6                             | 8,4 ± 0,8                         | 0,780      |
| Taxa de fertilização, %                  | 76,5                                  | 69,9                              | 0,051      |
| Nº de embriões/ciclo, média ± EPM        | 6,0 ± 0,4                             | 6,4 ± 0,6                         | 0,582      |
| Nº de embriões transferidos, média ± EPM | 2,7 ± 0,1                             | 2,8 ± 0,1                         | 0,281      |
| Taxa de implantação, %                   | 12,8                                  | 14,1                              | 0,958      |
| β-hCG positivo, %                        | 30,2                                  | 28,8                              | 0,480      |
| Taxa de gravidez clínica, %              | 25,4                                  | 22,7                              | 0,776      |
| Taxa de gestações múltiplas, %           | 7,9                                   | 12,1                              | 0,545      |
| Gravidez bioquímica, %                   | 3,9                                   | 3,0                               | 0,817      |
| Taxa de abortamento espontâneo, %        | 3,9                                   | 6,1                               | 0,636      |
| Taxa de cancelamento, %                  | 6,3                                   | 7,6                               | 0,844      |

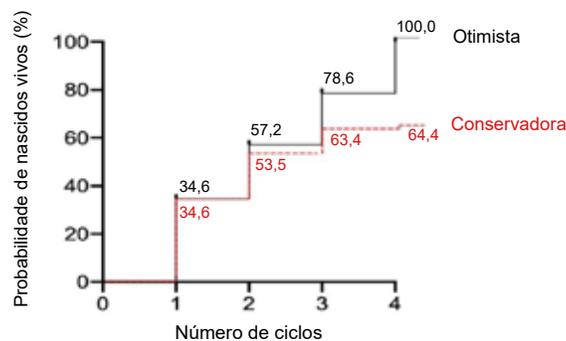
B-hCG, beta-gonadotrofina coriônica humana.  
García-Velasco JA, et al. Fertil Steril. 2004;81:1194-1197.

Ao observarmos o resultado da fertilização in vitro (FIV) da paciente com endometrioma ovariano, muitos anos atrás, Garcia Velasco, em Madri, demonstrou claramente que não é necessário remover o endometrioma ovariano para conseguir gravidez com a FIV. E no departamento de Paris, realizamos exatamente o mesmo estudo para a paciente com endometriose profunda. E é possível notar que, quando não há cirurgia prévia em pacientes com diagnóstico de endometriose profunda, obteremos resultados muito satisfatórios para a gravidez por meio do questionamento e exames de imagem.

## Endometriose e infertilidade *TRA em pacientes com endometriose intestinal*

**101 pacientes com infertilidade e endometriose intestinal e sem histórico de cirurgia tratadas com TRA de primeira linha**

- 73% tinham adenomioma associado, 88% tinham adenomiose associada
- A taxa cumulativa de nascidos vivos com TRA foi muito satisfatória (64,4%)



Maignien C, et al. Fertil Steril. 2021;115:692-701.

E, recentemente, realizamos um estudo mais focado para a paciente com apenas uma endometriose profunda do intestino operada. E podemos ver que temos resultados muito satisfatórios após 3 tentativas de FIV para a paciente sem cirurgia prévia para endometriose profunda. E o que é muito interessante neste estudo é que em 73% dos casos a paciente tem adenomioma associado e em 90% dos casos tem adenomiose associada.

## Endometriose sintomática *Justificativa para tratamento médico*

**Inflamação crônica que requer manejo para o resto da vida e insucesso do tratamento são comuns**



**A cirurgia não tem efeito sobre a menstruação retrógrada e é ineficiente no tratamento da dor devido à sensibilização central, podendo ser inadequada**



**Altas taxas de recidiva da lesão após a cirurgia e é controverso tratar adenomiose coexistente com cirurgia**

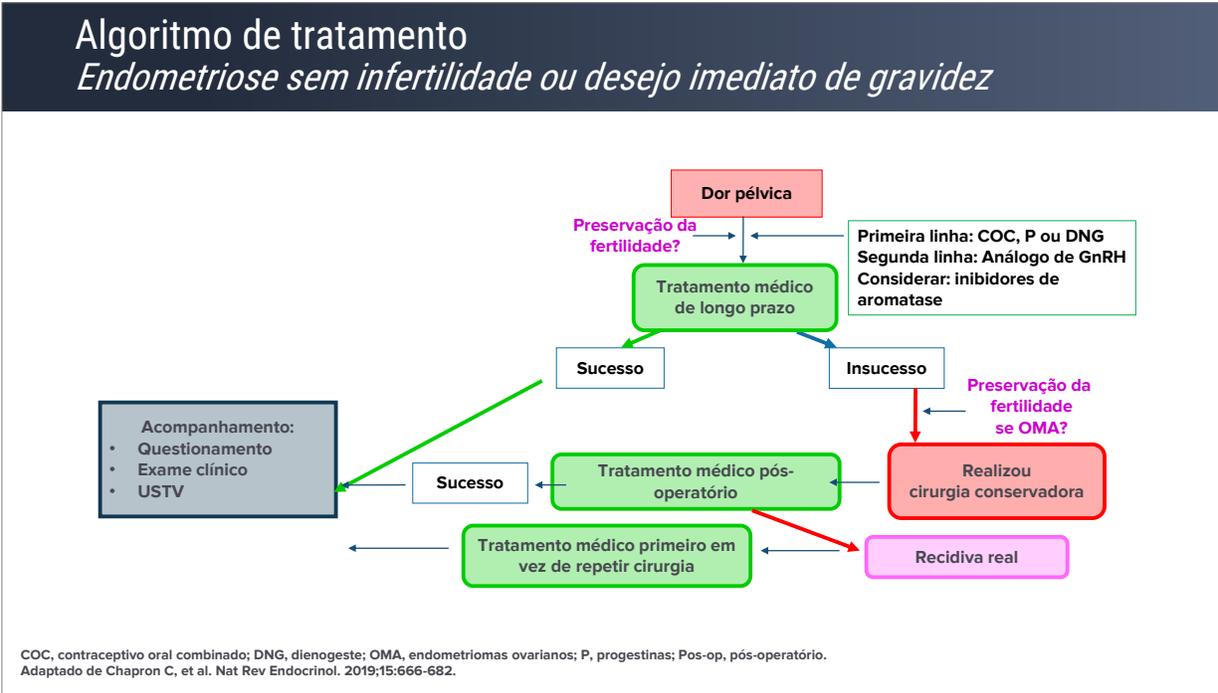


**Tratamentos médicos podem ser administrados sem confirmação histológica e são recomendados como primeira linha**

Chapron C, et al. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:666-682.

Então, na endometriose sintomática, agora é bem reconhecido e completamente demonstrado que temos uma justificativa real para o tratamento médico. Como a endometriose é uma doença inflamatória crônica, que requer manejo por toda a vida, a exérese cirúrgica das lesões da endometriose não tem efeito sobre a menstruação retrógrada. Os tratamentos médicos diminuem a inflamação, que é um aspecto fundamental da endometriose. A cirurgia é ineficiente no tratamento da dor devido à sensibilização central. Numerosos procedimentos cirúrgicos inadequados e desnecessários são realizados em pacientes com endometriose. Observamos uma alta taxa de sintomas e recidiva da lesão apenas depois de tratamentos cirúrgicos. E em 30% dos casos observamos a coexistência de adenomiose associada, e uma cirurgia conservadora é muito difícil e controversa para os pacientes adenomióticas.

Então, ao termos uma justificativa para o tratamento médico, devido às limitações e complicações da cirurgia e como escolher o tratamento médico, temos a opção dos tratamentos com agonista de GnRH, mas há muitos efeitos colaterais e um custo muito alto do tratamento médico. As pílulas anticoncepcionais orais certamente são eficientes, mas tratam apenas a parte funcional da doença. E isso é uma razão pela qual existe uma justificativa real para a propriedade da progestina.



Então, para pacientes com dor pélvica sem desejo imediato de gravidez, considero agora que a opção de primeira linha seja o tratamento médico de longo prazo. E se tiver sucesso, acompanhará a paciente com o exame clínico do questionamento e o ultrassom transvaginal. E, somente se o tratamento médico de longo prazo não tiver sucesso, você considerará a possibilidade da cirurgia para realizar uma exérese completa de todas as lesões. E após a cirurgia, para evitar recidiva, você prescreverá um tratamento médico pós-operatório. E realmente, se uma cirurgia inicial for satisfatória e houver recidiva, é melhor tentar encontrar um novo tratamento médico do que repetir a cirurgia.

## Manejo da endometriose *Opinião do especialista*

### Justificativa

A endometriose é uma inflamação crônica

O diagnóstico clínico não cirúrgico já é possível

Os tratamentos médicos são eficazes

Os resultados da TRA são satisfatórios sem cirurgia prévia

Existem limitações e riscos para a cirurgia

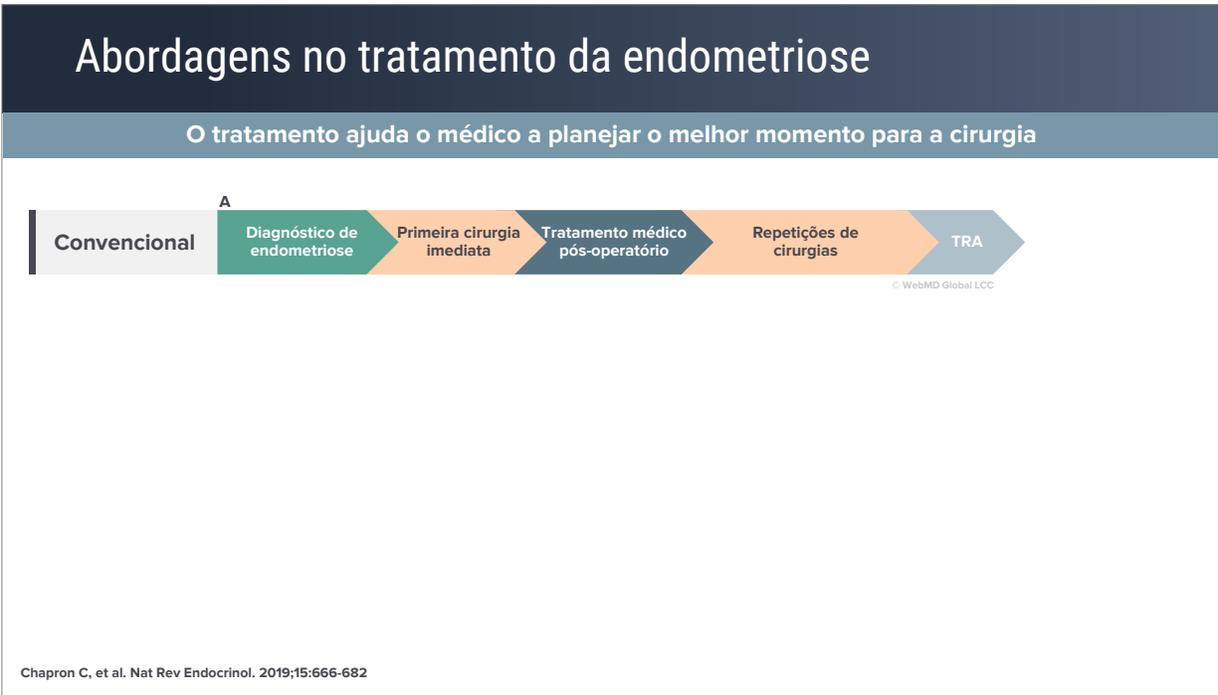
### Dicas

Realize cirurgia apenas quando a paciente quiser engravidar

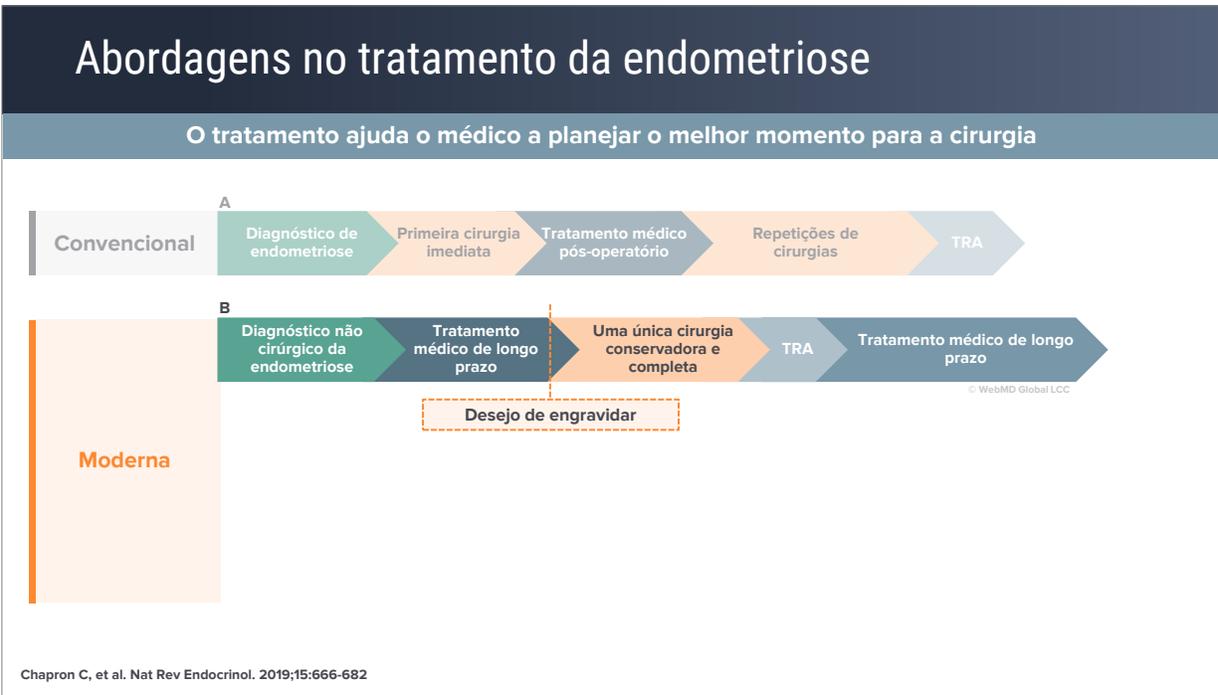
Idealmente 1 cirurgia ao longo de todo o ciclo de vida da endometriose

Planeje o melhor momento para fazer a cirurgia usando tratamentos médicos de longo prazo

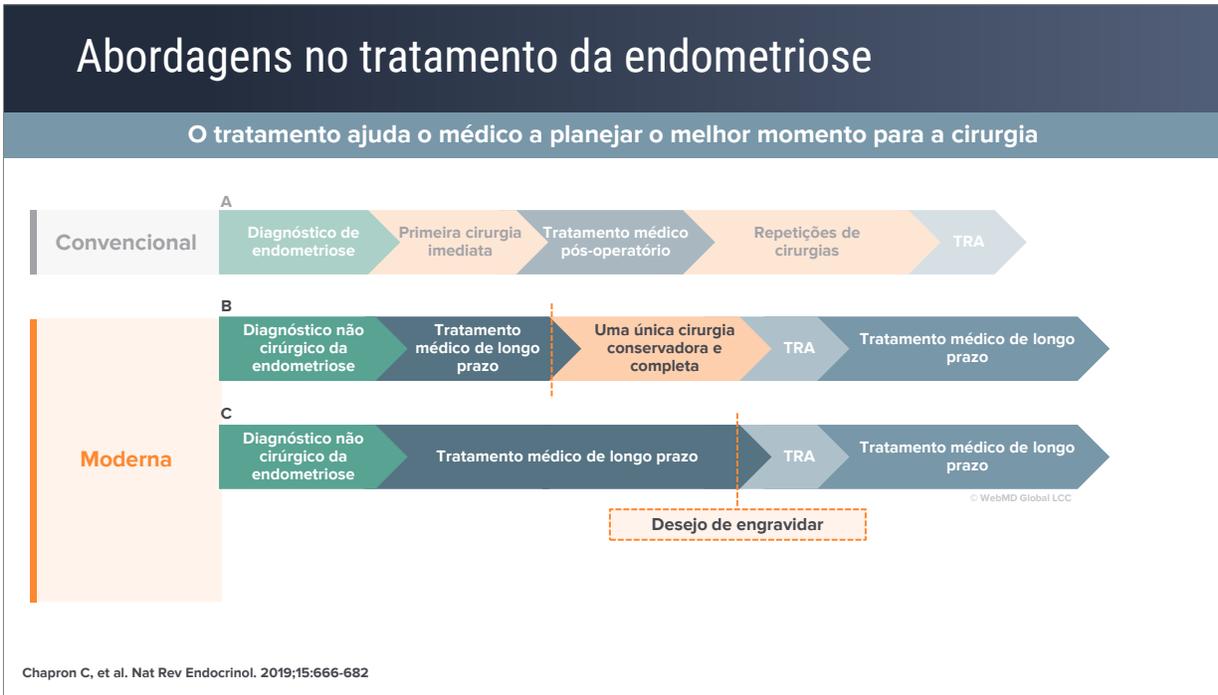
Então, minha abordagem pessoal é a seguinte, por causa da patogênese da endometriose com o ponto chave da inflamação, por causa da nova possibilidade agora de realizar um diagnóstico de endometriose não cirúrgico com o questionamento e exame de imagem, por causa da eficácia do tratamento médico, por causa dos resultados satisfatórios dos procedimentos de TRA sem a realização de cirurgia prévia, por causa das limitações e riscos da cirurgia, e como após a cirurgia se consegue gravidez muito rapidamente, consideramos agora em nossos departamentos que a cirurgia não deva ser realizada no momento do diagnóstico da cirurgia, mas sim quando a paciente desejar engravidar. E como modificar esses novos manejos da paciente de endometriose, a ideia é planejar o melhor momento para realizar a cirurgia. Idealmente, será ótimo se chegarmos a realizar apenas uma cirurgia durante todo o ciclo de vida da endometriose das pacientes. E planejar o melhor momento para realizar a cirurgia utilizando os tratamentos médicos de longo prazo.



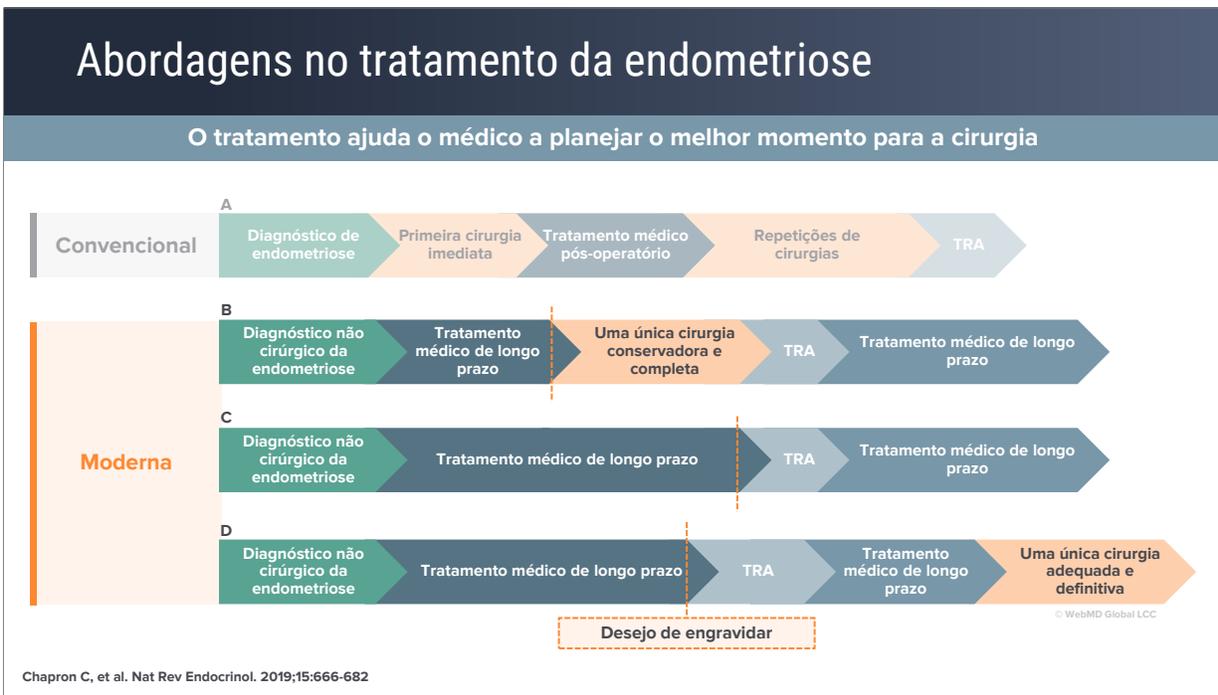
Então, se olharmos antes, faremos diagnóstico cirúrgico da endometriose. Então, sistematicamente, fazemos a cirurgia, fazemos o tratamento médico pós-operatório, e ficou bem demonstrado que temos cirurgias repetidas e repetidas, e a fertilização in vitro foi realizada ao final dos procedimentos. Assim, consideramos que podemos ter outras 3 opções terapêuticas.



Primeiro, realizamos um diagnóstico não cirúrgico com questionário e exame de imagem. Realizamos o tratamento médico de longo prazo, e o ponto chave é quando a paciente quiser engravidar, se tiver boa indicação para cirurgia, fazemos a cirurgia. E se não conseguirmos uma gravidez espontânea após a cirurgia, faremos os procedimentos de TRA, mas realizamos os procedimentos de TRA após uma cirurgia com uma paciente mais jovem, então a taxa de gravidez acumulada será significativamente maior do que na proposição anterior.



A segunda opção, sempre um diagnóstico não cirúrgico para realizar o tratamento médico de longo prazo. E nas pacientes que têm endometriose muito grave com multifocalidade de endometriose profunda e acometimento intestinal, a paciente quer engravidar, mas se recusa a fazer a cirurgia pelo risco da cirurgia. Assim, demonstramos que nesta paciente é possível realizar, primeiramente, a TARV sem cirurgia prévia e obter taxas de gravidez satisfatórias.



Por fim, especificamente na paciente com adenomiose grave associada, realizamos a cirurgia não diagnóstica. Prescrevemos o tratamento médico de longo prazo, e quando ela quiser engravidar, por causa da adenomiose, e se realizarmos a cirurgia, deixaremos como está porque a paciente quer engravidar. Um útero “ruim” contribui após a cirurgia para dor e sangramento. Então primeiro fazemos a TRA, e se a paciente tiver filhos, faremos em uma única cirurgia, não só o tratamento da endometriose, mas associaremos uma histerectomia para tratar a adenomiose e a paciente vai ficar livre de dor, estará livre de sangramento sem qualquer tratamento médico.

## Indicações de tratamento médico para endometriose



**Primeira linha para pacientes com endometriose sintomática, exceto no planejamento de gravidez imediata**



**Pós-operatório para prevenir dor e a recidiva da doença**



**Em caso de infertilidade quando a TRA é recomendada como primeira opção terapêutica**



**Quando associado a adenomiose**

Então estou totalmente convencido, mesmo sendo cirurgião, que para a paciente com endometriose sintomática, temos real indicação de tratamento médico. Acho que o tratamento médico deve ser a opção terapêutica de primeira linha para a paciente com dor pélvica, exceto quando ela quer engravidar imediatamente. A indicação do tratamento médico também é prevenir a dor pós-cirúrgica e a recidiva da doença. É a melhor opção se houver uma recidiva real após uma primeira cirurgia inicial satisfatória e adequada. No caso de infertilidade quando a TRA é escolhida como opção terapêutica de primeira linha, o tratamento médico é bastante indicado. Com certeza é uma boa indicação quando há sintomas associados a uma adenomiose, e também o que é completamente novo e uma revolução, o tratamento médico ajudará o médico a planejar o melhor momento para a cirurgia.

Muito obrigado por participar deste programa educativo. E será um prazer para mim convidá-los a assistir à próxima palestra com a Dra. Dubrovina, que vai ensinar sobre os dados mais recentes sobre otimização do uso de progestina para pacientes com endometriose. Agradeço muito pela atenção de vocês.

# Otimizando o uso de progestina na endometriose

## Dados mais recentes

### DOCENTE

Dr. Svetlana Dubrovina, PhD  
Professora de Medicina  
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia  
da Universidade Médica Estadual de Rostov  
do Don, Rússia

Olá. Bem-vindos à minha palestra do Medscape. Vou compartilhar com vocês o último módulo de uso de progestágeno otimizado na endometriose, os dados mais recentes. Meu nome é Svetlana Dubrovina, e sou doutora e professora de medicina. Sou a principal pesquisadora científica do Instituto de Pesquisa Científica de Obstetrícia e Pediatria de Rostov.

## Recomendações de tratamento para endometriose

### *Diretrizes da ESHRE*

#### **Oferecer tratamento hormonal como uma das opções para reduzir a dor associada à endometriose**

Combinação de contraceptivos hormonais, progestágenos, agonistas de GnRH ou antagonistas de GnRH

#### **Considerar os diferentes perfis de efeitos colaterais ao prescrever tratamento hormonal**

#### **O tratamento hormonal não é recomendado em mulheres com infertilidade e endometriose para supressão da função ovariana para melhorar a fertilidade**

ESHRE, European Society of Human Reproduction and Embryology (Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia).  
EGC; Becker CM, et al. Hum Reprod Open. 2022;2022:hoac009.

No ano passado, a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) publicou novas diretrizes sobre endometriose, e foi recomendado prescrever progestágeno às mulheres para reduzir a dor associada à endometriose. Essas diretrizes também recomendam que os médicos levem em consideração os diferentes perfis de efeitos colaterais dos progestágenos ao prescrever esses medicamentos. Em mulheres inférteis com endometriose, os médicos devem agora prescrever tratamento oral para a supressão da função ovariana para melhorar a fertilidade delas.

## Os progestágenos têm diferentes efeitos biológicos

| Efeito biológico       | Didrogesterona | Dienogeste | Noretisterona |
|------------------------|----------------|------------|---------------|
| Progestogênico         | +              | +          | +             |
| Bloqueia a ovulação    | -*             | +          | +             |
| Antigonadotrópico      | -              | +          | +             |
| Antiestrogênico        | +              | ±          | +             |
| Estrogênico            | -              | ±          | +             |
| Androgênico            | -              | -          | +             |
| Antiandrogênico        | ±              | +          | -             |
| Glicocorticoide        | -              | -          | -             |
| Antimineralocorticoide | ±              | -          | -             |

\*Na dosagem terapêutica.  
+, eficaz; ±, pouco eficaz; -, ineficaz.  
a. Scheppe KW. Maturitas. 2009;65:S23-S27; b. Adaptado de Schindler AE, et al. Maturitas. 2003;46:7-16.

Vários progestágenos, incluindo didrogesterona, dienogeste e noretisterona, são indicados para endometriose e diferem em<sup>[a,b]</sup>:

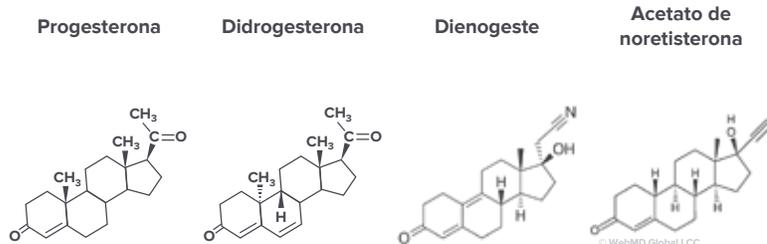
- Potência no eixo hipotálamo-hipófise
- Processos metabólicos
- Perfis de efeitos colaterais

Além disso, a didrogesterona tem efeitos colaterais androgênicos mínimos e não inibe a ovulação<sup>[a,b]</sup>

Vários progestágenos bem conhecidos, incluindo didrogesterona, dienogeste e noretisterona, têm sido usados no tratamento da endometriose há mais de 60 anos, mas eles diferem na potência de acesso ao hipotálamo e à hipófise, e apenas a didrogesterona não bloqueia a ovulação. Além disso, eles têm um impacto diferente no processo metabólico, perfil hormonal e efeitos colaterais adversos.

## Os progestágenos têm diferentes efeitos biológicos

| Efeito biológico | Didrogesterona | Dienogeste | Noretisterona |
|------------------|----------------|------------|---------------|
| Progestogênico   | +              | +          | +             |



Scheppe KW. Maturitas. 2009;65:S23-S27; Adaptado de Schindler AE, et al. Maturitas. 2003;46:7-16

Um efeito em comum é o efeito progestogênico no endométrio preparado com estrogênio

- Devido à sua retroestrutura, a didrogesterona é uma progestina altamente seletiva, com efeitos colaterais mínimos

Todos os progestágenos induzem uma alteração característica no endométrio estimulado por estrogênio, e a didrogesterona é altamente seletiva para os receptores de progesterona, diminuindo assim o risco de efeitos colaterais adversos.

## Segurança das Progestinas

| Progestinas <sup>[a]</sup>  | Indicação                                     | Efeitos adversos e complicações  |
|---|---|--|
| Dienogeste acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, acetato de ciproterona | Dismenorreia, dor pélvica crônica não cíclica | Náusea, ganho de peso, retenção hídrica, depressão, sangramento interciclos, sensibilidade mamária, dor de cabeça, amenorreia, atraso na regulação do padrão menstrual |
| Levonorgestrel  | Dismenorreia, dispareunia                     | Inchaço, ganho de peso, dor de cabeça, sensibilidade mamária   |
| Agonistas de GnRH   | Dismenorreia, dispareunia                     | Hipoestrogenismo (sintomas vasomotores, secura vaginal, diminuição da libido, irritabilidade, diminuição da DMO)   |
| Inibidores de aromatase   | Dismenorreia, DPC não cíclica                 | Indução de ovulação por hipoestrogenismo   |
| Danazol   | Dismenorreia, DPC não cíclica                 | Hiperandrogenismo (acne, edema, diminuição do tamanho da mama)   |

DMO, densidade mineral óssea.

a. Adaptado de Gezer A, et al. Womens Health (Lond). 2015;11:643-652; b. Kim SE, et al. Reprod Sci. 2021;28:1556-1562.

Números moderados da descontinuação da terapia, 4 em cada 10 mulheres descontinuam, depois ajustam o tratamento, enfrentam efeitos colaterais ou falta de eficácia da terapia. Vou passar à frente esses efeitos colaterais porque eles são bem conhecidos.

## Segurança das Progestinas

Dois terços das mulheres tratadas com dienogeste apresentaram diminuição dos níveis de DMO<sup>[b]</sup>

| Progestinas <sup>[a]</sup>  | Indicação                                     | Efeitos adversos e complicações  |
|---|---|--|
| Dienogeste acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, acetato de ciproterona | Dismenorreia, dor pélvica crônica não cíclica | Náusea, ganho de peso, retenção hídrica, depressão, sangramento interciclos, sensibilidade mamária, dor de cabeça, amenorreia, atraso na regulação do padrão menstrual |
| Levonorgestrel  | Dismenorreia, dispareunia                     | Inchaço, ganho de peso, dor de cabeça, sensibilidade mamária   |
| Agonistas de GnRH   | Dismenorreia, dispareunia                     | Hipoestrogenismo (sintomas vasomotores, secura vaginal, diminuição da libido, irritabilidade, diminuição da DMO)   |
| Inibidores de aromatase   | Dismenorreia, DPC não cíclica                 | Indução de ovulação por hipoestrogenismo   |
| Danazol   | Dismenorreia, DPC não cíclica                 | Hiperandrogenismo (acne, edema, diminuição do tamanho da mama)   |

DMO, densidade mineral óssea.

a. Adaptado de Gezer A, et al. Womens Health (Lond). 2015;11:643-652; b. Kim SE, et al. Reprod Sci. 2021;28:1556-1562.

O uso de dienogeste pode causar diminuição contínua da densidade óssea. Dois terços das 160 pacientes tratadas com dienogeste apresentaram diminuição da densidade óssea. E efeitos antiproliferativos e antiapoptose induzidos por progestágenos, didrogesterona e dienogeste, como mostrado pelo professor Liang 2 anos atrás. Neste estudo experimental, ele enfatizou que a didrogesterona ou o dienogeste são igualmente eficazes para reduzir o tamanho do crescimento endometriótico.

## Efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose dos progestágenos *Estudo experimental*

Ulipristal, didrogesterona e dienogeste são eficazes na supressão do crescimento endometriótico e são bem tolerados

Didrogesterona demonstrou fortes efeitos antiproliferativos e indutores de apoptose

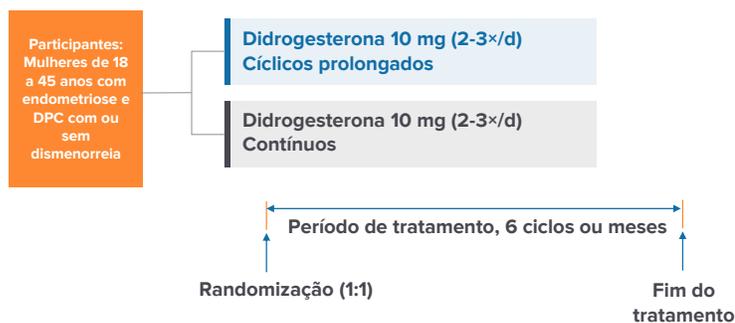
O crescimento da lesão foi retomado rapidamente nos grupos dienogeste e didrogesterona após a interrupção do tratamento

Liang B, et al. *Reprod Biol Endocrin.* 2018;16:32.

Mas e a última publicação in-vivo? A progesterona é útil para reduzir o tamanho da endometriose, e a última publicação de Liang B et al enfatiza que a didrogesterona impediu o aumento do tamanho da massa endometrial em muitas mulheres, e também melhorou significativamente os escores totais de dismenorreia e a gravidade da dor da dismenorreia, e foi bem tolerada.

## Esquemas cíclicos e contínuos prolongados com didrogesterona *Estudo ORCHIDEA*

Objetivo: comparar a eficácia de 2 esquemas de tratamento diferentes com didrogesterona no manejo da DPC relacionada à endometriose



Sukhikh GT, et al. *Fertil Steril.* 2021;116:1568-1577.

### Desfechos do estudo

#### Primário

- Mudança na intensidade da DPC na escala numérica de 11 pontos (após 6 meses) entre os grupos

#### Secundário

- Número de dias por ciclo menstrual em que foram tomados analgésicos (dados do diário da paciente)
- Severidade da dismenorreia
- Duração dos ciclos menstruais
- Bem-estar sexual e QVRS relatados pelo paciente

Experiência clínica russa e novos dados são do estudo ORCHIDEA. Comparamos em nosso estudo ambos os esquemas posológicos, cíclicos e contínuos, diferentes doses, 20 mg ou 30 mg por dia.

## Esquemas cíclicos e contínuos prolongados de didrogesterona

**Melhorias significativas na intensidade da DPC e dismenorreia**

**Menor necessidade de analgésicos**

**Melhora significativa no bem-estar sexual**

**Perfil de segurança favorável**

1,7% descontinuaram por causa de reações adversas aos medicamentos e 1,1% descontinuaram por causa de gravidez

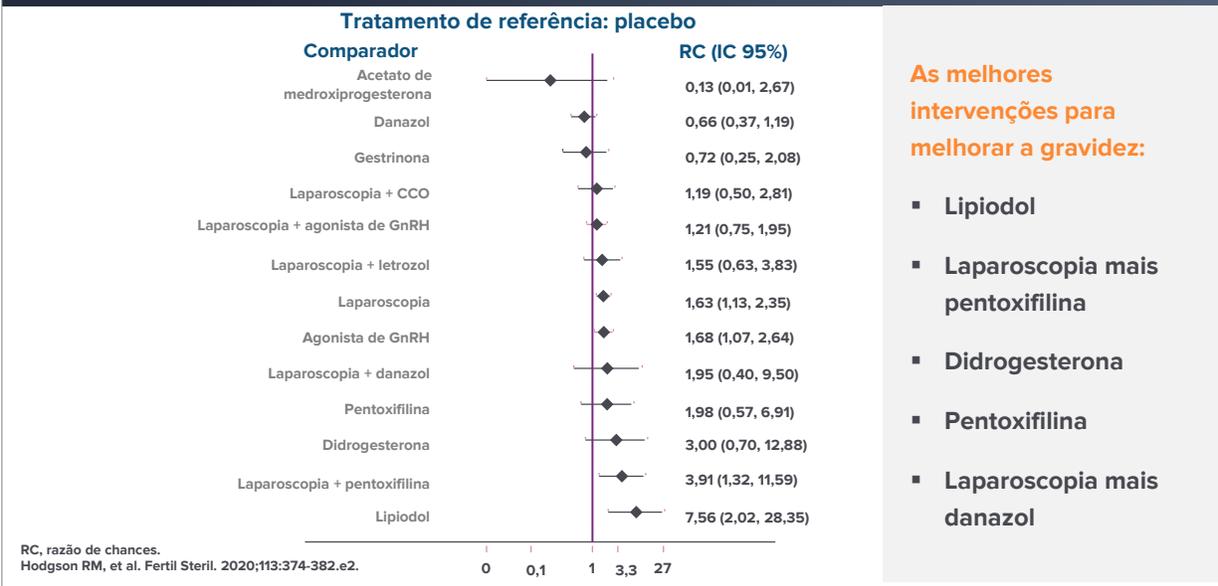
**Melhorias acentuadas nos parâmetros de QV**

Sukhikh GT, et al. Fertil Steril. 2021;116:1568-1577

Com ambos os esquemas, os pacientes apresentaram melhora significativa na intensidade da dor pélvica crônica, número de dias e parâmetros de qualidade de vida relacionados à saúde após 6 meses. Nenhuma reação grave ao medicamento foi relatada durante este tratamento. Eles também identificaram que houve melhora do bem-estar sexual e diminuição da intensidade da dismenorreia em ambos os esquemas. Além disso, a didrogesterona reduziu a necessidade de analgésicos.

A didrogesterona, ao mesmo tempo, tem um perfil de segurança favorável, e apenas 1,7% de nossas pacientes descontinuaram o tratamento porque engravidaram. Antes do início do tratamento, discutimos esse ponto com nossas pacientes e explicamos que, se elas não se importam em engravidar, podem esperar uma gravidez durante o tratamento. Assim, 5 pacientes engravidaram e agora têm filhos saudáveis. E eles também investigaram a qualidade de vida de nossas pacientes durante os 6 meses, e identificaram melhora da função física e social entre nossas pacientes e também melhora da saúde mental porque é um ponto muito importante, não só nossas pacientes com endometriose, mas suas famílias e seus colegas de trabalho sofrem com a depressão delas.

## Tratamento da infertilidade associada à endometriose Meta-análise em rede



A última publicação enfatizou que a didrogesterona pode ser usada com segurança no tratamento médico da endometriose para todo alívio da dor, mas também para pacientes com queixas adicionais, como disfunção sexual. O tratamento da endometriose associada à infertilidade pode ser melhorado com o uso de didrogesterona.

Com a opinião de Mel Hodgson, o ex-presidente da Sociedade de Endometriose e seus colegas de trabalho, foi publicado há 2 anos.

## Manejo da endometriose

### *Opinião do especialista*



**Individualizado para o paciente por meio de uma abordagem interdisciplinar e integrada**



**Abordagem gradual personalizada**

Chapron C, et al. Nat Rev Endocrinol. 2019;15:666-682.

O padrão-ouro para o manejo da endometriose está na abordagem individualizada. Acho que é uma questão muito importante não só para a endometriose, mas para a medicina como um todo. A medicina personalizada é o nosso futuro, pois consegue identificar diferentes riscos, diferentes doses e diferentes respostas. No contexto da didrogesterona e seu papel no tratamento da endometriose, elas podem usar os diferentes tipos de esquemas e diferentes doses, e isso depende das necessidades de nossos pacientes. E também podemos usar este esquema de 14 a 25 dias do ciclo menstrual quando tentarmos ajudar mulheres que sofrem de dor associada à endometriose.

## Conclusões

**Tratamento médico da endometriose**

- Deve visar principalmente o controle da dor se possível, não impedir a fertilidade
- A terapia hormonal é a opção de tratamento adequada para a endometriose

**Melhoras acentuadas com didrogesterona**

- Dor pélvica crônica
- Severidade da dismenorreia
- Necessidade de analgésicos
- Qualidade de vida

**Progestágenos**

- Primeira linha recomendada
- Consegue inibir o desenvolvimento de lesões endometrióticas e reduzir os sintomas da endometriose

**Manejo da endometriose**

- Considerar o perfil de segurança dos progestágenos
- Individualizar a abordagem de acordo com as necessidades e preferências do paciente
- Não inibir a ovulação ao tratar a infertilidade

© WebMD Global LLC

Resumindo, a moral da história é: O tratamento médico da endometriose deve sempre ter como objetivo controlar a dor e outros sintomas e, se possível, não impedir a fertilidade. O tratamento hormonal é uma opção de tratamento adequada para a endometriose. A didrogesterona é recomendada como terapia de primeira linha, pode inibir o desenvolvimento de lesões endometriais e reduzir os sintomas. O estudo (ORCHIDEA) mostrou melhoras acentuadas com didrogesterona na dor pélvica crônica, gravidade da dismenorreia e necessidade de analgésicos. A Abordagem do tratamento da endometriose: é a seguinte: considerar o perfil de progestágenos na abordagem individualizada de acordo com as necessidades e preferências da paciente.

E antes de terminar minha apresentação, gostaria de enfatizar que devemos considerar, hoje, medicamentos que são de muito tempo atrás. Neste caso, podemos esperar a melhora da qualidade de vida, bem-estar da paciente, e que elas possam desfrutar, neste caso, de suas vidas, o que os franceses chamam de “*art de vivre*”.

Obrigado pela atenção e participação de vocês e continuem com as perguntas. Acompanhem e façam a avaliação, e também agradeço aos outros professores de diferentes países que participaram antes de mim desta palestra do Medscape. Obrigado.

### Aviso legal

Esse documento destina-se apenas a fins educacionais. Não serão dados créditos de Educação Médica Contínua (CME) pela leitura do conteúdo desse documento. Para participar dessa atividade, acesse [www.medscape.org/viewarticle/973326](http://www.medscape.org/viewarticle/973326)

Para dúvidas sobre o conteúdo dessa atividade, entre em contato com o fornecedor da atividade educacional pelo e-mail [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Para assistência técnica, entre em contato com [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net)

A atividade educacional apresentada acima pode envolver cenários baseados em casos simulados. Os pacientes representados nesses cenários são fictícios e nenhuma associação com nenhum paciente real é intencional ou deve ser inferida.

O material aqui apresentado não reflete necessariamente os pontos de vista da WebMD Global, LLC, ou das empresas que apoiam a programação educacional em [medscape.org](http://medscape.org). Esses materiais podem abordar produtos terapêuticos que ainda não foram aprovados pela Agência Europeia de Medicamentos para uso na Europa e usos fora da indicação de produtos aprovados. Um profissional de saúde qualificado deve ser consultado antes de usar o produto terapêutico em questão. Os leitores devem verificar todas as informações e dados antes de tratar pacientes ou utilizar qualquer terapia descrita nesta atividade educacional.

Medscape Education © 2022 WebMD Global, LLC