

Comportamento das lesões de endometriose profunda com diferentes tratamentos clínicos relacionados com a sintomatologia da doença.

Palavras-Chave: Endometriose, tratamento, lesões

Autores/as:

Letícia Mansano de Souza UNICAMP

Sérgio Lourenço Polo Filho UNICAMP

Prof.^a Dr.^a Cristina Laguna Benetti Pinto UNICAMP. Departamento de Tocoginecologia.

INTRODUÇÃO:

O ciclo menstrual normal da mulher é marcado pela ovulação e preparação do endométrio mensalmente, este último dá suporte à possível implantação do óvulo fecundado no útero. Se não houver a fecundação, ao final do ciclo menstrual o endométrio descama e é expelido como menstruação. O endométrio fisiológico deve estar presente apenas na superfície interna do útero. A endometriose é uma doença caracterizada por tecido endometrial fora da cavidade uterina, podendo fixar-se em órgãos da pelve como trompas (tubas uterinas), ovários, intestinos e bexiga, além da superfície peritoneal (Andres, 2019).

O tratamento da doença endometriose pode ser feito pelos métodos clínico com uso de medicamentos ou cirúrgico. O tratamento cirúrgico consiste na remoção da lesão da endometriose ou, em pacientes mais graves, pode haver retirada de órgãos pélvicos. O tratamento com medicamentos ou abordagens clínicas consistem na administração de tratamentos hormonais como por exemplo o uso de progestagênios isolados (desogestrel, dienogeste, SIU-LNG - mirena, pílulas anticoncepcionais, acetato de medroxiprogesterona), pílulas anticoncepcionais combinadas, análogos do GnRH, inibidores de aromatase e, mais recentemente, antagonistas do GnRH, todos com o objetivo de controlar os sintomas decorrentes da endometriose ou ainda de estabilizar a lesão.

Apesar de tantas opções, não existe uma cura permanente para a endometriose. O tratamento alivia a dor e outros sintomas, com isso melhorando a qualidade de vida da mulher (Falcone, 2018), mas deve ser usado, geralmente, por longos períodos. Não há consenso, na literatura, sobre a ação dos medicamentos sobre as lesões de endometriose profunda, isto é, se deveria haver redução ou apenas estabilização das lesões (Bordel, 2018) o que leva alguns autores a sugerirem o tratamento cirúrgico como de eleição neste tipo de endometriose. Considerando a importância e prevalência da endometriose profunda, são escassos os trabalhos analisando a ação de tais medicamentos sobre o

comportamento das lesões de endometriose no que se refere à sua estabilidade ou evolução durante o tratamento. Nesse sentido, esse estudo teve como objetivo avaliar o comportamento das lesões de endometriose profunda (EP) e sua relação com sintomas em mulheres usando diferentes tratamentos hormonais para controle da dor.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com coleta de dados do prontuário das pacientes com diagnóstico de endometriose profunda destacando os diferentes tratamentos clínicos e a relação com a sintomatologia da doença. Foram incluídas mulheres atendidas nos últimos cinco anos no Ambulatório de Endometriose do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), localizado no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) e que preencheram os critérios necessários para este estudo.

Critérios de inclusão: ter 18 anos ou mais no momento da consulta que gerou a inclusão no estudo; apresentar sintomas dolorosos e diagnóstico de endometriose profunda através de US ou ressonância magnética. Ter recebido prescrição e estar em uso de medicamento hormonal para tratamento da endometriose há 12 ou mais meses e ainda ter ao menos dois exames de imagem (com intervalo de 6 ou mais meses entre eles) durante o mesmo tratamento para endometriose. Critérios de exclusão: ter realizado cirurgia entre a consulta inicial e a final em que os dados foram colhidos; uso inconsistente da medicação.

Os dados coletados foram digitados diretamente em uma planilha utilizando o programa Excel do Windows, desenvolvido para este estudo. Posteriormente, dados descritivos foram transformados em variáveis numéricas qualitativas (exemplo: localização das lesões) e estes dados foram conferidos por um segundo digitador, para avaliar a consistência dos dados.

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo e máximo, mediana. Para comparação das variáveis categóricas entre os 2 grupos foram utilizados o Teste exato de Fisher. Para comparação das variáveis numéricas entre os 2 grupos foi utilizado o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $P < 0.05$.

Foi garantido o anonimato das mulheres. Os prontuários foram acessados unicamente pelos pesquisadores deste estudo. Este estudo seguiu as diretrizes e normas estipuladas na Resolução 466 de 2012 do Conselho Nacional de Saúde e teve aprovação do comitê de ética da instituição. Os

dados foram avaliados sem que possam ser identificados os sujeitos, as fichas de coleta de dados foram mantidas unicamente em poder dos pesquisadores e serão guardadas por cinco anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram incluídas 108 mulheres com idade de $40,6 \pm 6,6$ anos, com início dos sintomas aos $35,7 \pm 6,9$ anos. Prévio ao tratamento, a frequência dos sintomas dismenorreia, DPC, dispareunia de profundidade, dispareunia de penetração, disquezia e disúria foram referidos respectivamente por 43, 42, 41, 22, 27 e 4% das mulheres. Os exames de imagem mostraram 272 lesões, sendo os locais de acometimento por EP fundo de saco posterior (76%), adenomiose (51%), fundo de saco anterior (46%), reto (26%), sigmóide (57%) e bexiga (11%). Os tratamentos utilizados foram dienogeste (53% da amostra), desogestrel (27%), COC (11%), AMP-d (5%) e SIU-LNG (4%).

Com os diferentes tratamentos hormonais, verificou-se redução no volume de 53% das lesões, com redução em média de 45% do seu volume inicial (redução de $-3218.5 \pm 7087.3 \text{mm}^3$), 9% das lesões mantiveram o mesmo volume, porém o volume aumentou em 38% das lesões (104), com crescimento em média de 155% do seu volume inicial ($+2546.06 \pm 4643.82 \text{mm}^3$). Verificou-se ainda que, independente do comportamento das lesões, os tratamentos COC, SIU-LNG ou progestagênios (dienogeste, desogestrel ou AMP-d) foram igualmente efetivos na redução dos sintomas ($p=\text{ns}$).

A lesão em fundo de saco posterior, a mais prevalente na amostra, reduziu significativamente após o tratamento com dienogeste e AMP-d. Verificou-se correlação entre aumento do tamanho das lesões de fundo de saco posterior e aumento dos sintomas de DPC, dismenorreia, disquezia e dispareunia de profundidade, respectivamente em 40%, 52%, 22%, 47% pacientes do estudo.

Nas lesões de sigmóide (56% da amostra apresentavam esse tipo de lesão), verificou-se que os sintomas mais comuns, antes dos tratamentos clínicos eram dispareunia de profundidade, DPC, e disquezia (42%, 42%, 27%). Na avaliação final, em 5% das pacientes foi observado um aumento da lesão de sigmóide, enquanto 30% tiveram diminuição da lesão. A queixa de disquezia se manteve em 34% das mulheres independente da alteração do tamanho da lesão. Nas 5% em que houve aumento da lesão, as queixas de DPC, disquezia e dispareunia de profundidade mostraram aumento do sintoma, avaliado através do aumento da EVA.

As lesões de reto, presentes em 24% da amostra de mulheres antes do tratamento clínico, aumentaram de volume em 11% das mulheres, cursando com o aumento absoluto do sintoma disquezia (+8%), porém os outros sintomas diminuíram discretamente de intensidade ($p>0,05$).

Para a adenomiose, foi observado aumento em 28% das lesões e novas lesões em 5% das mulheres com tal diagnóstico. Entretanto, os sintomas álgicos diminuíram em 13% das pacientes com DPC e 7% das pacientes com dismenorreia.

Com os diferentes tratamento hormonais supressivos da endometriose profunda verificou-se redução no volume de 53% das lesões endometrióticas, com redução de em média 45% do seu tamanho inicial, enquanto 9% das lesões mantiveram o mesmo volume e houve aumento médio de 155% no volume de 38% das lesões. A lesão em fundo de saco posterior, a mais prevalente na amostra, apresentou diminuição de 33%. Apesar do comportamento das lesões, os tratamentos COC, SIU-LNG ou progestagênios (dienogeste, desogestrel ou AMP-d) foram igualmente efetivos na redução dos sintomas.

A endometriose é uma doença crônica, em que o tratamento hormonal é utilizado a longo prazo para controle dos sintomas álgicos e da recorrência ou evolução da doença. Por ter manifestações diferentes em termos de localização das lesões e das manifestações álgicas, a comparação dos estudos de literatura por vezes evidencia resultados inconclusivos. Desta forma, recomenda-se que os tratamentos sejam selecionados a depender da tolerabilidade, do custo, da experiência do profissional da saúde e da idade de aceitação da mulher. (Bedawhy et al. *Fertil Steril* 2017; 107:537-48).

Embora a remoção cirúrgica das lesões endometrióticas proporcione uma rápida redução dos sintomas, há recorrência das lesões e dos sintomas estimados em 21,5% das mulheres em 2 anos e em torno de 45% em 5 anos. Para pacientes diagnosticadas com endometriose em torno dos 21 anos, esta taxa sobe para 56% (Guo Hum Reprod Update, 2009). Por este motivo, utilizam-se tratamento medicamentoso buscando controle dos sintomas, reduzir a necessidade de reintervenção cirúrgica e de recidiva de lesões e sintomas.

Nossos resultados mostraram que os tratamentos utilizados foram igualmente eficientes na redução dos sintomas, dado em acordo com a literatura. Um guideline publicado pela Esrhe em 2021 recomenda que contraceptivos combinados, progestagênios, agonistas do GnRH podem ser prescritos e reduzem a dor associada a endometriose, sem diferença entre eles quanto aos resultados.

Uma recente revisão da literatura (Zakhari A et al. *Human Reprod update* 2021) mostrou que o uso de medicação hormonal após a realização de um procedimento cirúrgico, isto é, após a remoção da lesões, reduz significativamente a recorrência da endometriose e os escores de dor no primeiro ano após a cirurgia, embora não evite completamente a recorrência da doença. Nós não estudamos comportamento após cirurgia, porém verificamos que, ainda que em uso de tratamento

hormonal e com boa aderência, 5% das mulheres apresentaram novas lesões e em 4% das lesões aumentaram de volume.

A correlação entre mudança do tamanho da lesão e sintomatologia não é clara, isto é, nem sempre o aumento da lesão se refletiu em aumento da queixa álgica, da mesma forma que a redução dos sintomas não é dependente de redução na lesão. A não resposta de redução das lesões pode ser devido ao fato de que lesões de endometriose profunda tem grande quantidade de tecido fibroso em sua constituição e menor porcentagem de tecido endometrial. Por outro lado, os tratamentos utilizados bloqueiam o estímulo para crescimento das lesões, além de terem ação anti-inflamatória, em especial quando se considera o tratamento com progestagênios. (Cornillie 1990; 53: 978-983).

CONCLUSÃO

Todos os tratamentos clínicos avaliados foram efetivos na redução das queixas álgicas, sem necessariamente induzirem redução no tamanho das lesões. As lesões de fundo de saco posterior apresentaram correlação com os sintomas de dispareunia de profundidade, DPC e dismenorreia, principalmente. Da mesma maneira, lesões de sigmóide e reto tiveram relação direta com disquezia.

BIBLIOGRAFIA

Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. **Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review.** *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):373-389. doi:10.1016/j.jmig.2019.10.004

Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. **Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy.** *Fertil Steril.* 2017 Mar;107(3):537-548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28139239.

Bourdel N, Chauvet P, Canis M. **Stratégies diagnostiques dans l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS [Diagnostic strategies for endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines].** *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):209-213. doi:10.1016/j.gofs.2018.02.008.

Falcone T, Flyckt R. **Clinical Management of Endometriosis.** *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557-571. doi:10.1097/AOG.0000000000002469.

Andrew Zakhari, Emily Delpero, Sandra McKeown, George Tomlinson, Olga Bougie, Ally Murji, **Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis,** *Human Reproduction Update,* Volume 27, Issue 1, January-February 2021, Pages 96–107, <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa033>