

Endometriosis – medical treatment Portuguese consensus recommendation

Endometriose – recomendações de consenso nacionais – tratamento médico

Grupo de trabalho constituído por Maria João Carvalho¹, António Barbosa², Daniela Couto³, Fernanda Galdes⁴, Isabel Vilhena⁵, José Lourenço Reis⁶, José Damasceno⁷, Sofia Figueiredo⁸, Fernanda Águas⁹, pela Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Abstract

Overview and aims: This article summarises the Portuguese endometriosis consensus elaborated in order to adapt to our population the consensus documents published in the literature. Endorsed by the Portuguese Society of Gynaecology, we established recommendations that provide guidance to our medical society to better decision making concerning the assistance of patients with endometriosis, to improve diagnosis and to optimize management. We expose here a short version of the second section of the guidelines, addressing the medical treatment of this disease.

Study design and Methods: The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis (2014) was the reference paper for these clinical recommendations in endometriosis. A group of experts in the field performed a thorough systematic search of the publications between January 2012 up to December 2014 and a quality assessment of the included papers. A consensus meeting with all members of the guidelines developing group reached the final version of the recommendations.

Conclusions: The present clinical practice guidelines on endometriosis may improve the medical management in endometriosis-associated pain.

Keywords: endometriosis; evidence based; guidelines

INTRODUÇÃO

Este artigo consiste na revisão e súmula de recomendações elaboradas pelos autores, com o objetivo de adaptar à realidade portuguesa os documentos de consenso publicados na literatura e, produzir e disponibilizar, à nossa sociedade médica, em consonância com a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, diretrizes de prática clínica fundamentadas para a to-

mada das melhores decisões quanto à orientação das doentes com endometriose.

Revemos aqui as orientações relativas ao tratamento médico desta doença.

O tratamento ideal da endometriose não está ainda definido e a investigação existente revela algumas lacunas. Importa referir que os estudos com as terapêuticas clássicas são antigos, com métodos de diagnóstico e imagem mais restritos do que os que atualmente dis-

1. Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal. Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

2. Assistente Hospitalar Graduado, Centro Hospitalar Gaia/Espinho, Portugal

3. Assistente Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4. Assistente Hospitalar Graduada, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

5. Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Anestesiologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

6. Assistente Hospitalar Graduado do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

7. Assistente Hospitalar Graduado, Hospital São Teotónio, Viseu, Portugal

8. Assistente Hospitalar do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia da Maternidade Alfredo da Costa, Lisboa, Portugal

9. Assistente Graduada Sênior, Diretora do Serviço de Ginecologia A e B, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

pomos. Os estudos randomizados com terapêuticas mais recentes são escassos, com amostras reduzidas e com limitações, até porque suscitariam questões éticas desenhar ensaios clínicos com controlo de placebo nesta doença.

A mulher com dor pélvica e suspeita de endometriose pode ser tratada com terapêutica médica empírica mesmo antes que seja estabelecido um diagnóstico definitivo¹.

Os implantes endometrióticos comportam-se como o endométrio funcional, daí o recurso a medicamentos que diminuem ou inibem o crescimento do tecido endometrial causando hipomenorrea/amenorreia². Os medicamentos atualmente utilizados criam um estado de hipoestrogenismo (agonistas da GnRh) ou um clima hiperprogestagénico (estroprogestativos e progestativos).

Todos estes tratamentos são supressivos e não curativos pelo que a recorrência da doença é a regra depois da sua descontinuação². A terapêutica médica da endometriose deve ser encarada como um tratamento de longa duração tal como qualquer outro utilizado em doenças inflamatórias crónicas. Os analgésicos podem ser utilizados no tratamento da dor, isoladamente ou em associação a um tratamento hormonal³.

MATERIAL E MÉTODOS

Estas recomendações foram obtidas após uma análise e avaliação rigorosa das evidências científicas disponíveis e, após discussão e uma tomada de consenso dos

autores, tendo por base as orientações da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE).

Foi usada como alicerce de trabalho o documento *guidelines* para o diagnóstico e tratamento em endometriose da ESHRE (2014)⁴, realizada uma pesquisa da literatura de artigos relevantes publicados até Dezembro de 2014 usando os termos: *endometriosis, medical treatment, hormonal contraception, progestin, estrogen, GnRh agonists, analgesics, systematic review, case controlled study, cohort study*.

Foram na ausência de revisões sistemáticas ou estudos caso-controlo ou de coorte, valorizadas séries de casos ou casos clínicos relevantes, em função da hierarquia de evidência e grau de robustez da recomendação⁷ (Quadro I).

TRATAMENTO MÉDICO

TRATAMENTO HORMONAL

ESTROPROGESTATIVOS

Os estroprogestativos são habitualmente a primeira linha para o tratamento da dor associada com endometriose^{5,6}. Os estroprogestativos, pelo seu efeito anti-gonadotrófico, reduzem a produção de estradiol e aumentam a decidualização condicionando a atrofia dos implantes endometrióticos. A dose de etinilestradiol utilizada nos contraceptivos hormonais combinados (CHC) atualmente disponíveis não é suficiente para atingir o limiar de ativação da doença⁷.

Existem poucos ensaios clínicos randomizados que avaliem a sua eficácia no tratamento da endometriose

QUADRO I. HIERARQUIA DE EVIDÊNCIA E GRAUS DE RECOMENDAÇÃO

Qualidade da evidência	Classificação da Recomendação
I Meta-análises de estudos comparativos randomizados ou pelo menos um estudo comparativo randomizado	A Baseado na categoria I Comprovação científica bem estabelecida.
II Pelo menos um estudo controlado sem randomização ou pelo menos um outro estudo quasi-experimental	B Baseado na categoria II ou extrapolado de recomendação da categoria I
III Estudos não experimentais descritivos tais como, estudos comparativos, estudos de correlação e estudos caso controlo	C Baseado na categoria III ou extrapolado de recomendação da categoria I ou II
IV Evidência de relatórios de comités de peritos e/ou opiniões de autoridades respeitadas ou experiência clínica	D Baseado na categoria IV ou extrapolado de recomendação da categoria I, II ou III GPP Baseada na prática clínica e na experiência do grupo do consenso

Adaptado de Eccles M, Mason J (2001) How to develop cost-conscious guidelines. *Health Technology Assessment* 5 (16)
GPP: good practice points

e que os comparem com outros tratamentos médicos. Não há evidência inequívoca quanto ao regime ideal de administração, cíclico ou contínuo. A COC administrada de forma contínua, sem o período de pausa, foi considerada como mais benéfica para alívio de dor pélvica associada com endometriose. (ver Grupo de recom. 1)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
I	Os contraceptivos hormonais combinados reduzem a dismenorrea, dispareunia e dor pélvica não cíclica associadas com endometriose	A
III	Os contraceptivos hormonais orais em regime contínuo devem ser considerados em mulheres com dismenorrea associadas com endometriose	C
III	Pode ser considerada a utilização de anel vaginal ou <i>patch</i> transdérmico para reduzir a dismenorrea, dispareunia e dor pélvica crónica associadas com endometriose	C

Grupo de recom. 1

PROGESTATIVOS

O efeito anti-mitótico dos progestativos induz a decidualização do endométrio eutópico bem como do endométrio em localização ectópica com a consequente atrofia das lesões de endometriose^{8,9}. As indicações terapêuticas dos progestativos englobam o controlo da dor, a redução do tamanho das lesões e a diminuição das recorrências pós-cirúrgicas¹⁰. O dienogeste é o progestativo mais estudado no contexto de endometriose. Combina as vantagens dos derivados da nortestosterona com os benefícios dos derivados da progesterona¹¹⁻¹⁴.

Os progestativos orais e as fórmulas *depot* são equivalentes aos agonistas da GnRH e à CHC no alívio da dor associada a endometriose. O sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG) surge como uma alternativa eficaz no tratamento médico da endometriose. A eficácia do implante contraceptivo com etonogestrel no controlo das queixas de endometriose foi comprovada mas o padrão irregular da hemorragia, limita a sua utilização como opção na abordagem farmacológica da endometriose¹⁵. (ver Grupo de recom. 2)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
I	Os progestativos são eficazes no controlo da dor associada com endometriose, sendo consistente a evidência para o acetato de medroxiprogesterona e o dienogeste	A
II	O SIU-LNG é uma alternativa para o tratamento médico a longo prazo na redução da dor associada com endometriose	B
	A escolha do progestativo deve ter em consideração o perfil de reações adversas de cada um dos fármacos	GPP
	O dienogeste apresenta um bom perfil de tolerabilidade comparativamente com outros progestativos	GPP

Grupo de recom. 2

AGONISTAS DA GnRH

Os agonistas da GnRH são uma das terapêuticas aprovadas para tratamento da endometriose¹⁶. O mecanismo de ação destes fármacos exerce-se na ligação contínua e não pulsátil aos recetores da GnRH provocando assim a dessensibilização hipofisária e a interrupção do eixo hipófise/ovário levando a um estado hormonal de hipogonadismo hipogonadotrófico¹⁷. O hipuestrogenismo condiciona atrofia endometrial levando a amenorrea secundária e a uma ação direta local nos implantes de endometriose¹⁸⁻²⁰.

As limitações desta terapêutica são por um lado uma taxa de recorrência elevada (50%) após 6 meses de interrupção deste tratamento e os efeitos associados ao hipuestrogenismo simulando uma menopausa tais como a perda de densidade mineral óssea, sintomatologia vasomotora, atrofia urogenital, diminuição da libido, depressão e alteração do lipidograma²¹⁻²³.

A terapêutica com agonistas da GnRH é considerada de segunda linha quando os estroprogestativos falham, não são tolerados ou são contraindicados^{8,9,22}.

A terapêutica hormonal *add-back* tem como objetivo aumentar a adesão ao tratamento e possibilitar o uso mais prolongado dos agonistas da GnRH, nas mulheres com endometriose. A prescrição de tratamento hormonal para normalizar os níveis de estrogénios tem como objetivo reduzir os efeitos adversos – perda de massa óssea e sintomatologia vasomotora – sem inter-

ferir na eficácia^{17,24}.

Embora as *guidelines* recomendem o uso de terapêuticas de *add-back*, esta prescrição ocorre apenas num terço destas mulheres²⁵. Têm sido utilizados diferentes regimes, hormonais e não hormonais, incluindo o uso de progestativos e estrogénios isolados, estroprogestativos e a tibolona^{26,27}. (ver Grupo de recom. 3)

Nível	Evidência	Recomendações	Grau
I		A terapêutica com agonistas da GnRH é eficaz no controlo da dor associada com endometriose e deve ser considerada como de segunda linha quando os estroprogestativos ou progestativos isolados estão contraindicados, não são tolerados ou são ineficazes	A
I		O uso de terapêutica <i>add-back</i> durante o tratamento com os agonistas da GnRH é recomendado	A
		A terapêutica <i>add-back</i> pode ser realizada com estrogénios em baixas doses ou progestativos, isolados ou em associação	GPP
I		O acetato de noretisterona, na dose de 5 mg, é a opção mais recomendada apesar da sua baixa tolerabilidade	A
II		A tibolona, na dose de 2,5 mg/dia, é uma boa alternativa para a terapêutica <i>add-back</i>	B
II		Não é recomendada a terapêutica com agonistas da GnRH por períodos superiores a 12 meses, mesmo quando se associa a terapêutica <i>add-back</i>	B

Grupo de recom. 3

INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores da aromatase constituem um grupo farmacológico que atua por inibição ou inativação da aromatase, enzima que catalisa a conversão de androgénios em estrogénios. Vários estudos sugerem que a aromatase P450 está sobre-expressa tanto no endométrio eutópico como nos implantes endometrióides em mulheres com endometriose²⁸⁻³².

Na pré-menopausa, os estudos revelam pouca eficácia dos inibidores da aromatase devido ao aumento da secreção de gonadotrofinas, por *feedback* negativo do hipostrogenismo por eles induzido ao nível do hi-

potálamo e da hipófise, resultando na estimulação ovárica e aumento dos níveis de estradiol de origem ovárica. Consequentemente, o uso de inibidores da aromatase no tratamento da endometriose deverá ocorrer em associação com outros tratamentos com ação anti-gonadotrófica, como os estroprogestivos, os progestativos e/ou os agonistas da GnRH, para que seja bloqueada a produção ovárica e extra-ovárica de estrogénios^{5,33-35}. (ver Grupo de recom. 4)

Nível	Evidência	Recomendações	Grau
		Os inibidores da aromatase, em associação com outras terapêuticas médicas, devem apenas ser utilizados em casos refratários a outros tratamentos, particularmente na endometriose do septo retovaginal	GPP

Grupo de recom. 4

ANTAGONISTAS DA PROGESTERONA E MODULADORES SELETIVOS DOS RECETORES DE PROGESTERONA

Os moduladores seletivos dos recetores de progesterona (MSRP) são substâncias sintéticas derivadas dos esteroídes, que têm a capacidade de se ligar aos recetores da progesterona, podendo desempenhar atividade agonista, antagonista ou mista consoante o tecido em que atuem³⁶.

Os MSRP inibem a ovulação e muitas mulheres tornam-se amenorreicas, mantendo no entanto níveis fisiológicos de estrogénios circulantes. O racional para uso dos MSRP na endometriose reside na inibição seletiva da proliferação endometrial e na potencial supressão da produção de prostaglandinas pelo tecido endometrial, mantendo os níveis de estrogénios circulantes. A interrupção da ovulação é em parte responsável pela amenorreia, mas há concomitantemente alterações únicas a nível endometrial, designadas como *progesterone receptor modulator associated endometrial changes* (PAEC).

À data apenas a mifepristona e o acetato de ulipristal estão aprovados para uso clínico para outras indicações, ainda que outros fármacos estejam em fase avançada de investigação. (ver Considerações)

Considerações	Grau
A mifepristona e o acetato de ulipristal estão licenciados para uso clínico, mas não estão atualmente recomendados na terapêutica de endometriose	GPP

OUTRAS TERAPÊUTICAS

A terapêutica médica mais usada na endometriose passa presentemente pelos contraceptivos hormonais e pelos agonistas GnRH cuja eficácia está estabelecida.

As novas áreas de investigação incidem sobretudo na resposta inflamatória, resposta hormonal, na sobrevivência, proliferação e invasão celulares e na neoangiogénese³⁷. As estatinas, pelo seu papel de inibição da proliferação celular, são vistas com potencial interesse mas ainda estão em fase de estudo de investigação pré-clínica³⁸. Os agentes de desmetilação e os inibidores da desacetilase das histonas (HDACI), podem interferir nos processos de silenciamento genético reativando genes, antes inativados por hipermetilação dos promotores (ex. gene do recetor da progesterona). Os RCT com inibidor da COX-2 *versus* placebo, revelaram melhor controlo da dor no grupo tratado³⁹. A pentoxifilina utilizada durante 6 meses em pós-operatório quando comparada com placebo revelou melhoria significativa da dor⁴⁰.

A terapêutica com imunomoduladores é uma outra possibilidade ainda em investigação. Num RCT com interferon alfa-2b intra-peritoneal *versus* solução salina verificou-se menor taxa de recorrência pós-operatória aos 12 meses⁴¹. A injeção intra-quística de IL-12 em mulheres com endometriomas tratadas com agonistas da GnRH revelou menor taxa de recorrência⁴². O infliximab, anti-fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumoral necrosis factor*) durante três meses melhorou a dor e o volume dos nódulos endometrióticos e a sensibilidade pélvica comparando com placebo⁴³.

Um fármaco seletivo, com efeito somente no endométrio ectópico, ainda não está disponível. Portanto, de momento, fica-nos a manipulação hormonal como a principal forma de estabilizar o crescimento das lesões e frenar a progressão da doença³.

Situações especiais

INFERTILIDADE

A endometriose está presente em 10 a 22% das mulheres férteis e em 20-25% da população feminina infértil. Por outro lado, 30 a 50% das mulheres com endometriose têm infertilidade^{4,44}.

SERÁ A TERAPÊUTICA MÉDICA HORMONAL EFICAZ NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE?

Esta questão foi exaustivamente analisada numa revisão da *Cochrane*⁴⁵. A supressão ovárica efetuada com agonistas da GnRH ou com estroprogestativos não é eficaz quando utilizada para tentar melhorar a fertili-

dade associada a endometriose mínima. Um estudo randomizado controlado em doentes com endometriose moderada/grave, com agonistas da GnRh após tratamento por laparoscopia, não mostrou superioridade em relação à atitude expectante no que diz respeito a taxas de conceção natural, durante um período de *follow-up* de 5 anos⁴⁶.

A TERAPÊUTICA MÉDICA TEM INTERESSE PREVIAMENTE À INSEMINAÇÃO INTRAUTERINA NAS MULHERES COM INFERTILIDADE ASSOCIADA ENDOMETRIOSE?

A terapêutica médica prévia à inseminação intrauterina (IIU), nomeadamente com agonistas da GnRh, não está recomendada, uma vez que não há estudos que demonstrem qualquer benefício⁴⁷.

QUAIS SÃO AS IMPLICAÇÕES DA ENDOMETRIOSE NAS TAXAS DE SUCESSO DAS TRA?

A única revisão sistemática sobre o tema conclui que as taxas de gravidez no sub-grupo de mulheres com endometriose no estadio I/II não são diferentes das obtidas no grupo de mulheres com fator tubário. Já para o grupo de mulheres com endometriose no estadio III/IV a taxa de gravidez é significativamente inferior⁴⁸. Não parece haver diferença nas taxas de gravidez obtidas com protocolo com antagonistas da GnRH ou agonistas da GnRH nas mulheres com endometriose mínima/ligeira e endometriomas⁴⁹.

A ESTIMULAÇÃO OVÁRICA CONTROLADA AGRAVA A ENDOMETRIOSE?

A evidência disponível não sugere um agravamento da doença após estimulação ovárica para fertilização *in vitro* (FIV) / injeção intracitoplasmática (ICSI, do inglês *intracytoplasmic sperm injection*)⁵⁰⁻⁵³.

Recomenda-se a realização de procriação medicamente assistida (PMA) nas mulheres com infertilidade e endometriose, sobretudo nas situações associadas a fator masculino, tubário ou no caso de insucesso de outras terapêuticas.

SERÁ A TERAPÊUTICA ADJUVANTE ÀS TRA ÚTIL NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE?

A terapêutica melhor estudada é a utilização de agonistas da GnRH e foi alvo de uma revisão da *Cochrane* que incluiu 3 artigos^{47,54,55}. A dessensibilização hipofisária com agonistas da GnRH durante 3 a 6 meses em mulheres com endometriose aumenta a proba-

bilidade de gravidez clínica cerca de 4 vezes⁵⁶. A terapêutica com estroprogestativos tem sido também utilizada, não existindo evidência que suporte esta opção terapêutica. Tem sido proposto que o efeito benéfico dos agonistas da GnRh resulta da melhoria na recetividade endometrial ou da melhoria da qualidade ovocitária/embrionária⁵⁷. Os efeitos anti-proliferativos e pró-apoptóticos dos agonistas da GnRH podem ter efeito benéfico nas taxas de gravidez após transferência de embriões congelados⁵⁸⁻⁶⁰. (ver Grupo de recom. 5)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
	As mulheres com endometriose e infertilidade devem ser precocemente orientadas para centro de referência	GPP
I	Em mulheres com infertilidade por endometriose não é recomendada a utilização de terapêutica hormonal de supressão ovárica com o objetivo de melhorar a fertilidade	A
III	As técnicas de PMA de segunda linha não se associam a agravamento da endometriose	C
I	Os agonistas da GnRH durante 3 a 6 meses são benéficos no resultado das TRA em mulheres com endometriose	A

Grupo de recom. 5

TRATAMENTO HORMONAL DA PÓS-MENOPAUSA NA MULHER COM ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença estrogénio dependente e como tal atinge a mulher jovem em idade reprodutora. Depois da menopausa o crescimento dos implantes endometrióticos é suprimido em resultado da redução da produção de estrogénios pelo ovário e verifica-se uma melhoria dos sintomas. Cerca de 96,9% das mulheres com endometriose deixam de ter dores na menopausa.

A terapêutica hormonal pós-menopausa na mulher com história de endometriose pode reativar a doença e a sintomatologia a ela inerente. Há ainda a considerar o potencial de transformação maligna das lesões de endometriose após a menopausa, espontaneamente ou associado ao uso de terapêutica hormonal⁶¹.

Por outro lado a mulher com história de endometriose pode ter um risco aumentado de doenças associadas à privação de estrogénios fruto do uso de algumas terapêuticas médicas como os agonistas da GnRh

ou de uma falência ovárica precoce devido a sucessivas cirurgias ou mesmo de uma menopausa cirúrgica precoce, terapêutica que por vezes é adotada quando falham todas as estratégias para controlo da doença.

O uso de estrogénios em baixas doses associados a progestativos ou a tibolona, são as alternativas terapêuticas mais seguras tanto em mulheres histerectomizadas como naquelas que conservam o útero^{62,63}.

Não há estudos que analisem com rigor qual o melhor regime terapêutico mas o conhecimento dos efeitos da associação estrogénio com progestativos em administração contínua combinada deverá fazer com que este seja o regime preferencialmente recomendado^{4,64}.

A tibolona tem sido amplamente utilizada na endometriose como terapêutica de *add-back* no uso de análogos da GnRh e é considerada uma hipótese eficaz e segura no tratamento hormonal da mulher com história de endometriose^{4,64}. (ver Grupo de recom. 6)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
I	A terapêutica hormonal está indicada nas mulheres com história de endometriose e com menopausa prematura até à idade da menopausa natural e deve ainda ser considerada na mulher com sintomatologia vasomotora intensa independentemente da idade	A
II	A associação de estrogénios com progestativos ou a tibolona são regimes adequados	B
	O regime de administração contínuo combinado é preferencial	GPP
	A utilização de estrogénios isolados, em mulheres histerectomizadas, deve ser evitada pelo risco de reativação das lesões	GPP

Grupo de recom. 6

TERAPÊUTICA MÉDICA NAS ADOLESCENTES COM ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma hipótese de diagnóstico que deve ser considerada nas adolescentes com dor pélvica crónica e nas das adolescentes com dismenorria ou dor pélvica resistente à toma de estroprogestativos ou anti-inflamatórios não esteróides⁶⁵⁻⁶⁷. Na adolescência existe uma associação entre endometriose e anomalias

congénitas do aparelho genital, 11% das adolescentes com endometriose apresentam anomalias mullerianas e 76% de adolescentes com anomalias obstrutivas têm endometriose^{68,69}. O tratamento empírico com estroprogestativos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINE) durante 3 ciclos poderá ser a abordagem inicial. Os agonistas da GnRh podem ser utilizados em jovens com mais de 16 anos resistentes a outras terapêuticas e com o diagnóstico histológico de endometriose obtido após laparoscopia. Não é aceitável que antes dos 18 anos se utilize um tratamento empírico com agonistas da GnRh⁶⁸⁻⁷⁰. Deve ser sempre associada terapêutica de *add-back*, incluindo cálcio e vitamina D e monitorizada a densidade mineral óssea através de densitometria⁷⁰. Este regime pode ser utilizado por períodos de 3 a 6 meses seguido de estroprogestativos em administração contínua ou de ciclo longo. O tratamento médico deverá também ser utilizado após a cirurgia até à idade em a maternidade seja desejada^{71,72}. Progestativos orais ou em implantes subcutâneos ou SIU-LNG, podem ser uma alternativa aos estroprogestativos; contudo os seus efeitos ainda não estão bem estudados nas adolescentes⁶⁹. (ver Grupo de recom. 7)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
III	Os anti-inflamatórios não esteróides e os estroprogestativos combinados podem ser utilizados como tratamento empírico da dismenorrea e dor pélvica/suspeita de endometriose, na adolescente	C
II	Os agonistas da GnRh podem ser utilizados em jovens com mais de 16 anos, com diagnóstico histológico de endometriose em que as outras terapêuticas médicas se mostrem ineficazes no controlo da dor. A terapêutica <i>add-back</i> deverá incluir para além da componente hormonal suplementos de vitamina D e de cálcio	B
	Após 6 meses de tratamento com os agonistas da GnRH a adolescente deverá retomar os estroprogestativos	GPP

Grupo de recom. 7

TRATAMENTO MÉDICO PRÉ-CIRURGIA

A endometriose é uma patologia crónica, que requer

uma abordagem a longo prazo. Neste contexto é relevante a otimização da terapêutica médica, evitando procedimentos cirúrgicos repetidos. É comum, na prática clínica, a prescrição de terapêutica hormonal pré-operatória, nomeadamente agonistas GnRh com o intuito de facilitar o procedimento cirúrgico, assumindo que a terapêutica médica possa diminuir a inflamação, vascularização e aderências das lesões de endometriose. A revisão da *Cochrane* faz referência a 2 estudos em mulheres em idade reprodutora, que abordam o tema da terapêutica médica pré-cirúrgica, concluiu que não existe evidência de benefício na terapêutica médica pré-operatória⁷³. (ver Grupo de recom. 8)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
I	A terapêutica pré-operatória na endometriose não tem indicação quando o intuito é melhorar o resultado cirúrgico	A
	Não há estudos publicados que demonstrem que a terapêutica hormonal prévia facilite a cirurgia de endometriose, prolongue o intervalo livre de dor no pós-operatório, aumente a taxa de gravidez futura ou diminua a taxa de recorrências	GPP
	A terapêutica médica está indicada GPP quando existe sintomatologia dolorosa no período de espera até à cirurgia	

Grupo de recom. 8

TRATAMENTO MÉDICO PÓS-CIRURGIA

A cirurgia não afeta o mecanismo patogénico da endometriose, pelo que os sintomas e recorrência das lesões são frequentes (40-50% a cinco anos) quando não é instituída terapêutica pós-operatória⁷⁴ em particular a recorrência dos endometriomas é de 10% ao ano nos primeiros três anos após a cirurgia⁷⁵. A terapêutica médica hormonal, após cirurgia de endometriose, pode ser considerada para prevenção da recorrência de dor (dismenorrea, dispareunia e dor pélvica não relacionada com a menstruação) e/ou prevenção de recorrência da doença (recorrência de endometriomas e/ou outras lesões de endometriose).

A terapêutica hormonal adjuvante pós-operatória pode ser considerada no regime de curta duração (inferior a 6 meses), em que o objetivo é melhorar o re-

sultado cirúrgico e a longo termo (superior a 6 meses), cujo objetivo é a prevenção secundária das lesões e sintomatologia associada^{75,76}.

No que respeita à influência do tratamento pós-cirurgia na fertilidade, não foi encontrada evidência que suporte o uso de terapêutica médica no pós-operatório com o intuito de aumentar a taxa de gravidez^{77,78}. (ver Grupo de recom. 9)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
I	O SIU-LNG ou os contraceptivos orais combinados podem ser utilizados durante pelo menos 18 a 24 meses porque prolongam o intervalo livre e previnem a recorrência de dismenorreia, mas não de dispareunia ou de dor pélvica	A
	O SIU-LNG ou os contraceptivos orais combinados podem ser propostos à mulher até decisão de uma eventual gravidez	GPP
I	Depois de quistectomia por endometrioma ovárico em mulher que não pretende gravidez imediata, é recomendado prescrever contraceptivos hormonais para a prevenção secundária de endometrioma	A
I	Não há indicação para terapêutica médica pós-cirurgia de endometriose, com intuito de aumentar a taxa de gravidez	A

Grupo de recom. 9

TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA

A Sociedade Internacional de Dor Pélvica define-a como dor cíclica ou não cíclica com duração superior a 6 meses, localizada à pélvis, ao abdómen infra umbilical ou região lombar suficientemente grave para causar incapacidade funcional ou psicológica e requerendo intervenção e tratamento. A nível fisiopatológico é uma dor complexa envolvendo os 3 mecanismos da dor: somático, visceral e neuropático⁷⁹.

Estudos atuais sustentam que a endometriose gera um estado inflamatório com produção de citocinas, fatores de crescimento, recrutamento de macrófagos e outras células inflamatórias com ativação de toda a cascata inflamatória⁸⁰.

Alguns estudos comprovaram não haver relação en-

tre a extensão da lesão e a doença, mas sim a sua localização e profundidade⁸¹. Está também comprovado a existência de maior densidade de nociceptores nos tecidos afetados por endometriose, nomeadamente próximo das glândulas endometriais e vasos sanguíneos⁸⁰.

A dor na endometriose é referida mais frequentemente por dismenorreia, dispareunia profunda e dor pélvica crónica não menstrual⁸². Estudos baseados na avaliação da dor na endometriose recomendam a utilização da Escala Visual Analógica (EVA) para avaliar a intensidade da dor. É também importante o registo diário da dor, distinguindo a dismenorreia da dor pélvica⁸². A abordagem terapêutica deverá ser multidisciplinar e personalizada, combinando terapêuticas farmacológicas com terapias não farmacológicas e psicoterapia⁸³.

Os fármacos utilizados no tratamento da dor pertencem aos seguintes grupos: analgésicos não opióides (primeira opção terapêutica na dor ligeira, EVA 1-3); analgésicos opióides (dor moderada, EVA 4-6); opióides fortes (dor severa, EVA 7-10), a sua utilização deverá ser reservada a unidades de dor. Podem ser utilizados concomitantemente fármacos com acção co-adjuvante tais como os anti-depressivos e os anti-convulsivantes. (ver Grupo de recom. 10)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
	O manuseamento da dor pélvica crónica é percebida pelos seus mecanismos fisiopatológicos base	GPP
	A avaliação precoce é importante incluindo a avaliação funcional, emocional, comportamental, sexual e outros fatores que interfiram com a qualidade de vida como a socialização e o trabalho	
	Estas doentes devem ser seguidas em contexto multidisciplinar	

Grupo de recom. 10

Não existem estudos que permitam tirar conclusões relativamente à aplicação dos diferentes fármacos utilizados para a terapêutica da dor na situação específica da dor crónica associada com a endometriose. Os algoritmos propostos são baseados em investigações feitas para a terapêutica da dor em geral e em opiniões de peritos. (ver Grupo de recom. 11)

Nível Evidência	Recomendações	Grau
	A avaliação precoce das doentes, incluindo a avaliação funcional, emocional, comportamental e sexual, é recomendada	GPP
	A Escala Visual Analógica é um instrumento recomendado para avaliar a dor e a evolução do tratamento	B
	A terapêutica da dor na endometriose deve ser multimodal envolvendo terapêutica farmacológica com analgésicos e coadjuvantes, terapêuticas não farmacológicas e apoio psicológico	GPP
	Os analgésicos devem ser prescritos de acordo com a intensidade da dor	A
	A dor visceral e neuropática são sensíveis aos antidepressivos e anti-convulsivante	A

Grupo de recom. 11

CONCLUSÕES

Este artigo fornece recomendações sobre as diversas terapêuticas médicas na endometriose nomeadamente estroprogestativos, progestativos e agonistas da GnRH. Os estroprogestativo e progestativos devem ser considerados de primeira linha para o controlo da dor associada com a endometriose. Esta revisão enquadra ainda o tratamento médico em situações especiais como infertilidade, endometriose na adolescência, terapêutica hormonal da pós-menopausa e integração pré e pós-operatória. Salienta-se a necessidade de estudos que fortaleçam a evidência na abordagem das diversas terapêuticas e seus contextos clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Bulletins—Gynecology AC on P. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000;71:183–196.
2. Bruner-Tran KL, Herington JL, Duleba AJ, Taylor HS, Osteen KG. Medical management of endometriosis: Emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology. *Minerva Ginecol.* 2013. p. 199–213.
3. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigan P, Frattaruolo MP, Fedele L. Waiting for Godot: A commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011;26: 3–13.

4. Dunselman G a J, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014;29:400–412.
5. Streuli I, de Ziegler D, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Batteux F, et al. An update on the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013;14:291–305.
6. Falcone T, Lebovic DI. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 2011;118:691–705.
7. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2013;28:1552–1568.
8. Kappou D, Matalliotakis M, Matalliotakis I. Medical treatments for endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2010. p. 415–432.
9. Ruhland B, Agic A, Krampe J, Diedrich K, Hornung D. Innovations in conservative endometriosis treatment: An updated review. *Minerva Ginecol.* 2011. p. 247–249.
10. Soares SR, Martínez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil. Steril.* 2012;98:529–555.
11. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens. Health (Lond. Engl).* 2010;6:27–35.
12. Sasagawa S, Shimizu Y, Imada K, Mizuguchi K. Pharmacological and clinical profile of dienogest (DINAGEST Tab. 1 mg). *Nippon yakurigaku zasshi. Folia Pharmacol. Jpn.* 2009;133:32–40.
13. Foster RH, Wilde MI. Dienogest. *Drugs.* 1998;56:825–33; discussion 834–835.
14. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids.* 2008;73:222–231.
15. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception.* 2009;79:29–34.
16. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010;CD008475.
17. Surrey ES. Gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back therapy: what do the data show? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010;22:283–288.
18. Practice T, Medicine R. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil. Steril. American Society for Reproductive Medicine;* 2014;101:927–935.
19. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362:2389–2398.
20. Kang AR, Young J. Medical therapy of endometriosis. *J. Korean Med. Assoc.* 2010;53:424–429.
21. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum. Reprod.* 2006;21:248–256.
22. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: Current therapies and new pharmacological developments. *Drugs.* 2009. p. 649–675.
23. Somigliana E, Viganò P, Barbara G, Vercellini P. Treatment of endometriosis-related pain: options and outcomes. *Front. Biosci. (Elite Ed).* 2009;1:455–465.
24. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Cli-

nical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014;290:513–523.

25. Fuldeore MJ, Marx SE, Chwalisz K, Smeeding JE, Brook RA. Add-back therapy use and its impact on LA persistence in patients with endometriosis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010;26:729–736.

26. Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zournatzi-Koiou V, Saravelos H, et al. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas.* 2004;48:125–32.

27. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2006. p. 528–534.

28. Rocha ALL, Reis FM, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2012. p. 905–919.

29. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil. Steril.* 1999;72:1100–1106.

30. Wöfler MM, Nagele F, Kolbus A, Seidl S, Schneider B, Huber JC, et al. A predictive model for endometriosis. *Hum. Reprod.* 2005;20:1702–1708.

31. Velasco I, Rueda J, Ación P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2006;12:377–381.

32. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011;9:89.

33. Chawla SCS. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate. *Med. J. Armed Forces India.* 2010;66:213–215.

34. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009;24:3033–3041.

35. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil. Steril. Elsevier Inc.*; 2012;98:1370–9.

36. Merviel P, Lourdel E, Sanguin S, Gagneur O, Cabry R, Nasreddine a. Intérêt actuel des selective progesterone receptor modulators (SPRM) dans l'endométriose. *Gynécologie Obs. Fertil.* 2013;41:524–528.

37. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol. Nature Publishing Group*; 2014;10:261–275.

38. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol. Reprod.* 2006;75:107–111.

39. Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004;116:100–102.

40. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline After Conservative Surgery for Endometriosis: A Randomized, Controlled Trial. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2008;15:62–66.

41. Ación P, Querada F, Campos A, Gomez-Torres MJ, Velasco I, Gutierrez M. Use of intraperitoneal interferon γ therapy af-

ter conservative surgery for endometriosis and postoperative medical treatment with depot gonadotropin-releasing hormone analog: A randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2002. p. 705–711.

42. Ación P, Querada FJ, Gómez-Torres MJ, Bermejo R, Gutierrez M. GnRH analogues, transvaginal ultrasound-guided drainage and intracystic injection of recombinant interleukin-2 in the treatment of endometriosis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2003;55:96–104.

43. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum. Reprod.* 2008;23:2017–2023.

44. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J. Reprod. Med.* 2006;51:164–168.

45. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007.

46. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008;136:194–198.

47. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002. p. 757–762.

48. Barnhart K, Dunsmoor-Su R CC. The effect of endometriosis on in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2002;77:1148–1155.

49. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil. Steril.* 2007;88:832–839.

50. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: Insights from a prospective study. *Hum. Reprod.* 2011;26:2368–2272.

51. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemello R, Vighi V, et al. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010;148:49–52.

52. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? *J. Womens. Health (Larchmt).* 2010;19:2063–2069.

53. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil. Steril.* 2006;86:283–290.

54. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil. Steril.* 1992.

55. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002. p. 699–704.

56. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term

pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006;CD004635.

57. Van Der Houwen LEE, Mijatovic V, Leemhuis E, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, et al. Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation. *Reprod. Biomed. Online.* 2014;28:39–46.

58. Morimoto C, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Harada M, Hirata T, et al. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum. Reprod.* 2005;20:3212–3218.

59. Limonta P, Moretti RM, Marelli MM, Motta M. The biology of gonadotropin hormone-releasing hormone: Role in the control of tumor growth and progression in humans. *Front. Neuroendocrinol.* 2003. p. 279–295.

60. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum. Reprod.* 2010;25:2878–2890.

61. Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric.* 2006;9:325–335.

62. Rattanachaiyanont M, Angsuwatthana S, Inthawiwat S, Tamahasamut P, Techatrasak K, Leerasing P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J. Med. Assoc. Thai.* 2003;86:702–707.

63. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009;

64. Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas.* Elsevier Ireland Ltd; 2010;67:94–97.

65. Laufer MR. Helping “Adult gynecologists” Diagnose and treat adolescent endometriosis: Reflections on my 20 years of personal experience. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. Elsevier;* 2011;24:S13–17.

66. Steenberg CK, Tanbo TG, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: Predictive markers and management. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013;92:491–495.

67. Janssen EB, Rijkers a CM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D’Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2013;19:570–582.

68. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. *J. Reprod. Med.* 1999;44:751–758.

69. ACOG. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. *Obstet. Gynecol.* 2005;105:921–927.

70. DiVasta AD, Laufer MR. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013;25:287–292.

71. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The Effect of Combined Surgical-Medical Intervention on the Progression of Endometriosis in an Adolescent and Young Adult Population. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2009;22:257–263.

72. Smorgick N, As-Sanie S, Marsh C a., Smith YR, Quint EH. Advanced Stage Endometriosis in Adolescents and Young Women. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. Elsevier;* 2014;27:320–323.

73. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Ying C. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004;3–5.

74. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update.* 2009;15:441–461.

75. Vercellini P, Somigliana E, Vigan P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: A plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod. Biomed. Online.* 2010;21:259–265.

76. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasc C, Elmakky a., et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum. Reprod.* 2009;24:2729–2735.

77. Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;

78. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane database Syst. Rev.* 2014;3:CD009590.

79. Lopes JC. *Fisiologia da dor.* Portugal P, editor. Portugal; 2003.

80. Morotti M, Vincent K, Brawn J, Zondervan KT, Becker CM. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum. Reprod. Update.* 2014;20:717–736.

81. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil. Steril. American Society for Reproductive Medicine;* 2014;101:927–935.

82. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum. Reprod. Update.* 2014;21:136–152.

83. Green IC, Cohen SL, Finkenzeller D, Christo PJ. Interventional therapies for controlling pelvic pain: What is the evidence? *Curr. Pain Headache Rep.* 2010;14:22–32.