



Endometriose em adultos: Patogênese, epidemiologia e impacto clínico

Camilla Maganhin Luquetti¹, Adria Luana Gabler da Costa ², Marta Esteves D'Oliveira³, Alice Veras Santos⁴, Thaiana França Reis Alves⁵, José Teobaldo da Costa Neto⁶, José Augusto Paranhos Marcelo⁷, Paulo Henrique Fabiano Zamora⁸, Cesar David Gusso⁹, Mariana Siqueira Passos¹⁰, Carolina Calandrine Duarte¹¹, Fernanda Dias Pinheiro ¹², Elson Assunção de Andrade Lima Júnior¹³, Carla Cristina Maganhin¹⁴.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Introdução: Endometriose é doença crônica que atinge 10% das mulheres mundialmente. Definida por tecido endometrial fora da cavidade uterina, é estrogênio-dependente e em mulheres em idade reprodutiva pode se manifestar desde assintomática até ter relação com infertilidade. Dor abdominal e/ou pélvica, dispareunia, disquezia, disúria e sangramento uterino irregular impactam na qualidade de vida e produtividade dessas mulheres. Tanto a região pélvica (ovários, ligamentos uterossacros e retroperitônio) como bexiga e intestino (retossigmoide, cólon) podem ter tais implantes, dificultando o diagnóstico precoce e agregando morbididades. **Objetivo:** compreender a endometriose e seu quadro clínico, avaliação e possibilidades diagnósticas. **Metodologia:** Revisão de literatura integrativa a partir de artigos das bases científicas de dados da Scielo, da PubMed e da BVS. Tal pesquisa ocorreu no período de março a maio de 2024, com descritores em inglês “endometriosis”, “pathogenesis”, “epidemiology” and “clinical impact”, com correspondentes em português. Incluíram-se artigos completos dos últimos cinco anos (2019-2024), com total de 91 estudos. Após leitura dos resumos, excluíram-se estudos de outras categorias, com 05 artigos para leitura na íntegra. **Resultados e Discussão:** Demonstra-se que o exame físico em pacientes com endometriose é impreciso e variável, dependendo da localização e do tamanho dos implantes. Dor e intensidade não correspondem à gravidade. Achados sugestivos incluem: fixação do colo uterino, anexos ou útero; massa ou nódulo anexial sensível; deslocamento lateral do colo ao toque. Embora o diagnóstico definitivo exija confirmação histológica por biópsia de tecido, o diagnóstico presuntivo ganha destaque a partir de sinais e sintomas com achados de imagem (USG/RNM). Não há marcadores laboratoriais específicos para endometriose. Endometriomas ovarianos, nódulos infiltrativos ou lesão na bexiga são sugestivos em imagens. Reserva-se cirurgia para mulheres com sintomas graves e refratárias ao uso de anticoncepcionais hormonais ou outras terapias. O estadiamento segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) é feito via laparoscopia majoritariamente e direciona o tratamento. **Conclusão:** Ressalta-se o diagnóstico cirúrgico da endometriose como padrão-ouro, sendo que tal condição raramente sofre transformação maligna para câncer. O atraso diagnóstico da dor pélvica crônica impacta na qualidade de vida e ainda é uma constante, apesar de capacitação médica e avanços tecnológicos.

Palavras-chave: Endometriose; Patogênese; Epidemiologia; Impacto Clínico.

Endometriosis in adults: Pathogenesis, epidemiology and clinical impact

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic disease that affects 10% of women worldwide. Defined by endometrial tissue outside the uterine cavity, it is estrogen-dependent and in women of reproductive age it can manifest asymptotically or be related to infertility. Abdominal and/or pelvic pain, dyspareunia, dyschezia, dysuria and irregular uterine bleeding impact the quality of life and productivity of these women. Both the pelvic region (ovaries, uterosacral ligaments and retroperitoneum) and the bladder and intestine (rectosigmoid, colon) can have such implants, making early diagnosis difficult and adding morbidity. **Objective:** to understand endometriosis and its clinical presentation, evaluation and diagnostic possibilities. **Methodology:** Integrative literature review based on articles from the scientific databases of Scielo, PubMed and VHL. This research was carried out from March to May 2024, with descriptors in English “endometriosis”, “pathogenesis”, “epidemiology” and “clinical impact” and their corresponding ones in Portuguese. Full articles from the last five years (2019-2024) were included, with a total of 91 studies. After reading the abstracts, studies from other categories were excluded, with 05 articles for reading in full. **Results and Discussion:** It is demonstrated that the physical examination in patients with endometriosis is imprecise and variable, depending on the location and size of the implants. Pain and intensity do not correspond to severity. Suggestive findings include: fixation of the cervix, adnexa or uterus; tend adnexal mass or nodule; lateral displacement of the cervix to touch. Although the definitive diagnosis requires histological confirmation by tissue biopsy, the presumptive diagnosis gains prominence from signs and symptoms with imaging findings (USG/MRI). There are no specific laboratory markers for endometriosis. Ovarian endometriomas, infiltrative nodules or bladder lesions are suggestive on imaging. Surgery is reserved for women with severe symptoms and refractory to the use of hormonal contraceptives or other therapies. Staging according to the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) is mostly performed via laparoscopy and direct treatment. **Conclusion:** Surgical diagnosis of endometriosis is highlighted as the gold standard, as this condition rarely undergoes malignant transformation into cancer. Delayed diagnosis of chronic pelvic pain impacts quality of life and is still a constant, despite medical training and technological advances.

Keywords: Endometriosis; Pathogenesis; Epidemiology; Clinical impact.

Instituição afiliada – 1- Médica, Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, São Paulo – SP; 2 -Médica, Universidad Privada Abierta Latino-Americana – BO; 3- Médica, Universidade Nove de Julho - São Paulo; 4- Enfermeira Intensivista Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSERH; 5- Médica, Hospital Geral Roberto Santos Salvador-Bahia; 6- Médico, Universidade Nilton Lins; 7- Médico, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia- UESB; 8- Médico; Universidade do Sul de Santa Catarina; 9- Médico, Universidade Positivo, 10- Médica, Universidade Tiradentes (Aracaju, Sergipe; 11- Médica, Universitário Do Planalto Central Aparecido Dos Santos); 12-Médica, Universidade de Itaúna – UIT; 13-Médico, Universidade Federal do Acre; 14- Pesquisadora, Phd, Pós-Doutorado University of Michigan, UMICH, Estados Unidos).

Dados da publicação: Artigo recebido em 25 de Junho e publicado em 15 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2107-2121>

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

Endometriose é a condição inflamatória que atinge mulheres em idade reprodutiva com tecido endometrial fora do útero, incluindo ovários, ligamentos e superfície peritoneal, bem como órgãos como intestino e bexiga. É doença crônica e de difícil diagnóstico. Com prevalência estimada em 5% a 10% das mulheres no mundo, cerca de 176 milhões, é fortemente associada com dor abdominal e pélvica, e infertilidade [1]. O diagnóstico definitivo ocorre após a comprovação histopatológica, desta forma salienta-se a dificuldade de quantificar as reais taxas de prevalência e incidência.

As estimativas variam de acordo com a população estudada e com as modalidades de diagnóstico disponíveis. Apesar dessa limitação, trata-se de um problema de saúde global, o que pode ser demonstrado em coortes de mulheres submetidas à laparoscopia por dor pélvica (12 a 70%) ou infertilidade (9 a 50%), com prevalência alta de adolescentes com dor crônica refratária ao tratamento clínico e com atraso diagnóstico [1].

Sua relevância foi estudada por Nnoaham et al em 2011 que, a partir de um estudo multicêntrico em 10 países, afirmou que mulheres com endometriose, confirmadas cirurgicamente, perdem 38% de sua capacidade de trabalho, com grande impacto socioeconômico e redução importante de sua qualidade de vida [2].

Esta doença pode cursar com uma grande diversidade de manifestações clínicas. Pode-se encontrar desde mulheres assintomáticas ou com sintomas clássicos, como: dismenorréia, dor abdominal e pélvica crônica e dispareunia de profundidade. Além disso, podem referir alterações intestinais e urinárias cíclicas, como constipação, diarreia, disquezia, disúria, tenesmo e hematoquezia. Há também uma associação conhecida de endometriose com infertilidade, particularmente em 30 a 50 % das mulheres com menos de 35 anos, sendo necessária investigação do fator masculino, obstrução tubária e anatomia pélvica.

Para investigação radiológica, os exames complementares de imagem, como ultrassonografia transvaginal (USTV) com preparo intestinal, ressonância magnética pélvica, ultrassonografia transretal ou ecolonoscopia têm papel fundamental no diagnóstico não-invasivo dessa condição. A primeira escolha é o USTV com preparo

intestinal diante do fácil acesso populacional e com boa especificidade para excluir endometriose profunda. O diagnóstico definitivo é obtido através de visualização cirúrgica por laparoscopia e histopatológico da lesão, sendo esse, portanto, o padrão-ouro. [3]

O aparecimento de um tecido endometrial ectópico é estrogênio-dependente e de caráter benigno, com três formas de apresentações clínicas: endometrioma (cistos ovarianos), em superfície peritoneal e nódulos > 5 mm na profundidade, caracterizando uma endometriose profunda infiltrativa. Essas condições se manifestam primariamente entre a menarca e a menopausa [1].

A endometriose superficial peritoneal se apresenta a partir de áreas de hiperemia ou vesículas claras que evoluem para implantes avermelhados. Com a diminuição da inflamação, ficam escuras devido à deposição de hemossiderina, com sinais de fibrose e pouca vascularização. Os endometriomas ovarianos, por sua vez, são cistos achocolatados associados a aderências no peritônio. Por fim, a endometriose profunda se caracteriza por lesões fibróticas multifocais e com hiperplasia muscular, podendo invadir linfonodos pélvicos e ter características semelhantes com câncer [4].

Os locais mais comumente afetados por uma endometriose profunda infiltrativa são: retossigmóide, cólon, septo retovaginal e, retroperitônio. Na laparoscopia, pode se apresentar como lesões endometriais típicas e atípicas, nódulos endometrióticos em diferentes locais e até como hidronefrose ou obstruções intestinais.

Embora a endometriose seja considerada uma doença benigna, dados da literatura têm afirmado uma associação consistente do aumento de incidência do câncer de ovário em mulheres portadoras de endometriose. Segundo Brinton et al. [4], há uma incidência de câncer de ovário de 2,48 (IC 95%, 1,3 – 4,2), quando comparadas com mulheres sem a doença. Quando diagnosticado, costuma ser um quadro com melhor prognóstico e em pacientes mais jovens do que aquelas com apenas câncer ovariano. Além disso, seu estudo observou aumento da incidência de câncer de mama e neoplasias hematopoiéticas em mulheres com endometriose.

A endometriose atípica é uma lesão pré-maligna caracterizado por área de hiperplasia e atipia citológica que surge devido ao próprio ambiente inflamatório. Ela

está presente em 36% dos carcinomas de células claras e em 23% dos carcinomas endometrióides.

De acordo com LaGrenade e SilverBerg em 1988, há uma associação direta entre endometriose atípica e câncer ovariano a partir de hiperplasia de glândulas endometriais com atipias, núcleos hipercromáticos com moderado pleomorfismo, taxa núcleo-citoplasma aumentada e aglomeração celular. Tudo isso coexistindo tecido benigno contíguo ao tecido atípico, sugestivo de malignidade [5-6].

Quando ovariana, a transformação maligna da endometriose é representada pelos subtipos histopatológicos de carcinoma de células claras e adenocarcinoma endometrióide. Há também um aumento de risco para carcinoma seroso de baixo grau, não havendo qualquer associação com carcinomas mucinosos, invasivos serosos de alto grau e tumores borderline. Ressalta-se ainda o papel do epitélio tubário como precursor de carcinomas serosos de alto grau, enquanto o endometrióide e o de células claras se originam do endométrio, via menstruação retrógrada. Já em relação aos casos extraovarianos, há predominância dos subtipos carcinoma endometrióide e de sarcoma. [7-8].

Em relação à transformação maligna de endometriose ovariana, a redução do risco de evolução para câncer ovariano pode ser atingida com o uso de contraceptivos hormonais combinados. Porém, em relação à endometriose profunda, não há nenhum dado na literatura como peso, idade, uso de terapia hormonal ou anticoncepcional oral combinado que interfira negativamente ou positivamente na evolução para transformação maligna de um foco endometrial com atipias, ficando difícil prever ou rastrear quando isso ocorrerá.

Pretende-se discutir a patogênese, epidemiologia e impacto clínico da endometriose.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa sobre endometriose, com os seguintes descritores: “endometriosis”, “pathogenesis”, “epidemiology” and “clinical impact”, com foco no levantamento bibliográfico de produções científicas atuais e conceituadas na comunidade acadêmica, com base nas melhores evidências. Há de se construir uma nova perspectiva e linha de pensamento sobre a ginecologia, com referências teóricas na articulação dos conceitos e desmistificação de terminologias.

Foi realizada uma profunda pesquisa de artigos de revisão a partir de bases científicas da Scielo, da PubMed e da BVS, no período de março a maio de 2024, com descritores em inglês “endometriosis”, “clinical features”, “assessment” and “diagnosis” e correspondentes em português. Incluíram-se artigos de 2019 a 2024, com total de 91 estudos. Após exclusão de artigos que abordavam outros critérios, foram eleitos 05 artigos para leitura na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Globalmente, estima-se que aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva tenham endometriose; a prevalência varia de acordo com a população clínica. Determinar a prevalência da endometriose é desafiador porque alguns indivíduos são assintomáticos, aqueles com sintomas podem ter apresentações variadas e inespecíficas, e o diagnóstico definitivo normalmente requer cirurgia.

Os fatores estabelecidos associados a um risco aumentado de endometriose incluem história familiar, nuliparidade, exposição prolongada ao estrogênio endógeno (por exemplo, menarca precoce [antes dos 11 a 13 anos] ou menopausa tardia), ciclos menstruais mais curtos (definidos como ≤ 27 dias), sangramento menstrual intenso, obstrução do fluxo menstrual (por exemplo, estenose cervical, anomalias müllerianas, exposição ao dietilestilbestrol no útero, altura mais alta e menor índice de massa corporal. Já os fatores associados à diminuição do risco de endometriose incluem: partos múltiplos, intervalos prolongados de lactação e menarca tardia (após os 14 anos).

A endometriose ocorre quando células endometriais ectópicas se implantam, crescem e provocam uma resposta inflamatória [9]. A patogênese parece ser multifatorial, incluindo o transporte de tecido endometrial ectópico para a cavidade peritoneal, imunidade alterada, proliferação celular desequilibrada e apoptose, sinalização endócrina aberrante e fatores genéticos. Estudos genéticos, incluindo associação do genoma e sequenciamento do exoma, identificaram regiões e anormalidades em genes condutores de câncer (PIK3CA, KRAS, ARID1A) [10-11]. A presença de mutações condutoras de câncer em células não malignas pode explicar parcialmente a natureza agressiva de lesões profundamente invasivas em comparação com lesões peritoneais superficiais.

Existem várias teorias propostas para explicar a etiologia e o desenvolvimento da endometriose: menstruação retrógrada, mecanismos alternativos, endometriose pré-menarca, mecanismo da dor e mecanismo de subfertilidade. Discute-se um pouco sobre cada uma delas.

Na teoria mais comum de células endometriais ectópicas (teoria de Sampson da menstruação retrógrada), as células endometriais fluem para trás através das trompas de Falópio e para a cavidade peritoneal durante a menstruação [12]. As evidências que apoiam a menstruação retrógrada vêm da observação de que a incidência de endometriose aumenta em meninas com obstruções do trato genital que impedem a drenagem da menstruação pela vagina e, portanto, aumentam o refluxo tubário [13-14]. No entanto, embora até 90% das mulheres tenham menstruação retrógrada, a maioria não desenvolve endometriose, o que sugere que fatores adicionais estão envolvidos.

Quanto aos mecanismos alternativos, outras fontes potenciais de células endometriais ectópicas incluem mesotélio, células-tronco, restos müllerianos, células-tronco da medula óssea e vestígios embrionários, bem como disseminação linfática ou vascular e metaplasia celômica. A teoria da imunidade celular sugere que uma deficiência ou aberração na imunidade celular permite que o tecido endometrial ectópico prolifere [15-17].

Na endometriose pré-menarca, explica-se a endometriose por restos embrionários müllerianos como resultado de sangramento uterino neonatal, incluindo sangramento retrógrado, causado pela exposição hormonal materna e que se manifestariam antes da menarca [18].

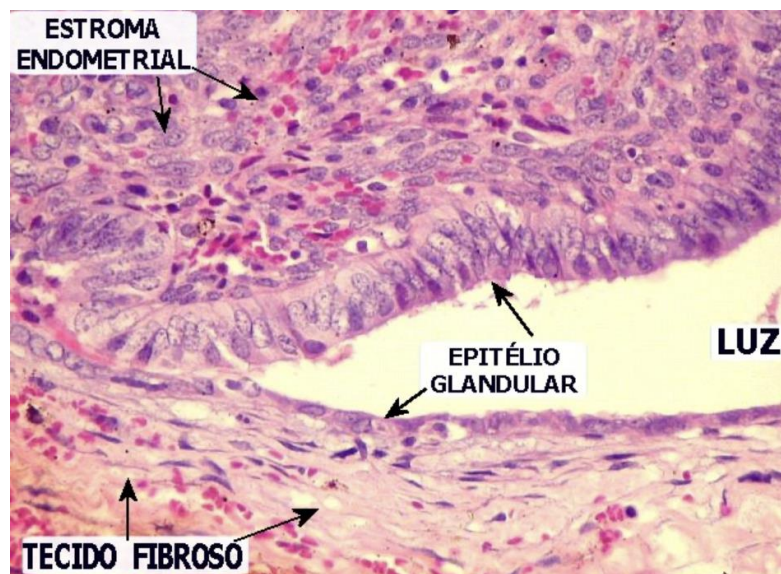
No mecanismo de dor, uma vez estabelecida a endometriose, o processo parece causar sintomas por meio de alterações inflamatórias. A dor pélvica relacionada à endometriose está associada ao aumento da produção de mediadores inflamatórios e de dor, bem como à disfunção neurológica relacionada aos implantes [19]. Um aumento das fibras nervosas e o desequilíbrio das fibras nervosas simpáticas e sensoriais foram demonstrados em indivíduos com dor relacionada à endometriose. Os mecanismos propostos para os sintomas da dor incluem o estrogênio atuando como um neuromodulador que repele seletivamente os axônios simpáticos, preservando a inervação sensorial, a sensibilização do nervo periférico estimulando a inflamação e as alterações indutoras de dor crônica no sistema nervoso central [20].

Por fim, o mecanismo de subfertilidade parece envolver distorção anatômica de aderências pélvicas e endometriomas e/ou produção de substâncias (por exemplo, prostanóides, citocinas, fatores de crescimento) que são "hostis" à função ovariana normal/ovulação, mobilidade do espermatozoide, fertilização e implantação.

Assim, a patogênese da endometriose não foi definitivamente estabelecida e parece ser multifatorial, incluindo tecido endometrial ectópico, imunidade alterada, proliferação celular desequilibrada e apoptose, sinalização endócrina aberrante e fatores genéticos.

Histologicamente, as lesões endometrióticas contêm glândulas endometriais e estroma. Os implantes endometrióticos existem fora do endométrio uterino e do miométrio e muitas vezes contêm tecido fibroso, sangue e cistos. Há formação de histiócitos pigmentados e macrófagos carregados de hemossiderina; quanto mais velha a lesão, maior a probabilidade de ser pigmentada. As lesões de endometriose na pelvis podem ser categorizadas como peritoneal superficial, ovariana e profunda [21, 22].

- Peritoneal superficial – Há classicamente glândulas endometriais e estroma, mas o componente glandular pode estar ausente, esparso ou transformado por alterações hormonais e metaplásicas ou atipia celular [21]. O componente estromal pode ser obscurecido por infiltrados de histiócitos espumosos e pigmentados, fibrose ou outros processos. Alterações inflamatórias e reativas dentro ou adjacentes aos focos de endometriose também podem confundir os achados histológicos. O diagnóstico histológico também pode ser prejudicado por uma pequena amostra de biópsia.



Figuras 1 e 2 – Aspectos histológicos da endometriose
Endometriose localizada no intestino, com epitélio glandular, estroma e tecido fibrótico.

(Fonte: <https://anatpat.unicamp.br/>)

- Endometrioma ovariano - Um endometrioma ovariano ocorre quando o tecido semelhante ao endométrio forma um cisto ovariano [23]; o tecido endometrial ectópico dentro do ovário sangra e resulta em uma coleção de detritos menstruais cercados por parênquima ovariano duplicado. Ambos os ovários estão envolvidos em um terço dos casos. Em contraste com a maioria dos cistos ovarianos fisiológicos hemorrágicos, os endometriomas geralmente têm paredes fibróticas e aderências superficiais; são preenchidos com material de cor de chocolate semelhante a xarope; são cercados por

parênquima ovariano duplicado; e são revestidos por epitélio endometrial, estroma e glândulas.

Anormalidades epiteliais, como hiperplasia complexa ou atipia, podem se desenvolver no revestimento do cisto; o significado clínico dessas alterações não foi determinado. O epitélio endometrial e o estroma que revestem o endometrioma podem ser perdidos ao longo do tempo e substituídos por tecido de granulação e tecido fibroso denso, o que dificulta o diagnóstico histológico. Nesses casos, o conteúdo do cisto (material semifluido de cor de chocolate versus fluido aquoso), presença de aderências e macrófagos cheios de hemossiderina (indicativo de sangramento crônico) e endometriose histologicamente comprovada em outros locais da pelve auxiliam no diagnóstico.

- Endometriose profunda: A endometriose profunda (DE) é um tecido semelhante ao endométrio no abdômen que se estende sob o peritônio. Algumas definições incluem profundidade de mais de 5 mm de profundidade até o peritônio. O DE é geralmente encontrado no septo retrovaginal (também conhecido como septo retocervical), reto, cólon retosigmoide, bexiga, ureter e outras estruturas fibromusculares pélvicas, como os ligamentos uterinos e a vagina [24].

Quanto ao impacto clínico, podemos discutir sua influência na gravidez, na pós-menopausa, no câncer de ovária, na doença cardiovascular e na depressão e ansiedade.

Durante a gravidez, pequenas lesões de endometriose peritoneal podem sofrer decidualização ou regressão e os sintomas geralmente melhoram. Em um estudo prospectivo, o risco de endometriose confirmada por laparoscopia diminuiu linearmente à medida que o número de crianças nascidas vivas aumentou [25]. No entanto, a gravidez não é "tratamento" para endometriose e não deve ser aconselhada para reduzir a dor pélvica. O conjunto de evidências sugere que a endometriose impacta negativamente alguns resultados da gravidez, embora nem todos os estudos apoiem essa associação. Os resultados incluem parto prematuro, placenta prévia, hemorragia e baixo peso ao nascer [26,27]. O mecanismo por trás dessas associações não é conhecido, e vigilância adicional para gestantes com endometriose conhecida não é recomendada. Dados observacionais tornam as conclusões definitivas desafiadoras. [26].

A endometriose pode continuar sendo uma doença ativa após a menopausa. Aproximadamente 2% de todos os pacientes com diagnóstico cirúrgico inicial de endometriose são pós-menopausa com base em dados de estudos mais antigos [28-29]. A endometriose gravemente sintomática não é comum na pós-menopausa.

Estudos observacionais relatam que pacientes com endometriose têm um risco relativo aproximadamente de dois a quatro vezes maior de câncer de ovário em comparação com pacientes sem endometriose. Um estudo de coorte de base populacional dos EUA que combinou mais de 78.000 pacientes com endometriose com mulheres sem endometriose relatou que aquelas com endometriose tinham um risco quatro vezes maior de câncer de ovário (taxa de risco ajustada [aHR] 4,20, IC 95% 3,59-4,91; diferença de risco ajustada [aRD] 9,90 casos por 10.000 pessoas, IC 95% 7,22-12,57, todos os tipos de câncer de ovário). Não está tão claro se as pessoas com endometriose correm risco de desenvolver cânceres não ginecológicos, mas o risco geral parece ser baixo [30-32].

Vale ressaltar ainda, o impacto da endometriose na associação entre aterosclerose e endometriose é apoiada por estudos que relatam um perfil pró-aterogênico [33-34] e aumento da aterosclerose subclínica em pacientes com endometriose. Há aumento do risco de doença cardiovascular, incluindo risco de infarto do miocárdio, doença cardiovascular composta, acidente vascular cerebral isquêmico e mortalidade por todas as causas [35].

Semelhante a outros distúrbios crônicos da dor pélvica, a endometriose tem sido associada a riscos aumentados de depressão e ansiedade.

A endometriose tem sido associada a um risco aumentado de maus resultados da gravidez, câncer de ovário epitelial (EOC) e aterosclerose. Mais dados são necessários antes que mudanças na triagem ou no atendimento ao paciente sejam feitas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A endometriose não tem sido relacionada com o aumento do risco de se ter neoplasias em geral. Epidemiologicamente, os estudos têm demonstrado uma consistente associação entre endometriose e câncer de ovário. Além disso, faz-se conhecimento de associação de endometriose com câncer de mama, melanoma e

linfoma não-Hodgkin. Assim, destaca-se a importância do acesso aos métodos de rastreio para detecção precoce, como ultrassom transvaginal com preparo intestinal e RNM.

Além disso, a realização de mamografias e ida às consultas dermatológicas, bem como atenção às infecções recorrentes, febre inexplicada, tosse persistente ou perda de peso no caso de linfoma, devem ter espaço nos cuidados cotidianos. Devemos sempre estar atentos ao risco potencial de degeneração neoplásica de um foco endometrial como apresentado.

A transformação maligna é rara, com origem a partir de um foco ovariano (80% das vezes), mas também podendo surgir do intestino, septo retovaginal, parede abdominal, pleura, entre outros. Importante sempre ter em mente os critérios de Sampson para não deixar passar um tecido endometrial atípico e uma oportunidade de intervenção terapêutica antes que o tecido se neovascularize e tenha potencial de disseminação. Quando diagnosticado precocemente, tem alta chance de cura a partir do tratamento cirúrgico. Porém, em estádios mais avançados, vê-se dificuldades de acessos a centros de referência e prognósticos ruins, com baixa sobrevida global, apesar de multimodalidades de terapias. O atraso diagnóstico da dor pélvica crônica impacta na qualidade de vida e ainda é uma constante, apesar de capacitação médica e avanços tecnológicos.

REFERÊNCIAS

1. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>.
2. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction* 2014; 29:400–12. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
3. Abrao MS, Gonçalves MO da C, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092–7.
4. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:133–9.
5. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med* 2014;12:168.
6. Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines (Basel)* 2018;5. <https://doi.org/10.3390/medicines5010016>
7. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde* 2016;76:176–81. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558239>.
8. Jongen V, Briët J, de Jong R, ten Hoor K, Boezen M, van der Zee A, et al. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta and progesterone receptor-A and -B in a large cohort of patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2009;112:537–42. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.10.032>.
9. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010; 362:2389.
10. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20:702.
11. Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology* 2019; 160:626.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422.
13. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412.
14. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64:151.
15. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012; 98:511.
16. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25:2082.
17. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44:470.

18. Dmowski WP, Braun D, Gebel H. Endometriosis: genetic and immunologic aspects. *Prog Clin Biol Res* 1990; 323:99.
19. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000; 15:1744.
20. Arnold J, Barcena de Arellano ML, Rüster C, et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav Immun* 2012; 26:132.
21. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriose: patogênese e tratamento. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10:261.
22. Nisolle M, Donnez J. A endometriose peritoneal, a endometriose ovariana e os nódulos adenomióticos do septo retovaginal são três entidades diferentes. *Fertil Steril* 1997; 68:585.
23. Grupo de trabalho internacional da AAGL, ESGE, ESHRE e WES, Tomassetti C, Johnson NP, et al. Uma Terminologia Internacional para Endometriose, 2021. *J Minim Invasive Gynecol* 2021; 28:1849.
24. Jansen RP, Russell P. Endometriose não pigmentada: definição clínica, laparoscópica e patológica. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1154.
25. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:965.
26. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017; 124:444.
27. Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018; 33:1854.
28. HENRIKSEN E. Endometriosis. *Am J Surg* 1955; 90:331.
29. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:195.
30. Saavalainen L, Lassus H, But A, et al. Risk of Gynecologic Cancer According to the Type of Endometriosis. *Obstet Gynecol* 2018; 131:1095.
31. Barnard ME, Farland LV, Yan B, et al. Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA* 2024.
32. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2021; 27:393.
33. Melo AS, Rosa-e-Silva JC, Rosa-e-Silva AC, et al. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93:2433.
34. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod* 2008; 23:100.
35. Santoro L, D'Onofrio F, Campo S, et al. Endothelial dysfunction but not increased carotid intima-media thickness in young European women with endometriosis. *Hum Reprod* 2012; 27:1320.