



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LEANDRA VANESSA DE LIMA FAGUNDES

***ENDOMETRIOSE NA PÓS-MENOPAUSA:
FISIOPATOLOGIA DE UMA DOENÇA ENIGMÁTICA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MESTRE MARIANA ROBALO CORDEIRO

JANEIRO/2022

Endometriose na pós-menopausa: fisiopatologia de uma doença enigmática

Postmenopausal endometriosis: pathophysiology of an enigmatic disease

Leandra Vanessa de Lima Fagundes¹, Mariana Robalo Cordeiro^{1,2}, Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Correspondência:

Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

marg.fig.dias@gmail.com

Morada: Praceta Professor Mota Pinto, 3000-075, Coimbra, Portugal

Índice

Índice de Tabelas	3
Índice de Figuras	3
Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas	4
Resumo	5
<i>Abstract</i>	6
Introdução	7
Metodologia	8
Discussão.....	9
1. Etiopatogenia	9
1.1. Teoria da menstruação retrógrada	9
1.2. Teoria da metaplasia celómica.....	10
1.3. Teoria das metástases linfovasculares	10
1.4 Teoria da resposta imunitária ineficaz.....	10
2. Fisiopatologia	11
2.1. O papel dos estrogénios	11
2.1.1. Excesso de peso/obesidade	12
2.1.2. Terapêutica hormonal da menopausa.....	13
2.1.3. Tamoxifeno	14
2.1.4. Fitoestrogénios	14
2.2. A influência da esteroidogénese ovárica.....	15
2.3. Num estado de hipoestrogenismo.....	16
2.4. Teoria genética-epigenética.....	19
3. Transformação neoplásica	20
4. Tratamento	21
Conclusão	23
Referências bibliográficas	24

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sumário do perfil imuno-histoquímico da endometriose e do endométrio eutópico de mulheres pós-menopáusicas	12
Tabela 2 – Mulheres com endometriose na pós-menopausa classificadas de acordo com o IMC	13
Tabela 3 – Casos clínicos relacionados com o uso de inibidores da aromatase na endometriose da pós-menopausa	22

Índice de Figuras

Figura 1 – Esteroidogénese ovárica adaptada à pós-menopausa.....	15
Figura 2 – Representação da síntese de estradiol nos focos de endometriose.....	19

Lista de Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

17 β -HSD	17 β -hidroxiesteróide desidrogenase
aGnRH	Agonistas da GnRH
COX-2	Ciclo-oxigenase tipo 2
CYP19A	Aromatase
DMO	Densidade mineral óssea
E ₁	Estrona
E ₂	Estradiol
EMAS	<i>European Menopause and Andropause Society</i>
HSD3B2	3 β -hidroxiesteróide desidrogenase-2
IA	Inibidores da aromatase
IC	Intervalo de confiança
IL-1 β	Interleucina-1 β
IMC	Índice de massa corporal
n	Número
PGE ₂	Prostaglandina E2
RE	Recetores de estrogénio
RP	Recetores de progesterona
RR	Risco relativo
StAR	<i>Steroidogenic acute regulatory protein</i>
THM	Terapêutica hormonal da menopausa
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor α</i>

Resumo

A endometriose é uma patologia ginecológica crônica e benigna que, por ser uma doença estrogênio-dependente, habitualmente regride após a menopausa. No entanto, na literatura, foram reportados casos clínicos de endometriose em mulheres pós-menopáusicas. Na tentativa de explicar melhor este paradoxo, realizamos uma revisão narrativa da literatura sobre a etiopatogenia, os mecanismos fisiopatológicos, a transformação neoplásica e o tratamento da endometriose na pós-menopausa.

Em relação à etiopatogenia, a endometriose na pós-menopausa pode ser uma doença que se desenvolve *de novo*, mas também a exacerbação de uma doença previamente subclínica e não diagnosticada.

Alguns estudos demonstraram que as lesões endometrióticas podem ser reativadas no período pós-menopausa, na sequência de uma adequada estimulação hormonal. Assim, foram apresentados como possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento e/ou persistência da doença no período pós-menopausa: o excesso de peso/obesidade; a terapêutica hormonal da menopausa; a toma de tamoxifeno e o consumo de fitoestrogênios.

A fisiopatologia da endometriose na pós-menopausa é ainda mais complexa na ausência de fontes endógenas e/ou exógenas de estrogênios. Um possível mecanismo fisiopatológico associado à persistência da doença num estado de hipoestrogenismo consiste na síntese *in situ* de estradiol nos focos de endometriose.

As características clínicas que parecem estar relacionadas com a transformação neoplásica da endometriose na pós-menopausa são a história prévia de endometriose; a realização de uma intervenção cirúrgica *major* e a administração de terapêutica hormonal da menopausa com estrogênios isolados, por longos períodos de tempo.

A primeira linha de tratamento é a cirurgia de excisão das lesões endometrióticas. A terapêutica médica está indicada em caso de recorrência da sintomatologia após a cirurgia ou se houver contraindicações à intervenção cirúrgica. Na literatura, estão descritos sete casos clínicos em que os inibidores da aromatase foram utilizados como terapêutica da endometriose em mulheres pós-menopáusicas.

De uma forma geral, são necessários mais estudos com evidência científica sobre o tema da endometriose na pós-menopausa.

Palavras-Chave: Endometriose; Etiologia; Fisiopatologia; Neoplasias; Pós-Menopausa; Terapêuticas

Abstract

Endometriosis is a chronic and benign gynecological disease that usually regresses after menopause since it is an estrogen dependent disease. However, there have been case reports of endometriosis in postmenopausal women published in recent literature. To try to better explain this paradox we carried out a narrative review of the literature on etiopathogenesis, pathophysiological mechanisms, neoplastic transformation, and the treatment of endometriosis in postmenopausal women.

Regarding the etiopathogenesis, postmenopausal endometriosis may be a *de novo* disease or an exacerbation of a previous undiagnosed subclinical disease. Some studies show that endometriosis lesions in the sequence of sufficient hormonal stimulation can be reactive in postmenopausal period. Subsequently there are risk factors that can possibly be associated with the development and/or persistence of this disease in postmenopausal period as overweight/obesity; menopause hormonal therapy; administration of tamoxifen and phytoestrogens.

Pathophysiology of postmenopausal endometriosis it is more complex in the absence of endogenous and/or exogenous estrogen sources. A possible pathophysiological mechanism associated to disease persistence in a state of hypoestrogenism is the *in situ* synthesis of estradiol in endometriosis foci.

Clinical features that appear to be related to the neoplastic transformation of postmenopausal endometriosis are previous history of endometriosis, performing major definitive surgical and administration of estrogen-only hormone replacement therapy for a relatively long time.

First line of treatment is surgical excision of endometriotic lesions. Medical therapy is indicated in case of recurrent symptoms after surgery or if there are contraindications to surgical intervention. There are seven case reports described in literature in which aromatase inhibitors were used as treatment for endometriosis in postmenopausal women.

In general, further studies on the topic of postmenopausal endometriosis with scientific evidence are needed.

Keywords: Endometriosis; Etiology; Neoplasms; Physiopathology; Postmenopause; Therapeutics

Introdução

A endometriose é uma patologia ginecológica crónica e benigna, caracterizada pela presença de glândulas e de estroma endometriais em localização extra-uterina, pélvica ou extrapélvica. Estima-se que afete cerca de 10-15% das mulheres em idade fértil, tratando-se de uma doença inflamatória crónica, classicamente associada a dor (dor pélvica crónica, dispareunia profunda e disquémia) e a infertilidade.¹

Em relação à etiopatogenia e à fisiopatologia da endometriose, existem múltiplas teorias que tentam explicar a doença, mas, até ao momento, não há nenhuma que seja considerada definitiva. Apesar de diversos fatores estarem, possivelmente, associados à patogénese da endometriose – entre eles, fatores imunológicos, endocrinológicos, genéticos e inflamatórios – a estrogénio-dependência é considerada crucial no processo fisiopatológico.²

De facto, com base no conceito de ser uma doença estrogénio-dependente, a endometriose tem sido considerada uma patologia típica da idade reprodutiva, que habitualmente regride após a menopausa. No entanto, há casos reportados de endometriose em raparigas pré-púberes, na pós-menopausa e no sexo masculino.^{3,4}

Em 1942, Edgar Haydon reportou o primeiro caso clínico de endometriose na pós-menopausa.⁵ Desde então, foram publicados outros casos clínicos de endometriose em mulheres com antecedentes de menopausa espontânea ou cirúrgica, com e sem terapêutica hormonal da menopausa (THM) instituída.^{6,7}

A prevalência da endometriose na pós-menopausa não está estabelecida, mas, segundo alguns artigos publicados, a doença na pós-menopausa poderá corresponder a 2-5% das endometrioses diagnosticadas.^{5,8,9} De facto, num estudo epidemiológico retrospectivo, Haas *et al.* (2012) verificaram que, de um grupo de 42 079 mulheres com endometriose, 1074 (2,55%) pertenciam ao grupo da pós-menopausa (55-95 anos).^{1,5,10,11}

Se existe um estado de hipuestrogenismo após a menopausa e a endometriose é considerada uma doença estrogénio-dependente, como é que as duas entidades poderão coexistir? Na tentativa de explicar melhor este paradoxo, o principal objetivo deste trabalho reside em realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a etiopatogenia, os mecanismos fisiopatológicos, a transformação neoplásica e o tratamento da endometriose na pós-menopausa.

Metodologia

A pesquisa das referências bibliográficas foi efetuada nas bases de dados PubMed, Embase e Web of Science e foram incluídos os artigos escritos em língua portuguesa e em língua inglesa, publicados entre 1942 e 1 de outubro de 2021.

Na PubMed, através dos termos *Medical Subject Headings* (MESH), foi aplicada a seguinte equação de pesquisa: ("Postmenopause"[Majr] AND "Endometriosis"[Majr]), com 57 resultados. A pesquisa também foi efetuada em termos não controlados ("postmenopause endometriosis"), tendo sido obtido 537 resultados.

Na Embase, através dos termos *Embase subject headings* (Emtree), foi utilizada a seguinte equação de pesquisa: 'postmenopause'/mj AND 'endometriosis'/mj, com 63 resultados. Em termos não controlados, foi aplicada a seguinte equação de pesquisa: 'postmenopause endometriosis' OR (('postmenopause'/exp OR postmenopause) AND ('endometriosis'/exp OR endometriosis)), tendo sido obtido 655 resultados.

Na Web of Science, foram pesquisados os termos "Postmenopausal" AND "Endometriosis", com 488 resultados.

A pesquisa bibliográfica culminou num total de 1800 resultados, dos quais 478 eram duplicados, o que resultou num total de 1322 referências bibliográficas.

Após a leitura do título e do resumo, foram excluídos 1280 artigos, utilizando os seguintes critérios de exclusão: (1) não referência à endometriose na pós-menopausa e (2) não referência a etiopatogenia, fisiopatologia, transformação neoplásica ou tratamento da endometriose na pós-menopausa. Desta forma, um total de 42 artigos foram avaliados na sua íntegra.

Para além disso, foram também incluídas 23 publicações consideradas de particular pertinência para a análise do tema. Perfazendo, assim, um total de 65 referências bibliográficas que constituíram o suporte científico do trabalho desenvolvido.

Discussão

1. Etiopatogenia

A fisiopatologia da endometriose na pós-menopausa é ainda mais complexa do que a da endometriose em idade fértil, porque pode ser uma patologia que se desenvolve *de novo* ou a exacerbação de uma doença previamente subclínica e não diagnosticada.^{5,12}

1.1. Teoria da menstruação retrógrada

Em 1927, Sampson propôs que a menstruação retrógrada seria o primeiro passo para o desenvolvimento de endometriose, por permitir o refluxo de fragmentos de endométrio para a cavidade peritoneal, através das tubas uterinas.¹³

Num estudo realizado numa única instituição, Morotti *et al.* (2012) verificaram que, de um conjunto de 72 mulheres com endometriose na pós-menopausa, apenas 11 mulheres (15,3%) apresentavam uma história prévia de endometriose.^{5,6} Contudo, a inexistência de antecedentes de endometriose não exclui a teoria da menstruação retrógrada de Sampson, uma vez que a implantação dos focos de endometriose pode ter sido prévia à menopausa.^{5,7,14}

De facto, foi sugerido que as lesões endometrióticas podem ser incidentalmente diagnosticadas, por via laparoscópica, em até 7% das mulheres férteis, múltiplas e assintomáticas.^{5,14} Ou seja, a ausência de sintomas previamente à menopausa não exclui o diagnóstico, principalmente na ausência de uma completa investigação diagnóstica. Para além disso, mesmo que se proceda à visualização da cavidade pélvica por via laparoscópica em idade fértil, podem desenvolver-se lesões endometrióticas posteriormente.^{11,14}

Um fator que pode justificar o aparecimento de sintomas vários anos após a implantação dos focos de endometriose é o aumento ao longo do tempo de fatores de crescimento neuronal.⁷

Outro dado a favor da teoria da menstruação retrógrada é a localização mais frequente do tecido endometrial ectópico na pós-menopausa. No estudo supramencionado de Morotti *et al.*, os ovários foram a principal localização da endometriose; das 72 mulheres avaliadas, 57 apresentavam endometriomas (79,2%) e a segunda localização mais afetada foi o peritoneu (8/72; 11,1%).⁶

1.2. Teoria da metaplasia celômica

Apesar da teoria da menstruação retrógrada ser a mais aceite, não se exclui a hipótese da lesão endometriótica, quer sob influência hormonal ou inflamatória, ter origem na alteração metaplásica do mesotélio peritoneal – teoria da metaplasia celômica.¹¹ Esta teoria pode explicar o desenvolvimento de endometriose *de novo* após a menopausa, mesmo em mulheres histectomizadas, uma vez é independente da ocorrência de menstruação. Porém, apenas justifica a presença de focos de endometriose em locais que são derivados de epitélio celômico, como, por exemplo, no peritoneu e nos ovários.

Como há casos reportados de lesões endometrióticas em localizações que não podem ser explicadas pela metaplasia celômica, isoladamente, a teoria não justifica a etiopatogenia da endometriose na pós-menopausa.¹⁴

1.3. Teoria das metástases linfovasculares

A teoria da disseminação linfática ou vascular explica a ocorrência de endometriose na pós-menopausa em localização extrapélvica. De facto, há casos clínicos publicados, na literatura, de mulheres pós-menopáusicas com endometriose em localizações distantes ao endométrio, nomeadamente no parênquima hepático, no pâncreas, no tórax, na pele, na veia cava inferior, no diafragma e em diversas localizações do trato gastrointestinal.¹⁵⁻²⁰ Para além de casos de endometriose em localização extrauterina, também há casos clínicos reportados de lesões endometrióticas localizadas em gânglios linfáticos^{21,22} e associadas a invasão vascular.²³

A hipótese da disseminação linfática ou vascular, em contraste com a metaplasia celômica, implica a presença de um endométrio eutópico que possa ser “metastizado”. No entanto, a teoria não é invalidada pelos casos clínicos reportados de mulheres submetidas a histerectomia antes do diagnóstico de endometriose, uma vez que a disseminação pode ter ocorrido previamente ou na sequência da intervenção cirúrgica.¹⁴

1.4 Teoria da resposta imunitária ineficaz

Alguns autores defendem que a disfunção da vigilância imunológica está envolvida na patogénese da endometriose, por permitir a implantação e o crescimento de células endometriais ectópicas. De facto, as mulheres pós-menopáusicas podem apresentar um estado relativo de imunossupressão que permita o estabelecimento e/ou a progressão das lesões endometrióticas.

Esta teoria foi apresentada na sequência de um estudo observacional que identificou três casos clínicos de endometriomas na pós-menopausa que coexistiam com abscessos tubo-ováricos.⁶

2. Fisiopatologia

2.1. O papel dos estrogénios

Independentemente da etiopatogenia subjacente, a estrogénio-dependência é considerada essencial na fisiopatologia da endometriose.⁵ Assim, devido ao facto do período pós-menopausa ser de aparente hipoestrogenismo, é expectável que ocorra regressão ou mesmo “cura” da doença.¹⁴ No entanto, mesmo que haja regressão dos focos de endometriose na pós-menopausa, estes podem continuar a ser responsivos aos estrogénios.

A possibilidade de ocorrer reativação da doença após a menopausa, na sequência de uma suficiente estimulação hormonal, é suportada por dois estudos (Cumiskey *et al.*, 2008 e Toki *et al.*, 1996) que avaliaram o perfil imuno-histoquímico de lesões endometrióticas.

No estudo retrospectivo, Cumiskey *et al.* (2008) verificaram a presença de recetores de estrogénio (RE), de progesterona (RP) e de CD10 nas lesões de endometriose de 14 mulheres em provável idade pós-menopáusia (≥ 50 anos). Contudo, apesar das semelhanças morfológicas com o grupo das 91 mulheres em provável pré-menopausa (< 50 anos), foram detetados focos de endometriose menos hemorrágicos e doença em menor extensão.^{6,14,24} Um possível fator confundidor é terem agrupado a amostra por idades (< 50 , 50-59 e ≥ 60 anos) e não por intervalos de tempo entre a data da última menstruação e o início da realização do estudo.¹⁴

Toki *et al.* (1996) realizaram um estudo retrospectivo de 21 casos clínicos de endometriose na pós-menopausa em que investigaram a expressão de RE, de RP e de antigénio Ki-67, tanto nos focos de endometriose, como no endométrio eutópico (Tabela 1). Histologicamente, os focos endometrióticos eram constituídos por epitélio e por estroma, e, na sua maioria, não apresentavam características atróficas, em contraste com o endométrio eutópico. A positividade para o antigénio Ki-67 foi superior no estroma dos focos de endometriose do que no estroma do endométrio eutópico, mas as diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas.^{4,25} Deste modo, as lesões endometrióticas na pós-menopausa parecem manter-se biologicamente ativas, com atividade proliferativa e responsivas a estimulação hormonal.⁴

Tabela 1 – Sumário do perfil imuno-histoquímico da endometriose e do endométrio eutópico de mulheres pós-menopáusicas

	Endometriose		Endométrio eutópico	
	Epitélio	Estroma	Epitélio	Estroma
RE	+ / ++	++	++	++
RP	+ / ++	++	+ / ++	- / ±

RE – Recetor de estrogénio; RP – Recetor de progesterona; (++) ≥ 50% dos núcleos positivos; (+) < 50% dos núcleos positivos; (±) Poucos núcleos marcados ou falha na marcação; (-) Sem núcleos marcados. Adaptado com autorização de Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujii S. *Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: A histopathologic and immunocytochemical study. International Journal of Gynecological Pathology. 1996;15:45-53.*

Assim, assumindo que os estrogénios mantêm a sua ação na fisiopatologia da endometriose no período pós-menopausa, as fontes endógenas e exógenas de estrogénios – como o excesso de peso/obesidade, a THM, a toma de tamoxifeno¹¹ e o consumo de fitoestrogénios – são consideradas possíveis fatores de risco para o desenvolvimento ou para a persistência da doença na pós-menopausa.¹⁴

2.1.1. Excesso de peso/obesidade

No período pós-menopausa, o tecido adiposo e a pele são os principais locais capazes de produzir estrona (E_1), através da aromatização da androstenediona sintetizada nas glândulas suprarrenais e nos ovários. A E_1 é, por sua vez, convertida em estradiol (E_2) por ação da enzima 17β -hidroxiesteróide desidrogenase (17β -HSD) tipo 1 nos tecidos periféricos.^{11,26}

Assim, tendo em consideração o mecanismo de esteroidogénese após a menopausa, é plausível que o aumento da gordura corporal seja um fator de risco endógeno para a endometriose na pós-menopausa. Não obstante, derivado à ausência de ensaios clínicos randomizados neste grupo de doentes, não é unânime que o excesso de peso/obesidade seja um fator de risco.¹¹

No estudo realizado por Morotti *et al.* (2012), o índice de massa corporal (IMC) mediano foi de 25 kg/m^2 , com 26,4% das mulheres com $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ e 15,3% com $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Na análise de 108 casos clínicos de Tan *et al.* (2018) de endometriose na pós-menopausa, 51,9% das mulheres apresentavam um $\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$ (Tabela 2).^{6,11} Por outro lado, numa análise retrospectiva de 69 mulheres realizada por Sun *et al.* (2013), aproximadamente 60% apresentavam excesso de peso ou obesidade.²⁷

Tabela 2 - Mulheres com endometriose na pós-menopausa classificadas de acordo com o IMC

Índice de massa corporal (Kg/m²)	Número (%)
< 25	56 (51,9%)
< 30	22 (20,3%)
≥ 30	30 (27,8%)
Total	108

Casos de endometriose na pós-menopausa obtidos de 19 casos clínicos e 6 séries de casos (n = 108). IMC – Índice de massa corporal. Adaptado com autorização de *Tan DA, Almaria MJG. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. Climacteric. 2018;21:249-255.*

2.1.2. Terapêutica hormonal da menopausa

Na literatura, estão descritos vários artigos que avaliaram a eficácia e a segurança da THM em mulheres pós-menopáusicas com sintomatologia de carência estrogénica, mas poucos investigaram os seus riscos em mulheres com história prévia de endometriose.² A sua administração é controversa, uma vez que pode estar associada a reativação de endometriose residual ou mesmo à sua transformação neoplásica.⁷

Na declaração de 2010 da *European Menopause and Andropause Society* (EMAS), apesar da literatura ser escassa, recomendou-se a THM combinada de forma contínua e a tibolona, tanto em mulheres histerectomizadas, como em não histerectomizadas, com antecedentes de endometriose.²⁸

Na revisão sistemática de Gemmell *et al.* (2017) foram identificados dois estudos de coorte retrospectivos (Rattanachaiyanont *et al.*, 2003 e Acién *et al.*, 2013) e um ensaio clínico randomizado (Matorras *et al.*, 2002) que compararam a administração de THM com a ausência de terapêutica em mulheres com antecedentes de endometriose. Os três estudos foram considerados de muito baixa qualidade e, apesar de sugerirem uma pequena associação entre a THM e a recorrência da endometriose, as diferenças entre os grupos “tratamento” e “controlo” não foram consideradas estatisticamente significativas.^{2,29-31}

A revisão de Gemmell *et al.* (2017) também procurou avaliar o risco de reativação ou de malignização das lesões de endometriose atendendo ao tipo de THM (estrogénios isolados, combinada ou tibolona). Assim, foram selecionados dois estudos, um ensaio clínico randomizado de Fedele *et al.*, 1999 – que comparou a THM à base de estradiol

transdérmico com a tibolona – e um estudo de coorte retrospectivo de Rattanachaiyanont *et al.*, 2003 – que comparou a THM com estrogénios isolados com a THM combinada. Ambos os estudos foram considerados de muito baixa qualidade.^{2,29,32}

No estudo observacional de Rattanachaiyanont *et al.* (2003), apenas as mulheres submetidas a THM com estrogénios isolados desenvolveram recorrência da sintomatologia (4/50; 8%). Todavia, são necessários ensaios clínicos randomizados com maior poder estatístico, apesar de os autores terem sugerido que a THM combinada pode ser a mais apropriada para as mulheres com antecedentes pessoais de endometriose.^{2,29}

No estudo Fedele *et al.* (1999), por quatro mulheres do grupo da THM (4/10; 40%) terem apresentado dor pélvica moderada durante o tratamento, em comparação com apenas uma do grupo da tibolona (1/11; 9,1%), concluíram que a tibolona pode ser uma alternativa segura em doentes com doença endometriótica residual. Porém, esta conclusão deve ser interpretada com cuidado, atendendo ao pequeno tamanho da amostra (n = 21) e à diferença não ser estatisticamente significativa entre os grupos (RR: 4,40; IC a 95%: 0,59-33,07).^{2,32}

Assim, as *guidelines* recomendam que a THM não deve ser negada, só porque há história prévia de endometriose. De facto, a evidência científica é pouco robusta em relação ao risco de recorrência ou de transformação neoplásica da endometriose com a THM.²

2.1.3. Tamoxifeno

O tamoxifeno é um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, que apresenta efeitos antiestrogénicos no tecido mamário e uma ação agonista no endométrio e que, por isso, está associado a pólipos, a hiperplasia e a doença maligna endometrial. Deste modo, pressupondo uma atividade agonista semelhante nos focos de endometriose, esta terapêutica pode ser responsável pela progressão da doença na pós-menopausa.¹⁶ De facto, através da pesquisa bibliográfica, foram identificados alguns casos clínicos, na literatura, que associam a toma de tamoxifeno à endometriose na pós-menopausa³³⁻³⁶, inclusivamente à sua transformação neoplásica.^{37,38}

2.1.4. Fitoestrogénios

Os fitoestrogénios são um grupo heterogéneo de compostos naturais, estruturalmente semelhantes aos estrogénios.³⁹ A hipótese do seu consumo constituir um fator de risco para endometriose na pós-menopausa foi sugerida na sequência de

um caso clínico publicado por Noel *et al.* (2006). Nesse caso clínico, uma mulher de 75 anos, previamente submetida a histerectomia subtotal com anexectomia bilateral por adenomiose extensa, foi diagnosticada com um carcinossarcoma mülleriano do ureter com origem num foco de endometriose, após suplementação com 72 mg/dia de isoflavonas de soja durante 5 anos.^{11,40} No entanto, para que possam ser tiradas conclusões, são necessários estudos com evidência científica que avaliem o perfil de segurança dos fitoestrogénios em mulheres pós-menopáusicas com antecedentes de endometriose.⁴¹

2.2. A influência da esteroidogénese ovárica

Após a menopausa, o volume dos ovários diminui e ocorrem alterações estruturais. Não obstante, há alguma evidência de que os ovários mantêm a capacidade de sintetizar esteroides, sobretudo androgénios.^{42,43}

Num estudo realizado por Havelock *et al.* (2006), que comparou a expressão de enzimas envolvidas na esteroidogénese no ovário pré-menopáusico com o pós-menopáusico, verificou-se uma expressão enzimática semelhante, com exceção de uma diminuição de CYP19A (aromatase) e de HSD3B2 (3 β -hidroxiesteróide desidrogenase-2) após a menopausa (Fig.1). Os resultados do estudo suportam a hipótese de os ovários na pós-menopausa manterem a capacidade de produzir androgénios. No entanto, o défice de expressão de CYP19A invalida a possibilidade de sintetizarem estrogénios *de novo*.⁴³

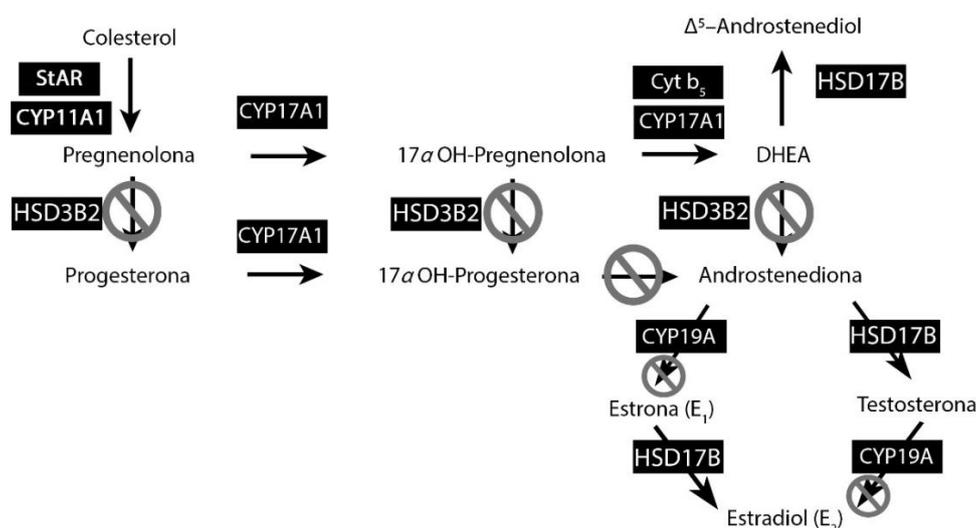


Figura 1 – Esteroidogénese ovárica adaptada à pós-menopausa. CYP19A – Aromatase; DHEA – Dehidroepiandrosterona; HSD17B – 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase; HSD3B2 – 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase-2; StAR – *steroidogenic acute regulatory protein*. Os círculos com uma linha interna diagonal indicam a perda de expressão das enzimas esteroidogénicas no ovário após a menopausa. Adaptado com autorização de Havelock JC, Rainey WE, Bradshaw KD, Carr BR. *The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. Hum Reprod.* 2006;21:309-17.

Por outro lado, num estudo realizado por Brodowska *et al.* (2014), que avaliou um grupo de 104 mulheres pós-menopáusicas, os resultados demonstraram que há uma expressão de enzimas envolvidas na síntese de estrogénios (CYP19A e 17 β -HSD) nos ovários, apesar da expressão ser inversamente proporcional ao tempo decorrido desde a menopausa.⁴⁴ Os resultados deste estudo estão de acordo com os obtidos por Brodowski *et al.* (2012), em que se verificou que o estradiol, a testosterona e a androstenediona são sintetizadas nos ovários pós-menopáusicos, mas que há uma correlação negativa entre o tempo decorrido após a menopausa e a concentração destas hormonas no tecido ovárico.⁴²

Uma forma indireta de avaliar o impacto da esteroidogénese ovárica na endometriose da pós-menopausa é através da comparação da histerectomia total com a histerectomia total com anexectomia bilateral em mulheres com endometriose.

Num estudo retrospectivo realizado por Shakiba *et al.* (2008), no grupo das 47 mulheres submetidas a histerectomia, nove (19,2%) necessitaram de tratamento cirúrgico adicional por dor pélvica. Por outro lado, no grupo das 50 mulheres submetidas a histerectomia total com anexectomia bilateral, apenas quatro (8%) foram novamente submetidas a cirurgia. Assim, verificou-se que a preservação dos ovários aumenta o risco de re-intervenção cirúrgica em 2,44 vezes, independentemente da idade (IC a 95%: 0,65–9,10).⁴⁵ Estes resultados estão de acordo com os obtidos no estudo de Namnoum *et al.* (1995), em que se verificou que a preservação ovárica aumenta o risco de recorrência algica em 6,1 vezes e a necessidade de re-intervenção cirúrgica em 8,1 vezes.^{46,47} Não obstante, mesmo que a histerectomia total com anexectomia bilateral diminua o risco de recorrência da endometriose, não o elimina por completo¹⁵; ou seja, para além da esteroidogénese ovárica, existem outros fatores envolvidos na fisiopatologia da endometriose da pós-menopausa.

Em 1988, Dmowski *et al.* sugeriram que após uma cirurgia definitiva, a recorrência de endometriose pode resultar de fragmentos de ovário que não foram excisados durante a intervenção cirúrgica. Segundo os autores, o tecido ovárico remanescente pode sofrer hipertrofia sob estimulação das gonadotrofinas, torna-se funcional e estimular os focos de endometriose.⁴⁸

2.3. Num estado de hipoestrogenismo

O desenvolvimento de endometriose sintomática em mulheres que não estão sob terapêutica hormonal da menopausa é uma condição rara.¹⁰ Porém, há casos clínicos reportados de endometriose na pós-menopausa em mulheres que não foram

expostas a estrogénios exógenos e que não apresentam sinais de produção endógena de estrogénios.^{16,49}

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da endometriose na pós-menopausa num verdadeiro estado de hipoestrogenismo são desconhecidos. São possíveis mecanismos fisiopatológicos: (1) o desenvolvimento dos focos endometrióticos ser estrogénio-independente, (2) consequência de uma alteração da sensibilidade aos estrogénios ou (3) por alteração da produção *in situ* de estrogénio.⁴⁹

Um potencial mecanismo patogénico é a “*estrogen threshold theory*” que se baseia no conceito de os tecidos apresentarem uma sensibilidade diferente aos estrogénios. Por exemplo, uma concentração de estradiol entre 30 e 45 pg/mL pode prevenir a perda de densidade mineral óssea, mas não ser suficiente para originar uma reativação dos focos de endometriose. No entanto, se o limiar de reativação dos focos for mais baixo em alguns casos, pode justificar a reativação da doença num estado de hipoestrogenismo.^{5,10,14,50}

Por outro lado, a biossíntese de estradiol nos focos de endometriose também pode estar envolvida na fisiopatologia da endometriose da pós-menopausa.⁷ Esta hipótese é apoiada por um caso clínico de Sasson *et al.* (2009). Numa mulher com 61 anos, obesa e com diagnóstico de endometriose na pós-menopausa foram realizados doseamentos séricos de estradiol: 39 pg/mL (<10-40 pg/mL) e de FSH: 44 mIU/mL (30-240 mIU/mL).⁵¹ Foi também efetuada uma biópsia aspirativa de um endometrioma com doseamento do estradiol. O valor de estradiol local foi superior ao valor sérico (89 pg/mL). Após 4 semanas de tratamento com um inibidor da aromatase (letrozol) e uma semana com acetato de medroxiprogesterona, ocorreu uma diminuição dos níveis de estradiol sérico e *in situ*, para < 20 pg/mL e 22 pg/mL, respetivamente.^{14,52}

Vários estudos demonstraram que há expressão de aromatase no endométrio eutópico e nos focos de endometriose de mulheres em idade pré-menopausa. A enzima permite a conversão da androstenediona com origem suprarrenal em E₁, que é convertida em E₂ nos tecidos periféricos e nos focos de endometriose. O estradiol estimula, por *feedback* positivo, a ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2) que aumenta a síntese de prostaglandina E₂ (PGE₂) que, por sua vez, estimula a atividade da aromatase (Fig.2) e da *steroidogenic acute regulatory protein* (StAR).²⁶ Atendendo a este ciclo de retrocontrolo positivo, é plausível que a endometriose na pós-menopausa resulte de lesões endometrióticas prévias à menopausa que se mantiveram ativas por mecanismos autócrinos e/ou parácrinos de estimulação estrogénica.^{5,11,12,14,53}

Para além da expressão de aromatase no estroma endometriótico, existem outros possíveis fatores envolvidos no aumento *in situ* de estradiol, como o défice da

enzima 17 β -HSD tipo 2 – que catalisa a conversão do E₂ em E₁ (estrogénio fraco) – nas células glandulares endometrióticas; a resistência à progesterona; a expressão aumentada de RE β ; a inflamação e a expressão de 17 β -HSD tipo 1 nos focos de endometriose (Fig.2).²⁶

A progesterona aumenta a produção de ácido retinóico nas células estromais do endométrio que, por sua vez, induz a expressão de 17 β -HSD tipo 2. No entanto, se houver resistência à progesterona nas células estromais endometrióticas – devido à diminuição da expressão dos RP – ocorre um défice da enzima responsável por inativar o E₂ nos focos de endometriose.⁵⁴

A inflamação e o estradiol sintetizado nos focos de endometriose estimulam-se mutuamente, num ciclo de *feedback* positivo. As citocinas (IL-1 β e TNF- α) aumentam a produção de PGE₂ que, por sua vez, aumenta a biodisponibilidade local do E₂ que estimula a síntese de PGE₂ (Fig. 2).^{54,55}

São necessários mais estudos que esclareçam totalmente os mecanismos envolvidos na biossíntese de estrogénio nos focos de endometriose, principalmente no período pós-menopausa. No entanto, a literatura atual permite apresentar possíveis explicações para a presença de endometriose num estado de hipoestrogenismo sistémico.⁷

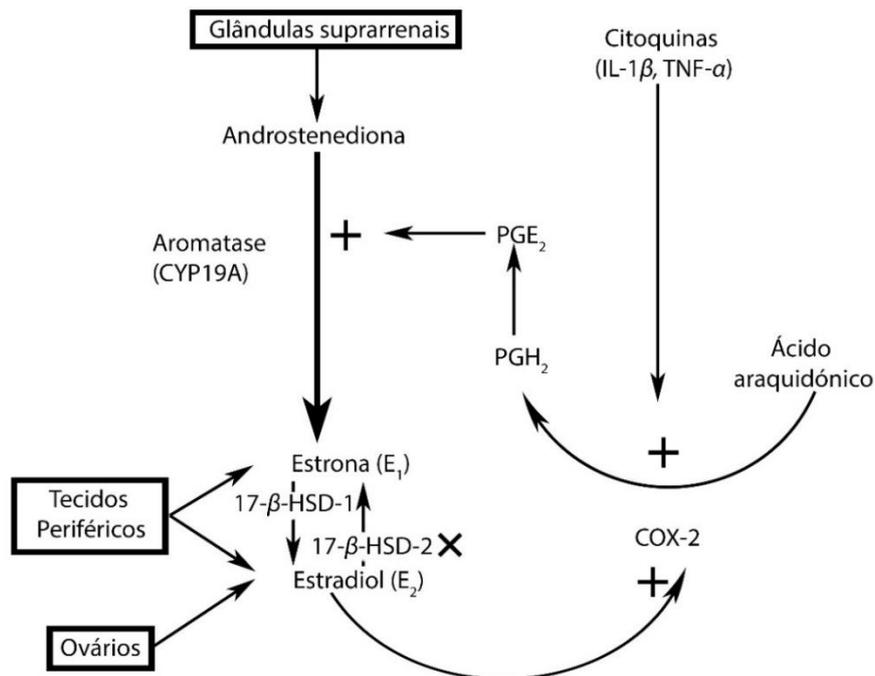


Figura 2 – Representação da síntese de estradiol nos focos de endometriose. COX-2 – Ciclooxigenase tipo 2; CYP19A – Aromatase; 17β-HSD-1 – 17β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1; 17β-HSD-2 – 17β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2; PGE₂ – Prostaglandina E2; PGH₂ – Prostaglandina H2. A cruz indica que há déficit de expressão da enzima. Adaptado com autorização de Zeitoun KM, Bulun SE. *Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertility and Sterility. 1999;72:961-969.*

2.4. Teoria genética-epigenética

A teoria genética-epigenética assenta na teoria da doença endometriótica, que distingue “endometriose” de “doença endometriótica”. A endometriose é definida pela presença de lesões microscópicas e assintomáticas, enquanto a doença endometriótica pressupõe a presença de lesões ectópicas associadas a sintomas. Ou seja, algumas lesões de endometriose são ligeiras e regridem espontaneamente, enquanto outras evoluem para uma doença mais grave. Segundo a teoria genética-epigenética, esta evolução ocorre devido a alterações genéticas ou epigenéticas.⁵⁶

No artigo de revisão de Asencio *et al.* (2019) foi apresentada a hipótese de a fisiopatologia da endometriose na pós-menopausa estar relacionada com a teoria genética-epigenética. Segundo os autores, o aparecimento de lesões endometrióticas vários anos após a menopausa, num estado de hipoestrogenismo, é sugestivo da ocorrência de novas, ou de mais, alterações genéticas ou epigenéticas.⁴⁹

3. Transformação neoplásica

A transformação neoplásica das lesões endometrióticas na pós-menopausa é considerada uma condição rara.² No entanto, a sua verdadeira prevalência é desconhecida.⁵⁷

Apesar da patogénese não estar totalmente esclarecida, foram propostos vários fatores que podem estar associados à transformação neoplásica da endometriose; entre eles, o *stress* oxidativo, a inflamação crónica, o hiperestrogenismo e as alterações genéticas, mais concretamente nos genes *PTEN*, *TP53* e *ARIDIA*.^{2,7}

Na revisão sistemática de Gemmell *et al.* (2017) foram analisados 25 casos de transformação neoplásica de focos de endometriose, que apresentavam uma história prévia de endometriose e que estavam sob THM instituída. Das 25 mulheres, vinte e duas tinham sido submetidas a uma menopausa cirúrgica (88%) e, relativamente ao tipo de THM, a maioria realizava THM com estrogénios isolados (19/25; 76%).²

Numa análise de 8 séries de casos e de 18 casos clínicos de Tan *et al.* (2018), num total de 62 casos de transformação neoplásica de endometriose na pós-menopausa, verificou-se que metade das mulheres efetuaram THM (31/62) e, destas, 71% com estrogénios isolados. A duração média da THM foi de 10 anos.^{11,57}

Noutro estudo, numa revisão sistemática de Giannella *et al.* (2021) foram incluídos 90 casos de transformação neoplásica de lesões endometrióticas na pós-menopausa. Mais de metade das mulheres (58/90; 65%) apresentavam uma história prévia de endometriose e/ou de adenomiose. Nos antecedentes cirúrgicos, 57,3% tinham sido submetidas a histerectomia total com anexectomia bilateral (51/89). Os subtipos histológicos mais frequentes foram o adenocarcinoma endometriode (50%) e o carcinoma de células claras (10%). Por fim, relativamente à THM, mais de metade das mulheres tinham realizado terapêutica hormonal da menopausa (49/74; 66,2%). E destas, aproximadamente 75% tinham feito THM com estrogénios isolados (37/49).

Segundo os autores, é possível que alguns focos de endometriose, por serem invisíveis a nível macroscópico, não sejam excisados durante a intervenção cirúrgica. Por sua vez, a cirurgia pode originar um processo inflamatório que estimule a implantação e/ou a ativação dos focos de endometriose remanescentes. Este mecanismo pode justificar a percentagem elevada de mulheres com antecedentes cirúrgicos de histerectomia total com anexectomia bilateral. Outra possível explicação é a transformação neoplásica ocorrer em mulheres pós-menopáusicas submetidas a um tratamento cirúrgico definitivo por apresentarem antecedentes pessoais de endometriose grave.⁵⁷

4. Tratamento

A primeira linha de tratamento da endometriose na pós-menopausa é a cirurgia de excisão dos focos de endometriose (associada, ou não, a histerectomia total com anexectomia bilateral).^{7,8,10} A terapêutica médica está indicada em caso de recorrência da sintomatologia após a cirurgia ou se houver contra-indicações à intervenção cirúrgica.⁵³

A utilização terapêutica de inibidores da aromatase (IA) – letrozol, anastrozol ou exemestano – é interessante de um ponto de vista fisiopatológico (Fig. 2); uma vez que, ao contrário de outras terapêuticas hormonais, como os agonistas da GnRH (aGnRH), tem a capacidade de inibir a produção extragonadal de estrogênio.⁵⁸

Os aGnRH afetam a produção estrogénica nos ovários por inibirem o eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Assim, apesar de serem uma possível arma terapêutica para as mulheres com endometriose em idade fértil, não estão indicados na pós-menopausa.²⁰

Um estudo de Soysal *et al.* (2004) comparou a terapêutica com aGnRH isolado (goserelina) com um aGnRH associado a um inibidor da aromatase (goserelina e anastrozol, respetivamente), após uma cirurgia conservadora em mulheres com endometriose grave. Com a terapêutica dupla, verificou-se um aumento do intervalo livre de dor (> 24 versus 17 meses; $P=0,0089$) e uma diminuição da taxa de recorrência dos sintomas. As conclusões deste estudo apoiam a importância da expressão de aromatase, a nível dos tecidos periféricos e/ou nos focos de endometriose, na recorrência da doença.^{54,59}

Na literatura, estão descritos sete casos clínicos em que os IA foram utilizados como terapêutica da endometriose em mulheres pós-menopáusicas.^{20,52,60-64} Numa revisão da literatura de Polyzos *et al.* (2011) foram avaliados diversos parâmetros de cinco desses casos clínicos, como o tipo de menopausa, a administração prévia de THM, os *outcomes*, os efeitos secundários, entre outros (Tabela 3).⁴¹ Na maioria dos casos, os IA melhoraram a sintomatologia e/ou reduziram o tamanho das lesões endometrióticas. Porém, são necessários ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais com grandes amostras que comprovem a sua eficácia e segurança.^{12,58}

Os AI estão associados a diversos efeitos secundários (nomeadamente, a secura vaginal, a afrontamentos e a artralguas) mas o principal efeito secundário é a desmineralização óssea.^{7,58} Entre os casos clínicos, apenas um reportou afrontamentos, mas que melhoraram com a administração de estradiol em baixa dose.⁶² Noutro caso clínico, verificou-se uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), apesar da suplementação com alendronato de sódio, vitamina D e cálcio.⁶⁰

Tabela 3 - Casos clínicos relacionados com o uso de inibidores da aromatase na endometriose da pós-menopausa

Estudo (ano)	Idade (anos)	Menopausa	THM	Clínica	Intervenção	Alívio da dor	Redução no tamanho das lesões	Efeitos secundários
Takayama <i>et al.</i> (1998) ⁶⁰	57	Cirúrgica (35 A) por endometriose	Sim. Estrogénios isolados (21 A)	Massa polipoide no ápex vaginal 30 x 30 x 20 mm (recorrência)	Anastrozol 1 mg/dia (9 M) ^a	Sim, após 1 M	Sim. Para 6 x 5 x 5 mm (6 M)	Redução da densidade mineral óssea ^b
Fatemi <i>et al.</i> (2005) ⁶¹	55	Cirúrgica por mioma	Sim. Estrogénios isolados (6 A)	Massa intrapélvica de 4 x 8 cm (recorrência)	Letrozol 2,5 mg/dia (18 M) ^c	Sim, após 3 M; assintomática aos 12 M	Sim	Ausentes
Mousa <i>et al.</i> (2007) ⁶²	Meia-idade	Incerta	Não	Nódulo endometriótico na parede posterior da bexiga (recorrência)	Exemestano 25 mg/dia (2 S)	Não	NM	Ausentes
Bohrer <i>et al.</i> (2008) ⁶³	47	Cirúrgica (37 A)	Não	Endometriose ureteral e intestinal	Letrozol 2,5 mg/dia, 3 vezes por S (4 M)	Sim	NM	Afrontamentos ^d
Sasson <i>et al.</i> (2009) ⁵²	61	Espontânea	Não	Endometrioma de 12,7 x 8,2 x 10 cm (recorrência)	Anastrozol 1 mg/dia (15 M)	Sim	NM	NM
					Letrozol 5 mg/dia (4 S) + AMP 10 mg/dia (1 S)	NM	Sim. Para 6,6 x 8,5 x 4,2 cm	NM

A – Anos; AMP – Acetato de medroxiprogesterona; M – Meses; NM – Não mencionado; S – Semanas; THM – Terapêutica hormonal da menopausa. ^a Cálcio (1,5 g/dia), vitamina D (800 U/dia) e alendronato (10 mg/dia). ^b Redução de 6,2% na coluna lombar e de 3,7% no colo femoral. ^c Cálcio (1,2 g/dia), vitamina D (440 IU/dia) e alendronato de sódio (70 mg/semana). ^d Foi adicionada uma dose de 0,5 mg/dia de estradiol que melhorou os afrontamentos, sem recorrência da dor. Adaptado com autorização de Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, *et al.* *Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. Reproductive Biology and Endocrinology* 2011;9.

Conclusão

A endometriose é uma entidade nosológica ginecológica estrogénio-dependente, que não é exclusiva da idade reprodutiva. De facto, na literatura, estão descritos casos clínicos que comprovam a sua existência no período pós-menopausa.

No que respeita à etiopatogenia, existem várias teorias sobre a implantação e/ou formação das lesões endometrióticas, mas nenhuma consegue explicar todas as possíveis apresentações clínicas da endometriose. Assim, é pouco provável que uma única teoria seja capaz de esclarecer a etiopatogenia da endometriose no período pós-menopausa.^{14,65}

Em relação à fisiopatologia, existem vários fatores que podem estar associados à reativação da endometriose na pós-menopausa, como a terapêutica hormonal da menopausa, a toma de tamoxifeno, o excesso de peso/obesidade e o consumo de fitoestrogénios. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados e/ou estudos observacionais com grandes amostras que avaliem, de facto, os fatores de risco associados ao surgimento *de novo* ou à recorrência da doença após a menopausa, sobretudo, num estado de hipoestrogenismo.

Apesar da ausência de estudos com elevada evidência científica, foram realçados alguns aspetos clínicos que parecem estar relacionados com a transformação neoplásica da endometriose na pós-menopausa. Entre eles, a história prévia de endometriose; a realização de uma intervenção cirúrgica *major* e a administração de terapêutica hormonal da menopausa com estrogénios isolados, por longos períodos de tempo.⁵⁷

Os casos clínicos reportados, em que inibidores da aromatase constituíram uma terapêutica médica eficaz, apoiam a hipótese fisiopatológica da expressão aberrante de aromatase, a nível periférico e/ou nas lesões endometrióticas, contribuir para o desenvolvimento da endometriose no período pós-menopausa.²⁶

Uma das principais dificuldades na realização desta revisão narrativa da literatura foi a ausência de estudos com evidência científica sobre a endometriose na pós-menopausa. De facto, as principais hipóteses deste trabalho foram assentes, maioritariamente, em casos clínicos e séries de casos, o que também demonstra a pertinência desta revisão e a necessidade de mais estudos sobre o tema.

Referências bibliográficas

1. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286:667-670.
2. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vicent K, Zondervan KT, Becker CM, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2017;23:481-500.
3. Rei C, Williams T, Feloney M. Endometriosis in a Man as a Rare Source of Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:2083121.
4. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Endometriosis: A life cycle approach? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209:307-316.
5. Inceboz U. Endometriosis after menopause. *Womens Health*. 2015;11:711-715.
6. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: A single institution experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012;286:1571-1575.
7. Ladanyi C, Boyd S, Sticco P, Mohling S. Postmenopausal endometriosis, where are we now? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. 2019;31:267-278.
8. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86:1158-1164.
9. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 1980;11:195-200.
10. Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, Dorin G, et al. Endometriosis in Menopause-Renewed Attention on a Controversial Disease. *Diagnostics*. 2020;10:134.
11. Tan DA, Almaria MJG. Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. *Climacteric*. 2018;21:249-255.
12. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017;20:138-143.
13. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927;3:93-110.143.
14. Bendon CL, Becker CM. Potential mechanisms of postmenopausal endometriosis. *Maturitas*. 2012;72:214-219.
15. Ozyurek ES, Yoldemir T, Kalkan U. Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis. *Climacteric*. 2018;21:385-390.
16. Cope AG, VanBuren WM, Sheedy SP. Endometriosis in the postmenopausal female: clinical presentation, imaging features, and management. *Abdominal Radiology*. 2020;45:1790-1799.
17. Yukumi S, Suzuki H, Morimoto M, Shigematsu H, Sugimoto R, Sakao N, et al. A case of thoracic endometriosis-related pneumothorax in a menopausal woman. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68:1584-1586.
18. Fluegen G, Jankowiak F, Foehrding LZ, Kroepil F, Knoefel W, Topp SA, et al. Intrahepatic endometriosis as differential diagnosis: Case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2013;19:4818-22.

19. Plodeck V, Sommer U, Baretton GB, Aust DE, Laniado M, Hoffmann RT, et al. A rare case of pancreatic endometriosis in a postmenopausal woman and review of the literature. *Acta Radiol Open*. 2016;25;5:2058460116669385.
20. Flyckt R, Lyden S, Roma A, Falcone T. Post-menopausal endometriosis with inferior vena cava invasion requiring surgical management. *Human Reproduction*. 2011;26:2709-2712.
21. Kim HS, Yoon G, Kim BG, Song SY. Decidualization of intranodal endometriosis in a postmenopausal woman. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:1025-1030.
22. Jakhmola CK, Kumar A, Sunita BS. Expect the unexpected: Endometriosis mimicking a rectal carcinoma in a post-menopausal lady. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2016;12:179-181.
23. English J, Vincent K, Edmonds S, Beard R, Morrison I. Post-menopausal endometriosis showing vascular invasion. *Gynecological Surgery*. 2005;2:139-141.
24. Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, Gibbons D. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2008;61:455-459.
25. Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujii S. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: A histopathologic and immunocytochemical study. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1996;15:45-53.
26. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertility and Sterility*. 1999;72:961-969.
27. Sun PR, Leng JH, Jia SZ, Lang JH. Postmenopausal endometriosis: A retrospective analysis of 69 patients during a 20-year period. *Chinese Medical Journal*. 2013;126:4588-4589.
28. 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*. 2010;67:94-97.
29. Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S, Techatraisak K, Inthawiwat S, Leerasiri P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai*. 2003;86:702-707.
30. Acién P, Núñez C, Quereda F, Velasco I, Valiente M, Vidal V. Is a bowel resection necessary for deep endometriosis with rectovaginal or colorectal involvement? *Int J Womens Health*. 2013;5:449-455.
31. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2002;77:303-308.
32. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas*. 1999;32:189-193.
33. Jaegle WT, Barnett JC, Stralka BR, Chappell NP. Polypoid endometriosis mimicking invasive cancer in an obese, postmenopausal tamoxifen user. *Gynecologic Oncology Reports*. 2017;22:105-107.
34. Grisdale M, Alghamdi S, Boutross-Tadross O, Luketic L. Asymptomatic Atypical Hyperplasia and Endometriosis Following Treatment with Tamoxifen: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021;43:85-87.

35. Choi IH, Jin SY, Jeon YM, Lee JJ, Kim DW. Tamoxifen-associated polypoid endometriosis mimicking an ovarian neoplasm. *Obstet Gynecol Sci.* 2015;58:327-330.
36. Bese T, Simsek Y, Bese N, Ilvan S, Arvas M. Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2003;13:376-380.
37. Cohen I, Altaras MM, Lew S, Tepper R, Beyth Y, Ben-Baruch G. Ovarian endometrioid carcinoma and endometriosis developing in a postmenopausal breast cancer patient during tamoxifen therapy: A case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology.* 1994;55:443-447.
38. Okugawa K, Hirakawa T, Ogawa S, Kaku T, Nakano H. Ovarian endometrioid adenocarcinoma arising from an endometriotic cyst in a postmenopausal woman under tamoxifen therapy for breast cancer: A case report. *Gynecologic Oncology.* 2002;87:231-234.
39. Bartiromo L, Schimberni M, Villanacci R, Ottolina J, Dolci C, Salmeri N, et al. Endometriosis and Phytoestrogens: Friends or Foes? A Systematic Review. *Nutrients.* 2021;13:2532.
40. Noel JC, Anaf V, Fayt I, Wespes E. Ureteral mullerian carcinosarcoma (mixed mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274:389-392.
41. Zanello M, Borghese G, Manzara F, Esposti ED, Moro E, Raimondo D, et al. Hormonal Replacement Therapy in Menopausal Women with History of Endometriosis: A Review of Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:477.
42. Brodowski J, Brodowska A, Laszczynska M, Chlubek D, Starczewski A. Hormone concentrations in the homogenates of ovarian tissue and blood serum in postmenopausal women not using hormone therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:396-399.
43. Havelock JC, Rainey WE, Bradshaw KD, Carr BR. The post-menopausal ovary displays a unique pattern of steroidogenic enzyme expression. *Hum Reprod.* 2006;21:309-17.
44. Brodowska A, Brodowski J, Laszczynska M, Sluczanska-Glabowska S, Rumianowski B, Rotter I, et al. Immunoexpression of aromatase cytochrome P450 and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in women's ovaries after menopause. *J Ovarian Res.* 2014;7:52.
45. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1285-1292.
46. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;64:898-902.
47. Rizk B, Fischer AS, Lotfy HA, Turki R, Zahed HA, Malik R, et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6:219-27.
48. Dmowski WP, Radwanska E, Rana N. Recurrent endometriosis following hysterectomy and oophorectomy: the role of residual ovarian fragments. *Int J Gynaecol Obstet.* 1988;26:93-103.
49. Asencio FD, Ribeiro HA, Ribeiro PA, Malzoni M, Adamyan L, Ussia A, et al. Symptomatic endometriosis developing several years after menopause in the absence of increased circulating estrogen concentrations: a systematic review and seven case reports. *Gynecological Surgery.* 2019;16,3.
50. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:740-745.

51. Welfare of Women Global Health Programme. The Menopause. [document on the Internet]. An Educational Platform for FIGO; 2008 [updated 2021; cited 2021 Sept 7]. Available from: https://www.glowm.com/section-view/heading/The%20Menopause/item/79#.YZ_xG9DP3IU.
52. Sasson IE, Taylor HS. Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. *Fertility and Sterility*. 2009;92:1170.e1171-1170.e1174.
53. Marie-Scemama L, Even M, De La Joliniere JB, Ayoubi JM. Endometriosis and the menopause: why the question merits our full attention. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;37.
54. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40:1048-1079.
55. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511-519.
56. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111:327-340.
57. Giannella L, Marconi C, Di Giuseppe J, Carpini GD, Fichera M, Grelloni C, et al. Malignant transformation of postmenopausal endometriosis: A systematic review of the literature. *Cancers*. 2021;13:4026.
58. Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9:90.
59. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19:160-167.
60. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69:709-713.
61. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, Sutter PD, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;11:455-7.
62. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2007;109:1421-1423.
63. Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 2008;90:2004.e2007-2009.
64. Rotenberg O, Kuo DYS, Goldberg GL. Use of aromatase inhibitors in menopausal deep endometriosis: a case report and literature review. *Climacteric*. 2021:1-5.
65. Shah D. Postmenopausal endometriosis: An enigma revisited. *J Midlife Health*. 2014;5:163-164.

