

**Universidade Federal de Ouro Preto**

**Escola de Farmácia**

**Departamento de Farmácia**

**Terapia Hormonal na Endometriose**

**FERNANDA SILVA RODRIGUES DE SÁ**

**Ouro Preto**

**2019**

# **Terapia Hormonal na Endometriose**

**FERNANDA SILVA RODRIGUES DE SÁ**

**Trabalho de conclusão de curso da Universidade  
Federal de Ouro Preto, submetido a banca avaliadora  
para obtenção do título de bacharel em Farmácia.**

**Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Carla Penido Serra.**

**Ouro Preto**

**2019**

S111t Sá, Fernanda Silva Rodrigues de.  
Terapia hormonal na endometriose [manuscrito] / Fernanda Silva Rodrigues de Sá. - 2019.

70f.: il.: color; tabs.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Penido Serra.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Farmácia.

1. Endometriose. 2. Hormonoterapia. 3. Mulher - Saúde. I. Serra, Carla Penido. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 615.256.5



## MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

### Escola de Farmácia

ATA DA SESSÃO DE DEFESA DA 453ª MONOGRAFIA DO CURSO DE FARMÁCIA DA ESCOLA DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO. Aos 11 dias do mês de julho de dois mil e dezenove, quinta-feira, realizou-se, a partir das 10 horas e 30 minutos, no Laboratório de Farmacologia da Escola de Farmácia, no Campus Morro do Cruzeiro, a sessão de defesa de monografia do candidato ao grau de Farmacêutico Generalista, **Fernanda Silva Rodrigues de Sá**, matrícula **13.2.2315**, intitulada **“Terapia Hormonal na endometriose”**. A Banca Examinadora foi constituída pela Profa. Dra. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento (UFOP), pela Profa. Dra. Andrea Grabe Guimarães (UFOP) e pela orientadora Profa. Dra. Carla Penido Serra (UFOP). De acordo com o regulamento do Curso, a orientadora, presidente da banca, abriu a sessão, passando a palavra ao candidato, que fez a exposição do seu trabalho. Em seguida, foi realizada a arguição pelos examinadores na ordem registrada acima, com a respectiva defesa do candidato. Finda a arguição, a Banca Examinadora se reuniu, sem a presença do candidato e do público, tendo deliberado pela sua aprovação, com a NOTA 9,0. Comunicou-se ao candidato que essa nota somente será liberada para a PROGRAD, após a entrega do exemplar definitivo de acordo com as normas estabelecidas pelo Sistema de Bibliotecas e Informação (Sisbin), Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), com as devidas correções sugeridas pela banca e com o aval escrito do orientador. Nada mais havendo para constar, a presente ata foi lavrada e após a leitura pública seguirá assinada pelos membros da Banca Examinadora e pela Presidente do Colegiado. Ouro Preto, 11 de julho de 2019.

*Carla Serra*

Profa. Dra. Carla Penido Serra / orientadora

*Andrea Grabe Guimarães*

Profa. Dra. Andrea Grabe Guimarães

*Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento*

Profa. Dra. Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento

*Glenda Nicioli da Silva*

Profa. Dra. Glenda Nicioli da Silva  
Presidente do Colegiado de Farmácia

## AGRADECIMENTOS

A Universidade Federal de Ouro Preto, obrigada pela oportunidade de ter feito parte da instituição. Aos meus pais, Álvaro e Leila, obrigada por serem meu alicerce durante toda a vida e por sempre acreditarem nos meus sonhos. À minha irmã Luciana, obrigada pelo companheirismo! Amo vocês. À minha família, incluindo, tios, tias primos e avós, obrigada por todo o amor e consideração!

Aos amigos que a UFOP colocou em minha vida, em especial: Mariana, Gizele, Thascilaine, Francielle, Johnatan e Tereza, obrigada pelo suporte e pela união nos momentos mais difíceis, por todo o apoio nos estudos, trabalhos, seminários e pelos momentos de descontração que foram muito importantes ao longo dessa trajetória! Obrigada de todo o coração! Aos demais colegas do 13.2, deixo aqui o meu agradecimento por todo o suporte!

Ao meu companheiro e namorado, Guilherme, obrigada amor pelo carinho, pela compreensão, obrigada por acreditar em mim em momentos de maiores dificuldades e por ter feito meus dias mais leves. Amo você!

Aos professores da gloriosa Escola de Farmácia, obrigada pelos ensinamentos que imprescindíveis para a minha formação.

À minha orientadora Dr<sup>a</sup>. Carla Penido Serra, deixo aqui registrado o meu agradecimento, não só pela orientação, mas também pelos ensinamentos, pela compreensão, pela paciência e por não ter desisto de mim!

E à Liga acadêmica de Farmácia Clínica (LAFARC), obrigada pelas segundas e terças desconstruídas, obrigada pela convivência e pela troca de conhecimentos!

## RESUMO

A endometriose é uma doença que acomete milhões de mulheres em todo o mundo. Uma das hipóteses mais bem aceitas e difundidas é a hipótese da menstruação retrógrada, na qual o sangue por um mecanismo de fluxo, consegue alcançar a cavidade peritoneal, formando focos de endométrio ectópicos, ou seja, fora da cavidade uterina. Terapias farmacológicas e não farmacológicas foram elaboradas no sentido de melhorar a qualidade de vida das portadoras. Como terapias não farmacológicas podem ser citadas: alimentação adequada, atividade física moderada, terapias integrativas e a terapia cirúrgica. Como terapia farmacológica, tem-se o uso de fitoterápicos, a terapia farmacológica não hormonal e a terapia farmacológica hormonal, foco dessa monografia. O objetivo desta monografia foi encontrar e descrever as terapias hormonais disponíveis para o uso clínico no tratamento da Endometriose. Como metodologia, foram aplicados critérios de inclusão, exclusão e cruzamento de termos. Dentro da terapia hormonal na endometriose foram encontradas o uso de contraceptivos orais combinados, progestinas, agonistas e antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina e terapia “add-back”. Dentre as terapias hormonais apresentadas, as que se mostraram como melhor custo benefício em relação a duração do tratamento, eficácia, tolerabilidade e manejo dos efeitos adversos devido as formas farmacêuticas disponíveis foram as progestinas. Quanto aos análogos do GnRH, apresentam a limitação do seu uso por seis meses devido aos efeitos adversos apresentados. Para os agonistas de GnRH, uma forma de contornar os efeitos adversos seria o uso em associação com medicamentos hormonais de baixa dosagem, denominado terapia “*add-back*”, com o objetivo de prolongar o tratamento. O contraceptivo oral combinado também apresenta um bom perfil de segurança, maior tempo de tratamento, porém a sua eficácia está mais relacionada ao tratamento da dismenorrea primária. Como perspectivas futuras tem-se estudos relacionando o uso de moduladores seletivos dos receptores de progesterona e estrogênio para o tratamento da endometriose, além do uso dos inibidores de aromatase. Há estudos tentando buscar novos biomarcadores para diagnóstico precoce e menos invasivo da endometriose. Como conclusão, o presente estudo mostra que as progestinas mostraram ter melhor benefício dentre as terapias disponíveis.

Palavras-chave: Endometriose; Terapia de Reposição Hormonal; Qualidade de vida.

## **ABSTRACT**

Endometriosis is a disease that affects millions of women around the world. One of the most widely accepted and widespread hypotheses is the hypothesis of retrograde menstruation, in which blood through a flow mechanism can reach the peritoneal cavity, forming ectopic endometrial foci, that is, outside the uterine cavity. Pharmacological and non-pharmacological therapies were elaborated in order to improve the quality of life. As non-pharmacological therapies can be cited: adequate diet, moderate physical activity, integrative therapies and surgical therapy. Pharmacotherapeutic therapy includes the use of phytotherapies, non-hormonal pharmacological therapy and hormonal pharmacological therapy, the focus of this monograph. The objective of this monograph was to find and describe the hormonal therapies available for clinical use in the treatment of Endometriosis. As a methodology, inclusion, exclusion and cross-referencing criteria were used. In combination with hormone therapy in endometriosis, the use of combined oral contraceptives, progestins, agonists and antagonists of gonadotropin releasing hormone and add-back therapy were found. Among the hormonal therapies presented, the most cost-effective treatment duration, efficacy, tolerability, and management of adverse effects due to the available dosage forms were the progestins. As for the analogues of GnRH, they present the limitation of their use for six months due to the adverse effects presented. For GnRH agonists, one way to bypass adverse effects would be to use in combination with low-dose hormonal drugs, called "add-back" therapy, in order to prolong treatment. The combined oral contraceptive also has a good safety profile, longer treatment time, but its efficacy is more related to the treatment of primary dysmenorrhea. As future perspectives, studies have been carried out relating the use of selective modulators of progesterone and estrogen receptors for the treatment of endometriosis, in addition to the use of aromatase inhibitors. There are also studies trying to find new biomarkers for early and less invasive diagnosis of endometriosis. In conclusion, the present study shows that progestins were shown to have a better benefit-risk among available therapies.

**Key-words:** Endometriosis; Hormone Replacement Therapy; Quality of life.

## **LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1: Classificação endoscópica da endometriose. Essa classificação envolve acometimento em órgãos extragenitais..... 13
- Figura 2: Fluxograma de pesquisa, triagem e seleção dos artigos..... 25
- Figura 3: Diferentes terapias farmacológicas para o tratamento da endometriose exercendo efeitos na melhora da atividade/secreção estrogênica e diminuição da atividade do receptor de progesterona..... 26

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de artigos utilizados na monografia por divisão dos tópicos abordados.....	26
Tabela 2: Estudos clínicos selecionados sobre o uso de contraceptivos orais combinados no tratamento da endometriose. ....	28
Tabela 3: Estudos clínicos selecionados sobre o uso das progestinas para o tratamento da endometriose.....	32
Tabela 4: Estudos clínicos selecionados sobre o uso do dienogeste para o tratamento da endometriose.....	33
Tabela 5: Estudos clínicos selecionados sobre o uso de antagonistas de GnRH no tratamento da endometriose.....	37
Tabela 6: Estudos clínicos selecionados sobre o uso de agonistas do GnRH no tratamento da endometriose.....	39
Tabela 7: Estudos clínicos selecionados sobre o uso da terapia “ <i>Add-back</i> ” para o tratamento da endometriose.....	43
Tabela 8: Estudos clínicos selecionados sobre moduladores seletivos dos receptores de progesterona e estrogênio para o tratamento da endometriose.....	45
Tabela 9: Estudos clínicos selecionados sobre o uso de inibidores de aromatase para o tratamento na endometriose.....	46

## LISTA DE SIGLAS E SÍMBOLOS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASRM	<i>American Society of Reproductive Medicine</i>
CA-125	Antígeno Carcinogênico 125
CID	Classificação Internacional de Doenças
COC	Contraceptivo Oral Combinado
COX	Ciclooxigenase
DMO	Densidade Mineral Óssea
E <sub>1</sub>	Estrona
E <sub>2</sub>	Estradiol
E <sub>3</sub>	Estriol
EC	Estrógeno Conjugado
EE	Etinilestradiol
ER-β	Receptores de Estrogênio do tipo beta
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embriology</i>
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotropina
HIF	Fator Induzível de Hipóxia
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IMC	Índice de Massa Corporal
LNG	Levonorgestrel

LPO	Peroxidação Lipídica
MPA	Medroxiprogesterona
NA	Noretisterona
NF- kB	Fator nuclear Kappa B
NHS	<i>National Health Service</i>
NK	<i>Natural Killers</i>
PCDT	Protocolos clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PG	Prostaglandina
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SF1	Fator de Esteroidogênese
SLI	Sistema de liberação intrauterino
SNC	Sistema Nervoso Central
STAR	Proteína Reguladora Aguda Esteroidogênica
SUS	Sistema Único de Saúde
UFOP	Universidade Federal de Ouro Preto
VEGF	Fator de Crescimento Vascular Endotelial
VO	Via Oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
2.1 UM BREVE RELATO DA HISTÓRIA DA ENDOMETRIOSE .....	3
2.2 POSSÍVEIS MECANISMOS ASSOCIADOS À ENDOMETRIOSE .....	4
2.2.1 O Endométrio .....	4
2.2.2 Fonte de Estrogênio no Organismo e na Endometriose .....	5
2.2.3 O Papel do Sistema Imune.....	5
2.2.4 Estresse Oxidativo .....	7
2.2.5 Auto Oxidação e Reação de Fenton .....	7
2.2.6 Células-Tronco .....	8
2.2.7 Aromatase .....	9
2.2.8 Angiogênese .....	10
2.2.9 Resistência à Progesterona .....	10
2.3 SINTOMAS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO .....	12
2.3.1 Endometriose e Pós-Menopausa.....	14
2.4 DIAGNÓSTICO.....	14
2.5 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA.....	15
2.5.1 Dieta .....	15
2.5.2 Exercícios Físicos .....	16
2.5.3 Terapia Integrativa – Acupuntura.....	17
2.6 TERAPIA FARMACOLÓGICA NÃO HORMONAL .....	17
2.6.1 N-Acetilcisteína .....	17
2.6.2 Resveratrol.....	17
2.6.3 <i>Pinnus pinaster</i> (Pycnogenol®) .....	18
2.6.4 Anti-Inflamatórios Não Esteroidais.....	18
2.6.5 Terapia Cirúrgica.....	19
2.7 TERAPIA FARMACOLÓGICA HORMONAL .....	19
<b>3 OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>21</b>
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	21

<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	23
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>25</b>
5.1 DADOS OBTIDOS.....	25
5.2 CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS (COC).....	27
5.2.1 O Papel dos Contraceptivos Oraís Combinados no Tratamento da Endometriose.....	27
5.2.2 Eficácia e Segurança dos Contraceptivos Oraís Combinados.....	28
5.3 PROGESTINAS.....	30
5.3.1 Dienogeste.....	32
5.3.2 Medroxiprogesterona.....	33
5.3.3 Levonorgestrel.....	34
5.3.4 Etonogestrel.....	34
5.3.5 Eficácia e Segurança das Progestinas.....	35
5.4 ANÁLOGOS DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA.....	37
5.4.1 O Papel dos Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina no Tratamento da Endometriose.....	37
5.4.2 Eficácia e Segurança dos Análogos do GnRH.....	39
5.5 DANAZOL.....	40
5.5.1 O Papel do Danazol no Tratamento da Endometriose.....	40
5.5.2 Eficácia e Segurança do Danazol.....	41
5.6 TERAPIA “ADD-BACK”.....	42
5.7 PERSPECTIVAS FUTURAS PARA O TRATAMENTO E O DIAGNÓSTICO DA ENDOMETRIOSE.....	44
5.7.1 Inibidores de Fator Nuclear <i>Kappa</i> β (NF-kβ).....	44
5.7.2 Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogênio e Progesterona.....	45
5.7.3 Inibidores da Aromatase.....	46
5.7.4 Biomarcadores.....	47
5.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	48
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>49</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>50</b>

# 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, caracterizada pela presença de tecido endometrial uterino fora da localização normal, a qual acarreta a ocorrência de quadros algícos constantes. A tríade típica da endometriose (dispareunia, dismenorreia e infertilidade) tem um impacto direto na vida das mulheres em diferentes áreas, sejam elas sociais, físicas ou psicológicas. A dor tem uma natureza cíclica e é, portanto, repetida e propensa a agravamento da condição em todos os estágios, interferindo na saúde de um ponto de vista holístico (GUIDICE; KAO, 2009; DE MARQUI, 2014). A manifestação clínica da endometriose pode afetar a vida das portadoras de várias formas: no trabalho, nas relações pessoais e na fertilidade. Além disso, em termos de gastos em saúde, o prejuízo não é apenas diretamente relacionado aos custos de exames e internações hospitalares, mas também ocorre o prejuízo indireto pelo afastamento laborativo em seu período mais produtivo (SANTOS et al., 2012).

Estima-se que aproximadamente 176 milhões de mulheres no mundo sejam afetadas pela doença, com pico de incidência entre 24 e 29 anos (CAMPOS et al., 2008). A endometriose é responsável por 40% das queixas de dor pélvica crônica e por 35% dos casos de infertilidade feminina. No Brasil, a doença é considerada um problema de saúde pública, visto que mais de seis milhões de mulheres são portadoras desse distúrbio (MENDES et al., 2013).

Uma pesquisa realizada por membros pela Sociedade Nacional da Endometriose do Reino Unido, encontrou que o período de atraso no diagnóstico ocorre, em média, 7 anos, e que as pacientes vivem com dor crônica, são submetidas múltiplas cirurgias para tratamento, aflição devido a infertilidade, perda de carreira profissional e relacionamentos (COX et al., 2003).

O diagnóstico definitivo é obtido por meio de processo cirúrgico, denominado laparoscopia (FOTI et al., 2017). Como ainda não há cura para a endometriose, a recomendação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) estabelece que “Endometriose deve ser vista como uma doença crônica que requer um manejo por toda a vida, com um plano que tenha como meta a otimização do uso de tratamentos médicos e tentar evitar cirurgias repetidas” (BAHAMONDES; CAMARGOS, 2012).

A endometriose é uma doença estrógeno-dependente e por isso a regressão das lesões ocorre durante estados hipoestrogênicos, induzidos por via farmacológica, cirúrgica ou naturalmente após a menopausa (KODAMAN, 2015). Em decorrência disso, os tratamentos farmacológicos convencionais visam reduzir o efeito ou a produção de hormônios esteroides derivados do ovário (D'HOOGHE; PLATTEEUW, 2014). Portanto é de suma importância obter conhecimento sobre endometriose, bem como os tratamentos farmacológicos disponíveis, que tem como objetivo controlar a doença e propiciar uma melhor qualidade de vida para as mulheres portadoras desse distúrbio. O que torna justificável a elaboração de uma revisão acerca desta enfermidade, bem como da terapia hormonal empregada e das perspectivas futuras.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 UM BREVE RELATO DA HISTÓRIA DA ENDOMETRIOSE

A endometriose, de fato, foi primeiramente elucidada pelo cirurgião John A. Sampson, conhecido por ser o descobridor ou o “pai da endometriose”. Os trabalhos desenvolvidos por ele, que se iniciaram em 1921, demonstraram a primeira teoria da patogenia da doença. A observação, durante os procedimentos cirúrgicos em mulheres que estavam em período menstrual, de sangramento em lesões localizadas na região peritoneal, muito semelhante ao sangramento da camada endometrial uterina, permitiu constatar que o tecido era de origem endometrial. Após essa constatação, ele continuou procurando por vestígios morfológicos, de forma a embasar a sua tese. Em 1927, em seu artigo, ele define endometriose como um tecido endometrial ectópico contendo capilares semelhantes presentes na mucosa que reveste a cavidade uterina. Anteriormente, a endometriose profunda e infiltrativa, endometrioma ovariano e adenomiose, foram agrupados como adenomioma. Foi a partir da década de 1920 que a endometriose e a adenomiose se tornaram doenças independentes, mantendo-se sob a perspectiva de que há presença de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina, para a endometriose. (BENAGIANO et al., 2014). Os estudos realizados pelo cirurgião John A. Sampson, e publicados originalmente em 1927, descreveram a primeira hipótese sobre a patogenia da endometriose. Nessa oportunidade o pesquisador apresenta a teoria da menstruação retrógrada para explicar a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina (NEZHAT C<sup>a</sup> et al., 2012). De acordo com essa teoria há um refluxo, pelas trompas de falópio, de parte do tecido endometrial para a cavidade peritoneal, durante a menstruação. O que sustenta essa teoria é justamente o achado de sangue menstrual na região peritoneal (BURNEY et al., 2012). Esse refluxo ocorre, provavelmente, por uma diferença no gradiente de pressão ocasionada pela contração uterina e, uma vez atingindo essa região, esse tecido possui a capacidade de se aderir, crescer e invadir outras estruturas localizadas na pelve (VERCELLINI et al., 2013).

Enquanto a menstruação retrógrada ocorre em 90% das mulheres em fase reprodutiva, estima-se que a endometriose afeta apenas uma em cada dez dessas mulheres. Considerando esse dado, a teoria da menstruação retrógrada não explicaria, por si só, a presença de tecido endometrial extra pélvico. Dessa forma, foram sugeridos outros fatores associados ao

desenvolvimento de endometriose como: aumento do fluxo menstrual; aumento do tempo do ciclo; endométrio e ambiente peritoneal alterados; redução da eficiência imunológica ou aumento da capacidade angiogênica. Um outro fator que contribuiu para a incerteza na teoria da menstruação retrógrada foi a descoberta de focos de endométrio em um paciente masculino que foi submetido a uma terapia estrogênica, para o tratamento de câncer de próstata. É bem esclarecido que a exposição ao estrogênio tem um papel significativo no desenvolvimento da doença (MEHEDINTU, 2014).

Mediante esse problema, outras hipóteses foram levantadas numa tentativa de explicar a patogenia da doença. Em 1924, Bailey postulou a teoria do hormônio Mulleriano, na qual as células de origem Mulleriana podem estar localizadas erroneamente durante a organogênese, e essas células induzidas por, por exemplo, exposição ao estrogênio no útero, levam a formação de endométrio na cavidade peritoneal. Juntamente a essa hipótese, foi postulada a teoria da metástase benigna. Esta sustenta que focos de endométrio ectópico são resultado de uma disseminação pelo sistema linfático e que também pode ser de origem de hematogênica. Estudos microvasculares recentes demonstraram fluxo de linfa do corpo uterino no ovário, o que concede ao sistema linfático um papel importante na etiologia da endometriose. Uma forte evidência para a teoria da metástase benigna é derivada de achados histológicos de lesões de endométrio em locais distantes do útero, incluindo ossos, pulmão e cérebro (BURNEY; GUIDICE, 2012).

## 2.2 POSSÍVEIS MECANISMOS ASSOCIADOS À ENDOMETRIOSE

Apesar de ser uma das doenças mais estudadas na ginecologia, alguns aspectos permanecem sendo objeto de pesquisas, em prol da busca pela etiopatogenia. Muitos estudos tem sido realizados com a intenção de encontrar anormalidades imunológicas, genéticas ou mesmo respostas a variantes ambientais que podem estar presentes nas pacientes portadoras de endometriose (BELLELIS et al.,2014).

### 2.2.1 O Endométrio

O endométrio é uma estrutura glandular localizada na área central do útero, rodeado por camadas musculares do miométrio e histologicamente dividido em duas camadas: uma camada externa basal e uma outra camada interna funcional. Ambas as camadas contêm glândulas

delimitadas por células epiteliais, imerso em um estroma multicelular constituído por células do sistema imune residentes, fibroblastos e uma extensa seção extracelular de musculatura lisa. De acordo com as alterações da função ovariana, as variações na concentração de progesterona e estrogênio fazem com que esses epitélios passem por mudanças na sua conformação, como ocorre na fase de proliferação (predomínio da concentração de estrogênio) e, na fase secretora, na qual acontece a diferenciação de fibroblastos estromais (predomínio da concentração de estrogênio). Quando não ocorre a gravidez, o epitélio funcional é eliminado sem formação de cicatrizes (menstruação) (GIBSON et al., 2018).

### 2.2.2 Fonte de Estrogênio no Organismo e na Endometriose

Sabe-se que o estrogênio apresenta uma função importante no desenvolvimento da endometriose. A biossíntese do estradiol (forma ativa do estrogênio) baseia-se em várias etapas, sendo elas: (1) a facilitação da entrada do colesterol do citosol para a mitocôndria das células, através da ação da proteína reguladora aguda esteroidogênica (STAR); (2) Ação enzimática com clivagem da cadeia lateral. (3) Ação enzimática da 3 $\beta$ -Hidroxiesteróide desidrogenase 2. (4). 17-Hidrolase-17-20- liase. (5) Aromatase, considerada a enzima mais importante nesse processo. (6) 17- $\beta$  Hidroxiesteróide desidrogenase. No organismo tem-se como consolidadas duas fontes de estradiol: Uma fonte ocorre através da sinalização da expressão da aromatase nos ovários, pela ação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que estimulam a produção ovariana. E a segunda fonte é proveniente da expressão da aromatase em tecidos adiposos. Uma terceira fonte é encontrada em mulheres portadoras de endometriose justamente nos focos de endométrio ectópico. A manutenção desses focos podem ser justificadas pela presença de altos níveis de estrogênio, fatores nucleares como SF1 (fator de esteroidogênese 1), citocinas pró-inflamatórias, aumento de expressão de receptores de estrogênio tipo  $\beta$  (ER-  $\beta$ ), dentre outros (SERDAR, 2009).

### 2.2.3 O Papel do Sistema Imune

Células do sistema imune e os seus derivados desempenham um importante papel na detecção e na limpeza de corpos estranhos. Há uma proposição de que, na patogenia da endometriose, essa resposta do sistema imune é deficiente para promover a eliminação das células endometriais provenientes da menstruação retrógrada. O tecido endometrial ectópico promove uma resposta inflamatória significativa, o que leva a um aumento de expressão de

citocinas inflamatórias nesse tecido e no líquido peritoneal. A maioria dos estudos relacionados ao papel do sistema imune na endometriose tem se concentrado no macrófago e em seus derivados, sobretudo a respeito das células *Nature Killers* (NK) (THIRUCHELVAM et al., 2015).

Estudos demonstram que os focos de endométrio de mulheres com endometriose são mais resistentes à destruição pelas células NK em relação às aquelas que não possuem a doença. A função prejudicada das células NK provavelmente oferecem às células endometriais ectópicas uma certa garantia de sobrevivência. Outro fator que reforça a hipótese do sistema imune comprometido diz respeito à correlação, demonstrada em vários estudos, entre doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren e doença autoimune da tireoide) e doenças atópicas (eczema, asma e alergias), com mulheres acometidas pela endometriose (BURNEY; GUIDICE, 2012).

Uma citocina que também pode ser responsável pela manutenção da endometriose é a prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). Mulheres portadoras de endometriose possuem níveis elevados de PGE<sub>2</sub> na cavidade peritoneal, em relação a mulheres que não são portadoras da doença. As prostaglandinas são eicosanoides instáveis de meia-vida curta. No caso da endometriose, existe a hipótese de que a PGE<sub>2</sub> seja produzida por macrófagos na região peritoneal e nas lesões ectópicas de endometriose. O passo limitante no processo de produção de prostaglandinas, incluindo a PGE<sub>2</sub>, é a produção da ciclooxigenase (COX), que catalisa a reação do ácido araquidônico em PGH<sub>2</sub>, que é posteriormente convertida em PGE<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub>α pela ação das enzimas PGE sintetase e PGF sintetase, respectivamente. Existem duas isoformas da COX: a COX-1, que possui função constitutiva e a COX-2 que é, na sua grande maioria, induzida em processos inflamatórios, mediados por citocinas, agentes pró-inflamatórios e alguns hormônios. A COX-2 é expressa de forma excessiva em mulheres com endometriose, enquanto a COX-1 se encontra expressa em condições severas da doença. Várias citocinas como interleucina-1B (IL-1B), fator de necrose tumoral alfa e PGE<sub>2</sub> tem sido correlacionadas a indução de COX-2 em macrófagos peritoneais, sugerindo que a elevação da COX-2 ocorre localmente. Outros fatores incluindo fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), 17β-estradiol, podem estimular a COX-2 em células endometriais. Isso pode ser explicado pela existência de um sistema de retroalimentação entre COX-2, PGE<sub>2</sub> e estrogênio nas lesões ectópicas e um outro

sistema entre COX-2, PGE<sub>2</sub> e citocinas pró-inflamatórias nos macrófagos (WU et al., 2010; FERRERO et al., 2014).

#### 2.2.4 Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido como um desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio (ROS) e antioxidantes e isso pode estar diretamente intrincado na fisiopatologia da endometriose, sendo responsável por causar uma resposta inflamatória geral.

As espécies reativas de oxigênio são espécies intermediárias produzidas pelo metabolismo do oxigênio em condições fisiológicas, e são mediadores de resposta inflamatória, apresentando a função de regular a proliferação celular. Em compensação, as células desenvolveram um sistema antioxidante, como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase, vitamina E e vitamina C, no intuito de limitar, controlar e reparar o dano celular devido a produção de ROS. Nas células endometriais, há um aumento de produção de ROS associado a um processo proliferativo, no qual as espécies reativas de oxigênio e radicais livres auxiliam o crescimento e a adesão dessas células. Em condições normais, as células imunes conseguiriam eliminar as células de origem endometrial, prevenindo a instalação destas no peritônio. Na falha desse processo, a paciente desenvolve a endometriose. É aceito o fato de que processos inflamatórios possuem um papel central no desenvolvimento da doença (SCUTIERO et al., 2017; VITALE et al., 2018).

#### 2.2.5 Auto Oxidação e Reação de Fenton

O ferro total no organismo é considerado a soma do ferro ligado a hemoglobina (ferro plasmático) com o ferro não ligado a hemoglobina (ferro livre). O ferro plasmático se liga à transferrina para ser utilizado novamente na síntese de eritrócitos. O ferro desempenha uma função importante na ligação reversível e estável do oxigênio a hemoglobina. Aproximadamente dois terços do ferro total no organismo está ligado a hemoglobina, apresentando efeitos positivos na homeostase. No entanto, quando o ferro e o grupo heme se encontram livres, eles são considerados compostos tóxicos, uma vez que oxidam a maioria das biomoléculas, incluindo DNA, proteínas, lipídeos, ou células por meio de processos naturais como a auto oxidação e a reação de Fenton. A auto oxidação ocorre na presença de peróxido de

hidrogênio, na qual a hemoglobina é oxidada em metahemoglobina, o que altera o estado de oxidação do ferro (de  $2^+$  para  $3^+$ ), com formação de radical ( $O_2^{\cdot}$ ) (IWABUCHI et al., 2015).

Os macrófagos desempenham importante papel com relação a homeostase dos níveis de ferro, já que fagocitam os eritrócitos, liberando a hemoglobina (Hb) e heme. Em decorrência dessa liberação, esses compostos também se transformarão em ferro, bilirrubina, monóxido de carbono, por ação da enzima heme-oxigenase 1. A hemoglobina liberada pelos eritrócitos também pode ser ligada pela haptoglobina (Hp), uma proteína que complexa com a hemoglobina. Este complexo será reconhecido por um receptor CD163 de superfície de macrófago, sofrendo eliminação. Demais grupamentos heme livres serão captados pelas hemopexinas, que possuem capacidade antioxidante. Em mulheres acometidas pela endometriose, o sistema de “aprisionamento” de ferro e ferritina rapidamente se sobrecarrega, aumentando a concentração de ferro livre. Esse ferro livre disponível poderá participar da reação de Fenton, gerando o radical hidroxila ( $OH^{\cdot}$ ) e induzindo o estresse oxidativo. A sobrecarga de ferro causa o aumento da proliferação das lesões endometriais e sua progressão. Uma hipótese é que esse mecanismo possa se tornar alvo terapêutico, ou seja, com um decréscimo de ferro livre, os níveis de estresse oxidativo podem ser controlados, minimizando os efeitos da endometriose (HARLEV et al., 2015).

#### 2.2.6 Células-Tronco

O endométrio possui grande capacidade de regeneração, o que o torna único neste aspecto de passar pelo processo cíclico de proliferação celular, diferenciação, descamação e regeneração da camada funcional por volta de 300 a 400 vezes durante os anos reprodutivos das mulheres. Este processo acontece no endométrio por ele ser compreendido por duas grandes aéreas: (1) camada basal, que se mantém intacta e é compreendida pela região de glândulas, estroma, células que oferecem suporte vascular e agregados linfóides; (2) camada funcional, que é de transição, composta por glândulas que se estendem a partir do epitélio de superfície e o estroma (DHESI; MORELLI, 2015).

As células tronco somáticas, também conhecidas como células tronco adultas ou tecido-específicas, são células raras, indiferenciadas, definidas por sua capacidade funcional de auto renovação ou diferenciação em células de diferentes linhagens. Estas podem ser encontradas

tanto nos diversos estágios do desenvolvimento embrionário como na maioria dos tecidos adultos. Estas células foram descritas em diferentes tecidos, incluindo o endométrio de espécies que menstruam e não menstruam (p.ex. roedores). As células tronco, geralmente, estão envolvidas na diferenciação de células no órgão em que se encontram e tem uma participação na homeostase. A presença destas células no endométrio permite a ocorrência da remodelação do tecido a cada ciclo menstrual, após a descamação, parto e em mulheres em tratamento de reposição hormonal na pós-menopausa. Estudos recentes sugerem que células tronco endometriais, que são constituídas de células tronco epiteliais e mesenquimais, são responsáveis pela remodelação e regeneração do endométrio fisiológico, bem como em situações patológicas, como na endometriose. As células tronco endometriais estão presentes tanto no endométrio basal quanto no sangue menstrual. Em mulheres afetadas pela endometriose, a porção basal que se encontra em maior quantidade, é liberada na menstruação. Complementando a teoria inicial da menstruação retrógrada, supõe-se que a desregulação e deslocamento das células tronco endometriais para a cavidade peritoneal pode ter como consequência a proliferação de tecido ectópico semelhante ao endométrio (PITTATORE et al., 2013; DJOKOVIC; JORGE, 2015).

### 2.2.7 Aromatase

O estrogênio é um dos primeiros hormônios esteroides da fisiologia e reprodução feminina, produzido principalmente no ovário em mulheres na idade reprodutiva. Os três estrogênios naturais mais importantes são: estrona (E1), estradiol (E2) e estriol (E3). O E2 é a conformação importante durante a fase reprodutiva, principalmente na fase folicular, produzindo um oócito capaz de alcançar o estágio maduro da metáfase II e ser fertilizado. A aromatase é uma enzima única que possui uma importância crucial durante a síntese de todos os estrogênios e andrógenos. Essa enzima faz parte da família do citocromo P450 e é expressa pelo gene CYP19A1. A androstenediona e testosterona são convertidos em estrogênios pela enzima aromatase, pelo processo denominado aromatização. A atividade da aromatase é maior nos ovários e não é detectável no endométrio e no miométrio em condições normais. Entretanto, em mulheres acometidas pela endometriose, há uma diminuição da expressão de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo I, que foi constatada no endométrio das portadoras. Essas duas enzimas são importantes na síntese de estradiol e induzem diretamente a produção de COX-2, o que eleva a concentração de PGE<sub>2</sub> na endometriose. A PGE<sub>2</sub>, por sua vez, é o mais

potente indutor de aromatase em células endometriais. Assim, um ciclo de retroalimentação positivo no tecido endometrial para a síntese de estradiol é estabelecido, aumentando a capacidade de proliferação, inflamação, aderência e angiogênese, devido ao aumento do estradiol e da PGE<sub>2</sub> (USLUOGULLARI et al.,2015).

#### 2.2.8 Angiogênese

Angiogênese é um processo que consiste em um novo sistema vascular sanguíneo que se desenvolve a partir da interação entre a matriz celular, enzimas proteolíticas e citocinas. Essa cascata de interações possui um papel fundamental na manutenção e progressão da endometriose, devido ao fato de que esta doença necessita de estabelecer um novo sistema vascular. As lesões de endométrio que se encontram fora da cavidade uterina precisam de suprimento de oxigênio e nutrientes. O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é considerado o fator angiogênico mais importante por se ligar no endotélio vascular, induzindo a angiogênese endotelial e a proliferação celular, bem como o aumento da permeabilidade vascular. Estudos experimentais indicaram que o fator anti-VEGF, consegue suprimir o crescimento da endometriose, sem qualquer impacto na função ovariana (SAMAMI et al., 2019).

A hipóxia é outro mecanismo que está relacionado ao processo de angiogênese na endometriose. Esse processo é modulado, principalmente, por via transcricional por um fator induzível de hipóxia (HIF), que possui duas subunidades, HIF-1 $\alpha$  e HIF-1 $\beta$ . O HIF-1 $\beta$  se expressa constantemente no ciclo menstrual e atinge sua concentração máxima na fase proliferativa, enquanto o HIF-1 $\alpha$ , induzido, se expressa na fase de menstruação. Os níveis de HIF-1 $\alpha$  se encontram elevados nos tecidos endometriais ectópicos. No endométrio normal, a ação da hipóxia induz a expressão da isoforma A de fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGF-A) nas células endoteliais e estromais. Confirmando essa situação foram avaliados os níveis de VEGF-A nos fluidos peritoneais de mulheres com endometriose e estes se encontravam aumentados (WU et al, 2019).

#### 2.2.9 Resistência à Progesterona

Evidências consideráveis mostram uma ligação entre resistência à progesterona e estados inflamatórios crônicos em pacientes com endometriose. A progesterona desempenha

um importante papel no endométrio secretor e tem como função impedir a proliferação endometrial induzida pelo estrogênio, além de induzir a diferenciação do endométrio e o recrutamento de células imunológicas especializadas para dar suporte ao processo de nidacão. Redução dos níveis de progesterona na ausência de uma gravidez, levam a um aumento das citocinas pró inflamatórias locais e quimiocinas que, em seguida, levam a destruição do tecido endometrial. Essa propriedade anti-inflamatória da progesterona no útero está relacionada à supressão da sinalização por membros do fator nuclear Kappa B (NF-kB) presentes em células endometriais. Estes são fatores de transcrição que possuem a habilidade de controlar genes relacionados a proliferação celular, adesão, apoptose e inflamação. Com isso, a resistência à progesterona leva a um aumento da atividade desse fator nuclear e, conseqüentemente, a um estado pró-inflamatório. Focos de endométrio ectópico expressam aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez, aumentará a expressão de NF-kB que, por conseguinte, reduzirá os níveis de progesterona locais. Esta trama de sinalização tem sido empregada na endometriose como um fator que leva à manutenção e estabilização desta doença (BANSARI et al., 2017).

Um outro efeito da progesterona no endométrio consiste em um aumento da expressão da enzima 17 $\beta$ - Hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (17 $\beta$ -HSD2) em células epiteliais. O resultado dessa sinalização consiste em uma conversão do estrogênio em sua forma ativa mais potente (E<sub>2</sub>) para uma conformação biologicamente menos ativa (E<sub>1</sub>). Porém em focos de endométrio ectópicos, isso não acontece. O que ocorre é um bloqueio da E<sub>2</sub> na ação da progesterona. O resultado desse bloqueio, o endométrio não consegue sair do estado proliferativo para o secretor e, com isso, há um aumento na probabilidade de sobrevivência desse endométrio fora da cavidade uterina, além do fato de que a falta de conversão para um estrogênio menos potente, tornaria esse endométrio mais susceptível ao crescimento. (KARIM et al., 2018).

Outros fatores que podem ser levados em consideração na fisiopatologia da endometriose são fatores ambientais, histórico familiar de endometriose, menarca precoce, exposição a hormônios esteroides, alto índice de massa corporal na infância e estilo de vida (JANSEN et al., 2013). Além desses, o número de menstruações ao longo do ciclo reprodutivo de uma mulher pode ter influência no aumento no número de casos de endometriose.

Atualmente, uma mulher na idade fértil menstrua cerca de 400 vezes, número superior comparado ao que ocorria até o início do século XX, onde a mulher menstruava em torno de 40 vezes. Isso pode ser explicado pelo fato de que a menstruação ocorria tardiamente e/ou as mulheres engravidavam mais cedo, tinham mais filhos e, por consequência, passavam por longos períodos amamentando (VILLASBOAS, 2008).

Todas as hipóteses descritas anteriormente não foram completamente confirmadas e a endometriose pode ocorrer como resultado de uma ou mais delas. (KRALICKOVÁ et al., 2018). A causa exata da endometriose permanece desconhecida já que, nenhuma destas consegue, por si só, explicar a fisiopatologia da doença, bem como também não explica a variedade de apresentações clínicas, sendo então muito provável que a sua etiologia seja de causa multifatorial (JANSEN et al., 2013).

### 2.3 SINTOMAS CLÍNICOS E CLASSIFICAÇÃO

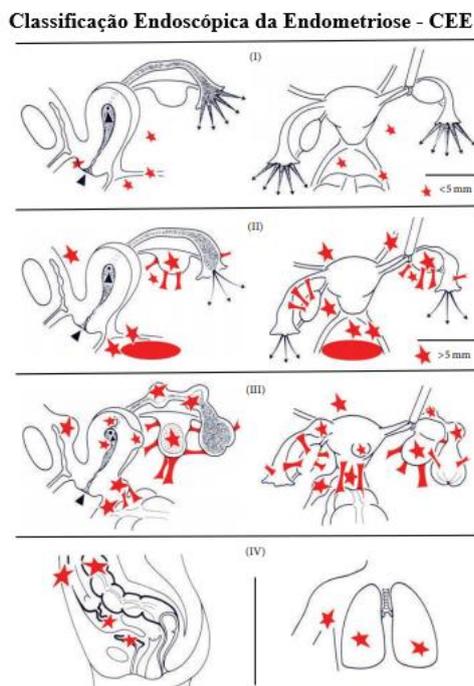
A apresentação clínica da endometriose é variável, e as portadoras podem não apresentar nenhum sintoma, mas podem ser acometidas por dor incapacitante e infertilidade. Diferentes tipos de intensidade de dor podem ser experimentados pelas pacientes. Aproximadamente três quartos das pacientes sintomáticas apresentam dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia e dor lombar. Infertilidade, sangramento menstrual excessivo são outros sintomas ginecológicos não específicos da endometriose. O valor preditivo desses sintomas ainda permanece incerto, por não haver especificidade. (BERKER; SEVAL, 2015).

De acordo com a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM, 2016) e, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose (PCDT, 2016), publicado pelo Ministério da Saúde, os estágios da endometriose podem ser classificados levando em consideração a extensão e a localização dos focos do endométrio. Estes estágios são divididos em quatro e só podem ser obtidos mediante procedimento cirúrgico, como descrito a seguir:

- 1) Estágio um (endometriose mínima): consiste em focos de tecido endometrial superficialmente (menor que um centímetro), tanto no ovário quanto no peritônio;
- 2) Estágio dois (endometriose leve): presença de focos de endométrio acima de três centímetros;

- 3) Estágio três (endometriose moderada): Pode haver presença de focos mais profundos, mas em menor quantidade e pode haver aderências;
- 4) Estágio quatro (endometriose profunda): há predominância de focos de endométrio múltiplos e mais profundos, presença de aderências firmes;

**Figura 1:** Classificação endoscópica da endometriose. Essa classificação envolve acometimento em órgãos extragenitais.



Adaptado de: ALKATOUT et al, 2013.

De acordo com a Classificação Internacional de Doenças, versão 11 (CID-11), a endometriose é classificada como uma desordem não inflamatória do trato genital feminino, na qual há um crescimento ectópico e funcional de tecido endometrial fora da cavidade uterina, podendo haver subclassificações:

- Endometriose superficial do peritônio pélvico.
- “Bolsas peritoneais”

- Endometriose ovariana superficial;
- Endometriose ovariana profunda;
- Endometriose profunda;
- Endometriose da trompas de falópio;
- Endometriose de cicatriz cutânea;
- Endometriose intestinal;
- Endometriose torácica;
- Adesões relacionadas a endometriose;

### 2.3.1 Endometriose e Pós-Menopausa

Pesquisas que relacionam endometriose e pós-menopausa ainda são insuficientes. Porém, cerca de 2% a 4% das mulheres em pós menopausa ainda são capazes de sofrer sintomas clínicos da endometriose. O fato de que as lesões endometriais podem persistir após menopausa, onde existe a condição de baixas concentrações de estrogênio e a falta de ciclos menstruais, põe em cheque a teoria proposta por Sampson sobre a menstruação retrógrada (SCEMAMA et al., 2019).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da endometriose é baseado, inicialmente, nos sintomas físicos e clínicos. A confirmação histológica pode ser realizada para confirmação de células endometriais extrauterinas na laparoscopia. A ressonância magnética nuclear tem sido explorada, particularmente, para encontrar lesões infiltradas mais profundas. (SCHRAGER et al., 2013).

O antígeno carcinogênico 125 (CA-125) é uma proteína (antígeno de superfície de célula, membro da família de glicoproteínas do tipo mucina), conhecida por marcador biológico do câncer de ovário, mas outras doenças também podem apresentar elevação desse marcador, como câncer de pulmão, endométrio, trompas, mama e trato gastrointestinal. Em mulheres não portadoras de endometriose, há uma pequena elevação desse marcador na fase ovulatória e

durante a menstruação. Em mulheres portadoras de endometriose os níveis séricos do CA-125 podem estar elevados, principalmente na fase moderada e severa da doença, na presença de endometriomas ovarianos e em lesões profundas (ZOMER et al, 2013).

A ultrassonografia transvaginal deve ser realizada em mulheres com suspeita de endometriose por ser acessível, possuir boa tolerância e acurácia e por ser um método mais simples. Caso os exames de imagem não consigam detectar o foco de endometriose, se faz necessário a realização de procedimento cirúrgico denominado laparoscopia. Dentre essas técnicas, a laparoscopia ainda é considerada o padrão ouro para diagnóstico da endometriose e é um procedimento invasivo que apresenta várias limitações, principalmente no que diz respeito ao risco cirúrgico e ao alto preparo técnico por parte do profissional (ARRUDA et al., 2010; CARAÇA et al., 2011; GAJBHIYE et al., 2016).

## 2.5 TERAPIA NÃO FARMACOLÓGICA

### 2.5.1 Dieta

Estudos demonstram uma relação direta entre o papel da alimentação e o desenvolvimento de doenças relacionadas aos hormônios, uma área de estudo de crescente interesse nos últimos anos (PARAZZINI et al., 2004). Estudos *in vivo* e *in vitro* sugerem uma gama de nutrientes que estão presentes em frutas e verduras que, potencialmente, podem influenciar o desenvolvimento de endometriose. Frutas cítricas estão fortemente associadas com a redução do risco de endometriose e o fator atribuído é o fato de serem ricas em vitamina A. Esta vitamina altera a produção exacerbada de citocinas na endometriose devido ao fato do ácido retinoico conseguir suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Por outro lado, os vegetais crucíferos como couve-flor e repolho estariam associados com um aumento do risco de endometriose. Isso pode ser explicado pelo fato destes vegetais serem de difícil absorção ou digestão, apesar de serem fontes ricas em fibras (HARRIS et al., 2018).

Quanto aos óleos de peixe e ácidos graxos de cadeia poli-insaturada, como o ácido graxo palmítico, estes podem elevar o risco de endometriose. Assim vale para os ácidos graxos trans-insaturados, que também estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver endometriose. Ao contrário destes, o ácido graxo Ômega-3, que também é poli-insaturado, parece reduzir o risco de endometriose. Em geral, o consumo de ácidos graxos deve ser moderado, seja de cadeia

poli-insaturada, trans-saturada ou saturada. O consumo de carne vermelha tem sido associado ao aumento do risco de desenvolvimento de endometriose. Devido a conexão entre endometriose e níveis de estrogênio, é possível que o consumo de soja se relacione com o risco elevado de desenvolvimento de endometriose. Resultados de estudos demonstram que o impacto negativo da soja foi mais expressivo em mulheres nos estágios III e IV de endometriose do que naquelas nos estágios I e II (JURKIEWICZ-PRZONDZIO et al., 2017).

### 2.5.2 Exercícios Físicos

A prática de exercícios físicos tem sido correlacionada com resultados benéficos na redução da dor pélvica e melhora da qualidade de vida na paciente com endometriose. O objetivo principal do tratamento é ensinar a paciente a relaxar a musculatura e, por consequência, auxiliar no rompimento do ciclo da dor, já que alguns dos sintomas da endometriose são resultantes de um processo inflamatório peritoneal, causado por focos de endométrio ectópicos. Portanto, exercícios físicos regulares parecem ter efeitos protetores contra processos inflamatórios, por induzir o aumento dos níveis sistêmicos de citocinas com propriedades anti-inflamatórias. Além disso, exercícios físicos regulares tem importância na redução do fluxo menstrual, na estimulação ovariana, na ação estrogênica, além do controle da ansiedade e da depressão em mulheres sob terapia hormonal (AWAD et al., 2017).

Tem sido levantada a hipótese de que a participação em atividades físicas ocupacionais pode reduzir os níveis de estrogênio. Atividades físicas regulares também reduzem a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, sendo que esta última pode elevar os níveis de estrogênio. A endometriose, devido a presença de endométrio ectópico e sendo uma doença pró inflamatória, leva ao aumento da produção de prostaglandinas e de citocinas como interleucina (IL) do tipo seis e oito, podendo ocasionar disfunções endoteliais e, provavelmente, acelerar processos ateroscleróticos, além de distúrbios metabólicos, como resistência à insulina (RICCI et al., 2016).

No que diz respeito à redução da dor, principalmente dor pélvica, a atividade física contribui de forma efetiva para o seu alívio, exercendo um efeito protetor de grande importância. Isso ocorre devido a capacidade de provocar modificações neuroendócrinas e modular a ação central e periférica do SNC, alterando o curso da dor. O exercício físico induz

analgesia endógena, devido à liberação de opioides endógenos, bem como a liberação de fatores de crescimento e ativação da supra espinal, levando a mecanismos de inibição nociceptivas, comandadas pelo SNC (RICCI et al., 2016).

### 2.5.3 Terapia Integrativa – Acupuntura

A acupuntura é uma técnica terapêutica caracterizada pela inserção de agulhas metálicas dentro ou pela pele em locais específicos. Essa prática vem apresentando resultados no que tange à modulação da dor devido à liberação interna de opioides em estruturas como o tronco cerebral, região límbica e subcortical, bem como a indução de efeitos locais, como o aumento da circulação sanguínea local e estimulação mecânica do tecido. Efeitos adversos são raramente observados com relação a técnica (BUGGIO et al., 2017; XU, et al., 2017)

## 2.6 TERAPIA FARMACOLÓGICA NÃO HORMONAL

### 2.6.1 N-Acetilcisteína

A N-acetilcisteína (NAC), forma acetilada do aminoácido cisteína e presente naturalmente em plantas como o alho, apresenta como mecanismo de ação a redução de pontes de dissulfeto em proteínas, sendo a cisteína um substrato para a produção de glutathione reduzida. A glutathione é importante para a eliminação de substâncias tóxicas do organismo, incluindo xenobióticos e peróxidos, além de realizar uma função de proteção às células. A sua ação antiproliferativa foi observada sobre o câncer de células de origem endotelial, de mesma origem do endométrio (GIORGI et al., 2016).

### 2.6.2 Resveratrol

O resveratrol (trans-3,5,40-tri-hidroxiestilbeno) é um fitoestrógeno natural sintetizado pelas plantas após a exposição destas à radiação UV. Ele pode ser encontrado em concentrações significativas em vinhos tintos, uvas ou em frutas vermelhas. Estudos recentes relatam que o resveratrol possui propriedades anti-neoplásicas, anti-inflamatórias e antioxidantes, por redução da peroxidação lipídica, regulação das enzimas pró-inflamatórias e indução de apoptose. A sua ação anti-angiogênica foi demonstrada pela redução dos níveis de VEGF. O resveratrol tem sido utilizado em associação com o Pycnogenol®, em caso de falha da terapia hormonal. O objetivo principal dessa associação é inibir o fator NF-Kappa-  $\beta$ , reduzindo assim

o processo inflamatório e suprimindo a ação da aromatase (BINA et al., 2018; AMAYA et al., 2014).

### 2.6.3 *Pinnus pinaster* (Pycnogenol®)

O Pycnogenol® é um extrato padronizado da casca de um pinheiro marinho francês, considerado rico em compostos polifenólicos, principalmente a taxifolina e catequina. Possui ação antioxidante por promover a limpeza de radicais livres e reduzir efeitos inflamatórios, além da diminuição da concentração sérica de tromboxano, em problemas relacionados a períodos menstruais. Resultados de estudos demonstram que o Pycnogenol® reduziu os sintomas de dor sem interferir no ciclo menstrual, reduziu também os níveis de estrogênio e o valor do CA-125 em mulheres com endometriose (BINA et al., 2018).

### 2.6.4 Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) consistem na primeira linha de tratamento para endometriose associada a dor e a dismenorreia. A dor na endometriose se deve a níveis altos de prostaglandinas (PG's), interleucinas e citocinas. O mecanismo farmacológico dos AINEs consiste na inibição da ciclooxigenase (COX), que é uma enzima importante no processo inflamatório. Apesar de ambas as isoformas estarem presentes no endométrio (COX-1 e COX-2), estudos demonstram que há um predomínio da isoforma COX-2 no tecido endometrial (RAFIQUE; DECHERNEY, 2017). De acordo com estudos randomizados utilizando como controle, um placebo e vinte AINEs, sendo dezoito AINEs não seletivos e dois AINEs seletivos para COX-2, além do estudo comparativo com o paracetamol, os AINEs não seletivos apresentaram melhora significativamente relevante da dor, em relação ao placebo e também em relação ao paracetamol, considerando o tratamento da dismenorreia primária (MARJIROBANKS et al, 2015). Já os resultados da revisão realizada por Brown e cols. (2017) demonstraram que os efeitos dos AINEs para o alívio da dor na endometriose são inconclusivos, devido ao número pouco significativo de participantes nos estudos e por falta de avaliação de parâmetros como qualidade de vida, impacto na atividade diária, deixar de ir ao trabalho e escola, necessidade de tratamento invasivo e necessidade de terapia adicional.

De acordo com o manual de endoscopia ginecológica produzido pela Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO,2011), os AINEs podem

fazer parte da analgesia pós cirúrgica de histerectomia, levando em consideração os efeitos adversos de acordo com o quadro de cada paciente.

### 2.6.5 Terapia Cirúrgica

A terapia cirúrgica é o tratamento primário para mulheres portadoras de endometriose associada a uma condição de infertilidade e que estão na condição severa da doença. Essa terapia pode contribuir para aumentar a probabilidade de uma ocorrência natural da gravidez ou pelo procedimento da fertilização *in vitro* para aquelas pacientes que não mais respondem aos tratamentos hormonais convencionais, também podem obter benefícios com a adoção de procedimentos cirúrgicos. Cirurgias de conservação da estrutura anatômica, como a laparoscopia para diagnóstico definitivo, a retirada dos focos de endométrio que sejam visíveis, ruptura das aderências e retirada de endometriomas, são consideradas ações primárias. Faz-se necessário um cuidado especial quanto aos ovários, pois eles são altamente susceptíveis a lesões e isso pode comprometer a reserva ovariana e, conseqüentemente, a fertilidade. Histerectomia é uma opção considerável para aquelas mulheres em grau severo da doença, em condição refratária quanto às terapias disponíveis e que não possuem desejo de engravidar. Para o pós-operatório, recomenda-se a terapia hormonal de supressão, já que estudos mostram que o alívio da dor é mais efetivo comparado ao procedimento cirúrgico apenas (ALIMI et al., 2018).

## 2.7 TERAPIA FARMACOLÓGICA HORMONAL

Apesar do tratamento cirúrgico oferecer melhorias na qualidade de vida, na melhora da dor, este também pode trazer complicações vasculares, intestinais e urológicas. Por esse motivo a terapia farmacológica seria a primeira-linha de tratamento. O principal objetivo da terapia farmacológica hormonal consiste na supressão da síntese endógena de estrogênio, e isso é importante para o sucesso terapêutico na endometriose associada à dor. A supressão da ovulação induzirá amenorreia e obtenção de um ambiente relativamente hipoestrogênico, inibindo o crescimento endometrial ectópico. Em muitos casos a terapia hormonal deverá ser adotada como um tratamento a longo prazo, semelhante a terapia de outras doenças crônicas. Já a escolha dessa terapia vai depender da intensidade da dor, do desejo de engravidar, idade da

paciente, a escolha da paciente e o impacto da doença na qualidade de vida. (ALESSANDRO et al., 2017; BEDAIWY et al., 2017).

### **3 OBJETIVO GERAL**

Descrever as opções terapêuticas hormonais para o tratamento da endometriose.

#### **3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Descrever sobre:

1. Descrever sobre a terapia hormonal disponível para o uso clínico;
2. Descrever sobre a eficácia e segurança desta terapia hormonal;
3. Descrever vantagens e desvantagens dos diferentes tipos de terapia hormonal;
4. Perspectivas futuras de tratamento e diagnóstico na endometriose.

## 4 METODOLOGIA

Realizou-se um levantamento da literatura no período de fevereiro a maio de 2019 a partir do cruzamento de descritores inseridos nas bases de dados *on line*: PUBMED, LILACS, Science Direct, Scielo, Portal de Periódicos CAPES.

As buscas foram realizadas no intuito de obter informações a respeito da doença endometriose, da terapia hormonal disponível e das perspectivas futuras de tratamento.

Tendo em vista as propostas de tratamento hormonal descritos no PCDT – Endometriose e no Guia de Manejo em Mulheres com Endometriose da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia, no presente estudo foram abordadas as seguintes opções farmacológicas:

- Contraceptivos hormonais combinados
- Progestinas
- Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)
- Danazol

- Terapia “*Add-back*”: consiste em um uso de uma dosagem mínima de hormônio, diariamente, para reduzir os efeitos adversos, sem interromper os efeitos benéficos dos agonistas de GnRH (GALLAGHER et al., 2017).

Foram utilizados os descritores:

Descritores DeCS: *Endometriose, Qualidade de Vida, Laparoscopia, Progesterona, Estrogênio, Endometrioma, Dispareunia, Dismenorreia, Hipóxia, Angiogênese, Aromatase, Hormonal, terapia, GnRH, Progestinas, Anticoncepcionais, Danazol*

Descritores MeSH: *Endometriosis, Progesterone, Estrogen, Dysmenorrhea, , Dyspareunia, Quality of Life, Estrogen, Laparoscopy, Hypoxia, Aromatase, , Hormone, Therapy, GnRH,, Progestins, , Danazol.*

As combinações entre os descritores foram: Endometriosis and therapy, Endometriosis and therapy and oral combined contraceptive, Endometriosis and therapy and contraceptive agents, Endometriosis and therapy and GnRH, Endometriosis and therapy and Triptorelin, Endometriosis and therapy and Goserelin, Endometriosis and therapy and Danazol, Endometriosis and therapy and Leuprorelin, Endometriosis and therapy and Progestin, Endometriosis and therapy and Levonorgestrel, Endometriosis and therapy and Norgestrel, Endometriosis and therapy and Medroxyprogesterone, Endometriosis and Therapy and Dienogest, Endometriosis and Therapy and future, Endometriosis and therapy and “*add-back*”,.

#### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Artigos em Inglês, Espanhol e Português;

- Artigos com data de publicação entre 2008 a maio de 2019. A escolha foi baseada no intuito de encontrar informações sobre as opções terapêuticas mais recentes encontradas na literatura.

- Artigos contendo estudos e/ou revisões do tipo sistemáticas e/ou metanálises e/ou estudos experimentais sobre o uso da terapia hormonal na endometriose, bem como o estudo e/ou revisão sobre sua eficácia, segurança, aspectos químicos e farmacológicos dos compostos utilizados.

#### 4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Artigos em outro idioma que não inglês, espanhol e português e/ou fora do período de publicação estabelecido.

- Artigos contendo estudos e/ou revisões sobre o uso da terapia hormonal em outras patologias, que não seja endometriose.

- Editoriais, capítulos de livros, revisões, mini revisões, comunicações e outros artigos que não sejam de meta-análise ou artigos de pesquisa.

- Artigos que não contenham informações sobre terapia hormonal

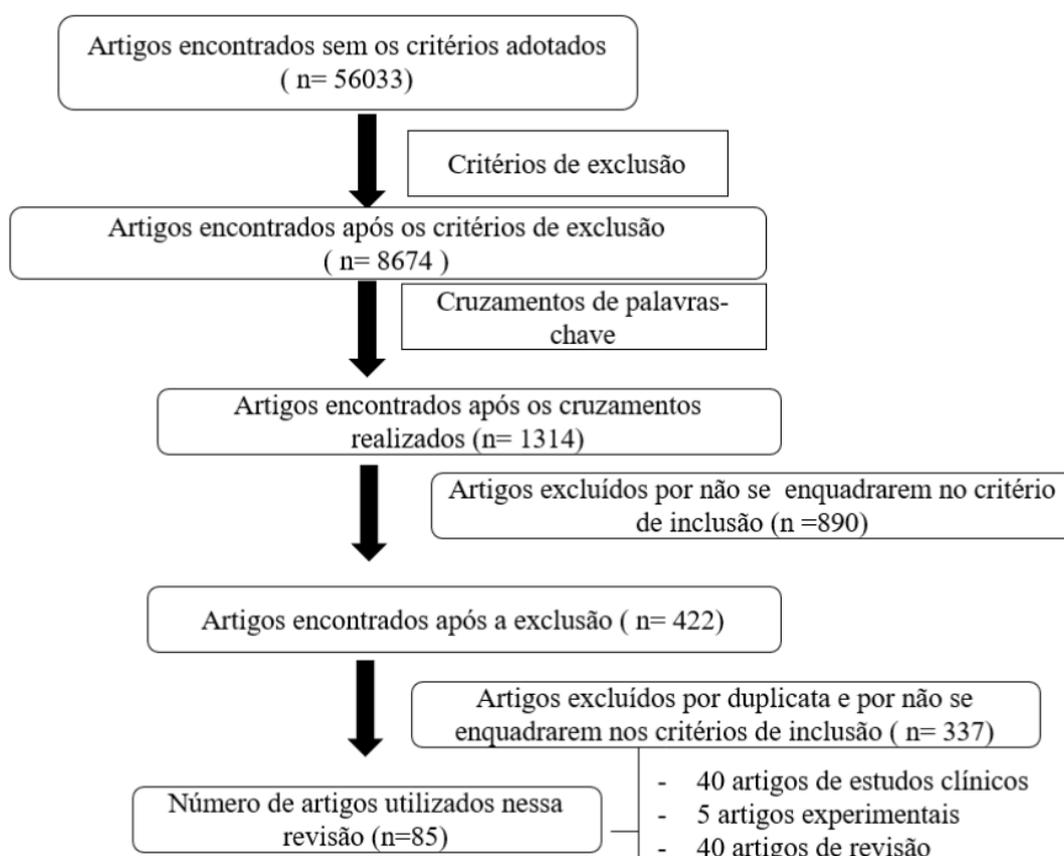
Após a busca, coleta, seleção e análise dessas informações, a monografia foi redigida, com abordagem crítica dos dados encontrados e dos objetivos estabelecidos para este estudo.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 DADOS OBTIDOS

As pesquisas foram realizadas mediante uma proposta de cruzamentos de palavras-chave e dos critérios de inclusão e exclusão. O fluxograma da obtenção dos dados está representado na Figura 3. O primeiro cruzamento envolveu os termos “*endometriosis and therapy*” e, sem os critérios de exclusão, resultou em um total de 56.033 artigos. Com a aplicação dos critérios de exclusão, da retirada de duplicatas e a combinação dos descritores, foram obtidos um total de 85 artigos, que foram utilizados para elaboração da presente revisão.

**Figura 2:** Fluxograma de pesquisa, triagem e seleção dos artigos



O quantidade de artigos encontrados por cada tópico encontram-se descritos na tabela

1.

**Tabela 1:** Número de artigos utilizados na monografia por divisão dos tópicos abordados

---

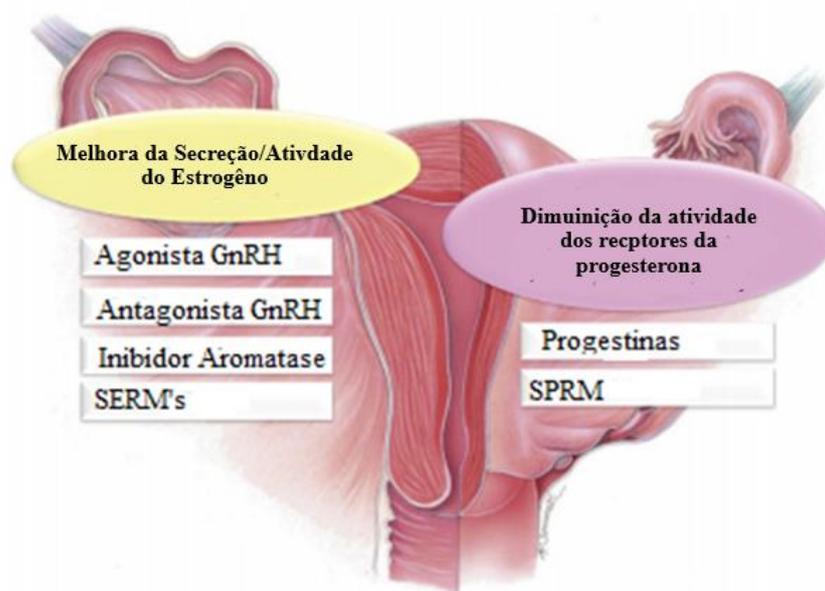
<b>Artigos Selecionados de acordo com os temas</b>	
Análogos do Hormônio Ilberador de Gonadotrofina	13
Danazol	7
Terapia "Add-back"	9
Progestinas	26
Contraceptivos Orais Combinados	17
Perspectivas Futuras	13
TOTAL	85

---

Para a elaboração dos resultados e discussão, além dos 85 artigos obtidos de acordo com o demonstrado na Figura 2, as informações constantes dos seguintes protocolos foram utilizadas: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Endometriose (BRASIL, 2016) e o Guia de Manejo em Mulheres com Endometriose da Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE, 2013).

Na Figura 3 estão demonstradas as diversas terapias farmacológicas disponíveis para o tratamento da endometriose e seu efeito sobre a atividade/secreção estrogênica e sobre o receptor de progesterona.

Figura 3: Diferentes terapias farmacológicas para o tratamento da endometriose exercendo efeitos na melhora da atividade/secreção estrogênica e diminuição da atividade do receptor de progesterona.



Adaptado de TOSTI et al. (2017)

Legenda: SERMs: Moduladores seletivos de receptores de estrogênio; SPRM; Moduladores seletivos dos receptores de progesterona

## 5.2 CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS (COC)

### 5.2.1 O Papel dos Contraceptivos Orais Combinados no Tratamento da Endometriose

Os COC possuem como principal mecanismo de ação, a supressão do eixo hipófise-hipotálamo-ovário, ou seja, o uso da associação do componente estrogênico com o componente progestogênico resulta em uma supressão da liberação dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) por retroalimentação negativa. Dessa forma ocorrerá o efeito de supressão da ovulação e redução da estimulação no endométrio ectópico. Por consequência há uma diminuição da proliferação do endométrio, aumento da apoptose no endométrio eutópico, seguido da decidualização e atrofia desse endométrio; além de redução do fluxo menstrual, sendo reduzido também o fluxo retrógrado do mesmo (MABROUK et al., 2011; MORELLI et al., 2013; SEO et al., 2016).

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso de COC no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso de contraceptivos orais combinados no tratamento da endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
MORELLI et al.	2013	Itália	Valerato de Estradiol + Dienogest ou Levonorgestrel SLI	92	Observacional	24 meses
HARADA et al.	2008	Japão	Etinilestradiol 0,035 mg + Noretisterona 1mg + Placebo (21+7 dias) ou Placebo (28 dias)	100	Duplo cego randomizado com controle (placebo)	4 meses
HARADA et al.	2017	Japão	EtinilEstradiol 20 mcg/ Drosperinona 3mg ou Placebo	312	Multicêntrico, Randomizado, duplo cego, com controle	24 meses + Fase de extensão (25 a 52 meses)
SEO et al.	2016	Coreia do Sul	GnRH agonosita + EtinilEstradiol: terapia add-back ; e depois, por seis meses, início com COC	176	Coorte Retrospectivo	60 meses
MAGGIORE et al.	2013	Itália	Desogestrel VO ou EtinilEstradiol 15mcg + Etonogestrel 150 mcg	143	Estudo prospectivo e comparativo	12
VAHLOS et al.	2013	Grécia	Etinilestradiol + Drosperinona 0,03mg cíclico ou ininterrupto	356	Estudo prospectivo de coorte	6 meses
MABROUK et al.	2011	Itália	EtinilEstradiol 0,02mg + Drosperinona 0,03mg 21 dias + 7 dias placebo ou sem tratamento	106	Estudo retrospectivo	3 meses
MUZII et al.	2011	Itália	EtinilEstradiol 0,02 mg + desogestrel 0,15mg ou sem tratamento	57	Multicêntrico, prospectivo, randomizado com controle	24 meses

Notas: SLI = Sistema de Liberação Intrauterina; COC = Contraceptivo Oral Combinado; GnRH: agonista do hormônio liberador de gonadotrofina.

### 5.2.2 Eficácia e Segurança dos Contraceptivos Orais Combinados

Grande parte dos estudos realizados para comprovação da eficácia dos COC envolvem pacientes com dismenorreia primária e não endometriose, portanto o uso de contraceptivos é indicado para portadoras de endometriose com dismenorreia associada. Na literatura consultada, somente no resultado de um estudo foi demonstrada melhora na dor pélvica, na

dispareunia e na dor durante a defecação (HARADA et al., 2008). O uso de contraceptivos orais combinados na endometriose é considerado *off-label*. Os COC são utilizados com o objetivo primário de obter efeito contraceptivo, embora exerçam efeito benéfico para o tratamento dos sintomas presentes nas portadoras de endometriose (HARADA et al., 2008; HARADA et al., 2017).

Revisão sistemática sobre o uso de contraceptivos orais combinados para o tratamento da endometriose demonstrou eficácia dos COC, em relação ao placebo, na melhora dos sintomas de endometriose como disquezia, dispareunia e dor apenas no período menstrual. Os efeitos adversos mais evidentes foram: náuseas e sangramento irregular. O estudo ainda cita a pequena quantidade de estudos publicados voltados para o uso de COC na endometriose, além da ausência de pesquisa correlacionando as formas farmacêuticas disponíveis no mercado, apesar do seu amplo uso na clínica (BROWN et al. 2018).

Outro fator importante a ser considerado na eficácia dos COC na endometriose é a real necessidade do uso do estrogênio conjugado. O etinilestradiol utilizado nas formulações contraceptivas, mesmo em baixa dose, apresenta uma potência seis vezes maior em relação ao estradiol endógeno. Um dos objetivos do uso da progestina é justamente contrapor o efeito do estrogênio no endométrio. No endométrio eutópico, durante a fase de estimulação folicular, o estradiol endógeno atua em seu receptor, fazendo com que ocorra um aumento da produção dos receptores de progesterona. Durante a fase lútea, a progesterona se liga a seu receptor e essa interação diminui a expressão de receptores para o estrogênio e aumenta expressão da enzima  $17\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase do tipo 2 que catalisa a reação de conversão do estradiol (mais potente) para estrona (menos potente). Esse mecanismo não ocorre no endométrio ectópico, uma vez que nesse caso há um aumento da expressão dos receptores de estrogênio, o que impede a expressão dos receptores de progesterona. Portanto, levando em conta que no endométrio ectópico há um desbalanço entre os receptores de progesterona e estrogênio, o contraceptivo pode levar ao aparecimento de efeitos indesejáveis, devido a um aumento da atividade estrogênica nesses focos, por estes possuírem resistência à progesterona (CASPER, 2017). Mesmo com essa dualidade, muitos estudos ainda defendem o uso dos COC como primeira linha de tratamento para endometriose, por possuir eficácia conhecida, apresentar uma

boa relação custo/benefício e ter segurança na utilização por período prolongado (PARK et al., 2009; GUZICK et al., 2011).

Os resultados apresentados na meta-análise realizada por De Bastos e colaboradores (2014), demonstram uma associação entre o uso de COC no tratamento da endometriose e um maior de risco de desenvolvimento de eventos tromboembólicos, em relação ao placebo. O aumento do risco de ocorrência desses eventos adversos está associado, principalmente, a dois fatores: (1) geração da progestina usada, sendo que progestinas de terceira geração oferecem maior risco do que as de a segunda geração; (2) idade da paciente, sendo que, quanto mais velha, maior o risco.

Os COC apresentam um perfil de efeitos adversos mais favorável quando comparado ao danazol e aos agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Os COC também apresentam vantagens em relação às progestinas, cujo efeito adverso mais comum, é a ocorrência de sangramentos irregulares. Como o objetivo principal para a utilização dos COC é evitar a contracepção, para aquelas mulheres que não desejam engravidar, é considerada uma opção segura para o tratamento da endometriose (HARADA et al., 2008; VERCELLINI et al., 2010; MUZII et al., 2011; CASPER,2017; JENSEN; SCHLAFF; GORDON, 2018)

Como desvantagens do uso dos COC no tratamento da endometriose podem ser consideradas as contra indicações como a idade da mulher (devem ser utilizados em mulheres com menos de trinta e cinco anos) e a associação indesejável com alguns hábitos (como no caso de mulheres tabagistas), pois estes fatores estão relacionados com um aumento da ocorrência dos eventos tromboembólicos (HARADA et al., 2008; CASPER,2017; VERCELLINI et al., 2010).Considerando os fatores descritos anteriormente, o tratamento com COC é vantajoso, sobretudo, quando o sintoma dismenorreia está presente na endometriose. (HARADA et al., 2008; VERCELLINI et al., 2010; CASPER,2017; SCALA et al., 2018).

### 5.3 PROGESTINAS

Progestinas são compostos sintéticos que possuem a função de mimetizar a ação da progesterona no organismo. As progestinas são atualmente classificadas de duas formas: (a) de acordo com a geração (gerações de 1 a 4); (b) de acordo com seus derivados principais (progesterona e testosterona). Para o tratamento da endometriose são utilizados derivados da

progesterona - metilmedroxiprogesterona (MPA) e acetato de ciproterona e também derivados da testosterona - primeira geração: acetato de noretisterona; segunda geração: levonorgestrel; terceira geração: desogestrel; quarta geração: dienogeste (TOIT et al, 2017). As progestinas possuem um mecanismo geral de ação que consistem na supressão no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, inibindo a atividade dos hormônios FSH e LH (TOKUSHIGE et al., 2009).

As progestinas que serão descritas a seguir, constam no PCDT- Endometriose (BRASIL, 2016). Quanto a ciproterona, não foram encontrados estudos publicados dentro do período considerado como critério de inclusão para o presente estudo.

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso de progestinas no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 3.

**Tabela 3:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso das progestinas para o tratamento da endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
CARVALHO et al.	2018	Brasil	Levonorgestrel 52 mg (referência) ou Etonogestrel (experimental)	103	Ensaio Clínico Randomizado	12 meses
WALCH et al.	2009	Austria e Holanda	Etonogestrel (referência) e Medroxiprogesterona	41	Ensaio Clínico Randomizado com Controle	12 meses
LEE et al.	2018	Coreia do Sul	Levonorgestrel 20 mg SLI ou Dienogest 2 mg VO	285	Ensaio Clínico Randomizado com Controle	43 meses
WONG et al.	2010	China	Levonorgestrel SLI e Medroxiprogesterona	30	Estudo Randomizado com controle	36 meses
KASER et al.	2012	EUA	NA monoterapia com doses diárias de 5 a 15mg	149	Retrospectivo	1992 a 2010
DEL FORNO et al.	2019	Itália	Dienogest 2mg VO ou NA 5 mg VO	135	Retrospectivo	12 meses
CHEN et al.	2017	EUA	Agonista de GnRH por seis meses. Após esse tempo, Levonorgestrel 52 mg ou sem Tratamento	80	Randomizado com controle	30 meses
TANEJA et al.	2017		Levonorgestrel 52 mg SLI ou Danazol	100	Prospectivo	12 meses

Notas: SLI: Sistema de Liberação Intrauterina; IM: Intramuscular; VO: Via Oral; NA: Acetato de Noretisterona

### 5.3.1 Dienogeste

O dienogeste é uma progestina ou progestagênio pertencente à quarta geração, possuindo especificidade elevada para o receptor de progesterona. De uso oral, possui como principal mecanismo a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, além de possuir efeito anti-proliferativo, sem possuir atividade androgênica. Também é denominada de “progestina híbrida”, pelo ao fato de ser derivado da testosterona e possuir características da progesterona

(SASAGAWA et al., 2008). Devido ao seu efeito de suprimir a ovulação, em adição ao seu efeito antiproliferativo, inibidor de secreção de citocinas e redução da resistência a progesterona nos tecidos ectópicos de endométrio, o dienogeste reúne características para ser efetivo no tratamento das lesões ectópicas da endometriose (HARADA et al., 2009; HYASHI et al., 2012; LEONARDO-PINTO et al., 2017).

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso do dienogeste no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 4.

**Tabela 4:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso do dienogeste para o tratamento da endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
KOHLER et al.	2010	EUA	Dienogest 1, 2 e 4 mg VO	60	Multicêntrico Randomizado	24 meses
STROWITZKI et al.	2010	Alemanha	Dienogest 2mg ou Placebo	198	Duplo-cego randomizado com controle	3 meses
EBERT et al.	2017	República Tcheca	Dienogest 2mg VO	111	Multicêntrico	13 meses
KOSHIBA et al.	2018	Japão	Sem tratamento ou Dienogest 2mg ou COC	146	Retrospectivo	24 meses
LEONARDO-PINTO et al.	2017	Brasil	Dienogest VO 2mg	30	Coorte prospectivo	12 meses
YAMANAKA et al.	2017	Japão	Dienogest 2mg ou sem medicação	126	Retrospectivo	6 meses
HARADA et al.	2009	Japão	Dienogest 2mg VO ou Buserrelina Nasal (900µg)	271	Multicêntrico, duplo-cego randomizado com controle	24 meses

Notas: VO: Via oral; COC: Contraceptivo Oral Combinado.

### 5.3.2 Medroxiprogesterona

Essa progestina é disponibilizada na forma de suspensão aquosa para administração intramuscular (dose de 150mg/mL), levando à formação de um depósito, que necessita ser repostado a cada três meses. O seu mecanismo de ação consiste na supressão da liberação de gonadotrofinas, o que acarreta um estado de prevenção da maturação folicular e,

consequentemente, a ovulação, como também a diminuição da espessura do endométrio. A meta terapêutica é alcançada quando ocorre a diminuição dos níveis séricos de estradiol. O seu uso no tratamento da endometriose tem sido relacionado à redução da dor pélvica (WALCH et al., 2009; QUAAS; WEEDIN; HANSEN, 2015; EBERT et al., 2017).

### 5.3.3 Levonorgestrel

O levonorgestrel é uma progestina utilizada para tratamento prolongado. Essa progestina é disponibilizada em um sistema de liberação intrauterino (SLI), liberando doses diárias de 20mcg, durante cinco anos (CHEN et al., 2017). O mecanismo central do levonorgestrel é a inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Outros mecanismos de ação descritos para o levonorgestrel são: (1) inibição da proliferação celular e estimulação da apoptose nos tecidos endometriais ectópicos; (2) inibição da expressão de receptores de estrogênio e progesterona no endométrio ectópico. Efeitos adicionais são atribuídos ao levonorgestrel como, por exemplo, controle de menstruações com elevado fluxo sanguíneo, pseudodescidualização e atrofia glandular (GOMES et al, 2009; TEKIN et al., 2011; KIM et al., 2016).

### 5.3.4 Etonogestrel

Uma outra alternativa para o tratamento com progestinas seria o uso de implantes de etonogestrel (metabólito ativo do desogestrel), que consiste em um bastão contendo a progestina de aplicação subdermal, com duração de efeito de até 3 anos. Estudo realizado por Walch e colaboradores (2009), comparou o efeito do etonogestrel implante em relação a medroxiprogesterona (MPA). Como resultado, participantes que faziam uso do implante de etonogestrel apresentaram melhora na dor (dor pélvica, dispareunia) em relação a MPA. Nesse estudo era permitido que as participantes fizessem uso de analgésicos para dor. Durante os 12 meses de acompanhamento, a porcentagem do uso de analgésicos diminuiu tanto pelas mulheres que utilizaram o etonogestrel como pelas que utilizaram MPA. Quanto aos efeitos adversos, as participantes apresentaram dores de cabeça, perda de cabelo, aumento de sensibilidade nos seios e sangramento vaginal. Estes efeitos foram reportados em ambos os grupos. Os efeitos adversos reduziram com o tempo de estudo. Um outro estudo comparando o levonorgestrel sistema de liberação intrauterina com o etonogestrel implante de braço, mostrou que ambos não apresentaram diferenças quanto a melhora das pacientes em relação a

endometriose relacionada a dor, com poucos efeitos adversos observados em ambos. Porém o estudo enfatiza a necessidade de mais estudos com relação ao etonogestrel. (CARVALHO et al., 2018).

### 5.3.5 Eficácia e Segurança das Progestinas

Kohler e colaboradores (2010) avaliaram o perfil de eficácia e segurança do dienogeste. O resultado encontrado em estudo com duração de 24 meses foi que o uso de dienogeste levou à melhora nos sintomas relacionados a endometriose, como dor pélvica, dispareunia, dor pré-menstrual e dismenorreia. Doses baixas do dienogeste foram consideradas insuficientes para controle dos sintomas como o aumento de sangramento uterino, o que diminuiu a tolerabilidade.

Os efeitos adversos apresentados pelas mulheres e presenciados com o uso do dienogeste foram bem tolerados, já que a melhora da dor superou estes efeitos. Foram analisados a atividade da tireoide e da coagulação sanguínea, perfil lipídico, glicemia e hemoglobina glicada. Os resultados obtidos não demonstraram alterações clinicamente relevantes (KOHLENER et al., 2010; STROWITZKI et al., 2010; YAMANAKA et al. 2017).

Em um estudo comparativo entre dienogeste e noretisterona para avaliar eficácia e segurança de ambos na redução da dor relacionada a dismenorreia, dor lombar e dor pélvica os resultados demonstraram que o dienogeste foi mais eficaz do que a noretisterona no alívio desses sintomas, durante os 12 meses de tratamento. Os efeitos adversos mais relatados foram: sangramento uterino, ganho de peso, secura vaginal e perda de libido. Esses efeitos foram mais proeminentes nas participantes que faziam uso de noretisterona (DEL FORNO et al., 2019). A maior tolerabilidade do dienogeste confere maior adesão ao tratamento na endometriose, por ser tratar de uma doença de caráter crônico (VERCELLINI et al., 2016; KOSHIBA et al., 2018).

Estudo comparativo entre pacientes utilizando levonorgestrel (sistema de liberação intrauterino), utilizando dienogeste (2mg por via oral) e pacientes que não possuíam tratamento algum foi realizado por Lee e colaboradores (2018). Como resultado, os escores encontrados para avaliação de dor foram significativamente menores para os grupos que fizeram uso de dienogeste e levonorgestrel, em relação ao grupo sem tratamento, porém não houve diferença clinicamente significativa entre os grupos que fizeram o tratamento. O efeito adverso mais observado com o uso do dienogeste foi o sangramento uterino, mas que não interferiu com a

continuidade do tratamento. Os motivos que ocasionaram a descontinuação do tratamento com dienogeste foram: preocupação quanto a perda de densidade mineral óssea (DMO), mudança de humor e problemas na pele. O desconforto no ato sexual foi o principal motivo relacionado à descontinuação do uso do levonorgestrel. (LEE et al., 2018)

Wong e colaboradores (2010) realizaram estudo de comparação da eficácia do levonorgestrel SLI (administração a cada 5 anos) com medroxiprogesterona (via injetável, a cada três meses). O estudo teve como objetivo a avaliação da redução da recorrência da endometriose, avaliação da DMO e redução da recorrência de dores. Os resultados demonstraram que ambos foram eficazes na redução dos sintomas. Os resultados da avaliação dos níveis de DMO mostraram que a medroxiprogesterona levou a uma maior perda de massa óssea do que o levonorgestrel. Apesar da MPA ser efetiva no controle da dor, o efeito da perda mineral óssea deve ser considerado.

O uso do levonorgestrel na sua forma de liberação intrauterina, apresenta vantagens em relação às outras progestinas de uso sistêmico, como a não necessidade de aplicações frequentes, contracepção efetiva e a redução de efeitos adversos provenientes do uso sistêmico. Outro ponto positivo em relação ao sistema de liberação intrauterina consiste no fato de que o fármaco não passa pelo metabolismo de primeira passagem, assim como ocorre quando administrado por via oral, além da maior concentração do mesmo em tecidos pélvicos em relação aos fármacos de uso oral. As desvantagens podem estar relacionadas à expulsão do dispositivo e ao efeito adverso de menorragia nos primeiros meses de uso. Esse efeito desaparece com a continuidade do tratamento e não é considerado um sangramento que requer intervenções de emergência, bem como transfusões de sangue (VERCELLINI et al., 2008; HARADA et al., 2009; RODRIGUEZ; WARDEN; DARNEY, 2010; LEE et al., 2018).

As progestinas de uso oral também apresentam vantagens. Uma delas é que o seu uso por via oral parece não ter o efeito significativo na diminuição da densidade mineral óssea, comparado com a medroxiprogesterona (MPA), que forma um depósito de liberação. Por isso o uso de progestinas de via oral, principalmente a noretisterona, tem sido empregados no uso da terapia “*add-back*” (KASER et al., 2012).

## 5.4 ANÁLOGOS DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA

### 5.4.1 O Papel dos Análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina no Tratamento da Endometriose

O hormônio liberador da gonadotrofina (GnRH), expresso no hipotálamo, possui uma função na regulação dos hormônios sexuais, se ligando a receptores específicos encontrados nas células gonadotróficas, localizadas na hipófise, tendo como ação o controle da produção e liberação do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH). A liberação contínua desse hormônio endógeno pode acarretar na diminuição da produção de FSH e LH, bem como a supressão da atividade ovariana (GERLINGER et al., 2012; SOLIMAN et al., 2016).

Os análogos do GnRH podem ser divididos em: agonistas e antagonistas.

Os antagonistas do GnRH competem com o GnRH endógeno e, ao se ligarem ao receptor não o ativam. Esse efeito de inativação imediata dos receptores, resultando na diminuição da síntese de FSH e LH, faz com que os antagonistas não exerçam o efeito de estimulação que os agonistas provocam. A retirada da terapia faz com que haja um reinício rápido da atividade do hormônio GnRH (MELIS et al, 2016).

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso de antagonistas de GnRH no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 5.

**Tabela 5:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso de antagonistas de GnRH no tratamento da endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
TAYLOR et al.	2017	EUA	Elagolix 150mg ou 200mg	872	Análise Retrospectiva.	6 meses
SURREY et al.	2019	EUA	Elagolix 150mg ou 200mg ou Placebo	860	Multicêntrico, Duplo-cego com controle	12 meses

O elagolix é o mais novo antagonista do GnRH aprovado pela FDA, para o uso em endometriose associada à dor pélvica severa (SURREY et al., 2019). O desenvolvimento desse novo fármaco foi baseado numa premissa de que a supressão total da produção endógena de estrogênio não significa necessariamente a melhor estratégia para o alívio da dor associada à endometriose. Esse antagonista do GnRH mantém uma concentração sérica mínima de estradiol (35-40 pg/mL) que não promove o desenvolvimento de endométrio ectópico e mantém as funções basais do organismo, evitando efeitos adversos ocasionados pela falta de estrogênio. Diferentemente dos agonistas do GnRH, o elagolix está disponível para uso por via oral, não ocasiona o efeito sinérgico “*flare*” e não suprime o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, não ocasionando problemas na descontinuidade da terapia. Os níveis séricos de estradiol retornaram ao seu valor normal após quarenta e oito horas de interrupção do tratamento (ERRATI; CARR, 2015). O Elagolix possui eficácia associada a dor pélvica e dor menstrual na endometriose em uma dose de 150 mg por via oral. (CARR et al., 2014; TAYLOR et al, 2017).

Os agonistas do GnRH possuem uma ação semelhante ao composto endógeno. A administração contínua desses compostos, após um tempo de aproximadamente duas semanas, leva a uma diminuição do número de receptores de GnRH (processo denominado dessensibilização). Essa dessensibilização pode ocorrer tanto pela redução do número de receptores de superfície, bem como pela redução da síntese de novos receptores. Enquanto essa dessensibilização não ocorre, há um efeito sinérgico entre os análogos e o GnRH endógeno, efeito esse chamado de “*flare*”. (BEDAIWY; ALLAIRE; ALFARAJ, 2017).

Dentre os agonistas do GnRH tem-se: leuprorelina, goserrelina, triptorrelina e buserelina. Esses fármacos estão disponíveis nas seguintes formas farmacêuticas: nasal, subcutânea e intramuscular (GOENKA; GEORGE; SEN, 2017).

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso de agonistas de GnRH no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 6.

**Tabela 6:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso de agonistas do GnRH no tratamento da endometriose

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
LI et al.	2014	China	Triptorrelina 3,75mg IM ou Leuprorrelina 3,75mg IM	302	Duplo cego randomizado com placebo	12 meses
SOLIMAN et al.	2016	EUA	Leuprorrelina 3,75mg IM monoterapia e Leuprorrelina 3,75 mg + NA 5mg	3144	Análise Retrospectiva Observacional	12 meses
LOVERRO et al.	2008	Itália	Triptorrelina 3,75 mg ou Placebo	54	Randomizado com Controle	5 anos
BHATTACHARYA; TOLASARIA; KHAN.	2011	Índia	Danazol 200mg Anel Vaginal	21	Prospectivo	12 meses
YAMAGUTI et al.	2014	Brasil	Levonorgestrel 52mg SLI ou Leuprorrelina 3,75mg IM	44	Clínico Randomizado com controle	6 meses
TEKIN et al.	2011	Turquia	Levonorgestrel 52mg SLI ou Goserrelina	40	Randomizado, Prospectivo com controle	24 meses

Notas: IM = Intramuscular; NA = Acetato de Noretisterona

#### 5.4.2 Eficácia e Segurança dos Análogos do GnRH

A eficácia dos análogos (agonistas e antagonistas) do GnRH se dá pelo ambiente hipoestrogênico propiciado, além de estar relacionada à diminuição de mediadores inflamatórios (interleucina e fator de crescimento de endotélio vascular), que estão intrincados com o processo de estabelecimento dos focos na endometriose (TEKIN et al, 2011; MAGED et al.2018).

Vinte e uma mulheres diagnosticadas com endometriose, via laparoscopia, fizeram um tratamento anterior com injeções de leuprorrelina 3,75mg, por seis meses. Os resultados foram avaliados com base em uma escala analógica de dor, exames de sangue a cada três meses e ultrassom. Todas essas mulheres completaram o estudo apresentando a menstruação regular. Como resultado o estudo mostrou que houve redução na dor relacionada à endometriose e a avaliação do perfil lipídico e das funções hepáticas não mostrou variações significativas, mostrando a segurança do uso desse fármaco (GUZIKI et al., 2011).

O tempo de uso de agonistas do GnRH é restrito a um período de seis meses, devido aos problemas ocasionados pelos efeitos adversos, sobretudo do tipo hipoestrogênico, propiciando o aparecimento de sintomas típicos do climatério como ondas de calor, secura vaginal, suor noturno, além da perda de densidade mineral óssea (DMO). Apesar do uso de uma terapia adjuvante numa tentativa de aliviar esses sintomas, a adesão da paciente à terapia fica, normalmente, comprometida devido a sangramentos uterinos esporádicos (LOVERRO et al., 2008; LI et al., 2014; YAMAGUTI et al., 2014).

O tempo de uso do antagonista do GnRH também fica limitado por um tempo de seis meses. O uso de elagolix levou ao aparecimento de efeitos adversos relacionados aos baixos níveis de estrogênio sérico, como ondas de calor, perda da densidade mineral óssea no fêmur e na lombar, além do aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), o que pode contribuir para um aumento do risco cardiovascular. O único diferencial foram os sangramentos uterinos, que não foi observado no uso do elagolix (TAYLOR et al., 2017; EZZATI; CARR,2014).

Estudo multicêntrico, realizado por Surrey e colaboradores (2019), comparando doses de elagolix (150mg e 200 mg) com placebo, demonstrou melhora dos sintomas relacionados a endometriose, sobretudo na dose de 200mg, que se mostrou mais efetiva do que a dose de 150mg (SURREY et al., 2019). Em um outro estudo, realizado por Taylor e colaboradores (2017), os resultados demonstraram que o uso de elagolix levou à melhora dos sintomas da cólica fora do período menstrual e também a uma diminuição do uso de analgésicos por essas mulheres.

Os efeitos adversos comumente observados durante o tratamento do elagolix foram: dores de cabeça, ondas de calor, náuseas. Ao contrário do que acontece com o uso das progestinas, o uso de elagolix não levou à ocorrência de sangramento uterino. O elagolix apresenta um bom perfil de tolerabilidade e um efeito potencial na redução da dor pélvica em pacientes com endometriose (ALESSANDRO et al., 2017).

## 5.5 DANAZOL

### 5.5.1 O Papel do Danazol no Tratamento da Endometriose

O danazol é uma molécula sintética derivada da testosterona, sendo o primeiro fármaco a ser utilizado para o tratamento da endometriose. Esse composto apresenta potente ação

antiestrogênica, uma potência intermediária para a atividade androgênica e anabólica, induzindo uma inibição da liberação de gonadotrofinas. O danazol compete com receptores responsáveis pela síntese de esteroides, modula função imunológica e inibe a atividade de proliferação celular. Estudos tem mostrado a eficácia do danazol na redução da dor associada a endometriose, na redução dos níveis séricos de CA-125 e na redução da atividade da enzima aromatase em células endometriais em estudos *in vitro*. Porém, como toda terapia supressiva, quando a terapia é descontinuada, os sintomas tendem a retornar. Os efeitos do danazol se mostram semelhantes aqueles produzidos pelos análogos do GnRH e ele se mostra efetivo na redução da dor associada a endometriose. Porém, devido a sua atividade androgênica, efeitos como ganho de peso, acne, cabelo oleoso são observados. Com o objetivo de atenuar os efeitos adversos, o danazol também está disponível na forma farmacêutica de anel vaginal, promovendo a liberação local do fármaco (SOARES et al., 2012; GODIN; MARCOUX, 2015).

### 5.5.2 Eficácia e Segurança do Danazol

O uso do danazol apresenta um efeito dose-dependente para o alívio da dor associada à endometriose, considerando redução da dor pélvica, disquezia e dispareunia. O fármaco também apresenta efetividade na redução dos níveis séricos do antígeno carcinogênico 125 (CA-125). Pode ser utilizado por via oral ou na forma de anel vaginal. (KITAWAKI et al., 2008; AZOULAY et al., 2018;).

Para o uso por via oral, quanto maior for a dose utilizada para o alívio dos sintomas da endometriose, mais curto deverá ser o tempo de tratamento em decorrência dos efeitos adversos. Além dos efeitos adversos ocasionados pela afinidade pelos receptores androgênicos, há os efeitos adversos secundários como resistência insulínica e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL). O danazol, por via oral, é contraindicado para mulheres portadoras de doenças hepáticas, doenças renais e doenças coronarianas (KITAWAKI et al., 2008; AZOULAY et al., 2018;).

Para a forma farmacêutica de anel vaginal, dois estudos avaliaram a eficácia do uso de anel vaginal contendo danazol para alívio da dor não menstrual, dor pélvica, dispareunia e disquezia. Os estudos mostraram que o uso de danazol, anel vaginal, levou à diminuição da intensidade das dores relacionadas a dispareunia, dor pélvica, disquezia e dor não menstrual,

porém, por um período de apenas seis meses devido a danos hepáticos provocados tanto para a forma farmacêutica vaginal quanto para a via oral. (MOMOEDA et al., 2009; BHATTACHARYA; TOLASARIA; KHAN, 2011; FERRERO et al., 2011).

## 5.6 TERAPIA “ADD-BACK”.

Esta terapia consiste em um uso de uma dosagem mínima de hormônio, diariamente, para reduzir os efeitos adversos, sem comprometer os efeitos benéficos dos agonistas de GnRH (GALLAGHER et al., 2017). Portanto o objetivo principal com a terapia “Add-back” é aumentar o tempo de tratamento para mais de doze meses, mantendo a densidade mineral óssea preservada e atenuar os demais efeitos adversos previamente citados (SOLIMAN et al., 2016).

A terapia com os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina tem sido utilizada para o tratamento da endometriose desde os anos 1990. O ambiente hipoestrogênico provocado pelos agonistas de gonadotrofina pode levar a um aumento da reabsorção óssea, já que o estrogênio tem um papel importante no equilíbrio da atividade dos osteoblastos e osteoclastos. Com a finalidade de evitar a perda da densidade mineral óssea (DMO), assim como, de reduzir os sintomas vasomotores e manter o efeito terapêutico do agonista de GnRH, esse tipo de terapia foi desenvolvida, principalmente, para contornar os efeitos adversos para aquelas pacientes que apresentam melhoras no dor relacionada a endometriose. (SOLIMAN et al., 2016; BARNHART et al., 2018)

Dentre as opções de terapia “Add-back” tem-se: contraceptivos orais combinados, progestinas, estrogênio conjugado e raloxifeno. Essa terapia deve ser iniciada assim que iniciar a terapia com o análogo de gonadotropina (MAGON, 2011; GALLAGHER et al., 2017).

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao uso da terapia “Add-back” no tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 7.

**Tabela 7:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso da terapia “*Add-back*” para o tratamento da endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
GALLAGHER et al.	2016	EUA	Leuprorrelina 11mg IM + NA 5mg ou NA 5mg e EC 0,625mg	50	Duplo cego randomizado com placebo	12 meses
TSAI et al.	2016	Tailândia	Leuprorrelina 3,75mg IM + Valetarato de Estradiol 1mg e medroxiprogesterona 2,5mg uma vez ao dia ou duas vezes ao dia	107	Estudo coorte prospectivo	9 meses
KIM et al.	2009	Coreia	Tbolona 2,5mg (de 2002 a 2004) ou Valerato de Estradiol (2005 a 2007)	117	Retrospectivo de Coorte	2002 a 2007
GUZICK et al.	2011	EUA	Leuprorrelina IM 11,25 mg + add-back NA 5mg ou COC (1mg de NA + EE 35mg)	47	Prospectivo, Randomizado com controle	48 semanas

Notas: IM: Intramuscular; NA: Noretisterona; EC: Estrógeno Conjugado; COC: Contraceptivo oral combinado;

Gallagher e colaboradores (2017) compararam a terapia “*Add-back*” com o uso de noretisterona e placebo e também com noretisterona e estrógenos conjugados. Como resultado da pesquisa, o grupo que fazia uso de noretisterona e estrógenos conjugados, apresentou melhores pontuações nos questionários de pesquisa em saúde, em relação ao grupo que utilizou apenas a noretisterona. Não houve diferença entre os grupos para os sintomas de depressão e nem da menopausa. O estudo chega à conclusão de que uso de terapia de suporte é positiva para evitar sintomas efeitos adversos relacionados ao uso de análogos de GnRH, porém não concluiu se a noretisterona em monoterapia é melhor em relação ao mesmo associada ao estrógeno. (GALLAGHER et al., 2017). O motivo pelo qual utiliza-se a progestina noretisterona para o tratamento na terapia “*Add-back*” é pelo fato de que um dos produtos da sua metabolização seria o etinilestradiol. (CARR et al., 2014; EZZATI; CARR, 2015).

O uso de terapia “*Add-back*” em associação com a leuprorrelina, um agonista do GnRH, parece estar relacionado a uma maior adesão ao tratamento e também a uma menor probabilidade da paciente passar por um procedimento cirúrgico. Meta-análise realizada por WU e colaboradores (2014), compara o uso da terapia envolvendo análogos de GnRH sem associação e com associação a progestina em associação com estrógenos conjugados ou em

monoterapia. Os resultados demonstraram que há uma redução dos sintomas como secura vaginal, ondas de calor e falta de libido, além da redução da perda de densidade mineral óssea (WU et al., 2014; SOLIMAN et al., 2016).

Estudo realizado por Chen e colaboradores (2017), mostrou que mesmo com a terapia “*Add-back*”, os sintomas relacionados a baixas concentrações de estrogênio endógeno, persistiram mesmo com o uso de valerato de estradiol e tibolona (hormônio sintético ao estrogênio). Essa terapia foi utilizada com base no fato de que baixas concentrações séricas de estradiol seriam suficientes para manter a integridade de alguns tecidos, como o ósseo e alívio de sintomas vasomotores.

Estudo com o uso da terapia “*Add-back*” para leuprorrelina 3,75mg, intramuscular, com valerato de estradiol e medroxiprogesterona, avaliou a DMO da região da coluna lombar das pacientes, além do relato das pacientes sobre os sintomas e avaliação sérica de CA-125 e níveis de estradiol. Como resultados foram observados: queda dos níveis séricos de CA-125 e de estradiol; níveis séricos de colesterol total, colesterol frações e glicose sem variações significativas em relação aos exames feitos antes do início do tratamento; perda progressiva da DMO; queixas de insônia e ondas de calor (TSAI et al., 2016).

## 5.7 PERSPECTIVAS FUTURAS PARA O TRATAMENTO E O DIAGNÓSTICO DA ENDOMETRIOSE

### 5.7.1 Inibidores de Fator Nuclear *Kappa* $\beta$ (NF- $k\beta$ )

O NF- $k\beta$  tem um papel importante como fator chave envolvido nos processos imunológicos e inflamatórios na endometriose, além de favorecer a proliferação celular e inibir a apoptose em células endometriais. Dessa forma o NF- $k\beta$  favorece a sobrevivência do endométrio fora da cavidade uterina. A supressão desse fator nas lesões endometriais ectópicas pode se mostrar favorável para tratar a endometriose tanto contribuindo para um melhor prognóstico da doença, como para a melhoria dos sintomas relacionados à dor (UYSAL et al., 2015).

### 5.7.2 Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrogênio e Progesterona

Os estudos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados ao desenvolvimento dos moduladores seletivos dos receptores de progesterona e estrogênio para o tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 8.

**Tabela 8:** Estudos clínicos selecionados sobre moduladores seletivos dos receptores de progesterona e estrogênio para o tratamento da endometriose.

<b>Referência</b>	<b>Ano de Publicação</b>	<b>País</b>	<b>Medicamento(s)</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Características do Estudo</b>	<b>Tempo do Estudo</b>
CARBONELL et al.	2016	Cuba	Mifepristona 2,5, 5 e 10 mg versus placebo	360	Duplo cego randomizado com controle (placebo)	6 meses
STRATTON et al	2008	EUA	Raloxifeno 180mg versus placebo	127	Randomizado com controle	6 meses

Os moduladores seletivos dos receptores de progesterona são moléculas que se ligam a esses receptores, exercendo efeito agonista, antagonista ou agonista parcial em vários tecidos, podendo inibir a ovulação sem afetar a estimulação/secreção de estradiol, que permanece na sua faixa normal. Os modulares possuem ação antagonista no endométrio, reduzindo a sua proliferação, sem suprimir a atividade estrogênica, agindo nos próprios vasos endometriais, com redução da prostaglandina no endométrio. Por isso a sua possibilidade de uso no tratamento da endometriose tem sido levantada (CARBONELL et al., 2016; CLEMENZA et al., 2018).

Dos moduladores seletivos de receptores de progesterona, a mifepristona tem mostrado efeitos benéficos para o tratamento da endometriose, por possuir efeitos antiproliferativos, sem provocar efeitos hipoestrogênicos e perda de massa óssea. Porém um grande entrave quanto ao

uso dos moduladores é o seu impacto sobre o tecido endometrial, já que o uso deste permite que o estrogênio exerça uma atividade sem a oposição da progesterona no útero, levando ao aumento da possibilidade de câncer endometrial (ALTINTAS et al., 2010; GOENKA; GEORGE; SEN, 2017).

Os moduladores seletivos de receptores de estrogênio se ligam aos seus respectivos receptores, exercendo efeitos agonistas e antagonistas. Essa classe de moduladores apresenta efeitos antagonistas nos receptores de estrogênio na mama e no endométrio, porém possui efeito agonista no sistema de coagulação. O raloxifeno tem sido estudado para o uso na regressão dos focos de endométrio ectópicos (GOENKA; GEORGE; SEN, 2017). O bazedoxifeno, modulador de terceira geração, tem apresentado efeito positivo na redução das lesões de endométrio em ratas (STRATTON et al., 2008; CLEMENZA et al., 2018).

### 5.7.3 Inibidores da Aromatase

Os estudos clínicos selecionados para a elaboração do presente trabalho, relacionados aos inibidores de aromatase para o tratamento da endometriose, estão descritos na Tabela 9.

**Tabela 9:** Estudos clínicos selecionados sobre o uso de inibidores de aromatase para o tratamento na endometriose.

Referência	Ano de Publicação	País	Medicamento(s)	Número de Pacientes	Características do Estudo	Tempo do Estudo
FERRERO et al.	2010	Itália	Letrozol 2,5mg VO e Noretisterona 5mg VO	44	Estudo Controle Prospectivo	18 meses
FERRERO et al.	2011	Itália	Letrozol 2,5mg VO e Noretisterona 5mg VO ou Anastrozol e Triptrelina	35	Estudo Randomizado com controle	6 meses
CHAWLA S.	2010	Índia	Letrozol 2,5mg VO + NA 2,5 mg	20	Estudo prospectivo não-randomizado	3 meses

Nota: VO: Via Oral; NA: Noretisterona.

Esta classe de medicamentos, de origem não hormonal, apresenta-se como uma nova linha de opções terapêuticas para o tratamento da endometriose, já que a via da aromatase e prostaglandina E<sub>2</sub> apresenta uma função importante no desenvolvimento da doença. Os inibidores da aromatase podem ser divididos em três gerações: (1) Primeira geração: aminoglutetimida; (2) Segunda geração: fadrozole e formastane e (3) Terceira geração: anastrozol, letrozol e exemestano. O anastrozol e o letrozol apresentam efeitos reversíveis, seletivos e mais potentes (podem inibir a formação de estradiol em até noventa e nove por cento), além de serem hormonais. Esses fármacos também têm sido utilizados para o tratamento da endometriose associada a infertilidade, já que a diminuição da produção de estradiol leva ao mecanismo do aumento da secreção do hormônio folículo estimulante (FSH), o que estimula a ovulação. Os efeitos adversos estão relacionados ao efeito hipoestrogênico e os mais comumente relatados são: dores de cabeça, secura vaginal, fogachos e artralgia. No uso a longo prazo, o efeito adverso mais comum é a perda da densidade mineral óssea (CHAWLA S.,2010; HASHIM, 2014).

Nos estudos realizados por Ferrero e colaboradores (2011; 2010) foi avaliada a eficácia do tratamento da endometriose associada a dor. A avaliação foi da associação de inibidor de aromatase com uma progestina, a noretisterona. Como o resultado o estudo mostra que a associação entre ambos reduz a dor nas portadoras de endometriose. O segundo estudo comparou os efeitos de dois inibidores de aromatase de terceira geração (anastrozol e letrozol) com terapias adicionais (triptorrelina e noretisterona). Como resultado o estudo mostrou que a associação com a progestina desencadeia o aparecimento de um número menor de efeitos adversos e, por consequência, favorece a adesão ao tratamento, quando comparado ao grupo que faz uso do agonista de GnRH (triptorrelina).

#### 5.7.4 Biomarcadores

O marcador mais comumente utilizado para a endometriose é o CA-125, porém seu grau de especificidade é baixo e é utilizado apenas para controle. O processo inflamatório na endometriose envolve quimiocinas, hormônios, citocinas, fatores de crescimento e marcadores de estresse oxidativo. Alguns biomarcadores tem sido considerados parâmetros para avaliação da endometriose, dentre eles: activina, folistatina e urocortina 1. Esses marcadores são

expressos nas lesões de endometriose, porém ainda não se tem valores de referência (COUTINHO et al., 2019).

Como a endometriose é uma doença multifatorial, a desregulação da expressão de microRNAs pode estar envolvida na doença. No endométrio eutópico há a presença de microRNAs com o MicroRNA 17-5p, MicroRNA 34, MicroRNA 9 e MicroRNA 135b que também são encontrados no endométrio ectópico, porém se encontram desregulados. Dentre eles, o MicroRNA 135-b é o que aparece em maior proporção em mulheres portadoras da doença. Além de biomarcador, o MicroRNA 135-b pode se tornar um alvo farmacológico para a terapia da endometriose (FASSBENDER et al., 2013).

## 5.8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

No presente estudos, há algumas limitações. Os resultados encontrados para cada estudo clínico podem variar de acordo com o número de participantes, o país onde é realizado, a faixa de preço de medicamentos em cada país, o tipo de delineamento do estudo: se é randomizado, duplo-cego, multicêntrico, prospectivo, de coorte ou retrospectivo. Existe uma grande variabilidade no número de participantes; os países que mais aparecem no resultados são pertencentes da Europa, América do Norte e Ásia.

O fato dos resultados constatarem um maior de número de estudos clínicos para as progestinas pode estar relacionado com o ano dos artigos utilizado como critério de inclusão, sendo este um viés no estudo. Outro fato importante a ser mencionado é o próprio delineamento do estudo. Foi escolhida uma revisão narrativa devido ao intuito principal desta monografia que foi a educação continuada, ou seja, o objeto desta concentra-se em informar profissionais e quaisquer outras pessoas a respeito da Endometriose, bem como sua terapia hormonal disponível para o uso clínico.

## 6 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou as terapias hormonais disponíveis para o tratamento da endometriose. Dentre as várias linhas de tratamento, as progestinas mostraram-se com a melhor relação risco-benefício, levando em conta a adesão, a tolerabilidade, a eficácia, o tempo de tratamento e o custo da terapia.

As progestinas apresentaram homogeneidade quanto ao perfil de efeitos adversos, maior tolerabilidade, que podem ser contornados dependendo da forma farmacêutica, além do seu uso ser seguro por mais tempo em relação aos análogos de GnRH que apresentam seu uso restrito devido aos efeitos adversos. Esta classe apresentou maior variedade de formas farmacêuticas, dentre elas: o implante no braço, o sistema de liberação intrauterino e a via oral cujo custos-benefícios são relativos e dependem da preferência das pacientes.

O uso dos contraceptivos hormonais foi associado à maior tolerabilidade e segurança, o que pode ser considerado um ponto positivo, porém a sua eficácia para o tratamento na endometriose não está totalmente comprovada, necessitando de mais estudos.

Os análogos de GnRH também apresentam eficácia para o tratamento na endometriose relacionada a dor. Porém, ao analisar o tempo de uso e o perfil de efeito adverso, o seu uso torna-se limitado. Em uma tentativa de prolongar o seu uso, a terapia “*add-back*” tem sido estudada.

As perspectivas futuras de tratamento para endometriose baseiam-se em encontrar métodos menos invasivos para o diagnóstico (biomarcadores), disponibilizar terapias hormonais alternativas às existentes, com melhor perfil de relação benefício/risco e disponibilizar terapias que buscam tratar a endometriose sob outras vertentes, já que esta é uma doença de causa multivariada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALESSANDRO, P. et al. Research development of a new GnRH antagonist (Elagolix) for the treatment of endometriosis: a review of the literature. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s.l.], v. 295, n. 4, p.827-832, 2017.

ALKATOUT, I. et al. **Combined Surgical and Hormone Therapy for Endometriosis is the Most Effective Treatment**: Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, v.20, n.4, p.473-481, 2013.

ALTINTAS, D. et al. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 150, n. 1, p.84-87, 2010.

ARRUDA, M. S. Maurício de Souza et al. Endometriose Profunda: Aspectos ecográficos. **Femina**, São Paulo, v. 38, n. 7, p.367-372, 2010. [Acesso em: 13 maio 2019]. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n7/a1525.pdf>.

ASHIM, H. A. Potential role of aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis. **International Journal of Women's Health**, [s.l.], p.671-680, 2014.

ASRM. American Society for Reproductive Medicine. **Endometriosis**: A Guide for Patients. Birmingham, AL, 2016.

AWAD, E. et al. Efficacy of exercise on pelvic pain and posture associated with endometriosis: within subject design. **Journal of Physical Therapy Science**, [s.l.], v. 29, n. 12, p.2112-2115, 2017.

AZOULAY, C. et al. Tratamientos farmacológicos de la endometriosis (a excepción de la adenomiosis). **Emc - Ginecología-obstetricia**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.1-15,2018.

BAHAMONDES, L.; CAMARGOS, A..F. Dienogest: Uma Nova Opção Terapêutica. **Femina**, Campinas, v. 40, n. 3, p.155-159, 2012. [Acesso em: 13 maio 2019]. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2012/v40n3/a3263.pdf>.

BARNHART, K. et al. Evaluation, validation and refinement of noninvasive diagnostic biomarkers for endometriosis (ENDOMarker): A protocol to phenotype bio-specimens for discovery and validation. **Contemporary Clinical Trials**, [s.l.], v. 68, p.1-6, 2018.

BEDAIWY, M. A.; MOUSA, N. A.; CASPER, R. F. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 91, n. 4, p.1574-1577, 2009.

BEDAIWY, M. A. et al. New developments in the medical treatment of endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 107, n. 3, p.555-565, 2017.

- BEDAIWY, M. A.; ALLAIRE, C.; ALFARAJ, S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 107, n. 3, p.537-548, 2017.
- BELLELIS, P.; PODGAEC, S.; ABRÃO, M. S. Fatores ambientais e endometriose: um ponto de vista. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 36, n. 10, p.433-435, 2014.
- BENAGIANO, G.; BROSENS, I.; LIPPI, D. **The History of Endometriosis**. Gynecologic and Obstetric Investigation, p.1-9, 2014.
- BERKER, B.; SEVAL, M. **Problems with the Diagnosis of Endometriosis**. Future Science Group, 2015.
- BHATTACHARYA, S. M.; TOLASARIA, A.; KHAN, B. Vaginal danazol for the treatment of endometriosis-related pelvic pain. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 115, n. 3, p.294-295, 2011.
- BINA, F., et al. **Plant-derived medicines for treatment of endometriosis, a comprehensive review of molecular mechanisms**. Pharmacological Research, vol.139 p.76-90,2018.
- BRASIL. **Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Endometriose**. Brasília, DF, 2016.
- BROWN, J.; KIVES, S.; AKHTAR, M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-88, 2012.
- BROWN, J. et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-68, 2018.
- BUGGIO, L. et al. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care. **International Journal of Women's Health**, [s.l.], v. 9, p.281-293, 2017.
- BULUN, S. E. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 360, n. 3, p.268-279, 2009.
- BURNEY, R. O.; GUIDICE, L. C.; **Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis**. **Fertility and Sterility**, vol.98 n.3,2012.
- CAMPOS, C.; NAVALHO, M.; CUNHA, T. M. **Endometriose Epidemiologia, Fisiopatologia e Revisão Clínica e Radiológica**. Acta Radiológica Portuguesa. vol.20 n.80. p. 67-77,2008.
- CARAÇA, D. B. et al. Mecanismos fisiopatológicos da dor pélvica na endometriose profunda. **Diagnóstico Tratamento**, p. 57-61. 2011.
- CARBONELL, J. L. et al. Mifepristone 2.5, 5, 10mg versus placebo in the treatment of endometriosis. **Journal of Reproductive Health and Medicine**, [s.l.], v. 2, n. 1, p.17-25, 2016.

- CARR, B. et al. Elagolix, an Oral GnRH Antagonist, Versus Subcutaneous Depot Medroxyprogesterone Acetate for the Treatment of Endometriosis. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 11, p.1341-1351, 2014.
- CASPER, R. F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 107, n. 3, p.533-536, 2017.
- CHAWLA, S. Treatment of Endometriosis and Chronic Pelvic Pain with Letrozole and Norethindrone Acetate. **Medical Journal Armed Forces India**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.213-215, 2010.
- CHEN, J. et al. Efficacy and Safety Investigation of Kuntai Capsule for the Add-back Therapy of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist Administration to Endometriosis Patients. **Chinese Medical Journal**, [s.l.], v. 128, n. 4, p.427-432, 2015.
- CHEN, Y. et al. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 216, n. 6, p.1-32, 2017.
- CLEMENZA, S. et al. From pathogenesis to clinical practice: Emerging medical treatments for endometriosis. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, [s.l.], v. 51, p.92-101, 2018.
- COUTINHO, L. M. et al. New biomarkers in endometriosis. **Advances in Clinical Chemistry**, [s.l.], p.59-77, 2019.
- COX, H. R.N.; et al. Focus group study of endometriosis: struggle, loss and the medical merry-go-round. **International Journal of Nursing Practice**, vol. 9 p. 2-9. 2003.
- DE BASTOS, M. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-56, 2014.
- DE MARQUI, A. B. T. Evaluation of endometriosis-associated pain and influence of conventional treatment: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 61, n. 6, p.507-518, 2015. FapUNIFESP (SciELO).
- DEL FORNO, S. et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 238, p.120-124, 2019
- DHESI, A.S; MORELLI, S. S. Endometriosis: A Role for Stem Cells. **Women's Health**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.35-49, 2015.
- DJOKOVIC, D.; CALHAZ-JORGE, C. Somatic Stem Cells and Their Dysfunction in Endometriosis. **Frontiers in Surgery**, [s.l.], v. 1, p.1-8, 2015.
- E. O MENDES et al. **Endometriose**. Revista Das Faculdades Santa Cruz, v.9, n.1, p.18. 2013.

EBERT, A. D. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.560-567, 2017. Elsevier BV.

ESHRE. European Society of Human Reproduction and Embryology. Management of women with Endometriosis, 2013.

EZZATI, M.; CARR, B. R. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. **Future Science Group**, Texas, v. 1, n. 11, p.19-28, 2015.

FASSBENDER, A. et al. Biomarkers of endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 99, n. 4, p.1135-1145, 2013.

FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual de Endoscopia Ginecológica**. 2011.

FERRERO, S. et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [s.l.], v. 1317, n. 1, p.17-23, 16 abr. 2014.

FERRERO, S. et al. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 150, n. 2, p.199-202, 2010.

FERRERO, S. et al. Letrozole and norethisterone acetate versus letrozole and triptorelin in the treatment of endometriosis related pain symptoms: a randomized controlled trial. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-7, 2011.

FERRERO, S. et al. Vaginal danazol for women with rectovaginal endometriosis and pain symptoms persisting after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 113, n. 2, p.116-119, 2011.

FOTI, P. V. et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. **Insights into Imaging**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.149-172, 2018. Springer Nature.

GAJBHIYE, R. et al. Panel of Autoimmune Markers for Noninvasive Diagnosis of Minimal–Mild Endometriosis. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 24, n. 3, p.413-420, 2016.

GERLINGER, C. et al. Treatment of endometriosis in different ethnic populations: a meta-analysis of two clinical trials. **BMC Women's Health**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.1-7, 2012.

GIBSON, D. et al. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 19, n. 10, p.1-18, 2018.

GIORGI, V. S. I. et al. N-Acetyl-Cysteine and l-Carnitine Prevent Meiotic Oocyte Damage Induced by Follicular Fluid From Infertile Women With Mild Endometriosis. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.342-351, 2015.

GIUDICE, L. C; KAO, L. C. Endometriosis. **The Lancet**, [s.l.], v. 364, n. 9447, p.1789-1799, 2004.

GODIN, R.; MARCOUX, V. Vaginally Administered Danazol: An Overlooked Option in the Treatment of Rectovaginal Endometriosis? **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, [s.l.], v. 37, n. 12, p.1098-1103, 2015.

GOENKA, L.; GEORGE, M.; SEN, M. A peek into the drug development scenario of endometriosis – A systematic review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 90, p.575-585, 2017.

GOMES, M. et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cell proliferation, Fas expression and steroid receptors in endometriosis lesions and normal endometrium. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 24, n. 11, p.2736-2745, 2009.

GUZICK, D. S. et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 95, n. 5, p.1568-1573, 2011.

HARADA, T. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 91, n. 3, p.675-681, 2009.

HARADA, T. et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 108, n. 5, p.798-805, 2017.

HARADA, T. et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 90, n. 5, p.1583-1588, 2008.

HARLEV, A. et al. Targeting oxidative stress to treat endometriosis. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, [s.l.], v. 19, n. 11, p.1447-1464, 2015.

HARRIS, H. R. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.715-727, 2018. Oxford University Press (OUP).

HAYASHI, A. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. **Journal of Ovarian Research**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.1-8, 2012.

IWABUCHI, T. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Endometriosis and Its Malignant Transformation. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2015, p.1-7, 2015.

JANSSEN, E. B. et al. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 19, n. 5, p.570-582, 2013.

JENSEN, J. T.; SCHLAFF, W.; GORDON, K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 110, n. 1, p.1-16, 2018.

JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, J. et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, [s.l.], v. 88, n. 2, p.96-102, 2017. VM Media SP. zoo VM Group SK.

KARIM, A. K. A. et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. **Gynecological Endocrinology**, [s.l.], v. 35, n. 1, p.10-16, 2018.

KASER, D. J. et al. Use of Norethindrone Acetate Alone for Postoperative Suppression of Endometriosis Symptoms. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, [s.l.], v. 25, n. 2, p.105-108, 2012.

KIM, M. et al. The efficacy of long-term maintenance therapy with a levonorgestrel-releasing intrauterine system for prevention of ovarian endometrioma recurrence. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 134, n. 3, p.256-259, 2016.

KITAWAKI, J. et al. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 89, n. 6, p.1831-1835, 2008.

KODAMAN, P. H. Current Strategies for Endometriosis Management. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.87-101, 2015.

KÖHLER, G. et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.21-25, 2009.

KOSHIBA, A. et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s.l.], p.1970-1976, 2018.

KRÁLÍČKOVÁ, M. et al. Altered Immunity in Endometriosis: What Came First? **Immunological Investigations**, [s.l.], v. 47, n. 6, p.569-582, 2018.

LEE, K. H. et al. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s.l.], v. 44, n. 9, p.1779-1786, 2018.

LEONARDO-PINTO, J. P. et al. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 211, p.108-111, 2017.

LI, Zheng et al. A randomized study comparing the side effects and hormonal status of triptorelin and leuprorelin following conservative laparoscopic surgery for ovarian

endometriosis in Chinese women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 183, p.164-168, 2014.

LOVERRO, Giuseppe et al. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III–IV endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 136, n. 2, p.194-198, 2008.

MABROUK, M. et al. Combined Oral Contraceptive Therapy in Women with Posterior Deep Infiltrating Endometriosis. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.470-474, 2011.

MAGED, A. M. et al. Effect of Prolonged GnRH Agonist Downregulation on ICSI Outcome in Patients with Endometriomas of Less Than 5 cm: A Randomized Controlled Trial. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 25, n. 10, p.1509-1514, 2018.

MAGGIORE, U. L. R. et al. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], v. 93, n. 3, p.239-247, 2014.

MAGON, N. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [s.l.], v. 15, n. 4, p.261-267, 2011.

MARIE-SCEMAMA, L. et al. Endometriosis and the menopause: why the question merits our full attention. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.26-37, 2019.

MEHENDITU C. et al. Endometriosis still a Challenge. **Journal of Medicine and Life**, [s.l.], v.7, n.3, p. 349-357, 2014

MELIS, G. B. et al. Overview of elagolix for the treatment of endometriosis. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, [s.l.], v. 12, n. 5, p.581-588, 2016.

MOMOEDA, M. et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.1069-1076, 2009.

MORELLI, M. et al. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. **Journal of Obstetrics and Gynecology Research**, [s.l.], v. 39, n. 5, p.985-990, 2013.

MUZII, L. et al. Oral Estroprogestins after Laparoscopic Surgery to Excise Endometriomas: Continuous or Cyclic Administration? Results of a Multicenter Randomized Study. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.173-178, 2011.

NEZHAT, Camran; NEZHAT, Farr; NEZHAT, Ceana. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 98, n. 6, p.1-62, 2012.

PARAZZINI, F. Selected food intake and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, [s.l.], v. 19, n. 8, p.1755-1759, 2004.

PARK, H. et al. Postoperative Long-term Maintenance Therapy with Oral Contraceptives after Gonadotropin-releasing Hormone Analog Treatment in Women with Ovarian Endometrioma. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.34-39, 2009.

PATEL, B.ansari G. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. **Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.623-632,2017.

PITTATORE, G. et al. Endometrial Adult/Progenitor Stem Cells. **Reproductive Sciences**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.296-304, 2013.

PLATTEEUW, L.; D'HOOGHE, T. Novel agents for the medical treatment of endometriosis. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.243-252, 2014.

QUAAS, A. M.; WEEDIN, E. A.; HANSEN, K. R. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 103, n. 3, p.612-625, 2015.

RABBO, M. S. A.bd et al. Effect of aromatase inhibitor (letrozole) with long agonist protocol on the results of ICSI/ET in females with minimal and mild endometriosis. **Alexandria Journal of Medicine**, [s.l.], v. 48, n. 4, p.303-307, 2012.

RAFIQUE, S.; DECHERNEY, A. H. Medical Management of Endometriosis. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 60, n. 3, p.485-496, 2017.

RICCI, E. et al. Physical activity and endometriosis risk in women with infertility or pain. **Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 40, p.1-10, 2016.

RODRIGUEZ, M. I.; WARDEN, M.; DARNEY, P. D. Intrauterine progestins, progesterone antagonists, and receptor modulators: a review of gynecologic applications. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 202, n. 5, p.420-428, 2010.

SAMIMI, M. et al. The role of inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis: Basic science and new insights based on gene expression. **Journal of Cellular Physiology**, [s.l.], p.1-9, 2019.

SANTOS, T. M. V. et al. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. **Einstein (são Paulo)**, [s.l.], v. 10, n. 1, p.39-43,2012.

SASAGAWA, S. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. **Steroids**, [s.l.], v. 73, n. 2, p.222-231, fev. 2008.

SCALA, C. et al. Norethindrone acetate versus extended-cycle oral contraceptive (Seasonique ®) in the treatment of endometriosis symptoms: A prospective open-label comparative

study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 222, p.89-94, 2018.

SCHRAGER, S. et al. Evaluation and Treatment of Endometriosis. **American Family Physician**, Madison, v. 87, n. 2, p.107-113, 2013 [Acesso em: 25 maio 2019]. Disponível em: <https://www.aafp.org/afp/2013/0115/p107.html>.

SCUTIERO, G. et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s.l.], v. 2017, p.1-7, 2017.

SOARES, S. R. et al. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 98, n. 3, p.529-555, 2012.

SOLIMAN, A. M. et al. Analysis of Adherence, Persistence, and Surgery among Endometriosis Patients Treated with Leuprolide Acetate Plus Norethindrone Acetate Add-Back Therapy. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, [s.l.], v. 22, n. 5, p.573-587, 2016.

SONG, S. Y. et al. Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: A meta-analysis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 231, p.85-92, 2018.

STRATTON, Pamela et al. Return of Chronic Pelvic Pain from Endometriosis after Raloxifene Treatment. **Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 111, n. 1, p.88-96, 2008.

STROWITZKI, Thomas et al. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 151, n. 2, p.193-198, 2010.

SURREY, E. S. et al. Impact of elagolix treatment on fatigue experienced by women with moderate to severe pain associated with endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s.l.], p.1-9, 2019.

TANEJA, A. Evaluating the Efficacy of Levonorgestrel Intrauterine System and Danazol for Relief of Postoperative Pain in Endometriosis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, [s.l.], p.10-12, 2017.

TAYLOR, H. S. et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 377, n. 1, p.28-40, 2017.

TEKIN, Y. B. et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 95, n. 2, p.492-496, 2011.

THIRUCHELVAM, U.; WINGFIELD, M.; O'FARRELLY, C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. **American Journal of Reproductive Immunology**, [s.l.], v. 74, n. 4, p.291-301, 2015.

- TOIT, R. L. et al. Progestins used in endocrine therapy and the implications for the biosynthesis and metabolism of endogenous steroid hormones. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s.l.], v. 441, p.31-45, 2017.
- TOKUSHIGE, N. et al. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 92, n. 4, p.1234-1239, 2009.
- TOSTI, C. et al. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 209, p.61-66, 2017.
- TSAI, H. et al. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s.l.], v. 55, n. 1, p.55-59, 2016.
- USLUOGULLARI, B.; DUVAN, C. Z.; USLUOGULLARI, C. A. **Use of aromatase inhibitors in practice of gynecology**. Journal of Ovarian Research. p. 1-7. 2015.
- UYSAL, G. et al. Novel Medical Treatment Modalities of Endometriosis. **Kafkas Journal of Medical Sciences**, [s.l.], v. 5, n. 3, p.109-119, 2015.
- VERCELLINI, P. et al. Endometriosis: current and future medical therapies. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.275-306, 2008.
- VERCELLINI, P. et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. **Nature Reviews Endocrinology**, [s.l.], v. 10, n. 5, p.261-275, 2013.
- VERCELLINI, P. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 105, n. 3, p.734-743, 2016.
- VERCELLINI, P. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.159-170, 2010.
- VILASBOAS, B. B. **Endometriose, doença que causa infertilidade nas mulheres**. [Acesso em: 17/06/2018.] Disponível em: <https://www.webartigos.com/artigos/endometriose-doenca-que-causa-infertilidade-nas-mulheres/11482>.
- VITALE, S. G. et al. **The Role of Oxidative Stress and Membrane Transport Systems during Endometriosis: A Fresh Look at a Busy Corner**. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, p. 1-14, 2018.
- VLAHOS, N. et al. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. **Fertility and Sterility**, [s.l.], v. 100, n. 5, p.1337-1342, 2013.
- WALCH, K. et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis — a pilot study. **Contraception**, [s.l.], v. 79, n. 1, p.29-34, 2009.

- WU, D. et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, [s.l.], v. 290, n. 3, p.513-523, 2014.
- WU, M. et al. Prostaglandin E2: the master of endometriosis? **Experimental Biology and Medicine**, [s.l.], v. 235, n. 6, p.668-677, 2010.
- WU, M.; et al. **Hypoxia, the Force of Endometriosis**. The journal of Obstetrics and Gynecology Research. Vol.45, p. 532-541, 2019.
- XU, Y et al. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 10, p.1-15, 2017.
- YAMAGUTI, E. M. M. et al. Comparison of the hemostatic effects of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and leuprolide acetate in women with endometriosis: A randomized clinical trial. **Thrombosis Research**, [s.l.], v. 134, n. 6, p.1193-1197, 2014.
- YAMANAKA, Akiyoshi et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, [s.l.], v. 216, p.51-55, 2017.
- ZOMER, M. T. et al. Correlação entre os níveis de Ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.262-267,2013. FapUNIFESP (SciELO).