



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Vânia Raquel Moura Diz

FARMACOTERAPIA NA ENDOMETRIOSE

Abril, 2010

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Vânia Raquel Moura Diz
FARMACOTERAPIA NA ENDOMETRIOSE

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dra. Florbela Teixeira Gomes

Revista:

Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Abril, 2010

FMUP

Eu, Vânia Raquel Moura Diz, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801160, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2010

Assinatura: Vânia Raquel Moura Diz

Nome: Vânia Raquel Moura Diz

Endereço electrónico: m04160@med.up.pt

Título da Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio:

Farmacoterapia na Endometriose

Nome completo do Orientador:

Florbela Teixeira Gomes

Nome completo do Co-Orientador:

José Maria Cordeiro Ruano

Ano de conclusão: 2010

Designação da área do projecto de opção:

Ginecologia e Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/04/2010

Assinatura: Vânia Raquel Moura Diz

FARMACOTERAPIA NA ENDOMETRIOSE

Pharmacotherapy in endometriosis

Raquel Diz¹

¹Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

Introdução: A endometriose é uma doença ginecológica crónica, estrogéneo-dependente, encontrada predominantemente em mulheres jovens. Está associada com dor pélvica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade. Dado o grande impacto desta doença na qualidade de vida das mulheres, tem-se verificado um interesse crescente na descoberta de novos fármacos com melhor eficácia, tolerabilidade e segurança.

Objectivo: Fazer uma revisão bibliográfica das terapêuticas médicas disponíveis para o tratamento da endometriose.

Métodos: Foi realizada uma pesquisa na MEDLINE dos artigos publicados e foram definidos os critérios de inclusão. Foram, também, seleccionados artigos das referências bibliográficas.

Resultados: No tratamento médico da endometriose englobam-se terapias hormonais e não-hormonais. Os contraceptivos orais e os progestagéneos aparecem como as opções farmacológicas de eleição. São um tratamento seguro e barato, com um compromisso razoável entre a eficácia e os efeitos adversos. Os análogos da hormona libertadora das gonadotrofinas, danazol e gestrinona surgem como a 2ª linha de tratamento e devem ser utilizados em doentes com contra-indicação para os progestagéneos. O tratamento médico não-hormonal tem sido alvo de crescente pesquisa e têm surgido novos fármacos promissores para o tratamento da endometriose, onde os imunomoduladores e os anti-inflamatórios assumem particular importância. Também as terapias alternativas, como as plantas medicinais, parecem ser benéficas para o tratamento desta patologia.

Conclusão: A endometriose é um diagnóstico um pouco vasto, que inclui várias apresentações clínicas. A sua abordagem deve incluir as diferentes opções terapêuticas, tendo em conta as características individuais de cada doente.

Palavras-chave: endometriose, dor pélvica, dismenorreia, tratamento médico

Abstract

Introduction: Endometriosis is a chronic gynecological disease, estrogen-dependent, found predominantly in young women. It is associated with pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia and infertility. Given the large impact of this disease on women's quality of life, there has been a growing interest in discovering new drugs that have better efficacy, tolerability and safety.

Objective: To make a review of available medical therapies for the treatment of endometriosis.

Methods: MEDLINE search of published articles was performed and inclusion criteria were defined. Some articles were selected from the references.

Results: The medical treatment of endometriosis includes hormonal and non-hormonal therapies. Oral contraceptives and progestins are the most chosen pharmacological option. They are safe and inexpensive, with a reasonable compromise between efficacy and adverse effects. The analogues of gonadotropin-releasing hormone, danazol and gestrinone emerge as the 2nd line of treatment and should be used in patients with contraindications for progestins. The non-hormonal medical treatment has been target of increasing research and new promising drugs have appeared for the treatment of endometriosis, being immunomodulatory and anti-inflammatory drugs those with most importance. Alternative therapies such as medicinal plants also appear to be beneficial in the treatment of this disease.

Conclusion: Endometriosis is quite a wide diagnosis, including several clinical presentations. When approaching it, different treatment options should be included, taking into account the individual characteristics of each patient.

Key-words: endometriosis, pelvic pain, dysmenorrhoea, medical treatment

Índice

Introdução.....	7
Material e Métodos	9
Resultados	9
A. TRATAMENTO MÉDICO HORMONAL	9
1. Progestagéneos e Combinações Estrogéneos/Progestagéneos	9
a. Contraceptivos orais	10
b. Medroxiprogesterona	11
c. Ciproterona.....	12
d. Acetato de noretisterona.....	13
e. Dispositivo intrauterino medicado com progesterona (DIU-levonorgestrel)	13
2. Análogos GnRH	15
a. Agonistas GnRH.....	15
b. Agonistas GnRH + terapia hormonal <i>add-back</i>	16
c. Antagonistas GnRH.....	17
3. Androgéneos	18
4. Inibidores da Aromatase	18
5. Antagonistas da Progesterona	19
6. Moduladores Selectivos dos Receptores da Progesterona	20
7. Moduladores Selectivos dos Receptores dos Estrogéneos	20
B. TRATAMENTO MÉDICO NÃO HORMONAL	21
1. Imunomoduladores	22

2. Anti-inflamatórios	22
3. Estatinas	23
4. Inibidores do Factor Nuclear κ B	23
5. Inibidores de Histona Deacetilase	24
6. Terapias anti-angiogénicas.....	24
7. Tiazolidinedionas	25
C. TERAPIAS ALTERNATIVAS	25
Conclusão	26
Agradecimentos	27
Bibliografia.....	27
Apêndices	31

Lista de abreviaturas:

CO – contraceptivos orais

COX – ciclooxigenase

DIU – dispositivo intrauterino

DMO – densidade mineral óssea

GnRH – hormona libertadora das gonadotrofinas

RE – receptores dos estrogéneos

SPRM – moduladores selectivos dos receptores da progesterona

SERM – moduladores selectivos dos receptores dos estrogéneos

TDZ – tiazolidinedionas

TSA – tricostatina A

VEGF – factor de crescimento do endotélio vascular

Introdução

A endometriose é uma doença ginecológica, crónica frequente e benigna, estrogéneo-dependente. Define-se como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Os órgãos pélvicos e o peritoneu são os locais mais frequentemente afectados, mas a doença pode ocorrer em qualquer parte do corpo, como o septo recto-vaginal e mais raramente pericárdio, pleura ou trato urinário. A apresentação varia desde lesões mínimas a cistos endometrióides nos ovários, que podem distorcer a arquitectura tubo-ovárica e provocar aderências que envolvem o intestino, bexiga e ureteres.¹

A verdadeira prevalência da doença na população geral não é conhecida. A endometriose pélvica está presente em aproximadamente 7% a 10% da população feminina geral. A prevalência aumenta para 75% a 87% se estivermos perante mulheres com dor pélvica crónica.² A endometriose é predominantemente encontrada em mulheres em idade reprodutiva, sendo a idade na altura do diagnóstico, geralmente, 25 a 35 anos e raramente é diagnosticada em mulheres pós-menopausa.³

A observação de que a endometriose é mais comum em mulheres com menarca precoce, polimenorreia, menorragia e obstrução da saída do fluxo sugere que o desenvolvimento da endometriose depende da interacção complexa de vários factores, incluindo, genéticos, imunológicos, ambientais e hormonais.¹

Os principais sintomas relacionados com a endometriose são a dor pélvica crónica, dismenorreia, dispareunia ou infertilidade.³

Para muitas pacientes a qualidade de vida é afectada pela dor, impacto emocional da subfertilidade, ansiedade sobre a recorrência da doença e incerteza sobre o futuro, relacionada com necessidade de cirurgias repetidas ou tratamento médico a longo prazo e os seus efeitos laterais.⁴

O *gold standard* para o diagnóstico de endometriose é a laparoscopia, que permite a visualização das lesões peritoneais e realização de biópsia para estudo histopatológico. Este método permite também o estadiamento da doença. Os exames de imagem, como a ecografia transvaginal ou transrectal são importantes instrumentos diagnósticos na identificação de cistos ováricos endometrióides e endometriose rectovaginal. Outros métodos de imagem, como a ressonância magnética nuclear ou tomografia computadorizada, podem ser usados para fornecer informações adicionais, mas não para o diagnóstico primário. O marcador serológico CA-125 possui baixa sensibilidade e especificidade, mas a sua determinação sérica pode ser útil para prever a recorrência da endometriose após tratamento. Contudo, o diagnóstico é na maioria das vezes clínico, baseado na suspeição médica e exame físico.¹

A orientação terapêutica da endometriose é controversa, mas numerosos estudos têm sido realizados com a descoberta de novas opções terapêuticas.

O tratamento deve ser individualizado, e a escolha deve ser baseada em vários factores como o tamanho, localização e extensão das lesões, tipo e severidade dos sintomas, o desejo de engravidar, a idade da mulher, o impacto da doença e os efeitos do tratamento na qualidade de vida.⁴

As modalidades disponíveis são o tratamento médico, cirúrgico ou a associação de ambos.

As terapias devem ser úteis no alívio e, por vezes, resolução dos sintomas, estimulação da fertilidade, eliminação das lesões endometrióides e prevenção da recorrência.⁴

O tratamento médico é sintomático, pelo que os agentes necessitam ser administrados por longos períodos de tempo, observando-se geralmente o alívio da dor no final do tratamento, não havendo impacto comprovado na fertilidade.⁵

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica das terapêuticas médicas disponíveis para o tratamento da endometriose.

Material e Métodos

Realizou-se uma pesquisa na *PubMed* (National Library Of Medicine), utilizando a *query*: (endometriosis AND “medical treatment”) OR (endometriosis AND “medical therapies”), com os seguintes limites: termos presentes no título e/ou resumo; línguas inglesa, espanhola ou portuguesa e artigos publicados nos últimos três anos.

Obtiveram-se 65 publicações das quais se leram os resumos. Após aplicação dos critérios de inclusão (endometriose pélvica e estudos cujo tratamento era médico ou médico-cirúrgico) foram seleccionados vinte e oito resumos, dos quais se obtiveram vinte e quatro artigos integrais.

De seguida, foram incluídos mais dezanove artigos referenciados que se mostravam relevantes. Foram ainda utilizados dois livros da especialidade e as *guidelines* da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) para o diagnóstico e tratamento da endometriose.

Resultados

A. TRATAMENTO MÉDICO HORMONAL

Este tipo de tratamento é baseado no conceito de que o endométrio é modulado pelas hormonas sexuais. A estratégia classicamente utilizada é: 1) criar um ambiente hormonal hipoestrogénico para reduzir o trofismo das lesões endometrióides; 2) criar pseudodecidualização através de tratamentos estro-progestativos.⁴

1. Progestagénios e Combinações Estrogénios/Progestagénios

Os progestagénios e os contraceptivos orais aparecem como as opções farmacológicas de eleição.⁵

a. Contraceptivos orais

Os contraceptivos orais (CO) são extensamente usados na diminuição da dor pélvica e dismenorreia associadas à endometriose. São o único tratamento para a endometriose que permite a hemorragia uterina mensal, pelo que a dismenorreia pode não desaparecer completamente durante o tratamento com os mesmos.⁶

A eficácia destes agentes no alívio da dor associada à endometriose foi recentemente confirmada num estudo duplamente cego, randomizado, em que 100 pacientes com dismenorreia severa e endometriose diagnosticada por cirurgia ou ecografia foram tratados com CO monofásico (etinilestradiol/noretisterona) ou placebo. Após 4 ciclos de tratamento, a diminuição do grau da dismenorreia foi significativamente maior no grupo que usou CO. Foi também observado alívio da dor pélvica não menstrual e diminuição do volume dos endometriomas.⁶

▪ *Administração cíclica*

Não existe evidência clara de que o uso cíclico de CO combinados evita o desenvolvimento ou a recorrência da endometriose.¹

Quando a administração hormonal é descontínua, mesmo na ausência de ovulação, a inibição do eixo hipotálamo-hipófise pode ser incompleta e o nível de secreção de estrogéneos elevado. A actividade ovárica residual é prejudicial para o tratamento da endometriose, porque o objectivo é a atrofia endometrial, que requer uma maior deficiência de estrogéneos.⁷

▪ *Administração contínua*

A necessidade de uma administração diária e contínua de CO ou progestagéneos prende-se com o facto de o objectivo do tratamento ser a amenorreia, já que nesta situação qualquer hemorragia das lesões ou estimulação do endométrio está suprimida e, assim, a dismenorreia desaparece. Além disso, a ausência de hemorragia do endométrio eutópico elimina a possibilidade de sementeira de novo na cavidade peritoneal.⁷

O tratamento contínuo da endometriose com CO monofásicos de baixa dosagem (um comprimido por dia durante 6 a 12 meses) foi originalmente usado para induzir uma pseudogravidez provocada pela resultante amenorreia e decidualização do tecido endometrial. Esta manipulação dos CO mostrou-se eficaz na redução da dismenorreia e dor pélvica.⁵

Vercellini e col. realizaram um estudo durante 2 anos, no qual um CO monofásico (desogestrel/etinilestradiol) foi prescrito para uso contínuo em 50 pacientes com dismenorreia recorrente após cirurgia conservadora e que não tinham respondido ao uso cíclico do mesmo CO. O grau médio para a dor menstrual diminuiu de 75 para 31 (Escala Analógica Visual 100-mm). No final da avaliação 26% das mulheres estavam muito satisfeitas, 54% satisfeitas, 2% incertas, 16% insatisfeitas e apenas 2% muito insatisfeitas.⁸

b. Medroxiprogesterona

A medroxiprogesterona é um derivado 17-hidroxi da progesterona com actividade androgénica moderada e efeitos *minor* no perfil das lipoproteínas. O tratamento com medroxiprogesterona diminui os sintomas dolorosos, melhora o bem-estar geral e apresenta efeitos adversos mínimos.⁵

Bergqvist e Theorell compararam 6 meses de tratamento com um agonista da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) (naferalina nasal) com a medroxiprogesterona oral. Os resultados mostraram uma redução considerável no grau dos sintomas dolorosos, sem diferenças significativas entre os 2 grupos de tratamento.⁹

A evidência mostra que a medroxiprogesterona é mais eficaz do que o placebo e não menos eficaz do que os agonistas GnRH na redução da dor e melhoria da qualidade de vida. Contudo, episódios de hemorragia irregular podem ser mais frequentes e prolongados.⁵

A formulação em depósito da medroxiprogesterona foi amplamente estudada ao longo dos anos. O modo de administração é muito conveniente e implica uma injeção intramuscular única de 150 mg a cada 3 meses. O uso a longo prazo da medroxiprogesterona, em depósito, pode

desenvolver desmineralização óssea secundária ao hipoestrogenismo, mas esta questão é controversa.⁵

Dois ensaios clínicos randomizados mostraram que a preparação subcutânea de medroxiprogesterona em depósito é estatisticamente equivalente ao análogo GnRH (leuprolide) na diminuição dos sintomas dolorosos após 6 meses de tratamento e 12 meses de *follow-up*. As doentes que receberam o tratamento com medroxiprogesterona mostraram uma diminuição menos significativa da densidade mineral óssea (DMO) e esta voltou para os níveis pré-tratamento, após 12 meses de descontinuação, o que não se verifica nos análogos GnRH. A medroxiprogesterona associa-se a poucos sintomas de hipoestrogenismo, mas a mais hemorragias irregulares. Observou-se melhoria na qualidade de vida e produtividade total em ambos os grupos.¹⁰⁻¹¹

A medroxiprogesterona em depósito é uma alternativa eficaz, bem tolerada e económica para o tratamento da endometriose sintomática. A principal indicação para o seu uso é em mulheres com endometriose sintomática residual após cirurgia definitiva. O atraso prolongado para o recomeço da ovulação é uma contra-indicação para mulheres que desejam engravidar num futuro próximo.⁵

c. Ciproterona

A ciproterona é um derivado da 17-hidroxiprogesterona com propriedades anti-androgénicas e anti-gonadotróficas.⁵

Num estudo randomizado, a administração de acetato de ciproterona contínua foi comparada com CO (desogestrel/etinilestradiol) usado continuamente, em 90 mulheres com dor pélvica moderada-severa recorrente, após cirurgia conservadora por endometriose sintomática. Após 6 meses de tratamento a dismenorreia, dispareunia profunda e dor pélvica não menstrual foram consideravelmente reduzidas. Além disso a qualidade de vida relacionada com a saúde, o perfil psicológico e a satisfação sexual melhoraram significativamente, sem diferenças nos 2 grupos.¹²

A ciproterona deve ser utilizada quando for necessário evitar os efeitos metabólicos dos estrogéneos ou em mulheres que preferem não usar a contracepção por razões culturais ou religiosas.⁵

d. Acetato de noretisterona

O acetato de noretisterona é um progestagénico potente derivado da 19-nortestosterona.

A sua eficácia foi relatada num ensaio envolvendo 52 mulheres com endometriose sintomática confirmada por laparoscopia. O tratamento com acetato de noretisterona foi realizado por 6 meses a 1 ano. Observou-se diminuição da dismenorreia em 92% das doentes e diminuição da dor pélvica em 89%. No final do tratamento 94% das doentes apresentavam poucos ou nenhuns sintomas (Muneyyirci-Dedale e Karacan citado por Vercellini e col.).⁵

O acetato de noretisterona apresenta inúmeras vantagens no tratamento a longo prazo da endometriose incluindo, um bom controlo da hemorragia uterina, efeitos positivos no metabolismo do cálcio e perda dos efeitos negativos no perfil lipídico, em baixas doses. (Riis e col. citado por Vercellini e col.).⁵ A relação entre o acetato de noretisterona e a DMO é controversa. Num estudo com adolescentes, o uso de enantato de noretisterona injetável mostrou um menor aumento da DMO ao longo do tempo comparado com as utilizadoras de CO combinados ou medroxiprogesterona em depósito.¹³ Todavia, outro estudo, agora com mulheres acima dos 40 anos, mostrou não haver evidência de um efeito negativo na DMO em utilizadoras de medroxiprogesterona em depósito, enantato de noretisterona ou CO.¹⁴

e. Dispositivo intrauterino medicado com progesterona (DIU-levonorgestrel)

O levonorgestrel é um potente progestagénico, derivado da 19-nortestosterona, com efeitos androgénicos e anti-estrogénicos no endométrio.⁵

O DIU-levonorgestrel induz amenorreia e pode aliviar a dor menstrual. De facto, a administração local de levonorgestrel tem efeito marcado no endométrio, tornando-o atrófico e inactivo, embora a ovulação não seja geralmente suprimida. Tem sido utilizado em doentes com

lesões endometrióides peritoniais, ováricas superficiais, rectovaginais ou recorrentes e também como medida no pós-operatório.⁵

Um seguimento, durante 3 anos, de 34 mulheres com endometriose sintomática diagnosticada por laparoscopia, nas quais foi inserido um DIU-levonorgestrel, revelou uma melhoria dos sintomas durante os 36 meses, com a maior diminuição da dor observada ao fim de 12 meses de tratamento. Os principais motivos para a interrupção do tratamento foram a hemorragia irregular inaceitável, a dor pélvica e o ganho de peso.¹⁵

Vercellini e col. investigaram a frequência e severidade da dismenorreia recorrente após 1 ano de *follow-up*, em mulheres cujo DIU-levonorgestrel foi inserido imediatamente após cirurgia laparoscópica por endometriose, comparada com mulheres tratadas com cirurgia laparoscópica isoladamente. A recorrência da dismenorreia moderada-severa é menos frequente no grupo DIU-levonorgestrel (10%) do que no grupo da cirurgia isolada (45%). A dispareunia e o grau da dor foram também reduzidos em maior extensão com o uso pós-operatório de DIU-levonorgestrel. Os efeitos adversos foram referidos por 8 das 20 mulheres em estudo, mas estes foram bem tolerados e não foi necessária a remoção do dispositivo.¹⁶

A inserção do DIU-levonorgestrel após cirurgia conservadora por endometriose pode, portanto, constituir um tratamento adjuvante inovador, eficaz, bem tolerado e conveniente para diminuição do risco de recorrência da dismenorreia.¹⁶

Para avaliar a eficácia do DIU-levonorgestrel na endometriose rectovaginal, Fedele e col. realizaram um estudo envolvendo 11 mulheres sintomáticas que foram previamente submetidas a cirurgia conservadora, sem excisão de lesões profundas e avaliaram as variações nos sintomas dolorosos e tamanho das lesões. Após 1 ano de seguimento a dismenorreia e dor pélvica não menstrual estavam ausentes, houve diminuição da dispareunia profunda durante o período de tratamento e diminuição ligeira, mas significativa, das lesões rectovaginais após 6 meses de tratamento, revelada pela ecografia.¹⁷

As principais vantagens do DIU-levonorgestrel incluem: contracepção eficaz, sem necessidade de administração repetida e com poucos efeitos adversos, o que pode aumentar a adesão durante o tratamento a longo prazo.⁵

Como inconvenientes destacam-se as irregularidades menstruais. A administração intrauterina do levonorgestrel permite a sua distribuição directa para os tecidos pélvicos o que se pode traduzir numa eficácia superior com efeitos adversos limitados.¹⁶

Para mulheres com endometriose, que necessitam de um tratamento a longo prazo, o DIU-levonorgestrel pode ser o tratamento de escolha visto que permite que o mesmo sistema seja utilizado pelo menos por 5 anos sem modificação no nível de estrogéneos e consequentemente poucos efeitos adversos hipoestrogénicos, enquanto que ao mesmo tempo permite uma contracepção altamente eficaz.¹⁸

2. Análogos GnRH

Nas últimas décadas, um grande número de análogos estruturais da GnRH têm sido sintetizados, incluindo agonistas e antagonistas.

Os agonistas têm maior afinidade para os receptores do que o GnRH nativo e produzem um aumento imediato na secreção de hormona folículo estimulante (FSH) e hormona luteínizante (LH). Este é seguido de uma inibição da secreção de gonadotrofinas, um exemplo típico de *downregulation* dos receptores. O objectivo é produzir uma condição de hipoestrogenismo que se assemelha à pós-menopausa.⁵

Mais recentemente, foram desenvolvidos análogos GnRH com actividade antagonista, com a vantagem de produzir uma imediata diminuição dos níveis circulantes de gonadotrofinas com ausência do pico inicial, que ocorre com os agonistas.⁵

a. Agonistas GnRH

Tendo em conta a natureza estrogéneo-dependente da endometriose é consensual que o doente beneficia com o estabelecimento de um estado de hipoestrogenismo. Assim sendo, os agonistas

GnRH mostraram ser eficazes na diminuição dos sintomas dolorosos associados à endometriose.

Mais recentemente, alguns estudos evidenciaram pouca ou nenhuma diferença na eficácia entre os agonistas GnRH e outros tratamentos médicos para a endometriose (danazol, CO ou gestrinona), revelando apenas diferenças no perfil de efeitos adversos. Assim, a administração isolada de agonistas GnRH não pode prolongar-se além dos 6 meses, dado que com a exposição prolongada aparecem os efeitos deletérios do hipoestrogenismo, como a diminuição da DMO. Outros sintomas decorrentes da deficiência de estrogéneos incluem: fogachos, labilidade emocional, insónia, perda da libido e secura vaginal que tipicamente ocorrem durante o tratamento (Prentice e col. citado por Vercellini e col.).⁵

O entusiasmo inicial que acompanhou a introdução dos agonistas GnRH na prática clínica diminuiu quando se descobriu que estes agentes não conseguem erradicar a doença. Tal como os outros tratamentos médicos, este oferecem apenas um tratamento supressivo e os sintomas geralmente recorrem após a interrupção do mesmo.⁵

b. Agonistas GnRH + terapia hormonal *add-back*

Para melhorar a eficácia dos agonistas GnRH o tratamento deve ser superior a 6 meses; assim, a terapia hormonal *add-back* concomitante foi sugerida para prevenir a perda de massa óssea e outros sintomas do hipoestrogenismo, enquanto os implantes endometrióides são controlados. O regime da terapia *add-back* não foi definitivamente determinado, mas actualmente uma baixa dose de estrogéneos/progestagéneos contínuos, deve ser considerada a primeira escolha.⁵

O tratamento com agonistas GnRH e terapia *add-back* constitui uma opção cara e complexa e os estudos existentes parecem demonstrar pouca ou nenhuma diferença entre este e as outras opções de farmacoterapia.⁵

Zuppi e col. apresentaram um ensaio onde o tratamento isolado com agonistas GnRH (leuprolide) foi comparado aos agonistas GnRH+terapia *add-back* (acetato de

leuprolide+estradiol transdérmico/noretindrona oral) e ao CO (gestodeno/etinilestradiol) durante 12 meses. No final do tratamento e após 6 meses de descontinuação, as doentes tratadas com agonistas GnRH isolados e em combinação com terapia *add-back* mostraram maior diminuição da dor pélvica, dismenorreia e dispareunia do que as doentes tratadas com CO. Doentes tratadas com terapia *add-back* mostraram uma melhor qualidade de vida e taxa de efeitos adversos do que os outros dois grupos.¹⁹

Actualmente a administração, a longo prazo, de agonistas GnRH+terapia *add-back* deve ser considerada em mulheres refractárias ao tratamento com CO ou progestagénios.⁵

c. Antagonistas GnRH

Contrariamente aos agonistas, os antagonistas GnRH só recentemente ficaram disponíveis. As indicações são semelhantes às dos agonistas, com a vantagem adicional de evitarem o pico inicial na secreção de gonadotrofinas. Contudo, existe ainda uma escassez de ensaios clínicos que suportem esta afirmação.⁵

Um pequeno estudo piloto envolvendo 15 mulheres com endometriose tratadas com um antagonista GnRH, mostrou resultados animadores no alívio da dor e regressão das lesões, ainda que os efeitos laterais sejam notáveis: alterações do humor, fogachos, perda da libido e secura vaginal (Kupker e col. citado por Guo e col.).²⁰

Baseado nas suas propriedades farmacológicas, os benefícios dos antagonistas GnRH nos sintomas associados à endometriose assemelham-se aos dos agonistas. Por isso, para introduzir o seu uso na prática clínica, a adesão aos antagonistas GnRH deve ser maior do que aos agonistas. No entanto, isto parece não acontecer, por 2 razões principais: as formulações de antagonistas requerem a administração subcutânea no mínimo 1 vez por semana e são mais caros.⁵

3. Androgéneos

O danazol é um agente androgéneo oral que induz amenorreia através da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, com aumento dos níveis plasmáticos de androgéneos e diminuição dos níveis de estrogéneos. Interfere com a actividade cíclica ovárica, perturbando o mecanismo patogénico que leva ao desenvolvimento dos sintomas dolorosos associados à endometriose.²¹

Contudo, como nos restantes agentes supressivos, os sintomas tipicamente recorrem após descontinuação do tratamento. Apesar de mais barato do que os análogos GnRH está associado a efeitos adversos notáveis que incluem aumento de peso, retenção de líquidos, atrofia mamária, acne, fogachos e hirsutismo. Estes efeitos afectam a adesão e uma considerável proporção de doentes abandona o tratamento.²¹

Num ensaio com 18 mulheres com endometriose sintomática recorrente estudou-se a utilização de um DIU medicado com danazol, durante 6 meses. A dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crónica diminuíram substancialmente. Esta modalidade de tratamento permite uma libertação local do fármaco, com absorção sistémica insignificante e sem efeitos sistémicos adversos.²²

Recentemente, Razzi e col. num estudo envolvendo 21 mulheres com endometriose infiltrativa profunda recorrente, que auto-administraram danazol intravaginal durante 12 meses, verificaram uma diminuição significativa de todos os sintomas álgicos em 3 meses, o seu desaparecimento após 6 meses de tratamento, com efeito persistente durante todo o período de estudo. A ecografia mostrou uma diminuição do tamanho das lesões. O uso de doses baixas não afectou os parâmetros metabólicos e trombofílicos e verificaram-se poucos efeitos vaginais locais.²³

O danazol é actualmente menos utilizado, no entanto, novos sistemas de distribuição e modalidades de uso podem renovar o interesse neste fármaco.⁵

4. Inibidores da Aromatase

A aromatase é uma enzima do citocromo P450 que catalisa a conversão de androgéneos em estrogéneos. O tecido e os implantes endometrióides expressam níveis elevados de aromatase e

esta pode estar envolvida no mecanismo patogénico da endometriose através da promoção do crescimento e sobrevivência das lesões.⁵

Num estudo observacional foi avaliado o efeito dos inibidores da aromatase (anastrozole) combinados com CO (etinilestradiol/levonorgestrel) em mulheres pré-menopausa, com endometriose refractária e dor pélvica, verificando-se efeitos benéficos no tratamento dos sintomas da doença, sem efeitos adversos *major*.²⁴

Com o objectivo de determinar a eficácia e os efeitos laterais dos inibidores da aromatase no tratamento da endometriose, quatro pacientes na pré-menopausa, com endometriose refractária e dor pélvica crónica, foram tratadas com anastrozole (n=3) e letrozole (n=1) durante 6 meses. O tratamento foi combinado com cálcio e vitamina D. Todas as mulheres apresentaram uma melhoria marcada da dor pélvica. Uma mulher com infertilidade engravidou imediatamente após o final do tratamento. Não se observaram alterações nos níveis hormonais, nem na DMO e os efeitos laterais mais comuns foram hemorragia irregular com o anastrozole e dores articulares com o letrozole. Os inibidores da aromatase são benéficos em mulheres pré-menopausa, com dor pélvica crónica secundária a endometriose refractária, sem comprometimento da fertilidade e com efeitos adversos mínimos. Contudo, são necessários estudos futuros para confirmar estas observações.²⁵

Os inibidores da aromatase tratam eficazmente a dor pélvica associada à endometriose, resistente às modalidades terapêuticas existentes. São o tratamento de escolha para a endometriose persistente na pós-menopausa, sendo que a sua utilização em mulheres na pré-menopausa requer a supressão da actividade ovárica com análogos GnRH, progestagénicos ou CO, já que nenhum estudo mostrou uma inibição da ovulação com estes agentes. Finalmente, o perfil de efeitos laterais é bastante favorável.²⁶

5. Antagonistas da Progesterona

A gestrinona é um esteróide anti-progestagénico, com modo de acção complexo. Demonstrou ser efectiva no tratamento da endometriose, com alívio da dor, produzindo um efeito de

remoção da progesterona ao nível das células endometriais e inibição da esteroidogénese ovárica. Contudo, o seu uso é limitado pela baixa tolerabilidade e efeitos adversos androgénicos, anti-progestagénicos e anti-estrogénicos.²

6. Moduladores Selectivos dos Receptores da Progesterona

Existem 2 isoformas de receptores da progesterona: isoforma A e B. Ambas são altamente expressas em resposta aos estrogénios no endométrio humano, mas a sua expressão sofre *downregulation* pela progesterona.²⁷

Os moduladores selectivos dos receptores da progesterona (SPRM) são ligandos dos receptores da progesterona, com propriedades de agonistas, antagonistas ou mistas. Existem 3 tipos diferentes, mas apenas os de tipo II foram utilizados no tratamento da endometriose e podem actuar diferentemente, dependendo da dose, presença ou ausência de progesterona e local de acção.⁵

Os SPRM têm propriedades antiproliferativas e o potencial de suprimir selectivamente o crescimento endometrial estrogénio-dependente e induzir amenorreia reversível, sem efeitos sistémicos de privação de estrogénios. Além disso, têm também a capacidade de suprimir a produção endometrial de prostaglandinas, o que reforça o seu papel no tratamento da dor associada à endometriose.²⁷

7. Moduladores Selectivos dos Receptores dos Estrogénios

Dado que a endometriose é uma doença estrogénio-dependente, os moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios (SERM) aparecem como potencial terapêutica. Estes interferem com a via de síntese dos estrogénios, influenciam os receptores dos estrogénios (RE) e bloqueiam a expressão de genes dependentes dos estrogénios.²⁰

Os SERMs têm diferentes efeitos consoante os tecidos-alvo, o que os torna agentes interessantes na investigação futura da endometriose; por exemplo, bloqueiam o crescimento das lesões endometriais mediado pelos estrogénios e ao mesmo tempo preservam a DMO.²⁸

Alguns dados científicos sugerem que o raloxifeno actua como antagonista sobre o endométrio em mulheres pós-menopausa. Em modelos animais, o raloxifeno mostrou uma diminuição do tamanho das lesões. Foi realizado um estudo envolvendo 93 mulheres com endometriose confirmada por biópsia, randomizadas e tratadas com raloxifeno ou placebo durante 6 meses. A duração do ciclo menstrual, severidade da dor pélvica, qualidade de vida, DMO e efeitos adversos não diferiram entre os 2 grupos. No entanto, o grupo tratado com raloxifeno teve recorrência da dor pélvica e necessitou de uma segunda cirurgia significativamente mais cedo do que o placebo. Verificou-se também que a recorrência das lesões endometrióides não estava relacionada com a recorrência da dor.²⁹

Os agonistas selectivos dos RE- β mostraram efeitos benéficos na inflamação e foi sugerido o seu potencial no tratamento da endometriose. Estudos experimentais em animais indicam que um agonista selectivo RE- β , ERB-041, causa regressão completa das lesões.³⁰ Contudo, o mecanismo de acção destes agentes não é claro.

B. TRATAMENTO MÉDICO NÃO HORMONAL

A endometriose pode ser considerada uma doença inflamatória porque existe evidência de níveis elevados de citocinas, factores de crescimento e macrófagos no líquido peritoneal; alteração na actividade das células B e aumento da incidência de auto-anticorpos em mulheres com endometriose.³¹ A secreção de substâncias pró-inflamatórias e as células imunes no microambiente peritoneal podem contribuir para a cascata de eventos responsáveis pelo estabelecimento e progressão da endometriose.⁵

Progressos recentes na compreensão da patogénese da endometriose levaram à expectativa de que novos agentes farmacológicos que interferem na inflamação, angiogénese e a vias de transdução de sinal possam prevenir ou inibir o desenvolvimento da doença.¹

1. Imunomoduladores

Os imunomoduladores são agentes moduladores dos componentes do sistema imune, capazes de aumentar a imunidade mediada por células. Incluem citocinas – interleucina 2 – e imunomoduladores sintéticos – loxoribine e levamisole.⁵

O loxoribine aumenta a actividade das células NK; estimula a proliferação das células B e a citotoxicidade mediada pelos macrófagos e aumenta a resposta dos anticorpos. Estes agentes mostraram ser eficazes na erradicação da endometriose em modelos animais, contudo, em humanos os resultados observados foram negativos (Goodman e col. citado por Vercellini e col.).⁵

A pentoxifilina é um fármaco com efeito anti-agregante plaquetário e propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Num estudo avaliou-se a eficácia e segurança da pentoxifilina no tratamento da endometriose em mulheres subférteis, na pré-menopausa. Este fármaco foi comparado com o uso de placebo, tratamento médico ou cirúrgico. Os resultados demonstraram uma eficácia limitada da pentoxifilina no alívio da dor pélvica, tratamento da fertilidade e risco de recorrência da doença, pelo que, o seu uso no tratamento da endometriose não é recomendado.³²

O factor de necrose tumoral α (TNF α), secretado pelos macrófagos, está aumentado no líquido peritoneal de mulheres com endometriose e conseqüentemente foi sugerido que a sua neutralização, com bloqueadores do TNF α pode ter efeito benéfico na endometriose.⁵ Contudo, Koninckx e col. realizaram um ensaio clínico randomizado, com o uso de infliximab (anticorpo monoclonal anti-TNF α) em 21 mulheres com dor severa e endometriose rectovaginal, cujos resultados sugerem que o infliximab não diminui a dor associada à endometriose profunda.³³

2. Anti-inflamatórios

Desde que a endometriose foi classificada como uma doença inflamatória, os fármacos anti-inflamatórios têm sido sugeridos como bons candidatos para o tratamento da doença.

A expressão da ciclooxigenase (COX) mostrou estar elevada nas lesões endometrióides. Existe evidência clínica que suporta o uso de inibidores da COX-2 para o tratamento da dor e dismenorreia associadas à endometriose.³⁴

Num ensaio avaliou-se a eficácia e segurança dos inibidores da COX-2 no tratamento da dor pélvica associada à endometriose. O tratamento consistia na administração de rofecoxib ou placebo, durante 6 meses. Verificou-se uma diminuição dos sintomas dolorosos em ambos os grupos, sendo que o tratamento com rofecoxib foi significativamente mais eficaz. Contrariamente ao tratamento com o placebo, no grupo do rofecoxib não se verificou recorrência dos sintomas 6 meses após o final do tratamento. Não foram relatados efeitos adversos significativos com o uso deste fármaco (Matsuzaki e col. citado por Vercellini e col.).⁵

3. Estatinas

As estatinas são fármacos hipolipidémicos utilizados para diminuir os níveis de colesterol. A acção das estatinas pode envolver a inibição das vias de transdução de sinal promotoras do crescimento, podendo afectar o crescimento celular, assim como actividade antioxidante.²⁰

Pitrowski e col. demonstraram que as estatinas (mevastatina e simvastatina) podem inibir a síntese do ADN e o crescimento de células humanas do estroma endometrial, sendo um dos mecanismos possíveis a diminuição da actividade das vias de transdução de sinal.³⁵

4. Inibidores do Factor Nuclear κ B

O factor nuclear κ B (NF- κ B) foi identificado como um componente crítico em várias vias de transdução de sinal, com a importante função de proteger as células da apoptose pela activação de genes antiapoptóticos. Foi demonstrada a activação constitutiva de NF- κ B nas células endometrióides e isto sugere que este pode ter um papel significativo na proliferação das lesões endometrióides.³⁶

BAY 11-7085, um inibidor solúvel da activação do NF- κ B, mostrou inibir a proliferação celular e induzir a apoptose em várias células. Para avaliar a sua potencial aplicação no

tratamento da endometriose, Nasu et al investigaram os efeitos deste agente na proliferação celular e na apoptose em células estromais endometrióides, verificando-se que induziu apoptose e a paragem do ciclo celular em fase G0/G1 nas células endometrióides; fez *downregulation* da expressão do Bcl-2 e Bcl-X_l e *upregulation* da expressão das caspases-3,8 e 9. Isto sugere que este agente pode ser aplicado no tratamento médico da endometriose, como adjuvante, em combinação com o tratamento médico actual.³⁷

5. Inibidores de Histona Deacetilase

A tricostatina A (TSA) é um inibidor de histona deacetilase. Yan Wu e col. realizaram um estudo para determinar se a TSA pode suprimir a invasividade de 2 tipos de linhagens celulares endometrióides, conhecidas por serem invasivas, e reactivar a expressão da E-caderina, negativa nestas células. Os resultados mostraram que a TSA atenua a invasividade das linhagens celulares, reactiva o gene da E-caderina e a expressão da proteína nestas células, o que torna este agente uma classe promissora para o tratamento médico mais eficaz da endometriose.³⁸

6. Terapias anti-angiogénicas

O ambiente peritoneal é altamente angiogénico e um aumento na quantidade e actividade de factores angiogénicos no fluído peritoneal foi demonstrado em mulheres com endometriose. A angiogénese está sob o controlo de factores indutores e inibidores. Um dos factores com particular importância é o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) que se mostrou significativo quer na angiogénese fisiológica quer na patológica.³⁹ Existe uma correlação positiva entre a severidade da endometriose e os níveis de VEGF-A no líquido peritoneal, observando-se níveis elevados durante a fase proliferativa do ciclo. O VEGF parece ser secretado pelas lesões endometrióides e pelos macrófagos peritoneais activados.⁴⁰

Drogas anti-angiogénicas, como os inibidores do VEGF e os agentes angiostáticos (endostatina, sirolimus), mostraram diminuir o estabelecimento, manutenção e progressão de lesões endometrióides em modelos animais.⁴¹

7. Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas (TZD) são uma classe de fármacos antidiabéticos orais, que se mostraram promissoras no tratamento da dor induzida pela endometriose, enquanto permite às mulheres a possibilidade de engravidar. Embora o seu mecanismo de acção não esteja completamente esclarecido, alguns estudos mostraram que as TZD inibem a migração dos monócitos e as células inflamatórias peritoneais em modelos animais.⁴²

Moravek e col. fornecem dados preliminares sobre a eficácia das TZD no tratamento da endometriose em humanos. Um pequeno número de mulheres (n=3) foi tratado com rosiglitazona durante 6 meses. Duas mulheres mostraram uma melhoria da severidade dos sintomas com diminuição progressiva da medicação antiálgica necessária. As TZD são bem toleradas, não necessitam de terapia *add-back* e permitem a concepção. Estes fármacos parecem promissores para a farmacoterapia da endometriose, contudo, devido ao pequeno número de participantes no estudo, conclusões definitivas são ainda prematuras.⁴²

C. TERAPIAS ALTERNATIVAS

As terapias nutricionais e alternativas, como a reflexologia, a medicina tradicional chinesa, plantas medicinais e homeopatia parecem melhorar a dor. Apesar de não haver evidências em ensaios clínicos randomizados, estas terapias não devem ser desencorajadas, pois se o paciente se sentir bem, podem ser benéficas ao tratamento.⁴³

Várias plantas medicinais que historicamente eram prescritas para o tratamento dos sintomas associados à endometriose são ainda utilizadas actualmente. Cada uma das plantas é provavelmente composta por vários componentes activos com propriedades anti-inflamatórias, anti-proliferativas e de alívio da dor.⁴⁴

As plantas medicinais parecem exercer os seus efeitos na expressão de citocinas, na via dos prostanóides, no estado oxidativo e na anti-nocicepção. Contudo, são necessários ensaios

clínicos formais para testar os mecanismos de acção, eficácia e toxicidade destas terapias. A toxicidade e a interacção planta-fármaco dependem de factores associados ao fármaco (dose, regime terapêutico) e ao consumidor (idade, condições patológicas).⁴⁴

Prevê-se que as plantas medicinais possam ser utilizadas em combinação com a medicina alopática ou substituir completamente as opções de tratamento convencional em algumas mulheres com endometriose.⁴⁴

A genisteína é um fitoestrogéneo, pertencente à classe isoflavonas dos flavonóides. É um potente inibidor da proteína-tirosina cinase (PKC) e da topoisomerase 2, enzimas cruciais à proliferação celular. A genisteína é também um inibidor da angiogénese e de várias enzimas metabolizadoras dos esteróides, como a aromatase e a 5 α -redutase.⁴⁵

A estrutura da genisteína é semelhante à do estradiol e tem efeito estrogénico e antiestrogénico, dependendo das concentrações dos estrogéneos circulantes endógenos e dos seus receptores. Sabe-se que na presença de estrogéneo, tem efeito inibidor no endométrio.⁴⁶

Para avaliar a eficácia da genisteína no tratamento da endometriose, 33 ratinhos adultos foram divididos em 3 grupos e tratados com genisteína, raloxifeno e sem intervenção, durante 21 dias. No final do tratamento verificou-se uma regressão estatisticamente significativa nos 2 grupos sujeitos a intervenção, embora a regressão com genisteína não seja tão grande quanto com raloxifeno. Futuramente devem ser realizados ensaios clínicos randomizados para aceder ao efeito da genisteína na endometriose.⁴⁵

Conclusão

Dada a elevada prevalência da endometriose na população geral, afectando predominantemente mulheres jovens e interferindo negativamente na qualidade de vida das mesmas, o tratamento eficaz desta doença apresenta-se como um desafio para os profissionais de saúde.

São várias as opções terapêuticas disponíveis, desde tratamento hormonal, não hormonal e terapias alternativas. As terapias mais utilizadas actualmente são os progestagéneos, CO, análogos GnRH e danazol (Quadro I). Alguns fármacos, como as estatinas, as tiazolidinedionas e os inibidores da aromatase, parecem promissores, mas é necessária mais investigação em humanos e com maior número de participantes (Quadro II). Futuras opções de tratamento continuam em desenvolvimento e são essenciais estudos focados na sua eficácia, segurança e tolerabilidade.

As principais limitações deste trabalho foram a utilização de apenas uma base de dados e a impossibilidade de acesso ao texto integral de todos os artigos.

Agradecimentos

À Dra. Florbela Gomes e ao Prof. José Maria Ruano pela disponibilidade e ajuda prestados.

Bibliografia

1. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins, 14th Edition ed; 2007.
2. Ozkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:81-91.
3. Ronald S. Gibbs BYK, Arthur F. Haney, Ingrid Nygaard. Danforth's Obstetrics and Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins, 10th edition ed; 2008.
4. Luisi S, Lazzeri L, Ciani V, Petraglia F. Endometriosis in Italy: From cost estimates to new medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2009;1-7.
5. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649-75.
6. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-8.

7. Belaisch J. Progestins and medical treatment of endometriosis - Physiology, history and society. *Gynecol Endocrinol* 2009;1-6.
8. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560-3.
9. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:628-37.
10. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
11. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85:314-25.
12. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
13. Beksinska ME, Kleinschmidt I, Smit JA, Farley TM. Bone mineral density in adolescents using norethisterone enanthate, depot-medroxyprogesterone acetate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2007;75:438-43.
14. Beksinska ME, Smit JA, Kleinschmidt I, Farley TM, Mbatha F. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception. *Contraception* 2005;71:170-5.
15. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
16. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-9.
17. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
18. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007;75:S134-9.
19. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-8.

20. Guo SW. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13:547-71.
21. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006;12:179-89.
22. Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;82:239-40.
23. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:789-94.
24. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:300-4.
25. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:112-5.
26. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:49-56.
27. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423-38.
28. Simsa P, Mihalyi A, Kyama CM, Mwenda JM, Fulop V, D'Hooghe TM. Selective estrogen-receptor modulators and aromatase inhibitors: promising new medical therapies for endometriosis? *Womens Health (Lond Engl)* 2007;3:617-28.
29. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:88-96.
30. Harris HA, Bruner-Tran KL, Zhang X, Osteen KG, Lyttle CR. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:936-41.
31. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
32. Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007677.
33. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008;23:2017-23.

34. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, Wattiez A, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2004;82:1309-15.
35. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006;75:107-11.
36. Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djalali S, Taylor RN. Sulindac suppresses nuclear factor-kappaB activation and RANTES gene and protein expression in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6441-7.
37. Nasu K, Nishida M, Ueda T, Yuge A, Takai N, Narahara H. Application of the nuclear factor-kappaB inhibitor BAY 11-7085 for the treatment of endometriosis: an in vitro study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E16-23.
38. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor, attenuates invasiveness and reactivates E-cadherin expression in immortalized endometriotic cells. *Reprod Sci* 2007;14:374-82.
39. Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998;4:736-40.
40. Tan XJ, Lang JH, Liu DY, Shen K, Leng JH, Zhu L. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:148-53.
41. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MA, et al. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005;84 Suppl 2:1144-55.
42. Moravek MB, Ward EA, Lebovic DI. Thiazolidinediones as therapy for endometriosis: a case series. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:167-70.
43. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
44. Wieser F, Cohen M, Gaeddert A, et al. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Hum Reprod Update* 2007;13:487-99.
45. Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril* 2007;88:1129-34.
46. Kayisli UA, Aksu CA, Berkkanoglu M, Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5539-44.

Apêndices

Quadro I: Fármacos actualmente utilizados no tratamento da endometriose e via de administração

Fármaco	Via de administração
Contraceptivos orais	VO
Progestagéneos	
▪ Medroxiprogesterona	VO, SC, IM
▪ DIU-levonorgestrel	IU
Análogos GnRH	
▪ Leuprolide	SC
▪ Goserelina	IM
▪ Nafarelina	IN
Danazol	VO, IU*, IV*
Gestrinona	VO

Legenda: VO – via oral, SC – via subcutânea, IM – via intramuscular, IN – via intranasal, IU – via intrauterina, IV – via intravaginal, * vias de administração em estudo

Quadro II: Fármacos em investigação para o tratamento da endometriose

Fármacos
Inibidores da Aromatase
SPRM
SERM
Imunomoduladores
▪ Pentoxifilina
Estatinas
Inibidores do Factor Nuclear κ B
Inibidores de Histona Deacetilase
Inibidores do VEGF
Tiazolidinedionas
▪ Rosiglitazona