

**UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DE ENFERMAGEM**

**FERNANDO HENRIQUE BEZERRA DE BRITO SOUZA
MARAIZA ALVES MENEZES DE BRITTO**

**TRATAMENTO HORMONAL DA DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Aracaju
2015

**FERNANDO HENRIQUE BEZERRA DE BRITO SOUZA
MARAIZA ALVES MENEZES DE BRITTO**

**TRATAMENTO HORMONAL DA DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação de Enfermagem como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem pela Universidade Tiradentes.

Orientadora: Prof.^a Esp. Manuela de Carvalho Vieira Martins

Aracaju
2015

**FERNANDO HENRIQUE BEZERRA DE BRITO SOUZA
MARAIZA ALVES MENEZES DE BRITTO**

**TRATAMENTO HORMONAL DA DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação de Enfermagem como pré-requisito para obtenção do grau de Bacharel em Enfermagem pela Universidade Tiradentes.

Orientadora: Prof.^a Esp. Manuela de Carvalho Vieira Martins

Data de Aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA:

Orientadora: Prof.^a Esp. Manuela de Carvalho Vieira Martins

Dr. Célio Lima Oliveira

Profa. Denise Ribeiro Lucon

Aracaju/SE
2015

TRATAMENTO HORMONAL DA DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Fernando Henrique Bezerra de Brito Souza¹
Maraiza Alves Menezes de Britto²
Manuela de Carvalho Vieira Martins³

RESUMO

A endometriose é uma patologia descrita pelo implante de tecido endometrial em locais fora do útero. Mundialmente, incide em cerca de 5% a 15% das mulheres na idade reprodutiva e em torno de 3% das mulheres na pós-menopausa. Há a possibilidade de se apresentar de forma sintomática, porém quando sintomatológica pode gerar dismenorreia progressiva, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade e sintomas intestinais e/ou urinários cíclicos, associados ou não à infertilidade. O tratamento pode ser realizado de forma clínica medicamentosa, cirúrgica ou mista. O estudo teve como objetivo identificar o melhor esquema terapêutico hormonal para a dor causada pela endometriose. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa da literatura nas bases de dados LILACS, PUBMED, MEDLINE e SCIELO no período de 2010 a 2015. Dessa forma, observou-se que o tratamento hormonal consiste no uso de análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), Progestágenos, Danazol, Gestrinona e Anticoncepcionais Hormonais. Entretanto, foi visualizado que o tratamento com Dienogest (progestágeno) 2mg/dia é a melhor escolha para a dor associada à endometriose, uma vez que esse hormônio tem maior resolutividade desse sintoma e possui menores efeitos adversos.

Palavras-chave: Endometriose. Tratamento. Medicamento. Dor.

¹ Graduando do 10º período do curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes

² Graduanda do 10º período do curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes

³ Enfermeira especialista e docente do curso de Enfermagem da Universidade Tiradentes

HORMONAL TREATMENT OF THE PAIN ASSOCIATED WITH ENDOMETRIOSIS: A LITERATURE REVIEW

Fernando Henrique Bezerra de Brito Souza
Maraiza Alves Menezes de Britto
Manuela de Carvalho Vieira Martins

ABSTRACT

The endometriosis is a chronicle and benign disease characterized by de growth of endometrial tissue out of the uterine cavity. It appears in 5% to 15% of women in reproductive age and around 3% of postmenopausal women. When symptomatic, it may presents progressive dysmenorrhea, chronicle pelvic pain, deep dyspareunia and intestinal and/or urinary cyclic symptoms, associated or not to infertility. The treatment can be performed clinical medication form, surgical or mixed. The study aimed to identify the best hormonal therapeutic regimen for pain caused by endometriosis. For this, an integrative review of the literature in LILACS, PubMed, MEDLINE and SCIELO databases has been performed, in the period 2010-2015. That way, it was observed that the hormonal treatment is based on the use of similars of GnRH (hormone that liberates gonadotropin), Progestogens, Danazol, Gestrinone e Hormonal Contraceptives. However, the treatment was visualized with Dienogest (progestin) 2mg / day is the best choice for pain associated with endometriosis, once that hormone has greater resolution of the symptom and has fewer adverse effects.

Key Words: Endometriosis. Treatment. Remedy. Pain.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	6
MATERIAIS E MÉTODOS	7
RESULTADOS E DISCUSSÕES	8
GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina)	8
Contraceptivos hormonais	9
Danazol.....	9
Dienogest.....	10
CONSIDERAÇÕES FINAIS	13
REFERÊNCIAS	14
APÊNDICE	16

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica e benigna que se caracteriza pelo crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina (BRASIL, 2010). Trata-se de uma moléstia que incide, mais frequentemente, as mulheres em idade fértil e que atinge de 5% a 15% das mulheres em idade reprodutiva e em torno de 3% das mulheres na pós-menopausa. Em se tratando de mulheres inférteis, ela incide em até 50% dos casos (SPIGOLON; MORO, 2012).

Diversas teorias já foram elaboradas para explicar a etiopatogenia desta doença. Contudo, a teoria de Sampson continua sendo a mais aceita até os dias de hoje. Esta teoria afirma que, durante a menstruação, ocorre um refluxo do sangue menstrual pelas tubas uterinas e que o tecido endometrial nele contido se implanta e se desenvolve fora da cavidade endometrial, espalhando-se pela cavidade pélvica (BRASIL, 2010).

Em aproximadamente 10% dos casos a endometriose apresenta-se de forma assintomática, porém, quando há presença de sintomas, os mais comuns são dismenorreia progressiva, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade e sintomas intestinais e/ou urinários cíclicos, associados ou não à infertilidade (PELOGGIA; PETTA, 2011).

Em 2011, a *American Society of Reproductive Medicine* classificou a endometriose em quatro estágios, de acordo com a extensão e localização dos implantes endometriais ectópicos, a saber: estágio I (mínima), estágio II (leve), estágio III (moderada) e estágio IV (severa) (NÁCUL; SPRITZER, 2010).

Por ser uma doença de etiopatogenia controversa, seu diagnóstico geralmente é estabelecido mais tardiamente, por volta da terceira e quarta décadas de vida. O diagnóstico pode ser relacionado aos sintomas citados, através do exame físico ginecológico, da dosagem do marcador CA 125, dos exames de imagem (ultrassonografia transvaginal e ressonância nuclear magnética da pelve) e pela laparoscopia ou laparotomia, mediante a visualização direta dos implantes endometriais fora do útero. Contudo, a confirmação diagnóstica se faz pelo exame anatomopatológico de biópsias realizadas destes implantes, quando se detectam glândulas e estromas endometriais na amostra (SPIGOLON; AMARAL; BARRA, 2012).

O tratamento, que pode ser clínico medicamentoso, cirúrgico e misto, visa minimizar a sintomatologia e evitar a progressão da doença, promovendo restauração da fertilidade e melhora da qualidade de vida de muitas mulheres (BADALOTTI et al, 2009).

Dessa forma, percebeu-se a existência de uma diversidade enorme de medicamentos hormonais para o tratamento da endometriose, o que motivou o seguinte questionamento: Qual medicação hormonal tem melhor eficácia no tratamento da dor associada à endometriose?

Assim sendo, o presente trabalho teve como objetivo verificar qual o melhor esquema terapêutico hormonal para a dor na endometriose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o tratamento medicamentoso hormonal da dor nas mulheres portadoras de endometriose. Foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), PUBMED, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*), através dos descritores: “Endometriose”, “Tratamento”, “Medicamento” e “Dor”, de forma única ou combinada.

Foram utilizados como critérios de inclusão: textos gratuitos, nacionais e na língua inglesa, com publicação entre os anos de 2010 e 2015 e pesquisas realizadas apenas com seres humanos. Dessa forma, foram automaticamente excluídos aqueles que não atendiam a esses fundamentos.

Foram encontrados 366 artigos e após a leitura de seus resumos, foram selecionados 33 artigos para a análise de seu conteúdo na íntegra. Dessa forma, foram excluídos aqueles que não atendiam ao tema proposto e ao final, foram utilizados 08 artigos (Apêndice A), para o desenvolvimento da discussão em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O tratamento clínico medicamentoso da endometriose é realizado através de uma diversidade enorme de medicamentos hormonais, analgésicos e anti-inflamatórios, visando bloquear o crescimento dos implantes endometriais ectópicos e aliviar a dor. Dentre os medicamentos hormonais, encontram-se os análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina), progestágenos, danazol e anticoncepcionais hormonais. A escolha da medicação depende de cada paciente pois, deve-se levar em consideração a classificação da doença, a aceitação do tratamento, seus efeitos adversos e o desejo de gestação (BADALOTTI et al., 2009).

Durante a pesquisa bibliográfica, foi observado um número restrito de trabalhos publicados acerca do assunto. Apesar disso, foi possível verificar que o hormônio mais utilizado atualmente para o tratamento da dor na endometriose é um progestágeno, especificamente, o Dienogest.

GnRH (Hormônio liberador de gonadotrofina)

O GnRH é um hormônio muito utilizado quando o tratamento com os anti-inflamatórios e os contraceptivos hormonais não produzem resultados. Esse hormônio tem ação direta na hipófise, regulando-a negativamente, o que irá produzir um ambiente chamado de “menopausa médica”. Essa brusca quebra das atividades hormonais femininas pode gerar alguns efeitos adversos, além da possibilidade da necessidade de pequenas doses de reposição hormonal de estrogênio e progesterona (SCHRAGER; FALLERONI; EDGOOSE, 2013).

Brown et al. (2010), realizando uma revisão da literatura, com o objetivo de avaliar o alívio da dor associada a endometriose em pacientes tratadas com GnRH, fizeram um estudo comparativo deste hormônio com diversos medicamentos. Conseguiram concluir que em comparação ao placebo, o GnRH apresentou mais eficácia no alívio de sintomas dolorosos; em relação ao Danazol não houve diferença significativa para alívio da dismenorreia; e comparando com o Levonorgestrel, também não houve alteração relevante no controle da dor global. Contudo, não foi realizado nenhum teste comparativo entre o GnRH e analgésicos.

Contraceptivos hormonais

O uso dos contraceptivos orais cíclicos são uma alternativa para a diminuição dos sintomas dolorosos provocados pela endometriose, e passaram a ser mais usados por sua fácil manipulação. São drogas simples de serem administradas, possuem eficácia durante seu período de uso e uma supressão atenuante da dismenorreia. Isso ocorre porque agem na inibição da ovulação, reduzindo a proliferação endometrial, limitando a produção de prostaglandinas (BRASIL, 2010).

Guzick et al. (2011), através de um estudo com 47 mulheres (divididas em dois grupos), utilizaram dois tipos de contraceptivos: Noretisterona 1mg + Etinilestradiol 35 mg (composto administrado por via oral) e Leuprolide 11,25mg (injetável) + Acetato de Noretindrona 5mg (via oral) durante 48 semanas. Os dois grupos avaliados apresentaram diminuição eloquente da dor pélvica, dismenorreia e dispareunia e nenhum efeito adverso significativo foi relatado na pesquisa. Dessa forma, os autores elegeram o uso dos contraceptivos orais como primeira linha de tratamento da endometriose, uma vez que o seu custo é significativamente mais barato.

Danazol

O Danazol é um andrógeno sintético que atua na inibição do GnRH e supressão das células endometriais. É derivado da 17a-etinil testosterona e tem um forte efeito androgênico e antiestrogênico. Em alguns estudos comparativos com o GnRH, o danazol demonstrou uma maior eficácia na anulação da dor causada pelos focos endometrióticos, principalmente os de grau III e IV. Porém o fator negativo da sua ação é a sua forte propensão para o aparecimento de efeitos colaterais, sendo os mais frequentes ganho de peso, acne, seborreia, cabelos oleosos, dor de cabeça, alterações no colesterol e função hepática, atrofia vaginal, alterações endometriais e/ou interferência sobre a regularidade dos ciclos menstruais (SOARES et al., 2012, pag. 545).

Portanto, seu uso não é aconselhado como demonstrado por 12,5% dos autores pesquisados, que ressaltaram a alteração no peso da mulher como um dos principais efeitos adversos. Essa escolha leva a várias incertezas, uma vez que sua

atuação no organismo gera mais sintomas desconfortáveis do que a própria solução dos mesmos.

Dienogest

Uma predileção mais atual para o tratamento da dor associada a endometriose é o Dienogest. Foi citado por 62,5% dos autores, em que ressaltaram sua alta resolutividade da dor e mínimos prejuízos ao organismo.

O Dienogest é um progestágeno sintético que vem sendo recentemente difundido na Europa como uma nova alternativa para o tratamento da endometriose. É proveniente da C-19 nortestosterona, e sua principal função é criar um ambiente progestogênico contínuo e uma redução média dos estrogênios circulantes. No entanto, a sua grande vantagem é não provocar o hipoestrogenismo e nem permitir uma forte atividade androgênica, o que minimiza os sintomas da dor associada a patologia e afasta as chances de efeitos adversos relevantes (BAHAMONDES; CAMARGOS, 2012).

Em relação à dosagem de Dienogest no tratamento da endometriose, Schindler (2011) observou, em estudos realizados na Europa e Japão, que as melhores doses são de 2 ou 4 mg/dia. Contudo, ao se utilizar 4mg/dia de Dienogest há a possibilidade de ocorrência de hemorragia uterina. Também foram observadas mulheres que usaram 1mg/dia da medicação e essas não apresentaram bons resultados, pois ocorreram padrões insatisfatórios de sangramento uterino. Como efeitos adversos no uso de 2mg/dia foram visualizados apenas irritabilidade mamária e náusea.

Petraglia et al. (2012), conduziram um estudo randomizado com 168 mulheres diagnosticadas com endometriose (por laparoscopia) e que usaram 2mg/dia de Dienogest por 52 semanas. Foi observado que 90,5% da amostra apresentou melhora considerável da dor pélvica e sangramento uterino. Além disso, 31 mulheres tratadas foram acompanhadas durante 24 semanas após a interrupção do tratamento e a sintomatologia permaneceu ausente a longo prazo, sem o aparecimento de efeitos adversos significativos.

Tamura et al. (2013) comprovaram a eficácia do Dienogest através de um estudo com uma paciente de 45 anos, sem gestações anteriores, com queixa de

cólicas, lombalgia e dor pélvica. Após tentativa anterior com analgésico oral – sem sucesso – foi iniciado o tratamento hormonal cíclico, com Dienogest 2mg/dia, durante três semanas, seguido de um intervalo de uma semana sem a droga. Com este estudo chegaram à conclusão que o uso de Dienogest após seis meses, apresentou uma rápida melhora nos sintomas da endometriose, no que diz respeito a dor, e que em dezesseis meses ocorreu o desaparecimento da endometriose, sem causar efeitos adversos.

Zito et al. (2014), concluíram que os medicamentos da primeira linha de tratamento hormonal (contraceptivos orais e progestinas, como Acetato de Noretisterona, Dienogest e Etonogestrel) são mais seguros e igualmente eficazes aos da segunda linha (anti-inflamatórios não-esteroidais, Análogos do GnRH, Danazol e Gestrinona). Contudo, o Dienogest se sobressai diante dos outros fármacos em alguns aspectos. Seus recentes estudos comprovaram que o uso diário de 2mg produz uma significativa e progressiva diminuição da dor pélvica e dos sangramentos irregulares, além de trazer efeitos anti-inflamatórios e redução do crescimento endometriótico. O Dienogest também demonstra bastante eficácia a longo prazo, mantendo os níveis da sintomatologia reduzidos ou inexistentes durante até um prazo de 24 semanas após a interrupção, e sem presença de efeitos adversos.

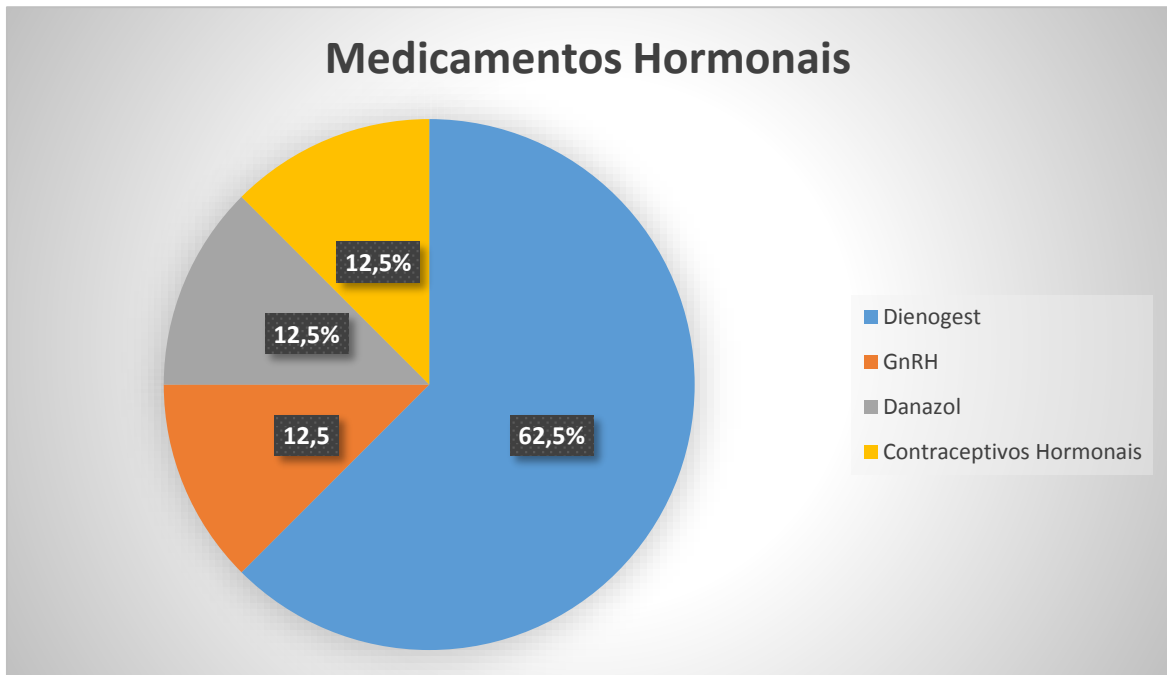
Outros autores que comprovaram a eficácia do Dienogest foram Strowitzki et al. (2015). Ao realizarem um ensaio randomizado, com uma amostra de 332 mulheres que fizeram uso de 2mg de Dienogest uma vez ao dia, num período de 65 semanas, concluíram que essa droga demonstra bom efeito terapêutico, reduzindo o quadro de dismenorreia, dispareunia e dor lombar. Entretanto, foi observado que 10% das mulheres tiveram algum tipo de reação adversa, como: leve dor de cabeça, desconforto das mamas, humor deprimido e acne.

Quadro 1 – Resultado comparativo dos artigos quanto ao tratamento hormonal, dose, efeitos adversos e eficácia.

AUTOR	TRATAMENTO HORMONAL	DOSE	EFEITOS ADVERSOS	EFICÁCIA
Brown et al	GnRH	Não relatada	Sim	Sim
	Placebo	Não relatada	Não relatados	Não
	Danazol	Não relatada	Não relatados	Sim
	Levonorgestrel	Não relatada	Não relatados	Sim
Guzick et al	Norestinona + Etinilestradiol	1mg + 35mg	Não	Sim
	Leuprolide + Acetato de Noretindrona	11,25mg + 5mg	Não	Sim
Soares et al	Danazol	Não relatada	Sim	Sim
Schindler	Dienogest	1mg/dia	Não	Não
		2mg/dia	Não	Sim
		4mg/dia	Sim	Sim
Petraglia et al	Dienogest	2mg/dia	Não	Sim
Tamura et al	Dienogest	2mg/dia	Não	Sim
Zito et al	Dienogest	2mg/dia	Não	Sim
Strowitzki et al	Dienogest	2mg/dia	Sim	Sim

Fonte: SOUZA, F. H. B. B; BRITTO, M. A. M., 2015.

Gráfico 1 – Percentual de escolha do esquema terapêutico hormonal para o tratamento da dor associada a endometriose, de acordo com os trabalhos encontrados.



Fonte: SOUZA, F.H.B.B; BRITTO, M.A.M. 2015

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos artigos selecionados, foi possível verificar que existe uma variedade de tratamentos hormonais para a dor associada a endometriose. No entanto, percebeu-se que na última década apenas um deles foi trabalhado de forma mais exauriente na forma de pesquisas e trabalhos publicados.

O Dienogest 2mg/dia foi o medicamento mais citado como tratamento para o controle da dor associada a endometriose. Seu uso foi bem aceito pelas pacientes e se fez bastante eficaz na redução significativa da dor pélvica, dismenorreia e dispareunia, mais especificamente. Também foi constatado a permanência do seu efeito a longo prazo mesmo após a sua interrupção, trazendo conforto e satisfação às mulheres portadoras de endometriose.

Portanto, com a relevância de 62,5% dos trabalhos encontrados, conclui-se que o esquema terapêutico mais eficaz para a supressão da dor associada a endometriose é o realizado com Dienogest.

REFERÊNCIAS

- BADALOTTI, M. et al. **Manual de Ginecologia** – Porto Alegre: EDIPUCRS, 2009.
- BAHAMONDES, L; CAMARGOS, A.F. **Dienogest: Uma nova opção terapêutica em endometriose**. FEMINA | Maio/Junho 2012 | vol 40 | nº 3, pag. 155-159.
- BRASIL, Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Endometriose**. Portaria nº 144 de 31 de março de 2010, pag. 253 e pag 256.
- BROWN, J; PAN, A; HART, R.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. **Cochrane Library**. Inglaterra, 2010.
- SCHRAGER, S; FALLERONI, J; EDGOOSE, J. Evaluation and Treatment of Endometriosis. **American Family Physician**, Volume 87, Number 2. Jan. 2013. Pag. 107-113.
- GUZICK, D.S.M.D; et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. **Fertility and Sterility**. Vol. 95, No. 5 P. 1568-1573, April 2011.
- NÁCUL, A.P; SPRITZER, P.M. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** 2010; 32(6):298-307.
- PELOGGIA, A; PETTA, C.A. Endometriose profunda: como abordar? **FEMINA** | Set. 2011 | vol 39 | nº 9, pag. 451-457.
- PETRAGLIA, F. et al. - Reduced pelvic pain in women with endometriosis - efficacy of long-term dienogest treatment. **Arch. Gynecol. Obstet.** (2012) 285:167–173.
- SCHINDLER, A.E. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. **International Journal of Women's Health**. 2011:3, 175-184.
- SOARES, S.S. et al. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. **Fertility and Sterility**. Vol. 98, No. 3, Set. 2012 0015-0282.
- SPIGOLON, D.N; AMARAL, V.F; BARRA, C.C.M. Endometriose: impacto econômico e suas perspectivas. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. **FEMININA**. Mai/Jun 2012 | vol 40 | nº 3.
- SPIGOLON, D.V; MORO, C.M.C. Arquétipos Do Conjunto De Dados Essenciais De Enfermagem Para Atendimento De Portadoras De Endometriose. **Rev. Gaúcha Enferm.** 2012;33 (4):22-32.
- STROWITZKI, T. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the european clinical study program. **International Journal of Women's Health**. 2015:7, 393–401.

TAMURA, R; TSUNEKI, I; YANASE, T. Effectiveness of the cyclic administration of dienogest in a case of pathological disappearance of intestinal endometriosis. **International Journal of Women's Health**. 2013:5, 421–424.

ZITO, G. et al. Medical Treatments for Endometriosis - Associated Pelvic Pain. **BioMed Research International**. Volume 2014, Article ID 191967, 12 pages.

APÊNDICE A – ARTIGOS UTILIZADOS PARA APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS DA PESQUISA

Quadro 2 - Artigos utilizados para apresentação dos resultados, em ordem cronológica.

AUTOR	ANO	TÍTULO DO ARTIGO	PUBLICADO
Brown et al	2010	Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis.	Lilacs
Guzick et al	2011	Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain.	Pubmed
Shindler	2011	Dienogest in long-term treatment of endometriosis.	Pubmed
Soares et al	2012	Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review.	Pubmed
Petraglia et al	2012	Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term Dienogest treatment.	Pubmed
Tamura et al	2013	Effectiveness of the cyclic administration of Dienogest in a case of pathological disappearance of intestinal endometriosis.	Pubmed
Zito et al	2014	Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain.	Pubmed
Strowitzki et al	2015	Safety and tolerability of Dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program.	Pubmed

Fonte: SOUZA, F. H. B. B; BRITTO, M. A. M., 2015.