

Análise da influência de determinados alimentos no controle da endometriose e os pontos positivos e negativos do tratamento medicamentoso: uma revisão narrativa

Analysis of the influence of certain foods on endometriosis control and the positive and negative of drug treatment: a narrative review

Análisis de la influencia de ciertos alimentos em el control de la endometriosis y los puntos positivos y negativos del tratamiento farmacológico: una revisión narrativa

recebido: 28/10/2021 | Revisado: 07/11/2021 | Aceito: 15/11/2021 | Publicado: 24/11/2021

Alessandra da Silva Barbosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8602-995X>
Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: alessandra.sb.18@gmail.com

Graziela Torres Blanch

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9205-0325>
Universidade Católica de Goiás, Brasil
E-mail: gblanch@pucgoias.edu.br

Resumo

Objetivos: Descrever as evidências científicas dos benefícios e malefícios de determinados alimentos no controle da endometriose e analisar os principais pontos positivos e negativos do tratamento hormonal. **Metodologia:** Revisão bibliográfica narrativa, com busca dos trabalhos na base de dados virtuais Pubmed/Medline utilizando os termos e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *endometriosis AND nutrition NOT pregnancy* e *endometriosis AND Contraceptives, Hormonal NOT pregnancy* no idioma inglês. Foram selecionados 11 artigos que se encaixavam ao tema. **Resultados:** um estudo demonstrou que o consumo de duas porções de carne bovina se associava a um aumento de 56% no diagnóstico de endometriose enquanto outro trabalho concluiu que o consumo de frutas cítricas diminui em 22% o risco de se ter endometriose. A respeito do tratamento farmacológico, o dienogest 2 mg foi associado a melhora dos sintomas da dismenorrea e a preservação da fertilidade, porém seu uso seguro é por período menor que 65 semanas. Niu et al. (2021) observou que após um período de 12 a 24 meses as pacientes com o etonogestrel implante tendem a ter ausência de dor pélvica porém, o uso dessa medicação evoluiu com alta taxa de remoção devido seus efeitos colaterais. **Conclusão:** o tratamento da endometriose tem diversas opções e este deve ter sua escolha pautada na particularidade que cada mulher apresenta diante da sua tolerabilidade e grau de incomodo com cada medicação e a importância da abordagem multiprofissional no tratamento da endometriose.

Palavras-chave: Endometriose; Tratamento farmacológico; Tratamento nutricional.

Abstract

Objectives: Describe the scientific evidence of the benefits and harms of some foods in controlling endometriosis and analyze the main strengths and weaknesses of hormonal treatment. **Methodology:** Narrative bibliographic review, with search for publishes in the Pubmed/Medline virtual database using the terms and Descriptors in Health Sciences (DeCS): *endometriosis AND nutrition NOT pregnancy* and *endometriosis AND contraceptives, Hormonal NOT pregnancy* in English. Eleven articles that natch the theme were selected. **Results:** A study showed that the consumption of two portions of beef was associated with a 56% increase in the diagnosis of endometriosis while another study found that the consumption of citrus fruits reduced the risk of having endometriosis by 22%. Regarding pharmacological treatment, dienogest 2 mg was associated with improvement in dysmenorrhoea symptoms and preservation of fertility, but its safe use is for a period of less than 65 weeks. Niu et al. (2021) observed that after a period of 12 to 24 months, patients with etonogestrel implant tend to have no pelvic pain, however, the use of this medication evolved with a high removal rate due to its side effects. **Conclusion:** the treatment of endometriosis has several options and the choice of one of these should be based on the particularity that each woman presents in front of their tolerability and degree of discomfort with each medication and the importance of a multidisciplinary approach in the treatment of endometriosis.

Keywords: Endometriosis; Pharmacological treatment; Nutritional treatment.

Resumen

Objetivos: Describir la evidencia científica de los beneficios y daños de algunos alimentos en el control de la endometriosis y analizar las principales fortalezas y debilidades del tratamiento hormonal. **Metodología:** Revisión bibliográfica narrativa, con búsqueda de publicaciones en la base de datos virtual Pubmed / Medline utilizando los

términos y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS): *endometriosis AND nutrition NOT pregnancy and endometriosis AND contraceptives, Hormonal NOT pregnancy* en inglés. Se seleccionaron once artículos que nacen de la temática. **Resultados:** Un estudio mostró que el consumo de dos porciones de carne de res se asoció con un aumento del 56% en el diagnóstico de endometriosis, mientras que otro estudio encontró que el consumo de frutas cítricas redujo el riesgo de tener endometriosis en un 22%. En cuanto al tratamiento farmacológico, dienogest 2 mg se asoció con mejoría de los síntomas de dismenorrea y preservación de la fertilidad, pero su uso seguro es por un período menor a 65 semanas. Niu et al. (2021) observaron que luego de un período de 12 a 24 meses, las pacientes con implante de etonogestrel tienden a no presentar dolor pélvico, sin embargo, el uso de este medicamento evolucionó con una alta tasa de remoción debido a sus efectos secundarios. **Conclusión:** El tratamiento de la endometriosis tiene varias opciones y la elección de una de estas debe basarse en la particularidad que presenta cada mujer frente a su tolerabilidad y grado de malestar con cada medicación y la importancia de un abordaje multidisciplinario en el tratamiento de la endometriosis. **Palabras clave:** Endometriosis; Tratamiento farmacológico; Tratamiento nutricional.

1. Introdução

A endometriose é uma doença que acomete aproximadamente 10% da população feminina em idade fértil e é definida como o crescimento de tecido endometrial composto por glândulas e estroma localizado fora da cavidade uterina que leva a uma reação inflamatória crônica e está frequentemente associada aos sintomas de dor e infertilidade (Oliveira et al., 2015).

Contudo, ainda não há no meio acadêmico a explicação exata da patogênese da endometriose, no entanto diversas teorias não comprovadas tentam explicar sua causalidade. Dentre elas, há a teoria da menstruação retrograda em que refere que o tecido endometrial acessa as estruturas pélvicas por meio da tuba uterina. Outra teoria é o da metaplasia celômica que afirma que células indiferenciadas do tecido celômico se diferenciam em tecido endometrial. Há a teoria da disseminação de células endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos. E, por fim, a teoria do transplante direto que justifica o surgimento de endometriose em episiotomia e demais cicatrizes cirúrgicas. Apesar de existir diversas teorias que tentam explicar a etiologia da endometriose, nenhuma delas é comprovada. (Nácul & Spritzer, 2010).

Muito embora ainda não se saiba ao certo a fisiopatologia que leva ao mecanismo algico da endometriose, sabe-se que há neste processo uma forte influência dos fatores inflamatórios além da maior liberação de prostaglandina, aumento da densidade das fibras nervosas e a formação de um processo de hiperalgesia generalizada (Silva et al., 2019). Apesar disso, sabe-se que alguns fatores podem influenciar direta ou indiretamente na sua manifestação, dentre eles, destacam-se os fatores genéticos, ambientais, imunológicos e inflamatórios (Halpern et al., 2015).

Desse modo, pacientes com endometriose podem se apresentar de diferenciadas formas clínicas. Sendo assim, sabe-se que uma menor porcentagem de pacientes pode ser assintomática enquanto uma parcela maior pode apresentar sintomas dos mais variados tipos e graus de gravidade. Dentre os principais sintomas observados, destaca-se: dispareunia, dismenorrea e dores pélvicas além de sintomas intestinais e urinários (Crosera et al., 2010).

Com base nisso, são demonstrados diferentes tipos de tratamento para conter os sintomas da endometriose. Dentre eles, os anticoncepcionais combinados contendo progestagenos e androgênios são a primeira linha de tratamento para o controle da dor pélvica e, conseqüentemente, melhoria da qualidade de vida da mulher. No entanto, nesse tipo de tratamento não há perspectiva de cura da doença ou de diminuição das lesões que levam aos distúrbios da fertilidade (Souza et al., 2016).

Observa-se que o tratamento nutricional pode ter alguma influência na resposta inflamatória provocada na endometriose ao introduzir alimentos com maior potencial anti-inflamatório enquanto se reduz alimentos potencialmente inflamatórios provocando assim, controle da dor e melhora da qualidade de vida (Halpern et al., 2015).

Apesar das diversas possibilidades medicamentosas e cirúrgicas que estão disponíveis para os cuidados da endometriose, algumas pesquisas demonstram que a maioria das mulheres se encontram em estado de insatisfação com os tratamentos disponibilizados e buscam constantemente alternativas a fim de melhorar seus sintomas (Agarwal et al., 2019).

Dentre as muitas problemáticas em tratar a endometriose apenas de forma clínica e cirúrgica, levanta-se a questão dos altos custos no tratamento da endometriose para o sistema de saúde tendo em vista sua alta prevalência e a via cirúrgica como

a principal e mais onerosa forma de tratamento. Desse modo, ressalta-se a importância de se estimular as vias alternativas de tratamento para a endometriose como uma questão também econômica (Baptista, 2018)

Desse modo, vale evidenciar a importância do correto e precoce tratamento da endometriose tendo em vista a importância do mesmo para, além das questões econômicas, o controle da dor pélvica e a preservação da fertilidade das mulheres portadoras dessa doença (Agarwal et al., 2019).

Com base no exposto, esse trabalho tem como objetivo descrever as evidências científicas dos benefícios e malefícios de determinados alimentos no controle da endometriose e analisar os principais pontos positivos e negativos do tratamento hormonal.

2. Metodologia

Este é um estudo de revisão bibliográfica do tipo narrativa uma vez o trabalho em questão descrever e discutir um determinado assunto sob o ponto de vista teórico e contextual (Rother, 2007). Dessa forma, a busca dos artigos para compor os resultados deste trabalho foi feita na base de dados virtuais Pubmed/Medline utilizando os termos e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *endometriosis AND nutrition NOT pregnancy* e *endometriosis AND Contraceptives, Oral, Hormonal NOT pregnancy* no idioma inglês.

Como critérios de seleção deste trabalho, foram incluídos os artigos disponíveis com texto completo nas bases de dados eletrônicas utilizadas, publicados nos últimos 5 anos e que são compatíveis com os objetivos propostos. No entanto, foram excluídos do estudo os trabalhos publicados que abordaram gestantes e que não estavam disponíveis gratuitamente.

Desse modo, foi encontrado um total de 66 artigos com o tema proposto e, após a leitura completa dos artigos, selecionamos 11 artigos que se encaixavam adequadamente no tema proposto. Por fim, os artigos selecionados foram agrupados em tabelas de modo a serem separados por tipo de tratamento utilizado na endometriose e seus principais desfechos.

3. Resultados e Discussão

O estudo em questão fez uma análise de onze artigos. Após uma revisão aprofundada de cada artigo, os mesmos foram agrupados de acordo com a semelhança do tratamento que cada uma abordava. Assim, quatro artigos abordaram sobre a interferência de determinados alimentos na endometriose, dois artigos abordaram somente sobre o tratamento da endometriose com anticoncepcionais de progestagenos isolados, três artigos compararam o efeito dos anticoncepcionais hormonais combinados com o tratamento de progestagenos isolados e dois artigos associaram a essa comparação os agonistas do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH).

Tabela 1- Artigos utilizados sobre relação alimentação e endometriose.

	Autores/ Ano	Material de estudo	Amostra experimental	Desfecho	Período de coleta das amostras	Efeito
Um estudo de coorte prospectivo do consumo de carne e peixe associado ao risco de endometriose.	Ymamotho et al, (2018)	Carne bovina e peixe	81.908 participantes do Prospecto Nurses 'Health Study II	Mulheres que consumiram mais que 2 porções/ dia de carne vermelha tiveram um risco de 56% maior de ter endometriose em comparação com aquelas que consumiram menos que 1 porção/semana. Esta associação foi mais forte para carnes vermelhas não processadas. Ingestão de aves, peixes, mariscos e ovos não foram relacionados ao risco de endometriose.	1991-2013 respondendo questionário de 4 em 4 anos.	Carne bovina: efeito negativo; Peixes: efeito positivo.
Consumo de laticínios durante a adolescência e o risco de endometriose.	Nodler et al, (2020)	Leite e derivados	32.858 casos de endometriose confirmado de 25-42 anos completos.	Mulheres que consumiram mais de quatro porções/ dia de laticínio durante a adolescência evoluíram com 32% menos risco de ter endometriose durante a vida adulta. A comparação é a mesma para produtos com baixo e alto teor de gordura. Iogurte e sorvete foi a principal associação.	1998-2013 coorte prospectivo.	Positivo
Consumo de frutas e vegetais e a associação com endometriose.	Harris et al, (2018)	Frutas e vegetais	70.835 mulheres na pré menopausa.	O consumo de frutas cítricas diminui em 22% o risco de se ter endometriose. Não houve associação com a diminuição de risco de se ter endometriose e o consumo de vegetais. Vegetais crucíferos (repolho, couve de bruxelas), milho, ervilha e feijão aumentam o risco de endometriose em 13%.	1991-2013 respondendo questionário de 4 em 4 anos.	Consumo de frutas cítricas tem efeito positivo e consumo de vegetais crucíferos tem efeito negativo.
Tratamento com resveratrol reduz a expressão de MCP-1, IL-6, IL-8 e RANTES em células estromais endometrióticas.	Mohammadi et al, (2020)	Resveratrol	55 pacientes de 19-45 anos.	O uso de resveratrol foi associado a redução significativa na expressão gênica e protéica de MCP-1, IL6 e IL 8 em EuESCs e EESCs em comparação com CESCes.	4 anos.	Positivo

Fonte: Barbosa & Blanch (2021).

A Tabela 1 agrupou o conjunto de artigos que avaliaram a influência dos alimentos na endometriose e os seus principais resultados obtidos.

Desse modo, os autores Yamamoto et al. (2018) observaram em sua pesquisa que o consumo de duas porções de carne bovina, processadas ou não, estavam associadas a um aumento de 56% no diagnóstico de endometriose em comparação com as mulheres que ingeriam apenas uma porção de carne bovina ao dia. Enquanto isso, o estudo também concluiu que a ingestão de carne de peixe não estava associada ao risco de endometriose. Outros estudos demonstram que a carne bovina, por apresentar maior quantidade de gordura animal em sua composição, pode propiciar a produção aumentada de estrogênio endógeno. Desse modo, o estrogênio age estimulando a formação de prostaglandinas, induzindo a liberação da aromatase P450 e consequentemente favorecendo as vias inflamatórias, que podem piorar o quadro de endometriose (Brinkman et al., 2010). Desse modo, entendendo a influência bioquímica dos ácidos graxos saturados no metabolismo hormonal, pode-se compreender o achado encontrado no trabalho de Yamamoto et al. (2018).

Investigando a influência dos laticínios no mecanismo da endometriose, Nordler et al. (2020) concluíram que mulheres que consumiram mais de quatro porções por dia de laticínio durante a adolescência obtiveram diminuição de 32% do risco de ter endometriose durante a vida adulta.

Coincidindo com os resultados da pesquisa acima, Zemel & Sun (2008), ao avaliar a influência do cálcio no estresse oxidativo e no processo inflamatório, concluíram que dietas ricas em cálcio podem inibir os fatores como Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa) e Interleucina- 6 (IL-6). Além desses achados, Zemel & Sun (2008) também observaram que embora muitos alimentos contenham grandes quantidades de cálcio, o efeito anti- oxidante e anti-inflamatório era melhor nas dietas ricas em produtos lácteos devido à presença adicional de substâncias como inibidores de enzima conversora de angiotensina, que pode suprimir ainda mais as ROS e os processos inflamatórios. Contudo, os estudos não deixam claro se o consumo na adolescência reflete os benefícios ou se o consumo após o diagnóstico tem um papel protetor *per si*.

Analisando a interferência que as frutas apresentam na avaliação do risco de desenvolver endometriose, Harris et al. (2018) trouxeram em seu artigo que o consumo de frutas cítricas diminui em 22% o risco de se ter a doença. Outros autores observaram que pacientes com endometriose apresentam maiores concentrações de marcadores de peroxidação lipídica tanto no sangue quanto no fluido peritoneal e que levam ao maior crescimento e adesão do endométrio na cavidade peritoneal sendo essa adesão influenciada por radicais livres e o peróxido de oxigênio. Esses autores sugerem que a vitamina C, presente principalmente nos alimentos cítricos, parece influenciar na neutralização desses compostos diminuindo assim a progressão da endometriose (Halpern et al., 2015).

A respeito do resveratrol, um fitonutriente presente principalmente na casca e na semente da uva, Mohammadi et al. (2020) demonstraram que o consumo desse nutriente foi associado a redução significativa na expressão gênica das proteínas quimiotáticas, que influenciam no processo inflamatório, como os monócitos- 1 (MCP-1), IL-6 e Interleucina- 8 (IL-8) sobretudo nas células do estroma endometrial o que torna possível indicar o potencial anti-inflamatório que este fitonutriente apresenta. Outros estudos corroboram com o achado de Mohammadi et al. (2020) ao identificar os mesmos efeitos anti- proliferativo, anti-inflamatório, anti- neoplásico e antioxidante do resveratrol o que nos sugere que de fato o resveratrol apresenta efeitos potencialmente preventivos na reação inflamatória podendo interferir na progressão da endometriose (Baur & Sinclair, 2006).

Tabela 2- Artigos utilizados sobre a relação do tratamento com progestágenos isolados e a endometriose.

	Autores/ Ano	Material de estudo	Amostra experimental	Desfecho	Período de coleta das amostras	Efeito
Uso de dienogest na endometriose: uma revisão narrativa da literatura e comentários de especialistas	Murji et al, (2020)	Dienogest 2mg	Mulheres diagnosticadas histológico de endometriose em uso de dienogest 2 mg	Melhora qualidade de vida; Diminui sintomas de dismenorréia; Preserva fertilidade; Previne recorrência pós cirúrgica; Boa indicação no tratamento da endometriose inflamatória profunda; Não demonstra risco de câncer de mama. Tempo de segurança < 65 semanas; Com 24 semanas de uso há diminuição da DMO; Associado a incidência de depressão.	2007-2019	Positivo. Tempo de segurança limitado. Associado a depressão.
Efeitos dos implantes de etonogestrel na dor pélvica e fluxo menstrual em mulheres que sofrem de adenomiose ou endometriose	Niu et al, (2021)	Etonogestrel implante	100 mulheres, 66 adenomiose, 44 endometriose	Após 12-24 meses do implante pacientes referem ausência total da dor pélvica; 6-12 meses após o implante, 54,72% das pacientes com oligo/amenorreia. Tem alta taxa de remoção de implantes devido as razões: ganho de peso, gravidez planejada, manchas na pele, constipação intestinal grave, distúrbios do sono, sangramento vaginal maciço ou amenorreia.	Maior de 2014- outubro de 2015	Positivo embora tenha altas taxas de remoção devido efeitos colaterais

Fonte: Barbosa & Blanch (2021).

A Tabela 2 apresenta os artigos e os principais resultados dos autores que avaliaram o desempenho do tratamento da endometriose utilizando os progestágenos isolados.

Em seus achados destaca-se que Murji et al. (2020) avaliaram o efeito do dienogest 2 mg em mulheres com endometriose e concluíram que houveram melhora dos sintomas da dismenorreia e a preservação da fertilidade. Neste mesmo artigo, os autores também observaram que o uso seguro dessa medicação deve ser por um período menor que 65 semanas. Com relação a ação do etonogestrel implante, outro progestagênio isolado administrado por via subcutânea, Niu et al., (2020) confirmaram que este medicamento pode reduzir as dores pélvicas provocadas pela endometriose se usado de forma contínua. No entanto, embora a grande parte do grupo pesquisado tenha observado total ausência de dor pélvica após o tratamento, essa mesma pesquisa relatou alta taxa de remoção devido seus efeitos colaterais. Dentre eles, os mais observados foram ganhos de peso, manchas na pele, constipação intestinal grave, distúrbios do sono e alteração do padrão de sangramento.

Nos dois progestágenos isolados citados acima pode-se observar que ambos, dienogest e etonogestrel implante, possuem como mecanismo de ação o efeito seletivo para os receptores de progesterona o que causa seus efeitos mais localizados nas lesões de endometriose além de levar a supressão de estrogênio ao inibir a ovulação como efeito indireto de sua ação (Andres et al., 2015; Varma & Mascarenhas, 2001)

Embora o dienogest seja comumente associado a um bom prognóstico terapêutico com a redução dos sintomas clínicos e diminuição da recidiva da endometriose no pós- cirúrgico, os autores chamam atenção para o fato que seu uso prolongado por mais de 64 semanas está associado a redução da Densidade Mineral Óssea (DMO), que pode resultar em osteopenia e/ ou osteoporose. Apesar de não haver estudos que esclareçam esse mecanismo que leva a diminuição da DMO, Andres et al. (2015)

colocaram esse efeito como um fator limitante para o tratamento a longo prazo da endometriose com dienogest 2 mg. Além disso, muito se questiona a recorrência dos sintomas após a interrupção do tratamento com terapia conservadora na tentativa de achar respostas que possam melhorar o cenário de opções terapêuticas (Podgaec et al., 2012).

A respeito dos seus efeitos colaterais com o uso do etonogestrel implante, outros autores também identificaram queixas semelhantes com o uso dessa medicação, contudo, ainda não existe no meio científico uma explicação que justifica o mecanismo que leva a maioria desses efeitos adversos (Dilbaz et al., 2010). Contudo, em relação a mudança do padrão de sangramento, este é o efeito colateral mais relatado pelas usuárias de etonogestrel implante e seu mecanismo parece ter forte relação com a flutuação da secreção ovariana de estradiol e a exposição contínua de progestágenos nas glândulas endometriais, estroma e vasos. Este mecanismo resulta na formação de neovasos com paredes fragilizadas e mecanismos de reparo defeituosos, o que torna propensa a alteração do padrão de sangramento, sobretudo nos primeiros meses de uso (Moraes et al., 2015).

Gonçalves et al. (2010) trazem uma informação adicional que os progestagenos são comumente usados de forma empírica assim que se iniciam os primeiros sintomas de dismenorrea. Esse fato, embora traga maior qualidade de vida as mulheres ao inibir os sintomas algícos, pode também impedir uma melhor investigação do caso a fim buscar o diagnóstico correto e evitar tratamentos inapropriados.

Tabela 3 - Artigos comprando do tratamento de progestágenos isolados x progestágenos combinados no tratamento da endometriose.

	Autores/ Ano	Material de estudo	Amostra experimental	Desfecho	Período de coleta das amostras	Efeito
Contraceptivo oral para dor associada a endometriose.	Brown, et al 2018.	Anticoncepcional oral combinado x placebo e anticoncepcional oral combinado x terapia médica	Dois ensaios controlados randomizados incluindo mulheres em idade reprodutiva, em uso de anticoncepcional oral combinado que tiveram diagnóstico de endometriose por via cirurgica.	Anticoncepcional oral combinado x placebo: demonstrou ter efeito positivo na associação de ACOC e melhora dos sintomas, porém esse estudo randomizado parece ter baixa qualidade de evidencia e parece ter sofrido influencia da industria farmaceutica. Anticoncepcional oral combinado x terapia médica: estudo teve alto risco de viés. Não houve evidencias claras de melhoras.	Pesquisa foi feita até 19 outubro de 2017	Inconclusivo.
Os efeitos do agonista do hormônio liberador de gonadotrofina combinado com a terapia add-back na qualidade de vida de adolescentes com endometriose: um ensaio clínico randomizado.	Gallagher et al. (2017)	Acetato de norestiterona + estrogênio conjugado X Acetato de norestiterona isolado.	50 mulheres de 15-22 anos com diagnóstico cirurgico de endometriose, com no mínimo 2 anos após a menarca.	Acetato de norestiterona combinado com estrogênio conjugado demonstrou melhorias em sintomas como dor, vitalidade e saúde física. Não houve mudança com relação a depressão. Adolescentes que iniciam o tratamento com Acetato de Norestiterona isolado tem qualidade de vida prejudicada.	12 meses	Em geral tem efeito positivo mas em adolescentes tem efeito negativo.
Mudança de anticoncepcionais orais para acetato de norestiterona, ou vice-versa, devido à intolerância a medicamentos: a mudança beneficia mulheres com endometriose?	Vercelline et al, (2017)	Anticoncepcional oral combinado e Acetato de Noretisterona (NETA)	Mulheres de 18-40 anos, com diagnóstico cirurgico de endometriose nos ultimos 24 meses ou com diagnóstico não cirurgico atual em uso de ACO ou NETA e com desejo de mudança de tratamento. 35 mulheres trocaram ACO por NETA e 32 mulheres trocaram NETA por ACO	Quando ACO ou NETA não são tolerados, a mudança para o outro composto permite que a maioria das pacientes com endometriose melhore a tolerabilidade e continue o tratamento medicamentoso. A tolerabilidade pode ser maior quando a mudança é de NETA para ACO mas essa mudança pode estar mais associada a maior frequencia de cefaleias (causa mais provável: estrogênio).	Agosto de 2014- Julho de 2015	Positivo

Fonte: Barbosa & Blanch (2021).

O presente estudo também encontrou na pesquisa três artigos que compararam o tratamento da endometriose e utilizando os anticoncepcionais combinados com os isolados conforme estão demonstrados na *tabela 3*. Desse modo, os autores Brown et al. (2018) observaram que ao introduzir os anticoncepcionais combinados no tratamento da endometriose houveram efeitos positivo e a melhora dos sintomas provocados pela doença. Em outro estudo, Gallagher et al. (2017) observaram que ao comparar o Acetato de Norestiterona (NETA) com NETA associando ao hormônio estrogênio na população adolescente, esse medicamento apresentou diminuição dos sintomas de dor e aumento da vitalidade e da saúde física. Além disso, o artigo também

trouxe a informação que adolescentes com endometriose em uso de Acetato de Noretisterona isoladamente apresentaram qualidade de vida prejudicada assim como também acontece na população adulta.

Ainda investigando a comparação do tratamento da endometriose com os anticoncepcionais de progestágenos isolados e associados ao estrogênio, Vercelline et al. (2017) avaliaram como seria o comportamento dos efeitos colaterais causados pela troca dos anticoncepcionais conjugados por NETA e vice-versa. Em seu desfecho, os autores concluíram que embora não houvessem relatos de total remissão de efeitos colaterais como ganho de peso, acne e a diminuição da libido, a troca dos medicamentos resultaram em melhora da tolerabilidade neste grupo avaliado, sendo destacado que o resultado foi melhor quando a substituição era de NETA por anticoncepcional conjugado. Esse achado contribui com o tratamento da endometriose na prática clínica ao tornar uma opção a mais para a sua terapêutica a substituição das medicações diante da intolerância aos efeitos colaterais das pacientes.

Ressalta-se que embora muitos artigos tragam diversas citações dos benefícios na combinação do estrogênio aos anticoncepcionais de progestágenos, De Leo et al. (2016) chamaram a atenção para o risco, embora pequeno, de acometimento de tromboembolismo associado ao uso dos anticoncepcionais combinados devido a presença do componente estrogênio. Assim, durante a prática clínica, destaca-se a importância de se avaliar o risco de tromboembolismo ao se optar pelo uso dos anticoncepcionais combinados, sobretudo em mulheres com mais de 35 anos associado ao fator tabagismo e excesso de peso.

Tabela 4 - Comparação do uso de progestágenos isolados x progestágenos combinados x antagonista do GnRH.

	Autores/ Ano	Material de estudo	Amostra experimental	Desfecho	Período de coleta das amostras	Efeito
O tratamento médico na gestão da infiltração da endometriose profunda no reto proximal e sigmóide: uma revisão abrangente da literatura	Vercelline et al, (2018)	Anticoncepcional combinado, Progestágenos, Agonista de GnRH e inibidores da aromatase.	420 mulheres com endometriose colorretal	2/3 das mulheres ficaram satisfeitas independente da medicação usada. O tratamento hormonal parece responder melhor aos sintomas irritativos do que aos sintomas obstrutivos. Inibidores da aromatase ou o GnRH não estão associados a melhoria dos resultados.	2000-2018	Positivo desde que não haja estenose de lumen total.
Uso de anticoncepcionais hormonais combinados para o tratamento da dor relacionada à endometriose: uma revisão sistemática das evidências	Jensen, J. T., 2018	Anticoncepcionais Hormonais Combinados X progestágenos isolados e agonistas do GnRH	Mulheres com endometriose diagnosticados por métodos validados	A qualidade dos dados foi baixa: apenas dois dos nove estudos randomizados foram controlados com placebo, e a maioria dos estudos não eram cegos. Foi relatado que os agentes CHC reduzem significativamente a dismenorreia, a dor pélvica e a disporeunia desde o início na maioria dos estudos; a administração contínua parecia ser mais útil do que a administração cíclica. A eficácia dos agentes CHC para a redução da dor foi semelhante ou inferior à das progestinas orais e agonistas GnRH.	Busca feita em 8 de março de 2017.	Positivo porém não fidedigno.

Fonte: Barbosa & Blanch (2021).

Por fim, a Tabela 4 apresenta os artigos encontrados os quais além de comparar os anticoncepcionais isolados e combinados como feito nos artigos acima, acrescentam nessa comparação os agonistas do GnRH que também parece ser uma opção no tratamento da endometriose.

Assim, Vercelline et al., (2018) trouxeram em seu trabalho uma análise comparando, além dos o efeito dos anticoncepcionais combinados e progestagenos isolados, comparou também os inibidores da aromatase e agonistas de GnRH no tratamento de pacientes com endometriose associado a invasão colo-retal. Os autores observaram que pacientes com sintomas irritativos parecem responder melhor do que as pacientes com sintomas obstrutivos. A pesquisa demonstra que independente da medicação oferecida, o grupo estudado demonstrou satisfação no tratamento, embora tenha sido observado que agonistas do GnRH parece não ter associação com essa melhora do quadro.

Por fim, Jensen et al. (2018) realizaram uma investigação comparando os efeitos dos anticoncepcionais combinados, progestagenos isolados e agonistas do GnRH, e observaram que em seu apanhado de artigos houveram baixa qualidade dos dados obtidos devido apenas dois dos nove estudos randomizados terem sido controlados com placebo e a maioria dos estudos não eram cegos. Ainda assim a maioria dos estudos demonstraram que os contraceptivos combinados reduzem significativamente a dismenorreia, dor pélvica e a dispareunia em mulheres com endometriose desde o início do tratamento. No entanto, essa pesquisa encontrou que o efeito dos anticoncepcionais combinados apresentava eficácia semelhante ou inferior à das progestinas orais e agonistas do GnRH.

Aprofundando os conhecimentos a respeito dos antagonistas de GnRH, entende-se que seu mecanismo se baseia na supressão da secreção do Hormônio Luteinizante (LH) e Folículo Estimulante (FSH). Com isso, há inibição do crescimento do folículo ovariano e a diminuição da produção de estrogênio. Essa redução da produção do estrogênio é o responsável pelos efeitos colaterais relacionados ao hipoestrogenismo bem como efeitos vasomotores e labilidade emocional muito presentes nas queixas das usuárias nessa medicação (Diavasta & Laufer, 2013).

4. Conclusão

De acordo com o trabalho acima é possível concluir que o tratamento da endometriose tem diversas opções e este deve ter sua escolha pautada na particularidade que cada mulher apresenta diante da sua tolerabilidade e grau de incomodo provocado tanto pela doença em si com pelos efeitos colaterais causados pelas medicações. Outrossim, a pesquisa também traz como resultado a influência dos alimentos na manifestação dos sintomas da endometriose o que nos remete a importância da abordagem multiprofissional ao se diagnosticar essa doença tendo sempre em vista a qualidade de vida e diminuição dos agravos causados pela endometriose. Além disso, conclui-se que há a necessidade de se explorar ainda mais o campo de pesquisa pautado na busca por tratamentos que complementem os cuidados clínicos da endometriose visto que a alimentação representa grande potencial de melhora dos sintomas e diminuição da progressão inflamatória desta doença.

Referências

- Agarwal, S. K., Foster, W. G.; Groessl, E. J. (2019) Rethinking Endometriosis Care: Applying The Chronic Care Model Via a Multidisciplinary Program For The Care Of Women With Endometriosis. *International Journal of Women's Health*. v. 11, p. 405-410. 10.2147/IJWH.S207373
- Andres, M. P., Lopes, L. A., Baracat, E. C. & Podgaec, S. (2015). Dienogest in the treatment of endometriosis: systematec review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 292(3), 523-529. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-015-3681-6>
- Baptista, K. C. R. (2018) Avaliação do efeito do açaí (*Euterpe oleracea*) em modelo de endometriose, e descrição dos dados de toxicidade e do efeito anticancerígeno do açaí em modelos experimentais. *Fiocruz*. Rio de Janeiro. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/27003>
- Baur, J. P. & Sinclair, D. A. (2006). Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nature Reviews Drug Discovery*. 5(6), 493- 506. 10.1038/nrd2060
- Brinkman, M. T., Baglietto, L., Krishnan, K., English, D. R., Severi, G., Morris, H. A., Hopper, J. L. & Giles, G. G. (2010). Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *European Journal of Clinical Nutrition*. 64(2)176-183. 10.1038/ejcn.2009.129
- Brown, J., Crawford, T. J., Datta, S. & Prentice, A. (2018) Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Edição: 5. Art. No: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3.

- Crosera, A. M. L. V., Vieira, C. H. F., Samama, M., Martinhago, C. D. & Ueno, J. (2010). Tratamento da endometriose associada à infertilidade: uma revisão da literatura. *Revista Feminina- FEBRASGO*. 38(5), 251- 256. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-546436>
- De Leo, V., Musacchio, M. C., Cappelli, V., Piomboni, P. & Morgante, G. (2016). Hormonal contraceptives: pharmacology tailored to women's health. *Human Reproduction Update*. 22(5), 634- 646. 10.1093/humupd/dmw016
- Dilbaz, B., Ozdegirmenci, O., Caliskan, E., Dilbaz, S. & Haberal, A. (2010). Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *An International Reproductive Health Journal Contraception*. 81(6), 510-514. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.01.014>
- Divasta, A. D. & Laufer, M. R. (2013). The use of gonatadropin releasing hormone analogues in adolescents and young patients with endometriosis. *Current Opinon Obstetrics and Gynecology*. 25(4), 287-292. 10.1097/GCO.0b013e32836343eb
- Gallagher, J. S., Felman, H. A., Stokes, N. A., Laufer, M. R., Hornstein, M. D., Gordon, C. M. & Divasta, A. D. (2017). The effects of GnRHa plus add-back therapy on quality of life for adolescents with endometriosis: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. 30(2), 215-222. 10.1016/j.jpog.2016.02.008
- Gonçalves, M. O. C., Podgaec, S., Junior, J. A. D., Gonzalez, M. & Abrão, M. S. (2010). Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Human Reproduction Update*. 25(3), 665-671. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep433>
- Halpern, G., Schor, E. & Kopelman, A. (2015). Nutritional aspects related to endometriosis. *Review Article*. 61(6), 519-523. 10.1093/humrep/dey014
- Harris, H. R., Eke, A. C., Chavarro, J. E. & Missmer, S. A. (2018) Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Human Reproduction*. 33(4), 715-727. 10.1093/humrep/dey014
- Jensen, J. T., Schlaff, W. & Gordon, K. (2018). Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis- related pain: a systematic review of the evidence. 110(1), 137-152. <https://www.fertstertdialog.com/posts/31112-25302#:~:text=The%20use%20of%20combined%20hormonal%20contraceptives%20for%20the,determine%20the%20relative%20benefit%20compared%20with%20other%20therapies>.
- Mohammadi, R. K., Shidfar, F., Khodaverdi, S., Arablou, T., Heidar, S., Rashidi, N. & Delbandi, A. A. (2020). Resveratrol treatment reduces expression of MCP-1, IL-6, IL-8 and RANTES in endometriotic stromal cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 25(2), 1116-1127. 10.1111/jcmm.16178
- Moraes, M. S. T., Oliveira, R. C., Santos, J. M., Lucena, R. P. J., Queiroz, J. R. C. & Cobucci, R. N. O. (2015). Efeitos adversos em usuárias de implante contraceptivo. *Femina*. 43(1), 3-6. <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43n1/a4841.pdf>
- Murji, A., Biberoglu, K., Leng, J., Mueller, M. D., Romer, T., Vignali, M. & Yarmolinskaya, M. (2020). Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Current Medical Research and Opinion*. 36(5), 895-907. 10.1080/03007995.2020.1744120
- Nácul, A. P. & Spritzer, P. M. (2010). Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 32(6), 398-307. <https://doi.org/10.1590/S0100-72032010000600008>
- Niu, X., Luo, Q., Wang, C., Zhu, L. & Huang, L. (2020). Effects of etonogestrel implants on pelvic pain and menstrual flow in women suffering from adenomyosis or endometriosis. *Observational Study*. 100(6), 1-5. 10.1097/00001703-200106000-00015
- Nordler, J. L., Harris, H. R., Chavarro, J. E., Frazier, A. L. & Missmer, S. A. (2020). Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 222(3), 1-21. 10.1016/j.ajog.2019.09.010.
- Oliveira, R., Musich, D. S., Ferreira, M. P. S. F., Vilarino, F. L. & Barbosa, C. P. (2015). Perfil epidemiológico das pacientes inférteis com endometriose. *Reprodução e Climatério*. 30(1), 5-10. <https://doi.org/10.1016/j.recli.2015.03.005>
- Podgaec, S., Rizzo, L. V., Fernandes, L. F. C., Baracat, E. C. & Abrão, M. S. (2012). CD4+ CD25 high Foxp3+ cells increased in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 68(4), 301-308. 10.1111/j.1600-0897.2012.01173.x
- Rother, E. T (2007). Revisão sistemática X Revisão narrativa. *Ata Paulista de Enfermagem*, 20(2), 1-2. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Silva, M. Q., Duccini, E. C., Matos, F. P. R. T., Siqueira, R. B. L. & Luna V. G. L. T. (2019). Endometriose: uma causa da infertilidade feminina e seu tratamento. *Revista Caderno de Medicina*, 2(2), 46-55. <http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1393>
- Souza, G. K. T., Costa, J. R. G., Oliveira, L. L. & Lima, L. R. (2016). Endometriose x Infertilidade: revisão de literatura. *Anais de publicação do XII Encontro de Educação Docência e Iniciação Científica (EEDIC)*. Quixadá. ISSN: 2446-6042.
- Varma, R. & Mascarenhas, L. (2001). Endometrial effects of etonogestrel (implanon) contraceptive implant. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 13(3), 335-341. https://journals.lww.com/co-obgyn/Abstract/2001/06000/Endometrial_effects_of_etonogestrel__Implanon_.15.aspx
- Vercellini, P., Buggio, L., Borghi, A., Monti, E., Gattei, U. & Frattaruolo, M. P. (2018). Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 97(8), 942-955. 10.1111/aogs.13328
- Vercellini, P., Ottolini, F., Frattaruolo, M. P., Buggio, L., Roberto, A. & Somigliana, E. (2017). Shifting from oral contraceptives to norethisterone acetate, or vice versa, because of drug intolerance: does the change benefit women with endometriosis? *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 83(3), 275-284. 10.1159/000486335
- Yamamoto, A., Harris, H. R., Vitonis, A. F., Chavarro, J. E. & Missmer, S. A. (2018). A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 219(2), 178-196. 10.1016/j.ajog.2018.05.034
- Zemel, M. B. & Sun, X. (2008). Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *The Journal of nutrition*. 138(6), 1047-1052. 10.1093/jn/138.6.1047.