

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE MATERNO-INFANTIL
MESTRADO EM TOCGINECOLOGIA

DANYELLE CRAVEIRO DE AQUINO

IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GnRH SOBRE O TECIDO E
METABOLISMO ÓSSEOS DE PACIENTES ENDOMETRIÓTICAS

FORTALEZA – CE
2005

DANYELLE CRAVEIRO DE AQUINO

IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GnRH SOBRE O
TECIDO E METABOLISMO ÓSSEOS DE PACIENTES
ENDOMETRIÓTICAS

Dissertação submetida à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Universidade Federal do
Ceará como requisito parcial para obtenção
do título de Mestre em Ginecologia e
Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco das Chagas
Medeiros

Co-Orientadora: Profa. Dra. Zenilda Vieira
Bruno

Fortaleza
2005

DANYELLE CRAVEIRO DE AQUINO

IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GnRH SOBRE O
TECIDO E METABOLISMO ÓSSEOS DE PACIENTES
ENDOMETRIÓTICAS

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em
Tocoginecologia da Universidade Federal do Ceará como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em Ginecologia e Obstetrícia

Aprovada com louvor em: 20 / 09 / 2005

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Francisco das Chagas Medeiros (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Profa. Dra. Maria Angelina da Silva Medeiros
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

Profa. Dra. Zenilda Vieira Bruno
Universidade Federal do Ceará – UFC

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, José Cisne Uchoa de Aquino e Talma Craveiro de Aquino, pela orientação, educação, amor e apoio. Nunca vou encontrar forma qualquer de retribuição a tudo que me foi ofertado. Não poderia ter escolhido melhores pais.

Ao meu filho, Carlos Henrique, por ter surgido em meio à tese e por me proporcionar os melhores e mais agradáveis momentos de diversão e relaxamento (desde que, sem caneta na mão!).

A minha segunda mãe, Sandra, pelo amor, dedicação, suporte alimentício e paciência com o mau humor.

Ao meu companheiro Márcio, pelo incentivo, apoio e compreensão na reta final.

A minha irmã Dayse e cunhado Yury pelo apoio moral e logístico com os infundáveis empréstimos do computador.

Ao meu irmão Davis e cunhada Ducineli que mesmo distante nunca esqueceram de incentivar-me.

Ao meu orientador, professor e amigo Medeiros por ter-me acolhido desde a residência médica, pelas orientações, preocupações, conselhos e apoio. Obrigada por acreditar e não ter desistido.

Ao meu professor, padrinho e amigo Marcus Vale pela ajuda e suporte nos projetos iniciais.

A Iranilde, Gracilene, Mônica, Irlândia e Irlândia, secretárias do Departamento de Medicina Materno-Infantil e da MEAC, pela tolerância e paciência.

As envolvidas na pesquisa, que voluntariamente, optaram por contribuir para o projeto almejando o bem estar de outras mulheres, a si desconhecidas.

A Merck-Sharp-Dohme do Brasil que gentilmente cedeu o aparelho Achilles para a realização das medidas de ultrassonometria do calcâneo.

A todos os outros não citados, mas, que de alguma forma contribuíram ou ajudaram direta ou indiretamente na realização da pesquisa.

SUMÁRIO

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE QUADROS	15
LISTA DE TABELAS	16
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Revisão Bibliográfica	18
1.1.1. Endometriose	18
1.1.1.1. Incidência e Prevalência da Endometriose	19
1.1.1.2. Etiologia da Endometriose	20
1.1.1.2.1. Teorias Etiológicas da Endometriose	21
1.1.1.3. Imunologia da Endometriose	23
1.1.1.4. Aspectos Genéticos da Endometriose.....	25
1.1.1.5. Quadro Clínico da Endometriose.....	27
1.1.1.6. Fisiopatologia da Endometriose.....	27
1.1.1.7. Diagnóstico da Endometriose	30
1.1.1.7.1. Aspectos Laparoscópicos da Endometriose.....	30
1.1.1.7.2. Histopatologia da Endometriose	31
1.1.1.7.3. CA – 125 e Endometriose	32
1.1.1.8. Tratamento da Endometriose.....	32

	Pág.
1.1.1.8.1. Tratamento Cirúrgico da Endometriose.....	33
1.1.1.8.2. Tratamento Clínico da Endometriose.....	35
1.1.1.8.3. Agentes Utilizados no Controle da Endometriose.....	36
A) Antiinflamatórios não-esteroidais	36
B) Progestagênios.....	37
C) Dispositivo Intra-Uterino Contendo Progesterona.....	37
D) Anti-concepcional Hormonal Combinado Oral	38
E) Danazol	40
F) Análogos do GnRH	41
1.1.1.9. Terapia “Add-back”	44
1.1.1.10. Densidade Mineral Óssea de Mulheres Endometrióticas	45
1.1.2. Osteoporose	47
1.1.2.1. Incidência e Etiologia da Osteoporose	47
1.1.2.2. Correlação Gênica entre Osteoporose e Endometriose	49
1.1.2.3. Quadro Clínico da Osteoporose	50
1.1.2.4. Fraturas por Osteoporose	52
1.1.2.5. Metabolismo Ósseo	53
1.1.2.6. Diagnóstico da Osteoporose	59
1.1.2.6.1. Medidas da Densidade Mineral Óssea	59
1.1.2.6.2. Diagnóstico Metabólico	66
2. OBJETIVOS	72

	Pág.
3. MATERIAL, PACIENTES E MÉTODOS	74
3.1. Local do Estudo	75
3.2. Desenho do Estudo	75
3.3. População Estudada	75
3.4. Tamanho da Amostra	75
3.5. Alocação dos Grupos – Critérios de Inclusão e Exclusão	76
3.5.1. Grupo A (Endometriose)	76
3.5.1.1. Critérios de Inclusão – Grupo A (Endometriose)	76
3.5.1.2. Critérios de Exclusão – Grupo A (Endometriose)	77
3.5.2. Grupo B (Menacme)	77
3.5.2.1. Critérios de Inclusão – Grupo B (Menacme)	77
3.5.2.2. Critérios de Exclusão – Grupo B (Menacme)	78
3.5.3. Grupo C (Menopausa)	78
3.5.3.1. Critérios de Inclusão – Grupo C (Menopausa)	78
3.5.3.2. Critérios de Exclusão – Grupo C (Menopausa)	79
3.6. Dados Quantificados no Estudo	79
3.7. Admissão ao Estudo	79
3.8. Análogo do GnRH	80
3.9. Intervenção Diagnóstica	80
3.10. Coleta de Dados	80
3.11. Marcadores do Metabolismo Ósseo	81

	Pág.
3.11.1. Reagentes	82
3.12. Ultra-sonometria do Calcâneo	83
3.13. Processamento e Análise dos Dados	85
3.14. Aspectos Éticos	86
4. RESULTADOS	88
4.1. Alocação dos Grupos	89
4.2. Marcadores do Metabolismo Ósseo	90
4.3. Ultra-sonometria do Calcâneo	94
5. DISCUSSÃO.....	101
6. CONCLUSÃO	113
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	115
ANEXOS	126
Anexo 1	127
Anexo 2	128
Anexo 3	129
Anexo 4	130

RESUMO

Este trabalho tem por objetivo avaliar mulheres portadoras de endometriose em uso de análogos de GnRH investigando o metabolismo ósseo e massa óssea através da dosagem de marcadores séricos e realização de ultrasonometria do calcâneo, respectivamente. Trata-se de estudo observacional transversal tipo caso – controle prospectivo. Foi desenvolvido na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) – UFC. Foram avaliadas 99 mulheres, divididas em 3 grupos, sendo 32 portadoras de endometriose diagnosticada cirurgicamente e tratadas com goserelina 3,6mg SC a cada 28 dias (4 doses) – grupo endometriótico. O segundo grupo foi composto de 25 mulheres não endometrióticas e no menacme (controle negativo). O terceiro grupo foi composto de 42 mulheres não endometrióticas e menopausadas por no mínimo dois anos, os dois últimos grupos sem uso de medicações. Foi realizada avaliação óssea através da ultra-sonometria do calcâneo com o aparelho Achilles, da Lunar®, sendo determinado o “stiffness” de cada grupo (uma combinação de velocidade do som e grau de atenuação ultra-sonográfica), juntamente com as dosagens séricas de magnésio, fosfato, uréia, creatinina, cálcio, fosfatase alcalina (FA), PTH, cortisol e hidroxiprolina, além das dosagens de cálcio urinário, cálcio urinário/creatinina, e hidroxiprolina/creatinina. O grupo endometriótico somente foi submetido a esta avaliação após o uso da medicação. A análise estatística foi realizada pelo programa *SPSS for Windows 11.0.0*. As dosagens de FA, cálcio urinário e cálcio urinário/creatinina foram semelhantes no grupo endometriótico ($40,8 \pm 7,7$ U/mL; $47,15 \pm 10,8$ mmol/L; e $78,76 \pm 23,0$, respectivamente) e no grupo menopausado ($38,65 \pm 5,1$ U/mL; $36,8 \pm 4,3$ mmol/L; e $55,21 \pm 8,21$, respectivamente) além de significativamente superiores aos do grupo no menacme ($28,5 \pm 2,54$ U/mL; $26,4 \pm 3,4$ mmol/L; e $39,52 \pm 7,7$, respectivamente). As dosagens de PTH do grupo endometriótico ($23,99 \pm 3,35$ nmol/L) foram semelhantes as das mulheres no menacme ($29,15 \pm 4,09$ nmol/L), ambas sendo significativamente menores que as mulheres menopausadas ($41,14 \pm 3,7$ nmol/L). As demais análises foram semelhantes entre os grupos. Na avaliação óssea o “stiffness” foi similar entre o grupo endometriótico ($88,16 \pm 2,86$) e as mulheres menopausadas ($83,70 \pm 1,8$), sendo ambos significativamente inferiores às mulheres no menacme ($97,02 \pm 1,46$). Conclui-se que as portadoras de endometriose após tratamento com goserelina apresentaram intenso metabolismo ósseo e piora no padrão do tecido ósseo avaliada pela ultra-sonometria do calcâneo aproximando-se do quadro encontrado em mulheres menopausadas há pelo menos dois anos. Não se pode afirmar, no entanto, se tais alterações são devidas exclusivamente ao uso do análogo do GnRH ou somam-se à própria manifestação da endometriose. Sugere-se que a endometriose e o uso de análogos do GnRH sejam considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose, principalmente se associados a uma história de uso crônico de corticóides a qualquer época da vida.

Palavras Chave: Endometriose; Gonadorrelina – análogos e derivados; Osso e osses - metabolismo; Densidade óssea.

ABSTRACT

This research had as an objective of evaluate endometriotic women treated with GnRH analogues by investigating their bone turnover and bone structure using serum bone turnover markers and calcaneous ultrasonometry, respectively. This is a transversal, observational, prospective case-control study. It was developed at Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC) – UFC. Ninety nine women, divided into three groups were analyzed. Thirty two endometriotic women were treated with goserelin 3,6mg SC 28/28d (4 doses) – Endometriotic group. Their disease had been confirmed by surgery. The second group had twenty five non endometriotic women and having menses (control group). The third group had 42 not endometriotic menopausal women, they were at menopause at least for 2 years. The latest two groups were not taking any treatment. The Achilles device from Lunar, had being used to analyse the bone structure through calcaneous ultrasonometry. We calculated the “stiffness” value for each group (a combination of sound velocity and ultrasonographic attenuation), and we also analysed the values of magnesium, phosphate, urea, creatinine, serum calcium, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone (PTH), cortisol, hydroxyproline, urinary calcium, urinary calcium/creatinine, and hydroxyproline/creatinine. The endometriotic group was evaluated only after the treatment. The statistical analysis had being done by SPSS program for Windows version 11.0.0. The values of ALP, urinary calcium and urinary calcium/creatinine were similar to endometriotic group (40.8 ± 7.7 U/mL; 47.15 ± 10.8 mmol/L; and 78.76 ± 23.0 , respectively) and to menopausal group (38.65 ± 5.1 U/mL; 36.8 ± 4.3 mmol/L; and 55.21 ± 8.21 , respectively) although significantly higher than control group (28.5 ± 2.54 U/mL; 26.4 ± 3.4 mmol/L; and 39.52 ± 7.7 , respectively). The values of PTH from endometriotic group (23.99 ± 3.35 nmol/L) were similar to control group (29.15 ± 4.09 nmol/L), and both were significantly lower than menopausal one (41.14 ± 3.7 nmol/L). The other values were equal between groups. At the evaluation of bone “stiffness” the values were similar between endometriotic (88.16 ± 2.86) and menopausal groups (83.70 ± 1.8), and both were significantly lower than control group (97.02 ± 1.46). Concluding the endometriotic women who received treatment with goserelin showed an intense bone metabolism and a bone deficit at calcaneous ultrasonometry almost like women at post-menopausal at least two years. Therefore, we can not affirm if these alterations were caused exclusively by the GnRH-analogue therapy or were influenciaded by endometriosis itself. We suggest that endometriosis and treatment with GnRH analogues might be considered as risks factors for the development of osteoporosis, principally if they are associated with chronic corticoid treatment at any point in a lifetime.

Key words: Endometriosis; Gonadorelin – analogues and derivates; Bone and bones - metabolism; Bone density

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs: Antiinflamatórios não-esteroidais

AOAC: “*Association of Official Agricultural Chemists*”

BUA: Atenuação do som (ultra-sonometria do calcâneo)

Ca: Cálcio

COX-2: Cicloxigenase 2

CTX: Telopectídeos carboxi-terminais do colágeno

DMO: Densidade Mineral Óssea

DEXA: “*dual-energy X-ray absorptiometry*”

DP: Desvio padrão

DPD: Deoxipiridinolina urinária

EPM: Erro padrão da média

FA: Fosfatase alcalina

FCEV: Fatores de crescimento endotelial vascular

FDA: Departamento de Administração de Drogas e Alimentos (EUA)

FGF: Fator de crescimento fibroblástico

FSH: Hormônio folículo-estimulante

GnRH-a: análogos do GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas)

HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio

IGF: fator de crescimento insulina-símile

IL-1: Interleucina 1

IL-6: Interleucina 6

IL-8: Interleucina 8

IL-11: Interleucina 11

IR: Risco elevado de fragilidade óssea

mcg: Microgramas

MEAC: Maternidade-Escola Assis Chateaubriand

M-CSF: Fator estimulador de colônias de macrófagos

Mg: Magnésio

MR: Risco moderadamente elevado de fragilidade óssea

NR: Fragilidade óssea sem elevação de risco

NTX: Telopectídeos amino-terminais do colágeno

OMS: Organização Mundial de Saúde

OPG: Osteoprotegerina

OR: “*Odds ratio*”

PDGF: Fator de crescimento derivado de plaquetas

PICP: Fragmentos carboxi-terminais do protocólágeno tipo 1

PTH: Hormônio para-tireoideano

PYD: Piridinolina urinária

RANK: Receptor ativador de NF_κB

RANKL: Ligante RANK

RANTES: “*regulated on activation, normal T expressed and secreted*”

SOS: Velocidade do som (ultra-sonometria do calcâneo)

TC: Tomografia computadorizada

TGF: Fator transformador de crescimento

TH: Terapia Hormonal

TMB: Tetrametilbenzidina

TNF: Fator de necrose tumoral

UFC: Universidade Federal do Ceará

UFC-GMs: Unidade formadora de colônias de granulócitos e monócitos

VA: Velocidade aparente do som (ultra-sonometria do calcâneo)

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular

VO: via oral (administração de drogas)

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Locais de implantação de Endometriose	22
Figura 2 Fisiopatologia imunológica da Endometriose	29
Figura 3 Fisiologia da produção de GnRH	43
Figura 4 Ciclo de remodelação óssea	55
Figura 5 Papel dos osteoblastos e osteoclastos na remodelação óssea ...	58
Figura 6 Parâmetros ósseos determinados pela ultra-sonometria	63
Figura 7 Técnica de ultra-sonometria do calcâneo	64
Figura 8 Aparelho de ultra-sonometria do calcâneo	84

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Quadro 1 Agentes Utilizados no Tratamento da Endometriose	39
Quadro 2 Causas de Osteoporose Secundária	51
Quadro 3 Marcadores Bioquímicos do Metabolismo Ósseo	69

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1	Impacto da menopausa ou uso de análogo de GnRH em mulheres endometrióticas sobre marcadores do metabolismo ósseo comparado ao controle no menacme 92
Tabela 2	Distribuição do risco de fraturas entre mulheres no menacme, menopausadas e endometrióticas tratadas com análogos de GnRH 96
Tabela 3	“Stiffness” avaliado pela ultra-sonometria do calcâneo e risco de fratura entre mulheres no menacme, menopausadas e endometrióticas tratadas com análogos de GnRH 98
Tabela 4	Risco relativo de fratura óssea por fragilidade entre mulheres no menacme, menopausadas e endometrióticas tratadas com análogos de GnRH, baseada na medida de “stiffness” avaliada pela ultra-sonometria do calcâneo 100

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

Poucas doenças foram tão pesquisadas e permanecem tão enigmáticas quanto à endometriose. É condição caracterizada pela presença e crescimento de estroma e glândulas endometriais em uma localização aberrante ou heterotópica. (NISOLLE E DONNEZ, 1997; IMAI *ET AL*, 2000; STENCHEVER, 2001; D’HOOGE *ET AL*, 2003; GIUDICE E KAO, 2004; ADAMSON, 2005, EFSTATHIOU *ET AL*, 2005).

A endometriose pode apresentar-se clinicamente como quadro de dor pélvica, dismenorréia e infertilidade, porém a maioria dos casos, na prática, não é clássica. Uma situação enigmática desta condição reside no fato de que a quantidade ou gravidade das lesões encontradas na cavidade pélvica não tem correlação direta ou indireta alguma com os sintomas de dor ou com os quadros de infertilidade. Tal fato prejudica o diagnóstico de endometriose, e de igual maneira, o cálculo de incidência e prevalência da mesma, desta forma, pacientes assintomáticas podem apresentar doença pélvica extensa à primeira investigação (LAPP, 2000).

1.1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1. ENDOMETRIOSE

O conhecimento atual sobre a endometriose, envolvendo sua patogênese, fisiopatologia, relação com infertilidade e evolução espontânea ainda é limitado, embora a endometriose tenha sido descrita há muitos anos. O diagnóstico

definitivo somente é feito por avaliação invasiva com a realização de laparoscopia ou laparotomia (MAHUTTE E ARICI, 2003; D'HOOGHE *ET AL*, 2003; GIUDICE E KAO, 2004) e o tratamento uma vez iniciado, apenas atinge sucesso parcial (MAHUTTE E ARICI, 2003), pois temporariamente suprime (tratamento clínico), ou temporariamente remove a doença (tratamento cirúrgico) (D'HOOGHE *ET AL*, 2003).

A recorrência da endometriose, após a interrupção do tratamento clínico, ou após a cirurgia é comum, especialmente nos casos moderados a severos (D'HOOGHE *ET AL*, 2003). Estima-se que cerca de 20% das pacientes apresentem recorrência em cinco anos após a extirpação cirúrgica das lesões endometrióticas (REDWINE, 2001; BUSACCA, 2001). Sabe-se ainda que fosse impossível conduzir um estudo clínico que poderia determinar definitivamente a instalação, etiologia e progressão da doença (D. H'OOGE *ET AL*, 2003).

1.1.1.1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DA ENDOMETRIOSE

Durante os últimos 10 anos, o atraso no diagnóstico, isto é, a média de idade na qual é feito o diagnóstico declinou dramaticamente. De certo temos que a idade específica de incidência ou prevalência da endometriose não é conhecida (STENCHEVER, 2001). VIGANÒ *ET AL* (2004) sugerem que, baseado em pequena quantidade de dados confiáveis, sua prevalência estaria por volta de 10%, WHEELER (1989) e ADAMSON (2005) sugerem ainda, uma prevalência de 1 a 50%, a depender da série cirúrgica escolhida.

Estimativas conservadoras identificam endometriose em 5 a 15% das celiotomias realizadas em mulheres na idade reprodutiva, em 10 a 15% das mulheres submetidas à laparoscopia diagnóstica, em 2 a 5% das mulheres

submetidas à esterilização tubária, e em 30 a 40% das mulheres submetidas à laparoscopia por infertilidade. A prevalência de endometriose em mulheres apresentando dor pélvica crônica é de 14 a 53% (ADAMSON, 2005).

GIUDUCE E KAO (2004) sugerem uma prevalência de 6 a 10% na população feminina geral e de 35 a 50% nas mulheres com dor pélvica, infertilidade ou ambos. MAHUTTE E ARICI (2003) subdividiram ainda a ocorrência da endometriose em quadros álgicos como sendo de 60% em mulheres com dismenorréia e 40 a 50% nas mulheres com dor pélvica ou dispareunia. Aproximadamente 5% das mulheres com endometriose são diagnosticadas na pós-menopausa, sendo esta geralmente estimulada pelo uso de estrogênios exógenos (STENCHEVER, 2001).

1.1.1.2. ETIOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

O maior enigma da endometriose envolve seu modo de apresentação, uma doença benigna com características de malignidade como infiltração local, invasão, e capacidade de implante em qualquer sítio do organismo. O tecido ectópico responde ao estímulo de estrógeno e progesterona, e histologicamente pode variar bastante podendo apresentar-se com padrão proliferativo, secretório ou menstrual (ADAMSON, 2005). Outro ponto envolve o tratamento, embora o crescimento do endométrio ectópico seja estimulado por níveis fisiológicos de estrógeno e progesterona, tanto níveis baixos (pseudo-menopausa) como elevados (pseudo-gestação) são terapêuticos. Não se sabe ainda sob que mecanismo ou intensidade esta doença induz à infertilidade (STENCHEVER, 2001).

Como sugerido anteriormente, pouco se sabe sobre a endometriose, este padrão também se aplica à sua etiologia, existindo assim, várias hipóteses, o que

corroborar com o fato de que nenhuma delas isoladamente é capaz de englobar todas as formas de apresentação da endometriose. Têm-se ainda que cada uma dessas hipóteses possa contribuir variavelmente para a endometriose, em diferentes pacientes (ADAMSON, 2005).

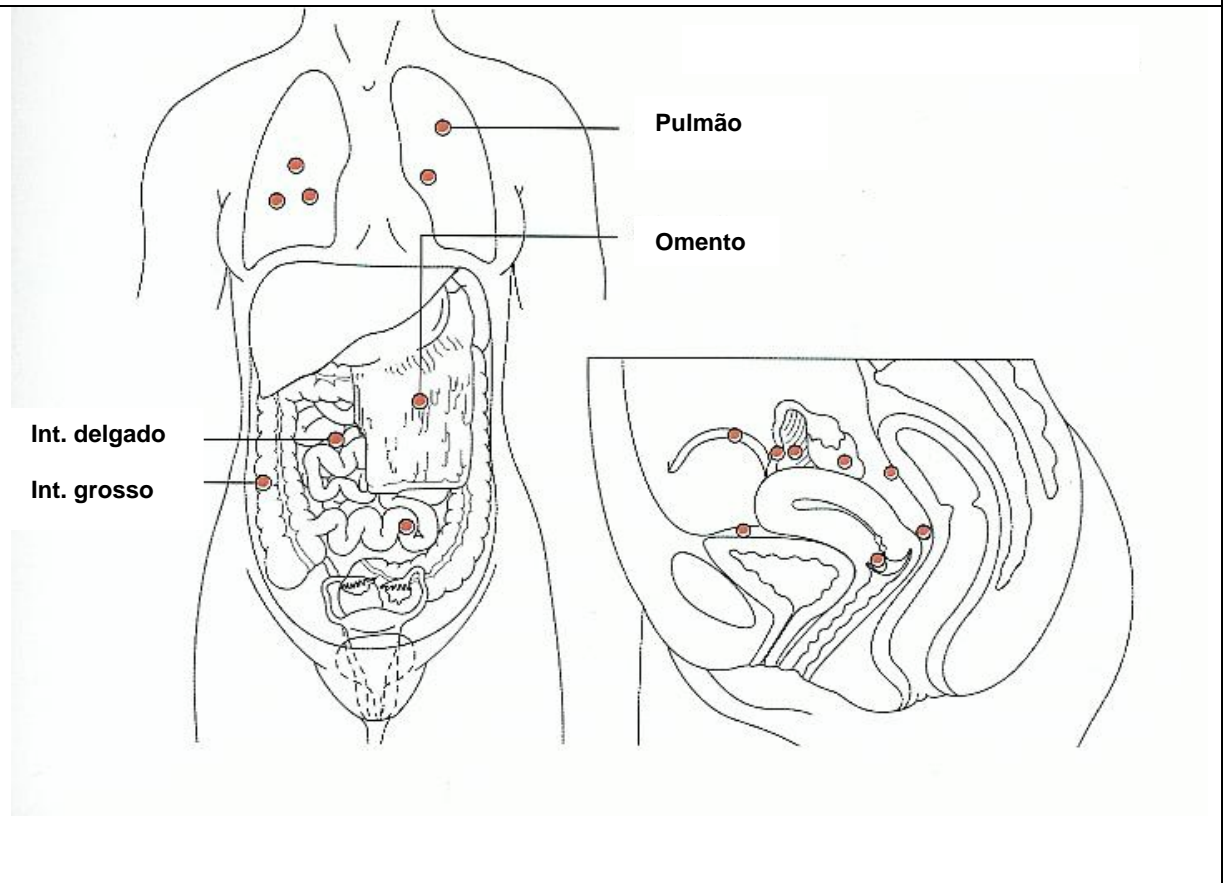
1.1.1.2.1. TEORIAS ETIOLÓGICAS DA ENDOMETRIOSE

A teoria da menstruação retrógrada foi a primeira a ser idealizada e defende que a endometriose pélvica é secundária a sementeira ou implantação de células endometriais durante o processo de menstruação retrógrada (fluxo menstrual proveniente das trompas de falópio) (D'HOOGHE E HILL, 1998; GIUDICE E KAO, 2004; ADAMSON, 2005). Tal situação explicaria porque os sítios mais comuns de implantação pélvica seriam as áreas de fundo de saco de Douglas, ligamentos úteros-sacros e fosseta ovariana (ADAMSON, 2005).

Outra teoria justifica o aparecimento de endometriose por transformação metaplásica do epitélio celômico em tecido endometrial, já que este permaneceria com a habilidade de desenvolvimento multipotencial (D'HOOGHE E HILL, 1998; GIUDICE E KAO, 2004). A reação decidual de áreas isoladas do peritônio durante a gestação é um exemplo deste processo (STENCHEVER, 2001).

A teoria da metaplasia celômica justificaria o diagnóstico de endometriose em meninas na pré-puberdade e em homens, fato que é raro. Ainda baseados nessa teoria, NISOLLE E DONNEZ (1997) sugeriram que a endometriose ovariana ocorreria da invaginação de uma metaplasia celômica para o córtex ovariano (STENCHEVER, 2001; NAP *ET AL*, 2004; BROSENS, 2004).

Figura 1 – Locais de Implantação de endometriose



A endometriose consiste na presença de endométrio em locais fora do útero. Os locais mais comuns da endometriose são: fundo de saco de Douglas, septo reto-vaginal (tecido entre a vagina e o reto), trompas, ovários, serosa retal, intestino delgado, ligamentos do útero, bexiga, parede da pélvis, omento e ureter. O tecido endometrial é ainda capaz de migrar para lugares distantes como pulmão, cérebro, olhos, cotovelo ou joelho. Uma vez implantado, o tecido endometrial responde ao ciclo hormonal e libera sangue, células e fatores inflamatórios nos locais de implantação.

Situações como endometriose pulmonar são melhores explicadas por uma teoria de disseminação hematogênica, assim como uma disseminação linfática ajustar-se-ia melhor a implantes endometrióticos em coluna vertebral e nariz. Cogita-se ainda a disseminação iatrogênica quando se identificam lesões em cicatrizes de episiotomia, abdominais ou umbilicais (STENCHEVER, 2001). Teorias mais recentes tentam adaptar as anteriores a um complexo processo de autoimunidade, alterações gênicas e exposição a fatores ambientais (GIUDICE E KAO, 2004).

1.1.1.3. IMUNOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

Certas perturbações do sistema imunes já identificadas nas portadoras de endometriose poderiam justificar o porquê de um grupo seletivo desenvolver a doença a partir do processo de menstruação retrógrada, segundo GIUDICE E KAO (2004), cerca de 6 a 10%, e a grande maioria das mulheres não (IMAI *ET AL*, 2000; STENCHEVER, 2001).

Acredita-se que o sistema imune está envolvido na patogênese da endometriose e uma falha deste sistema no peritônio seria a causa da doença (LEIBOVIC *ET AL*, 2001). Estudos imunológicos já detectaram função alterada das células do sistema imune, tanto humoral quanto celular, no sangue periférico e fluido peritoneal, assim como alterações nos produtos secretórios dos linfócitos T, atividade diminuída das células “natural-killer”, alterações nas funções dos macrófagos peritoneais. Os macrófagos peritoneais secretam citocinas e fatores de crescimento que estimulam o desenvolvimento da endometriose, além de

atraírem leucócitos, ampliando assim a resposta inflamatória. (STENCHEVER, 2001).

A concentração de RANTES (“regulated on activation, normal T expressed and secreted”), produtor de potente quimioatração para monócitos e linfócitos T, está aumentada no fluido peritoneal de portadoras de endometriose, e sua concentração correlaciona-se com o grau de severidade da doença (GIUDICE E KAO, 2004). Outras proteínas capazes de induzir quimioatração também se encontram elevadas no fluido peritoneal destas pacientes. VAN LANGENDONCKT *ET AL* (2002) sugerem que o fluido peritoneal seria um promotor ativo do crescimento dos depósitos endometriais através de peroxidação lipídica.

SHARPE-TIMMS *ET AL* (1998) detectaram uma proteína produzida por células epiteliais endometrióticas denominada Endo I que uma vez ligada aos macrófagos peritoneais aumenta sua produção de IL-6 e reduz a capacidade macrofágica pelo bloqueio do processo de adesão (PIVA *ET AL*, 2001). Detectou-se ainda que IL-6 é responsável pelo aumento da produção de Endo I, fechando assim o ciclo estimulatório (SHARPE-TIMMS *ET AL*, 2002). Esta citocina, bem como o fator de crescimento endotelial vascular encontra-se elevados nas pacientes portadoras de endometriose, são correlacionados com o processo de angiogênese, contribuindo assim, para a patogênese da endometriose (STENCHEVER, 2001).

A hipótese de uma etiologia auto-imune para a endometriose baseia-se também em relatos de atividade aumentada das células B policlonais, anormalidades na função das células B e T, herança familiar, aumento do número de células B e T e diminuição na atividade das células “natural-killer” (NOTHNICK,

2001), e ainda elevadas concentrações de auto-anticorpos IgG, IgM e IgA e anticorpos para o endométrio (GIUDICE E KAO, 2004).

Em adição, ou talvez como consequência de fatores imunes, ambientais ou genéticos as lesões endometrióticas demonstram elevada biossíntese de estradiol e baixa inativação do mesmo comparado ao endométrio de mulheres não afetadas. O estradiol estimula a produção de prostaglandinas, especificamente prostaglandina E2 (GIUDICE E KAO, 2004).

Não foram identificadas moléculas de adesão celular para a implantação do endométrio ao peritônio (WITZ *ET AL.*, 2002). Talvez o estabelecimento das lesões endometrióticas na cavidade peritoneal se deva a um processo de angiogênese envolvendo IL-1, IL-6, IL-8, fator de crescimento epitelial, fatores de crescimento fibroblásticos, fatores de crescimento insulina símile, fatores de crescimento endotelial vascular (FGEV) e Endo I (TAYLOR *ET AL.*, 2001).

1.1.1.4. ASPECTOS GENÉTICOS DA ENDOMETRIOSE

Não se sabe ao certo até que ponto há influência genética ou familiar no desenvolvimento da endometriose (ADAMSON, 2005). Estudos recentes identificaram deleções de genes e especificamente heterogenicidade aumentada no cromossomo 17 e aneuploidia em mulheres com endometriose. KOSUGI *ET AL.* (1999) demonstraram um aumento significativo da frequência de aneuploidia do cromossomo 17 nos espécimes endometrióticos de biópsias estudados, contrariamente, um estudo conduzido por JIANG *ET AL.* (1996) falhou em demonstrar a perda da heteroziguidade do cromossomo 17 nestes mesmos tipos de espécimes.

Quanto ao padrão familiar, SIMPSON *ET AL* (1980) identificaram um aumento na incidência de endometriose em parentes de 1º grau das portadoras desta doença de sete vezes a da população não endometriótica. Havendo uma irmã ou a mãe portadora de endometriose dobra-se o risco individual (ADAMSON, 2005). Pessoas com histórico familiar de endometriose desenvolvem a doença mais precocemente e de forma mais agressiva. Associa-se a presença destas alterações genéticas a interação com fatores ambientais (STENCHEVER, 2001).

A não identificação de padrão específico de herança mendeliana, faz com que alguns autores sugiram uma herança multifatorial (D'HOOGHE E HILL, 1998). De acordo com SIMPSON (2005) o risco de recorrência de 5 a 8% observado para as parentas de 1º grau sugere fortemente uma herança poligênica multifatorial, gerando uma expectativa de 25 a 50% de ocorrência de uma mutação gênica única.

Baseados na suposição de alterações genéticas na etiologia da endometriose foram desenvolvidos alguns estudos, inclusive avaliando a predisposição de suas portadoras ao desenvolvimento de doenças malignas, principalmente carcinoma ovariano. Segundo VAN GORP *ET AL* (2004) há uma ligação genuína entre endometriose e carcinoma endometrióide e de células claras que não pode ser explicado apenas pelos fatores de risco. O estudo não exclui endometriose como fonte de tumores ovarianos ou extra-ovarianos e conclui que os tumores ovarianos podem provir de mais de uma fonte potencial, sendo a endometriose uma delas.

1.1.1.5. QUADRO CLÍNICO DA ENDOMETRIOSE

A tríade clínica desta doença é caracterizada por dor pélvica crônica, dispareunia e infertilidade. Infertilidade é a queixa que mais freqüentemente leva a paciente à procura de orientação médica (KETTEL E HUMMEL, 1997). A dor pélvica é o sintoma mais comum, sendo a dismenorréia progressiva secundária o tipo mais freqüente, podendo também surgir disúria, urgência miccional e disquezia (OLIVE E HANSARD, 1994), além de hematúria ou hematoquezia (ADAMSON, 2005).

ADAMSON (2005) afirma que a endometriose apresenta-se primariamente como dor pélvica em cerca de 50% das pacientes, infertilidade em cerca de 25%, dor e infertilidade em aproximadamente 25% e endometrioma ovariano em menos de 5%. Além da incidência de 1 a 40% em mulheres assintomáticas. Sugere ainda, que o exame físico pélvico deva ser realizado na época do período menstrual, onde a patologia seria mais facilmente identificada.

Clinicamente a endometriose é uma doença intrigante e repleta de paradoxos, já que 1/3 das pacientes são assintomáticas e têm sua condição diagnosticada por acaso quando submetidas a cirurgias pélvicas ou abdominais por outra causa qualquer; ao mesmo tempo, é o diagnóstico de 1/3 das pacientes com dor pélvica crônica (STENCHEVER, 2001).

1.1.1.6. FISIOPATOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

Acredita-se que o extravasamento do sangue menstrual (células e fatores inflamatórios) para os tecidos ao redor do implante mensalmente ocasionaria uma intensa inflamação tendo como mediadores as citocinas e prostaglandinas ocasionando a dor pélvica cíclica. O tecido ectópico cicla juntamente ao

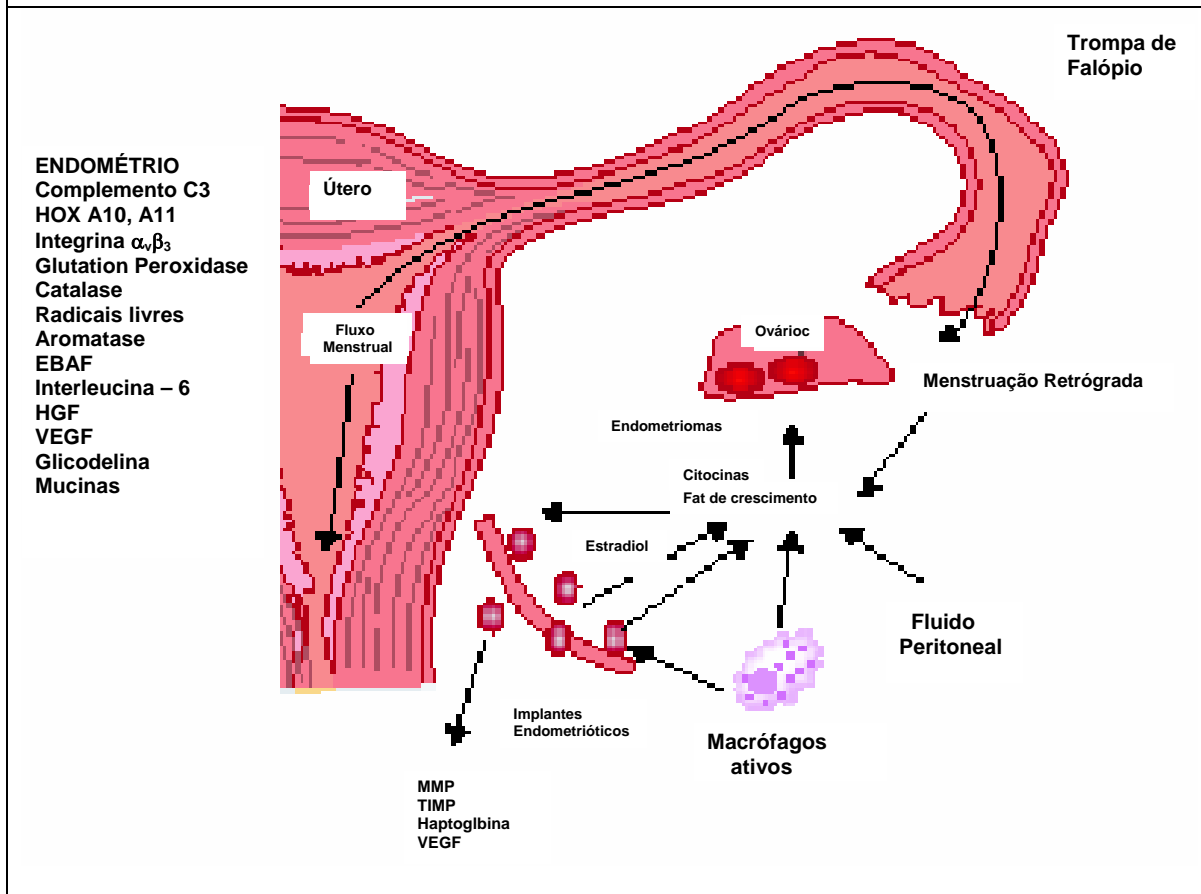
endométrio tópico (IMAI *ET AL*, 2000; ADAMSON, 2005), sem necessariamente apresentarem sincronia (STENCHEVER, 2001).

Sugere-se que a infertilidade seja causada pelo sangramento cíclico menstrual que levaria a uma reação inflamatória, fibrose e aderências. Isto pode causar distorção anatômica, endocrinopatia (aumento da produção de prostaglandinas), ambiente físico-químico alterado, anormalidades funcionais do sistema imune, interferência com a função espermática, e provavelmente, alteração no processo de implantação embriônica (ADAMSON, 2005).

Uma metanálise sobre estudos de reprodução assistida encontrou uma taxa de gravidez em mulheres portadoras de endometriose correspondendo à metade daquelas com infertilidade por fator tubo-peritoneal (BARNHART *ET AL*, 2002). BROSENS (2004) relata baixas taxas de gravidez em mulheres com endometriose quando comparadas com controles, incluindo maiores taxas de perda gravídica, parto prematuro, retardo de crescimento intra-uterino e pré-eclâmpsia.

Estudos relatam elevadas concentrações de citocinas, fatores de crescimento e macrófagos ativos no fluido peritoneal de mulheres portadoras de endometriose. Demonstrou-se ainda, ser este fluido tóxico para a função espermática além de ocasionar efeitos adversos na sobrevivência embriônica (TAKETANI *ET AL*, 1992; ORAL *ET AL*, 1996). Segundo GIUDICE E KAO (2004) uma das causas de infertilidade nas pacientes endometrióticas seria a presença de endométrio eutópico anormal e falha de implantação embrionária.

Figura 2 – Fisiopatologia imunológica da Endometriose



As principais células envolvidas no desenvolvimento e perpetuação da endometriose são provenientes da linhagem monocítico-macrofágica. Estas agem associadas à produção de várias citocinas, com função imuno-reguladora, ativadora ou supressora. Detectaram-se alterações moleculares de citocinas, de enzimas relacionadas à esteroidogênese, como a aromatase, e de moléculas envolvidas com o estresse oxidativo celular, além daquelas responsáveis pela adesão, invasão, neovascularização, crescimento e manutenção das células endometriais refluídas pelas trompas durante a menstruação. Entre as principais citocinas envolvidas na patogênese da endometriose e que apresentam concentração elevada no soro ou no líquido peritoneal de portadoras da doença, podemos citar: o fator de necrose tumoral, as interleucinas, o fator de crescimento endotelial vascular, as metaloproteases de matriz extracelular, a proteína quimiotática dos monócitos, o fator inibidor de migração de macrófagos, e o peptídeo epitelial ativador de neutrófilos. Estas alterações tornam tanto endométrio tópico quanto o microambiente peritoneal das mulheres com endometriose favorável ao desenvolvimento dos implantes endometrióticos e desfavorável ao processo reprodutivo.

Foi demonstrado ainda que a dor associada à endometriose não teria correlação com o tipo de lesão identificada à laparoscopia, porém sua severidade seria congruente com o grau de infiltração destas lesões. Sugerindo-se que as lesões dolorosas seriam aquelas que envolveriam as superfícies peritoneais inervadas pelos nervos espinhais e não aquelas inervadas pelo sistema nervoso autônomo (LAPP, 2000).

A dor pode ocorrer devido à secreção de fatores irritativos como a histamina, aderências que causem cicatrizes ou retração, extravasamento de endometrioma, compressão de outras estruturas viscerais, compressão de nódulos nos ligamentos útero - sacros, e/ou invasão do trato urinário ou gastrointestinal (ADAMSON, 2005).

1.1.1.7. DIAGNÓSTICO DA ENDOMETRIOSE

1.1.1.7.1. ASPECTOS LAPAROSCÓPICOS DA ENDOMETRIOSE

O aperfeiçoamento da laparoscopia permitiu um diagnóstico mais acurado de endometriose. Esta ferramenta diagnóstica e terapêutica nos possibilitou a identificação de lesões endometrióticas sutis que não correspondem à descrição clássica das lesões. A média de idade das mulheres à época do diagnóstico é de 20 a 30 anos. Quando feito em pacientes mais jovens, geralmente está relacionado a processo obstrutivo menstrual (STENCHEVER, 2001), como septos vaginais, hímen imperfurado .

O aspecto macroscópico das lesões varia bastante desde áreas rosadas, vermelhas, marrom ou pretas; a vesículas claras, amarelas, rosadas ou vermelhas. O aspecto das lesões depõe a favor do tempo de existência das mesmas, da relação com o ciclo menstrual, do aporte sanguíneo, além da intensidade de hemorragia e fibrose envolvidas (STENCHEVER, 2001).

Uma vez diagnosticada a doença percebe-se que não há correlação clínica entre o quadro algico e os achados intra-operatórios (MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005), com mulheres com lesões mínimas, porém profundas, apresentando dores intensas e outras com extenso comprometimento aderencial da pelve estando assintomáticas (ADAMSON, 2005).

1.1.1.7.2. HISTOPATOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

Histologicamente, para o laudo de endometriose, deve-se identificar estroma e glândulas endometriais ectópicos, além de hemorragia no tecido adjacente (OLIVE E SILVERBERG, 1993). Atualmente sabe-se que em cerca de 25% dos casos de endometriose não se identificam os elementos histológicos clássicos. A hipótese de que episódios hemorrágicos repetitivos desencadeariam um processo inflamatório tão intenso que findaria por destruir o estroma e glândulas ectópicas é cogitada, juntamente com a ocorrência deste mesmo processo oriundo da falta de aporte sanguíneo às lesões. Nestes casos, o diagnóstico presuntivo de endometriose é suposto pela visualização de intenso processo inflamatório além de macrófagos aumentados de tamanho e repletos de hemossiderina (STENCHEVER, 2001).

1.1.1.7.3. CA – 125 E ENDOMETRIOSE

O CA-125 é uma glicoproteína de alto peso molecular identificada no carcinoma ovariano epitelial e em outros tecidos, entre eles endométrio. Mostra-se elevado no soro, no fluxo menstrual e no peritônio de mulheres com endometriose (MEDEIROS E MEDEIROS, 2003). A sensibilidade do CA-125 sérico é baixa, a combinação de achados clínicos positivos e CA-125 maior que 35 UI/ml dá uma sensibilidade de 87% e uma especificidade de 83% para o diagnóstico de endometriose (KONINCKX, 1996). O monitoramento dos níveis do CA-125 no fluido peritoneal parece apresentar sensibilidade e especificidade maiores que a dosagem sérica (HARADA *ET AL*, 2002; YANG *ET AL*, 2004).

Um estudo preliminar avaliou os níveis de CA-125 sérico durante todo o ciclo menstrual de mulheres endometrióticas comparando-as com mulheres sadias. Foi identificado um aumento de 22% dos níveis de CA-125 sérico durante o período menstrual em mulheres sadias e de 198,3% nas portadoras de endometriose. Sugerem os autores que esta dosagem comparativa poderia ser utilizada para diagnóstico clínico de endometriose (KAFALI *ET AL*, 2004). O CA-125 sérico pode ajudar ainda no acompanhamento terapêutico, no prognóstico para gravidez futura e no diagnóstico diferencial entre cisto endometriótico e corpo lúteo hemorrágico, o último com níveis mínimos de CA-125 (DULEBA, 1997).

1.1.1.8. TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Como toda e qualquer doença, o tratamento da endometriose envolve uma avaliação individual de cada paciente visando a melhor opção terapêutica. Cada escolha deve ponderar idade, estágio de desenvolvimento da patologia, desejo de

reprodução, intensidade do quadro clínico, terapias anteriores e patologias associadas. Os objetivos da terapia são remover ou destruir os implantes, aliviar sintomas, manter ou restaurar a fertilidade, e evitar ou adiar a recorrência da doença (ADAMSON, 2005).

O tratamento clínico pode ser hormonal e não hormonal. O tratamento hormonal tem como alvo principal o bloqueio da estimulação estrogênica, daí a não responsividade do tecido ectópico, sendo realizado por antagonismo competitivo, ocupação de seus receptores ou interrupção da produção dos mesmos. O tratamento não hormonal inibe a enzima cicloxigenase e a produção de prostaglandinas e outro mediadores, interferindo com o processo inflamatório e angiogênico (EFSTATHIOU *ET AL*, 2005).

Embora as terapias clínicas sejam efetivas para endometriose, em geral não tem efeito nas aderências peritoneais, cistos anexiais, cistite intersticial e doenças intestinais inflamatórias, ou em outras causas de dor pélvica (MAHUTTE E ARICI, 2003).

1.1.1.8.1. TRATAMENTO CIRÚRGICO DA ENDOMETRIOSE

O tratamento cirúrgico envolve terapia conservadora ou radical. A cirurgia conservadora implica em destruição dos focos de endometriose, lise de aderências e restauração da anatomia pélvica. A cirurgia radical implica em ooforectomia bilateral, histerectomia total e exérese de todos os focos visíveis de endometriose (ADAMSON, 2005).

Embora se utilize o termo cirurgia radical, sabe-se que o índice de recorrência da doença é elevado, assim, como já relatado anteriormente, REDWINE

(2001) e BUSSACA (2001) citam uma recorrência em cerca de 20% das pacientes cinco anos após a remoção cirúrgica das lesões. De acordo com OLIVE (2002), para as pacientes com dor pélvica, a cirurgia comumente fornece um alívio temporário, embora os sintomas recorram em até 75% das mulheres em dois anos, sendo nova cirurgia necessária em muitos casos.

Em mulheres com endometriose, infertilidade e endometriomas há uma preocupação de que a ooforoplastia poderia remover córtex ovariano saudável com folículos, resultando em diminuição da resposta ovariana ao tratamento em reprodução assistida (BROSENS, 2004; GARCIA-VELASCO *ET AL*, 2004) e potencialmente em menopausa precoce (DE BOER *ET AL*, 2003) e, portanto um risco maior para osteoporose. Sabe-se ainda que devido ao elevado índice de recorrência o parênquima ovariano pode ser reduzido de forma importante em algumas mulheres, tornando-as mais susceptíveis a diminuição precoce de massa óssea.

O tratamento cirúrgico definitivo necessariamente implica em hipoestrogenismo severo. O hipoestrogenismo de qualquer causa está associado com perda de densidade mineral óssea. Ooforectomia bilateral leva à perda óssea a longo prazo, assim como a menopausa natural. Então tratamentos utilizados para endometriose que causem diminuição dos níveis estrogênicos podem potencialmente levar a uma menor densidade óssea e aumento de risco de osteoporose, sejam estes medicamentosos ou cirúrgicos (STEVENSON, 1995; PRENTICE E TEIRNEY, 2002).

1.1.1.8.2. TRATAMENTO CLÍNICO DA ENDOMETRIOSE

O tratamento clínico hormonal tem boa resposta em doença focal (ADAMSON, 2005). O principal problema da maioria das terapias clínicas para endometriose é a frequência, e severidade dos efeitos colaterais (MAHUTTE E ARICI, 2003).

O tratamento clínico hormonal tem por objetivo induzir a amenorréia interrompendo assim o processo de proliferação e descamação dos implantes endometrióticos. Tal situação é alcançada com a indução do hipoenestrogenismo. Atualmente todas as drogas utilizadas com este objetivo atingem o mesmo ponto de eficácia (STENCHEVER, 2001), sendo todas as terapias hormonais utilizadas atualmente equipotentes em termos de alívio do quadro álgico e indução da regressão das lesões. Em geral, o alívio da dor é diretamente relacionado à indução de amenorréia (MAHUTTE E ARICI, 2003).

A taxa de recorrência após o tratamento clínico hormonal é de 5 a 15% no 1º ano e aumenta para 40 a 50% em cinco anos. Sabe-se que a taxa de recorrência é diretamente relacionada à extensão da doença inicial, sendo de 35% em mulheres com doença inicial mínima e de cerca de 75% com doença inicialmente severa (STENCHEVER, 2001). MAHUTTE E ARICI, 2003 sugerem taxas de recorrência da dor associada à endometriose após o tratamento hormonal de 30 a 70%, a serem detectadas em média, de seis a dezoito meses após a interrupção da administração das drogas (MAHUTTE E ARICI, 2003).

O tratamento clínico não hormonal utiliza agentes antiinflamatórios não esteroidais e provê benefício substancial à paciente em termos de alívio do

quadro álgico. Durante muitos anos acreditou-se que o tratamento não hormonal não ocasionaria qualquer diminuição no tamanho ou número de lesões endometrióticas (MAHUTTE E ARICI, 2003). Em pesquisa recente, EFSTATHIOU *ET AL* (2005) demonstraram que o uso de bloqueadores seletivo (celecoxib) ou não (indometacina) da cicloxigenase é capaz de evitar o estabelecimento e crescimento de novas lesões endometrióticas sem, no entanto, interferir com as lesões já estabelecidas.

1.1.1.8.3. AGENTES UTILIZADOS NO CONTROLE DA ENDOMETRIOSE

A) Antiinflamatórios não esteroidais

Estas são talvez as drogas mais utilizadas no tratamento da endometriose, uma vez que de acordo com MAHUTTE E ARICI (2003) a endometriose está presente em 60% das mulheres com dismenorréia e de 40 a 50% nas mulheres com dor pélvica ou dispareunia, tais drogas são utilizadas mesmo antes do diagnóstico definitivo para o tratamento do quadro álgico associado à endometriose. Os antiinflamatórios não esteroidais são bem indicados no tratamento da dismenorréia devido a este sintoma ser mediado pela síntese de prostaglandinas. O mecanismo de alívio da dor envolve a inibição da cicloxigenase reduzindo a produção de prostaglandinas.

O papel da cicloxigenase na fisiopatologia da endometriose ainda precisa ser definido, já que o uso de inibidores não seletivos distintos induz a respostas diferentes (WARNER *ET AL*, 1999). A utilização do celecoxib, um inibidor seletivo da cicloxigenase 2, implicou como já citado, em bloqueio do estabelecimento e

crescimento de lesões endometrióticas novas. Talvez o mecanismo de ação desta droga seja multifatorial, uma vez que seu efeito apoptótico é maior que qualquer inibidor seletivo da COX-2 (KUSUNOKI *ET AL*, 2002) e tem potencial anti-angiogênico interferindo com os níveis de fatores de crescimento endotelial vascular (FGEV) (EFSTATHIOU *ET AL*, 2005).

Os efeitos colaterais dos AINEs são peculiares a cada droga, mas em geral podem manifestar-se como irritação gástrica, úlcera péptica, a depender da frequência e duração do tratamento, e mais raramente lesão renal incluindo necrose papilar e insuficiência renal (MAHUTTE E ARICI, 2003).

B) Progestagênios

Aproximadamente 80% das mulheres que utilizam progestagênios em alta dose relatam melhora da sintomatologia da endometriose (PRENTICE *ET AL*, 2000). Com doses elevadas de progestagênios, o endométrio, tanto tópico quanto ectópico sofre alterações atróficas e pseudo-decidualização (MAHUTTE E ARICI, 2003). Já no tecido ectópico a evolução do tratamento resulta em um processo de cicatrização e fibrose.

Os progestagênios como vantagem, apresentam baixo custo e como desvantagem, o retorno à ovulação lento, aproximadamente seis a nove meses após a interrupção do tratamento. Seus efeitos colaterais incluem: sangramento uterino, retenção hídrica, ganho de peso, mastalgia, e alterações do humor (MAHUTTE E ARICI, 2003).

C) Dispositivo Intra-Uterino (DIU) contendo progesterona

O DIU medicado com levonorgestrel libera cerca de 20mcg de levonorgestrel diariamente e tem duração de cinco anos, na forma comercializada no Brasil. Diferentemente do DIU medicado com cobre, induz redução do fluxo menstrual ou amenorréia (MAHUTTE E ARICI, 2003).

FEDELE *ET AL* (2001) avaliando mulheres usuárias deste dispositivo e portadoras de endometriose encontraram resultados satisfatórios na redução da dor associada à doença avaliada por escores de dor. Estes pesquisadores sugerem ainda que devido a uma maior concentração dos níveis hormonais na pelve, dada à localização do dispositivo, a terapêutica possa ser maximizada havendo ainda redução dos efeitos colaterais.

D) Anticoncepcional hormonal combinado oral

Inicialmente e durante muito tempo a administração de anticoncepcionais hormonais de modo contínuo foi capaz de controlar a sintomatologia álgica da endometriose: dispareunia, dismenorréia e dor pélvica (MAHUTTE E ARICI, 2003). Desta forma ocorre a simulação de uma gestação e indução de amenorréia (ADAMSON, 2005).

Podem também ser administrados ciclicamente, mas a maioria das pacientes adapta-se melhor ao uso contínuo de anticoncepcionais monofásicos de baixa dose por três meses e então, pausa para menstruação (ADAMSON, 2005). Assim, há uma supressão constante do crescimento endometrial mediada pelo componente progestagênico e indução de amenorréia (MAHUTTE E ARICI, 2003).

Quadro 1 - Agentes utilizados no tratamento da endometriose (RICE, 2001).

Androgênios:

Danazol: 400-800mg/dia VO por 4-6m

GnRH agonistas:

Leuprolide: 1mg/dia SC

Leuprolide depot: 3,75mg IM a cada 28 dias

Buserelina: 300-400µg 3x/dia intranasal

Goserelina: 3,6mg SC a cada 28 dias

Nafarelina: 400-800µg/ia intranasal

Progestagênios:

Gestrinona: 2,5-5,0mg/dia VO

Acetato de Medroxiprogesterona: 20-30mg/dia VO por 6m, então 100mg IM a cada 2 sem por 2m, depois 200mg IM a cada mês por 4m.

Anticoncepcionais orais:

Combinação Estrogênio/Progestagênio: etinilestradiol 30–35µg + progestagênio, 01comp/dia VO por 4-6m

A princípio a terapia hormonal combinada induz um crescimento transitório dos implantes devido a aumento na vascularização dos implantes e edema. A continuidade do tratamento gera atrofia glandular e estromal no tecido ectópico, ocasionando até necrobiose e absorção dos mesmos (STENCHEVER, 2001). Seus efeitos colaterais envolvem sangramento trans-vaginal, náuseas, ganho de peso e cefaléia (MAHUTTE E ARICI, 2003).

E) Danazol

Este androgênio sintético atenuado, derivado da 17-etiniltesterona, induz também um estado de hipoestrogenismo e amenorréia, pela supressão do FSH e LH na glândula pituitária (MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005). O danazol é uma droga de efeito anabólico, sendo capaz de produzir aumento nos níveis séricos de LDL e redução dos níveis de HDL.

Seus efeitos colaterais podem atingir até 80% das usuárias (MAHUTTE E ARICI, 2003), sendo responsáveis pelo abandono do tratamento. Entre eles, fogachos, secura vaginal, labilidade emocional, ganho de peso, retenção hídrica, cefaléia, acne, edema, hirsutismo, redução do volume mamário, fadiga, depressão, pele oleosa, hirsutismo e alteração da voz. Seus efeitos farmacológicos, exceto a alteração do timbre da voz são revertidos em até dois meses após a interrupção do tratamento (ADAMSON, 2005).

Pode haver aumento das transaminases hepáticas, e uma complicação rara potencial é a insuficiência hepática (MAHUTTE E ARICI, 2003). O danazol é contra-indicado para gestantes e lactantes e para mulheres com sangramento genital não diagnosticado, além de pacientes com disfunção hepática, renal ou

cardíaca (ADAMSON, 2005). Na escolha deste tratamento deve-se associar a um método anticoncepcional de barreira, devido aos efeitos teratogênicos da droga (MAHUTTE E ARICI, 2003).

F) Análogos do GnRH

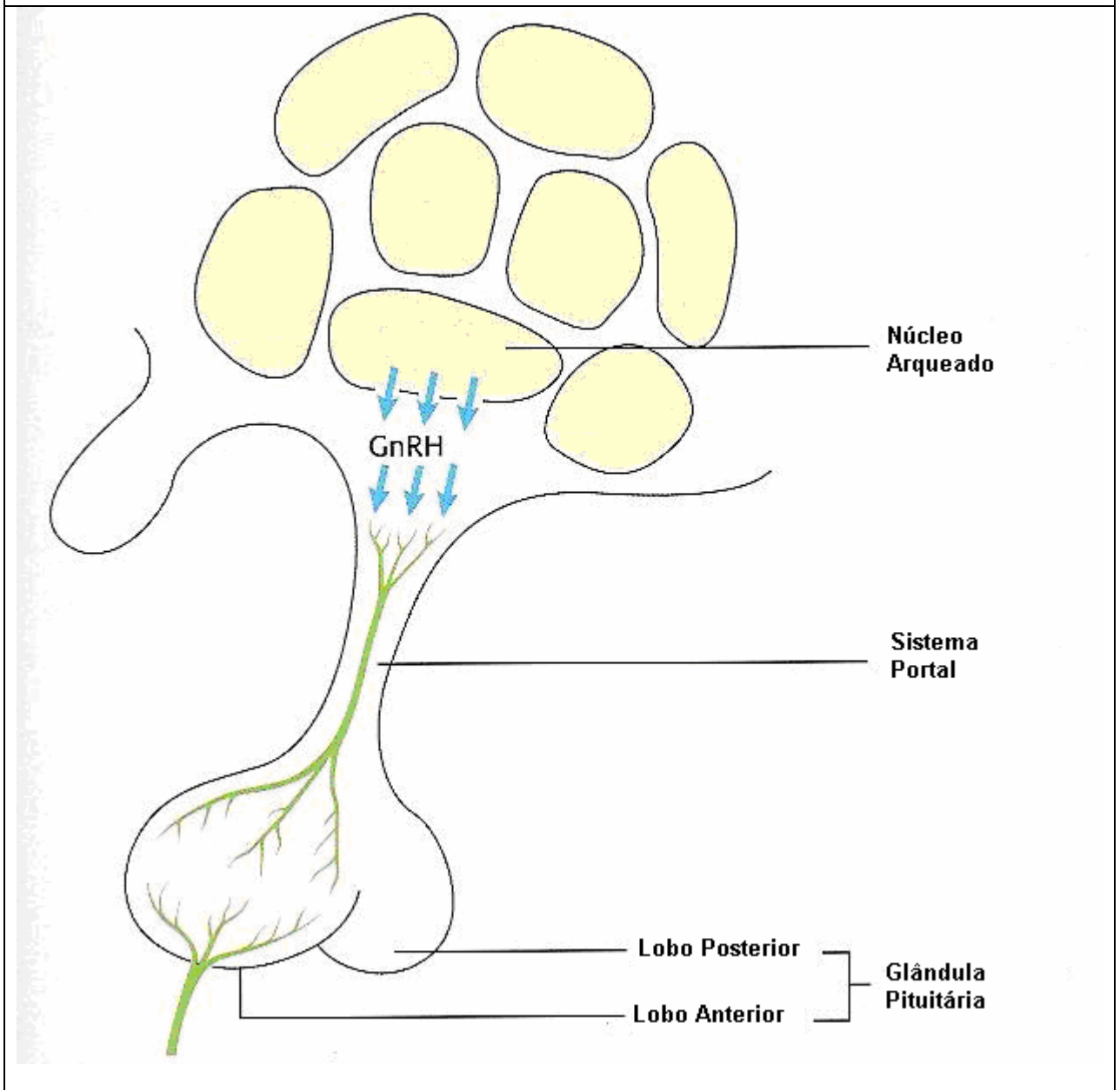
A necessidade de uma droga capaz de induzir ao hipoenstrogenismo de maneira mais completa e sem efeitos colaterais androgênicos levou ao desenvolvimento dos análogos do GnRH. São hormônios sintéticos de 10 a 200 vezes mais potentes que o hormônio natural e com meias vidas mais longas (STENCHEVER, 2001).

A administração destas drogas gera uma supressão específica da secreção de gonadotrofinas com repercussão secundária na esteroidogênese ovariana, ocasionando desta forma um hipoenstrogenismo severo (PRENTICE E TEIRNEY, 2002; MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005), com níveis de estradiol sérico menores de 40 pg/mL. A princípio a droga causa uma estimulação inicial da glândula pituitária com a liberação de FSH e LH, e um aumento consecutivo dos níveis de estradiol sérico para aproximadamente 100 pg/mL. No entanto, o uso contínuo do GnRH-a leva a uma regulação negativa e dessensibilização da glândula pituitária após 7 a 14 dias, e à não liberação FSH e LH (ADAMSON, 2005). Os GnRH-a não apresentam efeitos androgênicos ou interferem no perfil lipídico das usuárias. Todas as drogas são inativadas pelas enzimas gástricas, não havendo assim formulação oral. Não há vantagem terapêutica de um análogo sobre o outro (MAHUTTE E ARICI, 2003).

Os efeitos colaterais mais comuns associados a este grupo de medicamentos são relacionados ao hipoestrogenismo, sendo os três sintomas mais comuns os fogachos, acometendo aproximadamente 90% das pacientes, a secura vaginal e a insônia. Outros sinais e sintomas incluem diminuição da libido, perda óssea, alterações do perfil lipídico e labilidade emocional (MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005). A maioria das pacientes acha seus efeitos colaterais toleráveis e a função ovariana retorna ao normal usualmente dentre 6 a 12 semanas após a interrupção de um tratamento de seis meses de duração (STENCHEVER, 2001).

A maior preocupação com o uso do análogo do GnRH é a perda da densidade mineral óssea, que segundo estudos representa cerca de aproximadamente 3 a 8% da densidade mineral óssea de pacientes em uso da droga, ocorrendo nos seis primeiros meses de terapia (STENCHEVER, 2001, MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005), com 2 a 3% desta perda persistindo por aproximadamente um ano após o término do tratamento (ADAMSON, 2005). Uma diminuição no conteúdo mineral ósseo foi demonstrada no osso trabecular da coluna lombar por tomografia computadorizada quantitativa sendo que este decréscimo na densidade óssea não foi visto no osso compacto do rádio distal (STENCHEVER, 2001).

Figura 3 - Fisiologia da produção de GnRH



O núcleo arqueado localizado no hipotálamo tuberal (médio basal) é de grande importância no processo reprodutivo mediante a produção de GnRH e secreção tônica das gonadotrofinas, recebe vários circuitos neuronais do sistema límbico. Sabe-se que a secreção de GnRH pelo hipotálamo não se processa de forma tônica, mas sob a forma de pulsos que duram vários minutos, com intervalos variáveis de uma a três horas. Essa natureza pulsátil da secreção do GnRH é fundamental para o estímulo adequado para secreção das gonadotrofinas. O estrógeno faz um feedback negativo inibindo a produção de GnRH pelo hipotálamo e a produção de LH pela hipófise anterior. São consideradas duas variedades de feed-back, o de alça longa do ovário sobre a hipófise e hipotálamo; e o de alça curta, da hipófise sobre o hipotálamo.

MAHUTTE E ARICI, 2003 sugerem que quando do uso prolongado da terapia com GnRH-a deve-se fazer avaliações periódicas de densidade mineral óssea e perfil lipídico, sem, no entanto definir quanto tempo envolveria este uso prolongado (MAHUTTE E ARICI, 2003). Já o consenso do Departamento de Administração de Drogas e Alimentos dos EUA (FDA) sugere que a perda óssea não é significativa em mulheres que não tenham evidências de patologia óssea, e que, em geral, não é necessário realizar uma avaliação da densidade mineral óssea antes do início do tratamento (ADAMSON, 2005).

1.1.1.9. TERAPIA “ADD-BACK”:

Vários estudos sugerem que não há a necessidade de indução do hipoestrogenismo severo para um controle adequado da endometriose. Deste fato adveio a utilização de uma terapia “add-back” com administração mínima de drogas almejando a diminuição dos efeitos colaterais vasomotores e atrofia genital, além de uma proteção óssea, sem, no entanto, comprometer a eficácia do bloqueio hormonal do GnRH-a. O conceito baseia-se na idéia que o nível sérico estrogênico ideal para inibição dos sintomas vasomotores e perda óssea possa ser menor que o nível sérico capaz de estimular o crescimento dos implantes endometrióticos (MAHUTTE E ARICI, 2003).

BARBIERI (1992) sugeriu a idéia de que haveria uma janela terapêutica estimada em 30pg/ml de estradiol circulante, cuja concentração fosse suficiente para proteger o corpo da perda óssea substancial e não tão elevada que

interferisse com a inibição do crescimento dos implantes endometrióticos (STENCHEVER, 2001).

A perda óssea associada ao hipostrogenismo induzido durante o tratamento da endometriose preferencialmente pelo uso dos GnRH-a, atualmente a escolha terapêutica padrão têm gerado muitos questionamentos e investigações. Sabe-se que o uso de GnRH-a feito sem terapia “add-back” causa um rápido aumento na reabsorção óssea com diminuição da densidade mineral óssea e possivelmente resulte em deteriorização microarquitetural óssea que talvez nunca possa ser revertida levando a um aumento do risco de fratura posteriormente (COMPSTON *ET AL*, 1995; ULRICH *ET AL*, 1998). COMPSTON *ET AL* (1995), foram ainda capazes de demonstrar um efeito deletério à microestrutura óssea induzida pelo uso de análogo do GnRH sem terapia “add-back”.

1.1.1.10. DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE MULHERES ENDOMETRIÓTICAS

Relatos a respeito da densidade mineral óssea de mulheres em idade reprodutiva com endometriose são conflitantes. Embora alguns investigadores tenham sugerido que a massa óssea periférica seja diminuída em mulheres com endometriose, outros detectaram valores normais de densidade óssea em quadril e coluna (ULRICH *ET AL*, 1998). Um relato sugeriu que mulheres com endometriose teriam baixa densidade óssea cortical e trabecular no antebraço, no entanto, outro estudo falhou em confirmar esta alteração na coluna lombar (STEVENSON, 1995).

Enquanto há concordância no fato de que a administração de GnRH-a induz perda óssea durante o tratamento (STEVENSON, 1995; FUKUSHIMA, 1995;

ULRICH *ET AL*, 1998; PIERCE *ET AL*, 2000; FRANKE *ET AL*, 2000; MAHUTTE E ARICI, 2003; SAGSVEEN *ET AL*, 2003; MATSUO, 2004; ADAMSON, 2005), a recuperação óssea após o tratamento por seis meses com GnRH-a é uma incógnita.

De acordo com MORGANTE (1999) esta recuperação ocorre em doze meses, já PAOLETTI *ET AL* (1996) detectaram esta reversão apenas 24 meses após o término do tratamento com análogo do GnRH, mesmo sem terapia “add-back”. Vários outros pesquisadores, no entanto, referem não haver reversibilidade na perda de massa óssea após a utilização da terapia com análogos de GnRH (STEVENSON, 1995; MATSUO, 2004; ADAMSON, 2005).

FRANKE *ET AL* (2000) avaliaram a densidade mineral óssea na coluna lombar em pacientes portadoras de endometriose após 24 meses de tratamento com goserelina recebendo ou não terapia “add-back” com 17 β estradiol (2mg - VO) e acetato de noretisterona (1mg - VO) e detectaram diminuição da perda óssea nas mulheres que receberam a terapia hormonal.

Estudos referem uma redução da densidade mineral óssea na coluna vertebral durante um período de seis meses de tratamento com GnRH-a da ordem de 3 a 4%, o equivalente a seis meses de amamentação ou seis meses de menopausa. Daí sugere-se a limitação do uso do GnRH-a a seis meses de tratamento (WRIGHT *ET AL*, 1995; PRENTICE *ET AL*, 2001).

Stevenson (1995) detectou recuperação óssea parcial na coluna após o término do tratamento e ausência de recuperação óssea no fêmur proximal seis meses após o término do tratamento. Neste mesmo estudo, a terapia “add-back” foi avaliada e não interferiu nas alterações detectadas no fêmur proximal.

SAGSVEEN *ET AL* (2003) avaliaram o efeito do uso dos análogos do GnRH na densidade mineral óssea (DMO) de pacientes endometrióticas e compararam-no com pacientes em uso de GnRH-a e terapia hormonal (TH) “add-back”, entre outros aspectos. Concluíram que o estrogênio e progestágeno em “add-back” demonstraram ser protetores da DMO durante o tratamento e doze meses após, no entanto, após vinte e quatro meses de seguimento, não houve diferença na DMO nas pacientes que receberam TH “add-back”.

1.1.2. OSTEOPOROSE

Osteoporose representa uma doença caracterizada pela diminuição da massa óssea com deteriorização microarquitetural do tecido ósseo, levando a um aumento da fragilidade óssea e, como conseqüência, aumento do risco de fratura (CHRISTIANSEN, 1994; BROWN E JOSSE, 2002; WEHREN, 2003; LANE E LEBOF, 2005). Por definição, a osteopenia é uma condição determinada por diminuição na quantidade de tecido ósseo qualquer que seja a causa (VAN KUIJK E GENANT, 1994).

1.1.2.1. INCIDÊNCIA E ETIOLOGIA DA OSTEOPOROSE

Osteoporose, a doença óssea metabólica mais comum afeta 200 milhões de pessoas no mundo (LANE E LEBOF, 2005), tem várias causas, mas a situação mais conhecida e divulgada é a de instalação pós-menopausal devido ao hipoestrogenismo. Este tipo de osteoporose é primária e considerada involucional (STEVENSON, 1995). Desta forma, a doença afeta principalmente mulheres. Estima-se que 80% das pacientes portadoras de osteoporose sejam mulheres

com mais de 50 anos de idade (HAMMETT-STABLER, 2004). Estudos populacionais demonstraram que cerca da metade das mulheres européias brancas apresenta uma fratura atribuída à osteoporose aos 70 anos de idade (STEVENSON, 1995).

Em geral concorda-se que a osteoporose tipo 1 e tipo 2 ocorrem em resposta à deficiência estrogênica. Na osteoporose tipo 1, a reabsorção osteoclástica, não mais controlada pelo estrogênio, começa a ocorrer em uma taxa acelerada efetivamente aumentando o cálcio e suprimindo a secreção de PTH. A influência do estrógeno na homeostase do cálcio não pertencente ao esqueleto é vista na osteoporose tipo 2, onde a absorção intestinal de cálcio declina enquanto a excreção renal aumenta. O metabolismo da vitamina D também declina. Devido à perda total de cálcio, as para-tireóides são estimuladas a aumentar a secreção de PTH para mobilizar mais cálcio das fontes esqueléticas (HAMMETT-STABLER, 2004).

Em relação à osteoporose associada à menopausa tem-se que cerca de uma em cada quatro mulheres na faixa etária de 65 anos ou mais pode se tornar física e psicologicamente inválidas em decorrência dos transtornos ocasionados pela osteoporose (FERNANDES, 2000).

Atualmente nos EUA, cerca de 22 milhões de mulheres têm osteopenia e oito milhões apresentam osteoporose. Estima-se que em 2020, 14 milhões de homens e mulheres terão osteoporose e 48 milhões terão osteopenia (WEHREN, 2003).

A terapia com glicocorticóides é a causa secundária mais comum de osteoporose; as fraturas osteoporóticas acontecem em cerca de 30 a 50% das pacientes em corticoterapia, tal terapêutica leva a uma precoce, e alguns casos,

dramática perda de osso trabecular, com menor efeito sobre o osso cortical (LANE E LEBOF, 2005). De acordo com ADACHI *ET AL*, 2000, a terapia sistêmica com glicocorticóides com pelo menos dois a três meses de duração, independente da razão de sua utilização é um fator de risco importante para perda óssea e fratura, particularmente entre mulheres na pós-menopausa e homens com mais de 50 anos (ADACHI *ET AL*, 2000).

A corticoterapia causa perda óssea por vários mecanismos, incluindo balanço de cálcio negativo devido à absorção intestinal deficitária de cálcio, aumento da excreção urinária de cálcio, diminuição da formação óssea, aumento da reabsorção óssea pela estimulação da atividade osteoclástica pelo fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF), e supressão da produção de esteróides sexuais endógenos. (LANE E LEBOF, 2005). A osteoporose pode surgir também secundariamente a alguma outra doença como afecção de origem endócrino-metabólica, reumatológica, renais, digestivas, neoplásica ou devido ao uso de medicações que interfiram com o metabolismo do cálcio (FERNANDES, 2000).

1.1.2.2. CORRELAÇÃO GÊNICA ENTRE OSTEOPOROSE E ENDOMETRIOSE

Estudos em gêmeos e famílias demonstraram que até 80% da variação na massa óssea é determinada por fatores genéticos, desta forma, a raça determina características ósseas (PATEL *ET AL*, 2000). Mulheres caucasianas e asiáticas apresentam risco para pouca massa óssea e osteoporose. Mulheres afro-americanas têm densidades ósseas maiores e fraturas reduzidas de 1/3 a

metade. Alguns estudos demonstraram que afro-americanas têm níveis menores de vitamina D e cálcio urinário, e níveis mais elevados de PTH e resistência esquelética aos efeitos do PTH no tecido ósseo (LANE E LEBOF, 2005).

Atributos arquiteturais do osso de determinação genética, como a forma do quadril, além de metabolismo ósseo e propriedades ultra-sonográficas do osso foram associadas a maior ou menor risco de fratura (WEHREN, 2003; LANE E LEBOF, 2005). A história familiar de osteoporose ou fratura é associada a um aumento do risco de fratura que não é inteiramente atribuído à hereditariedade da densidade mineral óssea (DMO) (WEHREN, 2003). Estudos em gêmeos sugerem que o pico de massa óssea alcançado por cada indivíduo pode ser determinado geneticamente. O alcance e a manutenção do pico de massa óssea dependem ainda da nutrição, atividade física e presença ou ausência de causas secundárias de perda óssea (HAMMETT-STABLER, 2004).

1.1.2.3. QUADRO CLÍNICO DA OSTEOPOROSE

A osteoporose comporta-se como doença silenciosa e muitas vezes seu diagnóstico é realizado com a detecção de fratura já estabelecida. Tal situação coloca esta doença como um problema de saúde pública, devido a sua elevada incidência, morbidade e custos envolvidos direta e indiretamente. As fraturas comumente associadas ao quadro osteoporótico são as de fêmur proximal, vértebras, punho, úmero, quadril, pelve e costelas (BROWN E JOSSE, 2002).

Quadro 2 - Causas de Osteoporose Secundária (HAMMET-STABLER, 2004).

Doenças endócrinas e metabólicas: Síndrome de Cushing, hipertireoidismo, hipogonadismo, hiperparatireoidismo, Síndrome de Turner, acromegalia, pan-hipopituitarismo, hiperprolactinemia.

Doenças renais: Insuficiência renal, deficiência de vitamina D, hiperparatireoidismo, osteodistrofia renal, acidose tubular renal.

Doenças do tecido conectivo: Osteogênese imperfeita, Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers-Danlos, doenças do armazenamento do glicogênio, homocistinúria.

Doenças da medula óssea: Mieloma múltiplo, doenças linfoproliferativas, mastocitose sistêmica.

Medicações: Glicocorticóides, heparina, ciclosporina, tiroxina, GnRHa (leuprolide), inibidor da aromatase (anastrozol), diuréticos, etanol, neurolépticos, alumínio, antiácidos, metotrexate, drogas anticonvulsivantes, lítio, colestiramina.

Miscelânea: Imobilização, gestação e lactação, fumo.

1.1.2.4. FRATURAS POR OSTEOPOROSE

O risco durante toda a vida de uma mulher apresentar uma fratura de quadril é maior que seu risco de vida de desenvolver câncer de mama, cérvix, útero e ovários combinados (STEVENSON, 1995). O risco durante toda a vida de uma mulher apresentar câncer de mama é de 1:9, o que é bem inferior ao risco de apresentar fratura de quadril que é de 1:6, sendo que a mortalidade associada a esta fratura é bem maior que a da doença maligna (MELTON, 2000).

Nos EUA, aos 50 anos uma mulher caucasiana tem um risco de fratura de quadril, punho e coluna de 14%, 14% e 15%, respectivamente. A probabilidade de fratura em cinco anos aumenta com a idade. Aos 50 anos a probabilidade de apresentar uma fratura de quadril nos próximos cinco anos é de 0,2%; aos 65 anos a probabilidade aumenta para 1%, e aos 85 anos para 7% (WEHREN, 2003).

MELTON *ET AL*, 1992 sugerem um risco remanescente até o final da vida de 40% de apresentar uma fratura de quadril, vértebra ou punho para uma mulher caucasiana (MELTON *ET AL*, 1992).

Em mulheres, a incidência de fratura de punho inicia-se na 6ª década, já na 7ª década há um aumento do risco de fratura de coluna e quadril, ocorrência que aumenta exponencialmente com a idade (WEHREN, 2003). O local de fratura que mais envolve complicações é o fêmur proximal, este se associa a uma diminuição na expectativa de vida de 12% ou mais, com um aumento na mortalidade nos três ou quatro primeiros meses que se seguem à fratura. As pacientes que sobrevivem a uma fratura de fêmur proximal, em geral não conseguem bons resultados nos

programas de reabilitação, convivendo, não raro, com seqüelas importantes (FERNANDES, 2000).

Mais da metade das mulheres que fraturam o quadril nunca retorna a independência funcional prévia (WEHREN, 2003; LANE E LEBOF, 2005). A mortalidade durante os primeiros 2 anos que se seguem a uma fratura de quadril é de 20% em mulheres (MELTON *ET AL*, 1992) e o dobro em homens (WEHREN, 2003), sendo no primeiro ano de 12 a 24% em mulheres e 30% em homens (LANE E LEBOF, 2005).

Após a baixa DMO, uma história pessoal de fragilidade óssea é o mais importante fator de risco para fraturas posteriores, geralmente dobrando o risco (WEHREN, 2003). A presença de uma fratura vertebral aumenta o risco de uma segunda fratura vertebral em pelo menos quatro vezes. (BLACK *ET AL*, 1999).

1.1.2.5. METABOLISMO ÓSSEO

A massa óssea aumenta rapidamente em crianças e adolescentes, atingindo um pico em adultos entre a segunda e a terceira décadas. Segundo HAMMETT-STABLER (2004), por volta dos 18 a 20 anos de idade a maioria dos indivíduos tem alcançado 95% da sua densidade óssea. Depois de 35 a 40 anos, a massa óssea começa a declinar (STEVENSON, 1995; FERNANDES, 2000; LANE E LEBOF, 2005). Embora homens e mulheres experimentem algum grau de perda óssea constante como uma parte inerente ao processo de envelhecimento, a perda óssea progride rapidamente em mulheres na pós-menopausa, principalmente nos primeiros anos após a interrupção dos ciclos menstruais (STEVENSON, 1995; FERNANDES, 2000).

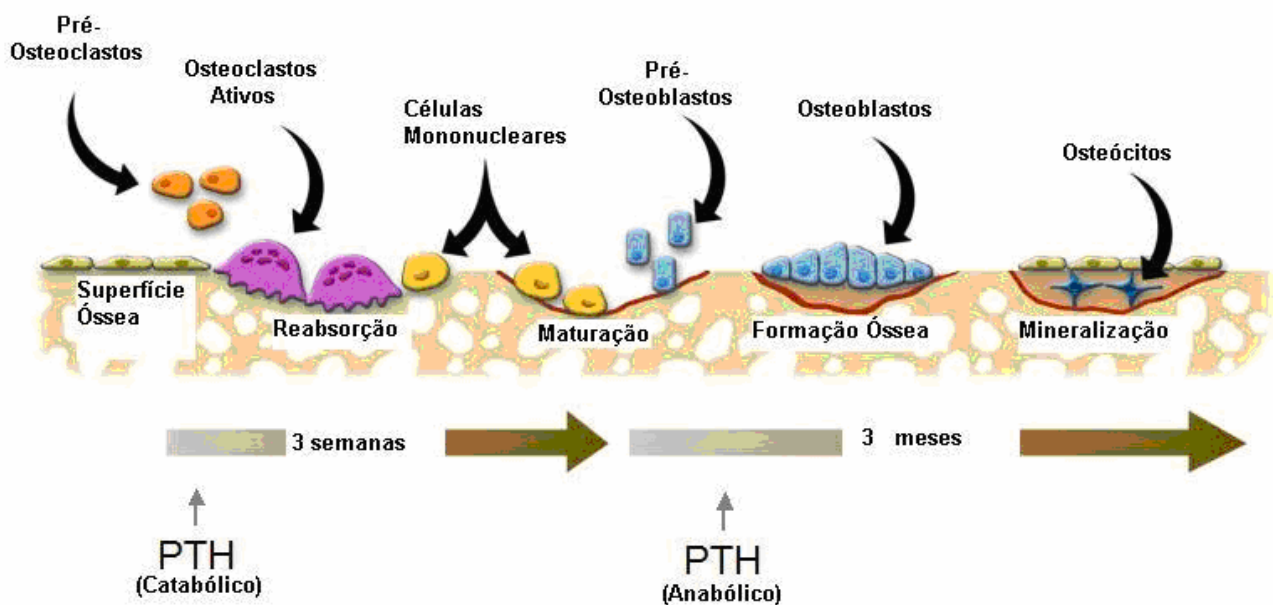
A aceleração da perda óssea ocorre de cinco a oito anos, com uma diminuição de 2 a 3% de osso trabecular e 1 a 3% de osso cortical (LANE E LEBOF, 2005). A massa óssea em mulheres de 50 anos é somente 2/3 da encontrada em homens (STEVENSON, 1995).

O osso consiste de uma matriz orgânica (proteínas colágenas e não colágenas) e um componente mineral inorgânico (cálcio e fosfato em cristais de hidroxiapatita). Normalmente o metabolismo ósseo mantém um bom equilíbrio entre reabsorção óssea mediada por osteoclastos e formação óssea mediada por osteoblastos; esta interação delicada na remodelação óssea resulta em nenhuma alteração de massa óssea. O tempo de duração dos processos é variado, com a reabsorção óssea acontecendo de 10 a 14 dias e a formação de 3 a 4 meses. Assim, um ciclo de remodelação óssea em um adulto pode levar de 4 a 6 meses (LANE E LEBOF, 2005).

Os osteoblastos são derivados da medula óssea, estes se aderem à superfície óssea reabsorvida e produzem osteócitos que posteriormente mineralizam-se, formando a matriz óssea. Já os osteoclastos são células originadas de unidades formadoras de colônia de granulócitos e monócitos (UFC-GMs) são atraídos à superfície óssea pela liberação de mediadores químicos pelo osteócitos realizando a reabsorção do tecido ósseo (LANE E LEBOF, 2005).

O esqueleto é formado por 80% por ossos corticais, concentrados no esqueleto apendicular e colo femoral, e 20% de osso trabecular, mais ativo metabolicamente, e localizado na coluna, epífises e pelve. Uma característica da osteoporose é a perda tanto de mineral ósseo quanto matriz óssea com uma manutenção de uma taxa mineral-matriz normal (LANE E LEBOF, 2005).

Figura 4 - Ciclo de Remodelação Óssea



Estádios da remodelação óssea – Fase de reabsorção: os osteoclastos multinucleados ativados derivados dos monócitos da medula óssea reabsorvem uma discreta área de matriz óssea mineralizada. Fase reversa: as células subsequentemente osteoprogenitoras (precursoras dos osteoblastos) que podem se proliferar localmente e diferenciar em osteoblastos migram para uma lacuna de reabsorção e revelam a atividade osteoclástica anterior. Fase formadora: os osteoblastos depositam matriz óssea nova, inicialmente não-mineralizada e chamada de osteóide e, desta maneira, preenchem a lacuna de reabsorção. Fase de repouso: uma vez submersa no osteóide, os osteoblastos amadurecem em osteócito diferenciadamente terminalmente. Os osteoblastos que revestem a superfície do pacote de osso recentemente formado são células de revestimento quiescentes até serem ativadas.

A atividade e o número de osteoclastos podem ser aumentados por alterações metabólicas como déficit estrogênico, acidose metabólica, imobilização, hiperparatireoidismo e doenças inflamatórias locais ou sistêmicas. Tais situações implicam em um aumento da reabsorção não compensado pela produção óssea. Na elucidação deste processo foram descobertos alguns fatores locais capazes de interferir tanto na produção como na reabsorção óssea tais como: prostaglandinas, fatores de crescimento insulina-símile, interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-11), fator de necrose tumoral (TNF) e fatores transformadores do crescimento (TGF) (LANE E LEBOF, 2005).

Estudos em animais avaliando artrite demonstraram que TNF, IL-1 e IL-6 são fortes estimuladores da reabsorção óssea osteoclástica. Estes elos entre o sistema imune e a manutenção da massa óssea merecem maiores estudos (LANE E LEBOF, 2005). Sabe-se que são encontrados níveis elevados de IL-6 em pacientes endometrióticas, o que contribuiria para uma maior reabsorção óssea neste grupo de pacientes (PIVA *ET AL*, 2001; GIUDICE E KAO, 2004).

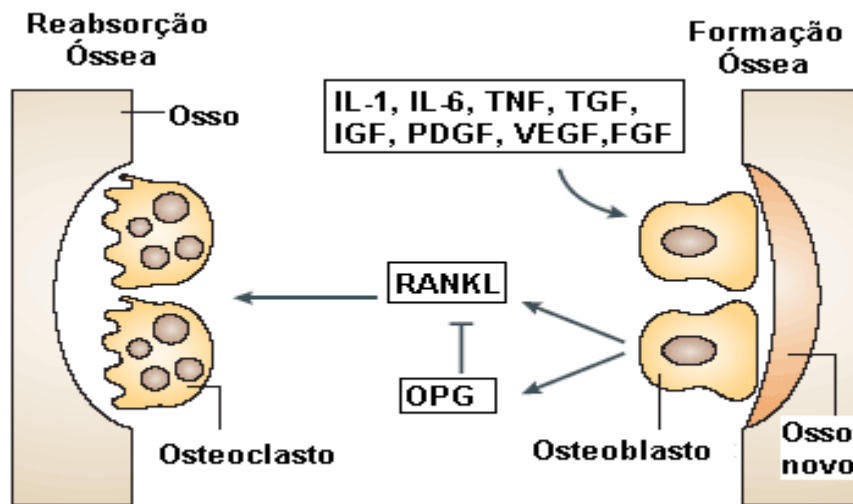
Algumas situações predispõem à osteoporose primária, incluindo um baixo pico de massa óssea na juventude e rápida perda óssea na menopausa. Fatores que contribuem para a perda óssea associada ao envelhecimento incluem absorção deficitária de cálcio, aumento compensatório no hormônio paratireoideano (PTH), maior reabsorção que formação óssea. O déficit estrogênico é associado à liberação de citocinas IL-1, IL-6 e TNF, e o receptor ativador do ligante NF κ B (RANKL), que leva ao recrutamento e estimulação dos osteoclastos na medula e aumenta a produção de citocinas de reabsorção óssea

que podem contribuir para a perda óssea associada à menopausa (LANE E LEBOF, 2005).

A terapia estrogênica, no entanto, inibe a liberação de IL-1, e em ratas ooforectomizadas um inibidor de IL-1 (o receptor antagonista IL-1) suprime a perda óssea. Os níveis de IL-6 também aumentam com a idade em cultura de medula humana e em monócitos periféricos. IL-1 e TNF induzem a produção de IL-6 a partir dos osteoblastos e células estromais. Mais evidências dando suporte ao papel da IL-6 no metabolismo ósseo inclui dado mostrando que ratas transgênicas sem IL-6 ooforectomizadas não perdem tecido ósseo (LANE E LEBOF, 2005).

Recentemente, duas outras proteínas que influenciam a atividade osteoclástica foram identificadas: osteoprotegerina (OPG) e RANKL, que são produzidas pelos osteoblastos. O déficit estrogênico aumenta a produção osteoblástica de RANKL, que estimula a maturação e atividade do osteoclastos pela ligação com RANK na superfície dos osteoclastos maduros e imaturos. Simultaneamente, o déficit estrogênico diminui a produção osteoblástica de OPG, o receptor decodificador que reduz a produção e atividade de RANKL (LANE E LEBOF, 2005).

Figura 5 - Papel dos osteoblastos e osteoclastos na remodelação óssea



A massa óssea é mantida por um balanço entre a atividade dos osteoblastos, que formam osso, e osteoclastos, que o destroem. Normalmente, a formação e reabsorção óssea estão intimamente ligadas no processo normal de remodelação óssea. Os osteoblastos produzem a matriz que depois será mineralizada. Os osteoblastos também regulam a atividade osteoclástica através da expressão de citocinas como o receptor ativador do fator nuclear ligante kB (RANKL), que ativa a diferenciação osteoclástica, e a osteoprotegerina (OPG), que inibe o RANKL. Fatores que sabidamente estimulam a proliferação osteoblástica ou diferenciação são: fator transformador de crescimento β ($TGF\beta$), fator de crescimento insulina semelhante (IGF), fator de crescimento fibroblástico (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os osteoclastos são células grandes multinucleadas que destroem o osso, sendo responsáveis pela reabsorção óssea.

1.1.2.6. DIAGNÓSTICO DA OSTEOPOROSE

A avaliação histológica do osso coletada por biópsia, ou seja, a histomorfometria é o melhor método para avaliar a micro-arquitetura do tecido ósseo, porém, não é razoável sugerir que todas as pessoas devam ser submetidas a este procedimento invasivo. Tal avaliação é reservada apenas para casos atípicos como mulheres jovens com baixa densidade mineral óssea, boa atividade estrogênica e sem causas secundárias detectadas. A não realização de rotina deste exame deve-se à eficácia das técnicas de imagem e marcadores do metabolismo ósseo, séricas e urinárias (HAMMETT-STABLER, 2004).

1.1.2.6.1. MEDIDAS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

A osteoporose pode ser diagnosticada a princípio pela radiografia devido a sinais de desmineralização ou evidência de fraturas por compressão vertebral. Porém, a radiografia é um método de pouca sensibilidade, já que uma perda óssea de 20 a 50% é necessária para que se detecte osteopenia nas radiografias. Estes podem ainda detectar causas secundárias de osteoporose como reabsorção subperiosteal no hiperparatireoidismo, lesões líticas características ou infarto ósseo na doença de Gaucher, lesões líticas nas doenças malignas, e pseudofraturas a osteomalácia (LANE E LEBOF, 2005).

As técnicas mais utilizadas para avaliação da massa óssea podem ser divididas naquelas que medem o esqueleto central (coluna, fêmur proximal e esqueleto) e, aquelas que medem alguma parte do esqueleto periférico (MARSHALL *ET AL*, 1996; TORGERSON *ET AL*, 1996). A “*dual-energy X-ray*

absorptiometry” (DEXA) e a tomografia computadorizada quantitativa (TC) da coluna são exemplos do primeiro grupo (LANE E LEBOF, 2005).

A DMO varia nas diferentes épocas da vida. O crescimento do esqueleto ocorre na infância e adolescência, atingindo um pico de massa óssea entre 20 e 30 anos (STEVENSON, 1995; WEHREN, 2003). O diagnóstico ideal de osteoporose envolve a avaliação da qualidade óssea, que consta de macro e microarquitetura, metabolismo, microdanos cumulativos e grau de desmineralização. Como não podemos avaliar a qualidade óssea facilmente, apenas medimos a DMO (WEHREN, 2003).

A DMO representa de 60 a 85% na variação da força óssea, e o risco de fratura praticamente dobra a cada decréscimo de um desvio padrão (DP) na DMO. Conseqüentemente, DMO é um melhor preditor de risco de fratura que a pressão sanguínea é para o infarto ou o colesterol é para eventos cardiovasculares (WEHREN, 2003).

A medida da DMO tem sido o teste utilizado como padrão para o diagnóstico de osteoporose. É importante distinguir o uso das medidas de DMO para prever risco de fratura do uso mais comum destes testes, tanto para diagnosticar ou monitorar alterações na DMO com o tempo. A medida de massa óssea apenas diagnostica, e não quantifica diretamente o risco de fraturas (WEHREN, 2003; LANE E LEBOF, 2005).

Provavelmente o único índice clínico aplicável de qualidade óssea atualmente é um antecedente pessoal de fratura por fragilidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a fratura por fragilidade como “uma fratura causada por injúria que seria insuficiente para causar fratura a um osso normal: o

resultado de força óssea compressiva e/ou torsional reduzida”. Clinicamente, uma fratura por fragilidade pode ser definida como uma que ocorre por resultado de trauma mínimo, como uma queda da própria altura ou menos, ou a não identificação de trauma (BROWN E JOSSE, 2002).

Avaliações da densidade óssea utilizando a DEXA incorporam a atenuação dos tecidos moles e ossos por raio X para calcular a densidade mineral óssea (DMO). A DEXA é tanto precisa quanto segura, com muito pouca exposição à radiação. É possível determinar a DMO da porção trabecular central da coluna utilizando a DEXA, excluindo osteófitos ou calcificações extra-esqueléticas que possam falsamente aumentar a densidade óssea na projeção antero-posterior (LANE E LEBOF, 2005). Há nível um de evidência de que a DEXA é e método mais efetivo de estimar o risco de fraturas em mulheres caucasianas pós-menopausais (MARSHALL *ET AL*, 1996; TORGERSON *ET AL*, 1996).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde a DMO que está 2,5DP abaixo da média de um adulto jovem caracteriza osteoporose e o mesmo desvio entre 1,0 e 2,5DP representa osteopenia (BROWN E JOSSE, 2002; WEHREN, 2003; LANE E LEBOF, 2005). A tomografia computadorizada quantitativa tornou possível à medida direta da perda do osso trabecular na região central da coluna, mas o procedimento envolve comparativamente radiação e tempo elevados, com erros de precisão que são usualmente maiores que os da DEXA (LANE E LEBOF, 2005).

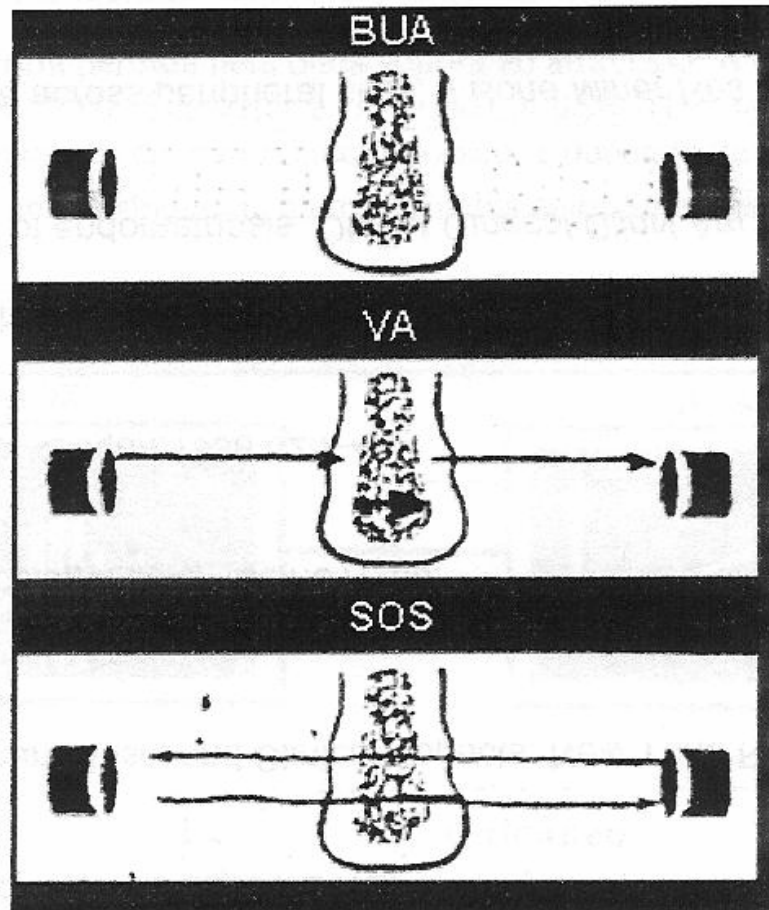
No grupo de avaliação de densidade do esqueleto periférico temos a ultrasonometria do calcâneo (BROWN E JOSSE, 2002; LANE E LEBOF, 2005). Ambos os métodos foram aprovados pelo FDA e identificam pacientes normais e osteoporóticas com aumento do risco de fratura. Estudos prospectivos em larga

escala e também *in vitro* utilizando a ultra-sonometria indicaram que esta técnica também fornece informações sobre as propriedades mecânicas do osso, incluindo densidade e elasticidades ósseas – qualidades que são fortes preditoras de força óssea (FAULKNER *ET AL*, 2001; NJEH *ET AL*, 2000).

A teoria da ultra-sonometria do calcâneo baseia-se na observação de que a onda sonora ao atravessar um material poroso como o tecido ósseo pode sofrer alterações em sua velocidade e amplitude a depender das propriedades físico-químicas deste tecido (CASTRO *ET AL*, 2000). Após a padronização do método *in vivo* por LANGTON (1984), diversos aparelhos de ultra-sonometria têm sido utilizados na pesquisa médica, valendo-se das vantagens do método: baixo custo, praticidade, curto tempo de exame, e ausência de radiação ionizante (GLUER, 1997).

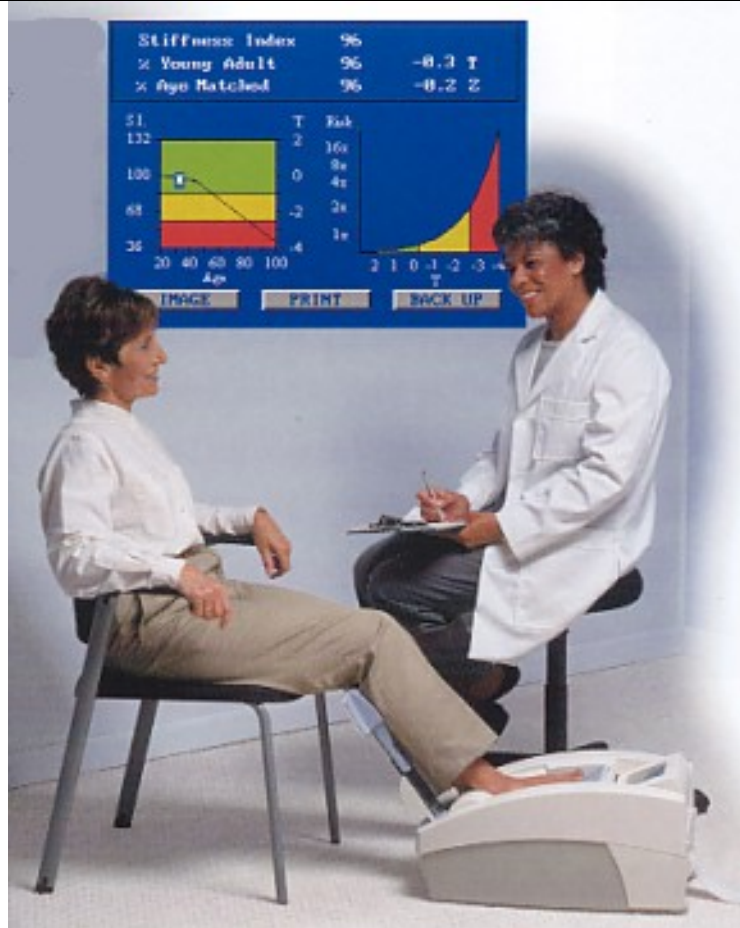
A ultra-sonometria pode ser realizada na patela e calcâneo, onde predomina osso trabecular, tibia onde predomina osso cortical ou nas falanges onde não há predominância de nenhum dos tipos ósseos (NJEH *ET AL*, 1997). O calcâneo é o local mais utilizado internacionalmente e também no Brasil. Isto acontece devido à sua predominância em osso trabecular, metabolicamente mais ativo, além de ser facilmente acessível, com superfície de trabéculas paralelas, reduzindo assim erros no posicionamento do pé quando da realização do exame (GLUER *ET AL*, 1993; CASTRO *ET AL*, 2000).

Figura 6 - Parâmetros ósseos determinados pela ultra-sonometria



Parâmetros determinados pela ultra-sonometria no calcâneo: (1) Atenuação da onda sonora (BUA). (2) Velocidade óssea aparente (VA). (3) Velocidade do som (SOS). A atenuação do som representa a taxa de perda da energia acústica da onda ao atravessar o calcâneo. A VA determina a velocidade do som apenas no tecido ósseo. A SOS demonstra a velocidade da onda sonora ao atravessar tanto o calcâneo como os tecidos moles e a água.

Figura 7 - Técnica de ultra-sonometria do calcâneo



O ultra-som não mede a densidade óssea da forma que costumamos avaliar, na densitometria em g/cm^2 ou pela tomografia computadorizada, em g/cm^3 , uma vez que diferentemente das técnicas de densitometria, as medidas obtidas são referentes às mudanças da velocidade e atenuação que o ultra-som sofre, provocadas pela orientação trabecular e composição orgânica do tecido ósseo. Ao que tudo indica, o ultra-som nos apresenta um resultado diferente da densidade óssea, mas que pode ser visto como uma provável e nova variável independente, seja ela chamada de elasticidade, dureza, ou outro termo que venha a ser usado no futuro.

Metanálises destes estudos (WOODHOUSE *ET AL*, 2000) indicaram que o método não é fiel para a reprodução da DMO no risco de fratura do quadril, porém a predição do risco de fratura na coluna e punho baseada nos dados da ultrasonometria do calcâneo foi semelhante à medida direta da DMO nestas áreas (NJEH *ET AL*, 2000).

Foram avaliadas seis mil mulheres na peri e pós-menopausa durante cerca de dois anos com a ultrasonometria de calcâneo e detectou-se que a frequência de fraturas de baixo impacto, especialmente de quadril, coluna e rádio distal foi significativamente superior nas mulheres que apresentavam valores da ultrasonometria nos percentuais mais baixos (BAUER *ET AL*, 1995; HANS *ET AL*, 1996). O risco relativo de fraturas avaliado pela ultrasonometria do calcâneo na variou com o peso, altura, idade, tempo de menopausa e com a densidade óssea, constituindo, portanto, uma informação complementar na avaliação de pacientes com osteoporose, independentemente da massa óssea (KANIS *ET AL*, 1994).

O fato de os riscos avaliados pela ultrasonometria do calcâneo e DEXA serem independentes corrobora a idéia inicial de que o dois exames avaliam diferentes propriedades do tecido ósseo, sendo sugerido por alguns autores a utilização combinada das duas técnicas em pacientes com osteoporose, com a intenção de otimizar a predição de fraturas (SCHOTT *ET AL*, 1995; CASTRO *ET AL*, 2000).

Antes que a ultrasonometria do calcâneo possa ser considerada como substituta da DEXA, grandes estudos prospectivos devem ser realizados para demonstrar que esta é pelo menos tão boa quanto a DEXA para predição de fraturas em mulheres na peri e pós-menopausa, e que os tratamentos baseados

nos resultados ultra-sonométricos sejam pelo menos tão eficazes. Existe nível um de evidência de que a ultra-sonometria do calcâneo forneça medidas de densidade óssea que possam ser utilizadas para estimar o risco de fratura semelhante a DEXA (GENANT *ET AL*, 1994; HUI *ET AL*, 1997).

1.1.2.6.2. DIAGNÓSTICO METABÓLICO

A medida de massa óssea tem sido o método mais utilizado para o diagnóstico da osteoporose. Entretanto, a densidade mineral óssea é uma medida pontual estática e, portanto, não reflete as alterações dinâmicas que este tecido ósseo está sofrendo na ocasião do exame. Para suprir esta limitação e, desta forma, melhorar a sensibilidade e especificidade na avaliação do risco de fratura, marcadores bioquímicos de remodelação óssea tem sido desenvolvidos (SARAIVA E LAZARETTI-CASTRO, 2002).

O metabolismo ósseo é influenciado por várias variáveis incluindo hormônios, exposição solar, exercícios, imobilidade e estado nutricional (GLERUP *ET AL*, 2000). A remodelação é um processo natural, capaz de reparar as microfraturas e manter a força do esqueleto sendo essencial para homeostase do cálcio (BROWN E JOSSE, 2002; LANE E LEBOF, 2005).

Durante o processo de remodelação os osteoblastos sintetizam uma variedade de citocinas, peptídeos e fatores de crescimento que são liberados na circulação sanguínea. Suas concentrações refletem então a taxa de formação óssea (BROWN E JOSSE, 2002; LANE E LEBOF, 2005). A liberação dos marcadores na circulação reflete ainda a influência das variáveis acima citadas, onde suas

medidas dependem do metabolismo, e, se medidas na urina, da função renal (HAMMET-STABLER, 2004).

De acordo com a intensidade do processo metabólico, os marcadores variam com a idade, suas maiores concentrações são encontradas no período neonatal. Entre três meses e três anos os níveis declinam e se encontram em um platô maior do que o encontrado na idade adulta. Na adolescência seus valores aumentam marcadamente, e por volta dos 18 a 20 anos declinam para níveis adultos (SZULE *ET AL*, 2002).

Em mulheres, os níveis de vários marcadores aumentam após a instalação da menopausa, em resposta ao aumento do metabolismo associado à deficiência estrogênica. A taxa metabólica declina após quatro a oito anos para a maioria das mulheres de uma forma sutil, mas permanecem acima dos níveis pré-menopáusicos (EBELING *ET AL*, 1996).

Os marcadores de formação óssea incluem a osteocalcina, fosfatase alcalina óssea específica e fragmentos carboxi-terminais do protocólágeno tipo 1 (PICP) (BROWN E JOSSE, 2002; LANE E LEBOF, 2005).

Os osteoclastos, no processo de degradação óssea, produzem substâncias que também são liberadas na circulação sanguínea sendo eventualmente excretadas via renal. Estas substâncias incluem telopeptídeos terminais do colágeno e piridinolina, que podem ser medidas no sangue ou urina e são capazes de estimar a taxa de reabsorção óssea. Os marcadores de reabsorção óssea incluem hidroxiprolina urinária, piridinolina urinária (PYD), deoxipiridinolina urinária (D-PYR) assim como telopeptídeos amino-terminais do colágeno (NTX) e

telopectídeos carboxi-terminais do colágeno (CTX) (BROWN E JOSSE, 2002; LANE E LEBOF, 2005).

Os níveis de piridinolina urinária correlacionam-se com determinações histomorfométricas de reabsorção óssea; esses marcadores aumentam com menopausa e são elevados em pacientes com desordens caracterizadas por aumento do metabolismo ósseo, incluindo a osteoporose. A excreção urinária de telopeptídeos amino-terminais do colágeno é inversamente relacionada à densidade óssea da coluna e total do quadril e, de acordo com alguns estudos, pode haver um índice mais específico de reabsorção óssea que os níveis urinários de piridinolina. No entanto, o potencial de variabilidade deste marcador de reabsorção óssea é baixo, requerendo grandes alterações no processo patológico ou intervenção terapêutica para que se detecte variações significativas (LANE E LEBOF, 2005).

Quadro 3 - Marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo

Formação

Fosfatase alcalina óssea e/ou total (soro)

Osteocalcina (soro)

Propeptídeos do colágeno tipo 1 (soro)

Reabsorção

Hidroxiprolina (urina)

Interligadores do colágeno - cross-links (urina e soro)

Piridinolinas totais

Piridinolina e/ou deoxipiridinolina livre

N-telopeptídeo (NTX)

C-telopeptídeo (CTX)

Fosfatase ácida tartrato-resistente (soro)

O estudo de epidemiologia em osteoporose (EPIDOS), realizado em mulheres idosas mostrou que níveis elevados de telopeptídeos carboxi-terminais do colágeno e deoxipiridinolina são associados com um risco aumentado de fratura de quadril independentemente da DMO (*odds ratio*=2), e quando associado a um T-score menor que -2,5, há um aumento no risco de fratura com uma *odds ratio* de 4,8 (GARNERO *ET AL*, 1996; SARAIVA E CASTRO, 2002).

ROSEN *ET AL* (1997) detectaram que telopeptídeos amino-terminais do colágeno e osteocalcina são os preditores mais sensíveis de alterações na DMO da coluna após um ano de reposição estrogênica ou suplementação cálcica. Em estudos clínicos, agentes anti-reabsortivos como o estrógeno e os bisfosfonados induzem a uma redução significativa nos marcadores de reabsorção (variando de 30 a 70%) e formação entre 3 a 6 meses, mais cedo para os marcadores de reabsorção óssea que para os de formação. Os marcadores de reabsorção decaem antes dos de formação e correlacionam-se tanto com uma manutenção, como aumento na DMO. Uma alteração significativa nos marcadores ósseos pode ser observada dentre meses de terapia anti-reabsortiva, antes que haja mudanças na DMO.

O valor preditivo dos marcadores do metabolismo ósseo na avaliação individual do pacientes ainda não foi comprovado (ROGERS *ET AL*, 2000). A maioria dos estudos prospectivos avaliando a relação entre o metabolismo ósseo e as taxas de perda óssea foram de curta avaliação e limitado pelo erro de precisão do densitômetro (ROSEN *ET AL*, 1997; ROGERS *ET AL*, 2000). Mais estudos de longo prazo, prospectivos e com grande número de mulheres são necessários para determinar se marcadores bioquímicos séricos seletivos de metabolismo ósseo

podem prever alterações na DMO ou risco de fratura e quando estes estudos deverão ser aplicados no tratamento padrão das pacientes (LANE E LEBOF, 2005).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1 - Avaliar a massa óssea de mulheres endometrióticas em uso de análogos do GnRH (Goserelina 3,6mg – 4 doses) através da ultra-sonometria do calcâneo.

2 - Investigar o metabolismo ósseo das mulheres portadoras de endometriose tratadas com análogos do GnRH, através da dosagem de marcadores séricos.

MATERIAL, PACIENTES E MÉTODOS

MATERIAL, PACIENTES E MÉTODOS

3.1. LOCAL DO ESTUDO:

O Estudo foi desenvolvido no período de março a agosto de 2005 na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand – Universidade Federal do Ceará.

3.2. DESENHO DO ESTUDO:

Estudo observacional transversal tipo caso – controle prospectivo.

3.3. POPULAÇÃO ESTUDADA:

Mulheres recrutadas no Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana, Planejamento Familiar, e Climatério da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand - UFC.

3.4. TAMANHO DA AMOSTRA:

Noventa e nove mulheres, sendo 32 do grupo A, 25 do grupo B e 42 do grupo C.

3.5. ALOCAÇÃO DOS GRUPOS – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:

3.5.1. GRUPO A (ENDOMETRIOSE):

Pacientes portadoras de endometriose, submetidas a tratamento com análogos do GnRH (goserelina, 3,6mg subcutâneo, a cada 28 dias – 4 doses). O diagnóstico de endometriose nestas pacientes foi estabelecido por laudo histopatológico de biópsias realizadas por videolaparoscopias ou laparotomia.

3.5.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – GRUPO A (ENDOMETRIOSE):

(1) Pacientes com endometriose acompanhadas no Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC – UFC).

(2) Pacientes no período reprodutivo (menacme).

(3) Diagnóstico de endometriose realizado por laudo histopatológico proveniente de laparoscopia ou laparotomia.

(4) Indicação do uso de análogos do GnRH para tratamento da endometriose

(5) Aceitação em participar do Projeto

3.5.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – GRUPO A (ENDOMETRIOSE):

- (1) Pacientes que não aceitaram participar do projeto.
- (2) Pacientes portadoras de alguma doença capaz de interferir com o metabolismo ósseo.
- (3) Pacientes usuárias de corticóide.

3.5.2. GRUPO B (MENACME):

Controle negativo: Pacientes não-endometrióticas (submetidas à videolaparoscopias ou laparotomia para diagnóstico de dor pélvica ou infertilidade ou para laqueadura tubária) no menacme, sem uso de qualquer medicação, hormonal ou não.

3.5.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – GRUPO B (MENACME):

- (1) Pacientes acompanhadas no Ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana ou no Serviço de Planejamento Familiar da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC – UFC).
- (2) Pacientes no período reprodutivo (menacme), com paridade e idades pareadas com as do primeiro grupo (Grupo A).
- (3) Pacientes sabidamente não endometrióticas já submetidas à laparoscopia para diagnóstico de infertilidade ou realização de laqueadura tubária.
- (4) Aceitação em participar do Projeto.

3.5.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – GRUPO B (MENACME):

- (1) Pacientes que não aceitaram participar do projeto.
- (2) Pacientes portadoras de alguma doença capaz de interferir com o metabolismo ósseo.
- (3) Pacientes usuárias de corticóide.

3.5.3. GRUPO C (MENOPAUSA):

Controle positivo: Mulheres menopausadas por pelo menos dois anos, sem uso de terapia de reposição hormonal ou qualquer outra medicação regular e sem história prévia de endometriose.

3.5.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO – GRUPO C (MENOPAUSA):

- (1) Pacientes acompanhadas no Ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana ou no Serviço de Climatério da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC – UFC).
- (2) Pacientes na pós-menopausa, menopausadas há pelo menos dois anos.
- (3) Pacientes sabidamente não endometrióticas.
- (4) Aceitação em participar do Projeto.

3.5.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO – GRUPO C

(MENOPAUSA):

- (1) Pacientes que não aceitaram participar do projeto.
- (2) Pacientes em uso de terapia de reposição hormonal de qualquer espécie.
- (3) Pacientes portadoras de alguma doença capaz de interferir com o metabolismo ósseo.
- (4) Pacientes usuárias de corticóide ou qualquer outra medicação regular.

3.6. DADOS QUANTIFICADOS NO ESTUDO:

Magnésio

Fosfato

Creatinina

Uréia

Cálcio sérico

Fosfatase alcalina

Hormônio Para - tireoideano (PTH)

Cortisol

Cálcio urinário

Hidroxirolina

Cálcio urinário / Creatinina

Hidroxirolina / Creatinina

“Stiffness”

3.7. ADMISSÃO AO ESTUDO:

As mulheres com perfil potencial para o estudo uma vez recrutadas dos ambulatórios do Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana, Planejamento Familiar, e Climatério da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand (MEAC – UFC) foram orientadas sobre o conteúdo e fins do Estudo. Após a aceitação do convite as mulheres foram enquadradas em um dos grupos acima descritos e assinaram a Carta de Consentimento Pós-Informado: Anexo 1 nas portadoras de endometriose e Anexo 2 nas demais mulheres.

3.8. ANÁLOGO DO GnRH:

As mulheres portadoras de endometriose (Grupo A) foram encaminhadas ao Instituto de Prevenção do Câncer do Ceará (IPCC) para aplicação do análogo do GnRH (goserelina 3,6mg SC a cada 28 dias – 4 doses).

3.9. INTERVENÇÃO DIAGNÓSTICA:

A coleta de sangue e urina foi realizada no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) – UFC, e a ultra-sonometria do calcâneo foi realizada no ambulatório do Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da MEAC com aparelho Achilles da Lunar gentilmente cedido pela Merck-Sharp-Dohme do Brasil.

3.10. COLETA DE DADOS:

As mulheres não portadoras de endometriose tiveram seus dados coletados logo após a anuência da paciente pela assinatura do Consentimento

Pós-Informado (anexo 2) e de acordo com a conveniência de cada uma e horário de rotina de coleta de sangue e urina do laboratório do HUWC-UFC, e horário de funcionamento do ambulatório do Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da MEAC-UFC.

As mulheres portadoras de endometriose puderam agendar a coleta de material e ultra-sonometria do calcâneo somente após 4 semanas do término do tratamento com o análogo do GnRH (goserelina 3,6mg SC a cada 28 dias – 4 doses).

3.11. MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO:

Como método de análise do grau de remodelação óssea as pacientes foram submetidas a dosagens séricas de magnésio, fosfato, uréia, creatinina, cálcio sérico, fosfatase alcalina, PTH (Hormônio paratireoideano) cortisol, cálcio urinário, a relação cálcio urinário/creatinina, hidroxiprolina e a relação hidroxiprolina/creatinina, considerados marcadores do metabolismo ósseo (DELMAS, 1991).

Sabe-se que todos os marcadores exibem padrão circadiano com as mais elevadas concentrações séricas e urinárias pela manhã, nas primeiras horas (HAMMET-STABLER, 2004), daí como rotina, as amostras foram coletadas pela manhã e as pacientes estavam em jejum por 8h.

Foram então coletados dois tubos de sangue (5ml cada), com ou sem separador. Aguardou-se 10 minutos para a retração do coágulo e formação do soro e o material foi então centrifugado a 2400rpm por 10 minutos para que fosse processado.

A urina coletada era de 24h sendo conservada em HCl a 50%, e refrigerada a 4°C.

As dosagens foram realizadas automaticamente em aparelho único: *Automatic Analyzer 902 – Hitachi Boehringer Mannheim.*

3.11.1. REAGENTES:

Os reagentes utilizados foram:

Fósforo: ácido sulfúrico 0,36 mol/l; molibideto de amônia 3,5 mmol/l; cloreto de sódio 150mmol/l. Dosagem realizada pelo método fotométrico em região ultravioleta (340nm).

Cálcio: tampão etanolamina 1mol/l, pH 10,6; complexo o-cresolfaleína 0,3mmol/l; 8-hidroxiquinolina 13,8 mmol/l; ácido hidrocloreídrico 122 mmol/l. Dosagem realizada pelo método fotométrico (GINDLER E KING, 1974).

Magnésio: Tris-(hidroximetil)aminometano (TRIS/6) – tampão ácido aminocapróico 500 mmol/l, pH 11,25; EGTA 90 µmol/l; azul xilidil 0,28 mmol/l. Dosagem realizada pelo método fotométrico (MANN E JOE, 1956).

Creatinina: Hidróxido de sódio 0,2 mol/l; ácido pícrico 25mmol/l. Dosagem colorimétrica realizada pelo método da reação de Jaffé descrito por SEELIG (1969) e modificado por BARTELS (1972).

Uréia: tampão CAPSO - ácido-3-[ciclohexilamino]-2-hidroxi-1-propanosulfônico, 5 mmol/l, pH 9,65; tampão BICIN – N,N-bis(2-hidroxietil)-glicina, 1000 mmol/l, pH 7,6; uréase maior ou igual a 7,2U/ml. Dosagem colorimétrica baseada no método de TALKE E SCHUBERT otimizado por analisadores que permitem medidas cinéticas (TALKE E SCHUBERT, 1965).

Hidroxirolina: Reagente de Erlich; cloramina T, 0,2 M; Tampão borato, pH 8,7; Tiosulfato de sódio 3,6M; Alanina; ácido clorídrico 67%; fenolftaleína 1%; KOH. Dosagem colorimétrica após hidrólise

Fosfatase alcalina: aminometilpropanol 0,35 mmol/L; Mg^{++} 2mmol/L; Zn^{++} ; HEDTA 2mmol/L; 4-nitrofenilfosfato 16mmol/L; azida sódica 0,007%. Dosagem colorimétrica da atividade catalítica da fosfatase alcalina (TIETZ *ET AL*, 1983).

Cortisol: 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) 0,26g/l; tampão acetato de sódio 50mM (pH 3,5-4,0); peróxido de hidrogênio 0,015%; DMSO menor que 5%; ácido sulfúrico 0,5M. Método de dosagem por imunoenensaio enzimático tipo competição (SIEKMANN E BREUER, 1982).

3.12. ULTRA-SONOMETRIA DO CALCÂNEO:

Foi realizada em todas as pacientes, ultra-sonometria do calcâneo. Os aparelhos de ultra-sonometria atualmente utilizados fornecem as seguintes variáveis: velocidade do som (SOS), velocidade aparente do som (VA), coeficiente de atenuação do som (BUA), e o índice "stiffness".

"Stiffness" é uma medida desenvolvida pela Lunar, no equipamento Achilles. Resulta da uma fórmula matemática que combina valores normatizados de SOS e BUA, sendo $[S = 0,67 \times BUA + 0,28 \times SOS - 420]$. A criação desta fórmula visa reduzir os coeficientes de variação da BUA e SOS, melhorando a precisão do método. O "stiffness" representa o risco de fratura osteoporótica em comparação com a densidade mineral óssea estabelecida pela densitometria óssea.

Figura 8 – Aparelho de ultra-sonometria do calcâneo



O aparelho utilizado foi o *Achilles scanner* (Lunar Corp., Madison, WI, EUA), que consiste de uma caixa de controle e de um compartimento com água para o calcâneo do paciente. O sinal do US é enviado por um transdutor fixo através do compartimento com água até um transdutor fixado no lado oposto. Na etapa seguinte, o sinal é digitalizado e armazenado; os dados armazenados são enviados a um computador para posterior análise. Os ultra-sonômetros de calcâneo à base de água podem, segundo o grupo, ser empregados para a predição de risco de fraturas em mulheres idosas.

Neste caso escolhemos, devido às suas características, o índice “stiffness” para avaliação de cada grupo. Um “stiffness” menor ou igual a 67 foi considerado como risco elevado de fragilidade óssea (IR); stiffness maior ou igual a 89 foi considerado como sem elevação de risco (NR) e valores entre 67 e 89 de risco moderadamente elevado de fragilidade óssea (MR).

3.13. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As dosagens recebidas do laboratório e a medida de “stiffness” calculada pela ultra-sonometria de calcâneo foram armazenadas em planilha de dados do programa de computador Microsoft Excel versão 2000. As análises foram realizadas ao final da coleta e avaliação (fechamento) de cada grupo, através da aplicação do programa de computador SPSS for Windows versão 11.0.0.

Os dados referentes à dosagem dos marcadores séricos e urinários do metabolismo ósseo foram determinados como média e erro padrão da média (\pm EPM). Foi então aplicado o teste t-Student de médias com dados pareados, que mensura a diferença entre medidas tomadas de uma mesma unidade amostral, neste caso, cada grupo, para determinar a significância estatística das diferenças das mensurações entre os grupos.

Os dados referentes à medida de “stiffness” pela ultra-sonometria de calcâneo foram determinados como média e erro padrão da média (\pm EPM) para cada grupo. Foi então aplicado o teste t-Student de médias com dados pareados, que mensura a diferença entre medidas tomadas de uma mesma unidade amostral, neste caso, cada grupo, para determinar a significância estatística das diferenças das mensurações entre os grupos. Estes dados foram ainda, depois de

alocados de acordo com os pontos de corte acima citados, determinados como percentuais. A análise destes dados foi executada pela aplicação do teste Qui-quadrado (X^2) para pares simples, assumindo um erro de 5%, isto é $p < 0,05$.

Na avaliação do risco relativo de fratura óssea a análise também foi realizada através da aplicação do teste Qui-quadrado (X^2) para pares simples, assumindo um erro de 5%, isto é $p < 0,05$.

3.14. ASPECTOS ÉTICOS

As mulheres recrutadas para o estudo foram informadas sobre os objetivos e metodologia da pesquisa, podendo ou não concordar com a participação na mesma.

Uma vez não concordando com a pesquisa seu acompanhamento e terapêuticas foram garantidas pela Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, sem nenhuma distinção ou restrição à mesma.

Uma vez concordando com a pesquisa foram orientadas sobre os riscos e benefícios ao participar da mesma e logo após assinaram o Consentimento Pós-Informado, de acordo com a manifestação ou não de endometriose, isto é, necessidade ou não de tratamento (anexos 1 e 2).

A coleta de sangue foi realizada juntamente com o material e ambiente de rotina diária do laboratório do Hospital Universitário Walter Cantídio. A ultrasonometria do calcâneo foi realizada em ambiente ambulatorial no Serviço de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand.

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, bem como pelo Comitê de mesma finalidade da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand, local onde foi realizado. Foram resguardados os princípios enunciados na Declaração de Helsinque de 1964 e suas versões posteriores.

Foram seguidas as orientações da resolução de número 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, determinadora das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

RESULTADOS

4.1. ALOCAÇÃO DOS GRUPOS:

Grupo A, composto de trinta e duas mulheres com idades variando entre 26 e 36 anos e média de 31 anos, portadoras de endometriose comprovada cirurgicamente. Este grupo foi submetido a tratamento com análogo de GnRH (goserelina – 3,6mg SC a cada 28 dias – 4 doses). Este grupo foi selecionado do ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da MEAC.

Grupo B, composto de vinte e cinco mulheres com idades variando entre 25 e 35 anos e média de 30 anos, sem uso de qualquer medicação, e comprovadamente não endometrióticas. Este grupo foi selecionado dos ambulatórios de Dor Pélvica Crônica, Endométrios e Reprodução Humana e de Planejamento Familiar da MEAC.

Grupo C, composto de quarenta e duas mulheres, com idades variando entre 48 a 56 anos e média de 52 anos, menopausadas há pelo menos dois anos sem uso de quaisquer medicações e comprovadamente não portadoras de endometriose. Este grupo foi selecionado dos ambulatórios de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana e de Climatério da MEAC.

As avaliações a seguir foram realizadas nos grupos B e C logo após a anuência da paciente através da assinatura de consentimento informado (Anexo 2) e no grupo A com a anuência da paciente após assinatura do consentimento

informado (Anexo 1), mas somente após o término da aplicação das quatro doses de goserelina.

4.2. MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO:

Nos tempos anteriormente assinalados foram dosados, pela manhã, após jejum de 8 horas, os índices séricos de magnésio (Mg), íon fosfato, cálcio, uréia, creatinina, PTH, fofatase alcalina, hidroxiprolina e cortisol. A dosagem urinária de cálcio também foi quantificada. Determinou-se ainda a relação cálcio urinário/creatinina e hidroxiprolina/creatinina.

No grupo portador de endometriose após o tratamento com goserelina, os valores séricos encontrados foram: $0,847 \pm 0,019$ mmol/L (variando de 0,828 a 0,866) para o magnésio; $1,193 \pm 0,0478$ mmol/L (variando de 1,1452 a 1,2408) para o fosfato; $9,66 \pm 0,16$ mmol/L (variando de 9,50 a 9,82) para o cálcio; $27,26 \pm 0,974$ mmol/L (variando de 26,286 a 28,234) para a uréia; $0,732 \pm 0,0743$ μ mol/L (variando de 0,6577 a 0,8063) para a creatinina; $23,99 \pm 3,35$ nmol/L (variando de 20,64 a 27,34) para o PTH; $40,8 \pm 7,74$ U/L (variando de 33,06 a 48,54) para a fosfatase alcalina; $11,73 \pm 1,45$ mg/24h.m² (variando de 10,28 a 13,18) para a hidroxiprolina; e $17,327 \pm 1,277$ nmol/L (variando de 16,05 a 18,60) para o cortisol. O cálcio urinário apresentou um valor médio de $47,15 \pm 10,8$ mmol/L (variando de 36,35 a 57,98) e as relações cálcio urinário/creatinina e hidroxiprolina/creatinina de $78,76 \pm 23,0$ (variando de 55,76 a 101,76) e $19,31 \pm 3,30$ (variando de 16,01 a 22,61), respectivamente.

No grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas) os valores séricos encontrados foram: $0,827 \pm 0,019$ mmol/L (variando de 0,808 a 0,846) para o

magnésio; $1,136 \pm 0,038$ mmol/L (variando de 1,098 a 1,174) para o fosfato; $9,47 \pm 0,18$ mmol/L (variando de 9,29 a 9,65) para o cálcio; $24,77 \pm 2,228$ mmol/L (variando de 22,542 a 26,998) para a uréia; $0,777 \pm 0,057$ μ mol/L (variando de 0,72 a 0,83) para a creatinina; $29,15 \pm 4,09$ nmol/L (variando de 25,06 a 33,24) para o PTH; $28,5 \pm 2,54$ U/L (variando de 25,96 a 31,04) para a fosfatase alcalina; $16,85 \pm 3,01$ mg/24h.m² (variando de 13,84 a 19,86) para a hidroxiprolina; e $16,360 \pm 1,657$ nmol/L (variando de 14,703 a 18,017) para o cortisol. O cálcio urinário apresentou um valor médio de $26,4 \pm 3,4$ mmol/L (variando de 23,0 a 29,8) e as relações cálcio urinário/creatinina e hidroxiprolina/creatinina de $39,52 \pm 7,7$ (variando de 31,82 a 47,22) e $20,68 \pm 3,9$ (variando de 16,78 a 24,58), respectivamente.

No grupo C (não-endometrióticas e menopausadas) os valores séricos encontrados foram: $0,825 \pm 0,059$ mmol/L (variando de 0,766 a 0,884) para o magnésio; $1,212 \pm 0,0914$ mmol/L (variando de 1,1206 a 1,3034) para o fosfato; $9,76 \pm 0,986$ mmol/L (variando de 8,774 a 10,746) para o cálcio; $26,67 \pm 0,986$ mmol/L (variando de 25,684 a 27,656) para a uréia; $0,758 \pm 0,023$ μ mol/L (variando de 0,735 a 0,781) para a creatinina; $41,14 \pm 3,7$ nmol/L (variando de 37,44 a 44,84) para o PTH; $38,65 \pm 5,1$ U/L (variando de 33,55 a 43,75) para a fosfatase alcalina; $13,95 \pm 1,45$ mg/24h.m² (variando de 12,5 a 15,4) para a hidroxiprolina; e $18,479 \pm 1,106$ nmol/L (variando de 17,373 a 19,585) para o cortisol. O cálcio urinário apresentou um valor médio de $36,8 \pm 4,3$ mmol/L (variando de 32,5 a 41,1) e as relações cálcio urinário/creatinina e hidroxiprolina/creatinina de $55,22 \pm 8,2$ (variando de 47,02 a 63,42) e $20,45 \pm 2,99$ (variando de 17,46 a 23,44), respectivamente.

TABELA 1 – IMPACTO DA MENOPAUSA OU USO DE ANÁLOGO DE GnRH EM MULHERES ENDOMETRIÓTICAS SOBRE MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO COMPARADO AO CONTROLE NO MENACME

	GRUPO A Endometriose (n=32)	GRUPO B Controle Negativo (n=25)	GRUPO C Controle Positivo (n=42)	Significância estatística*
Magnésio (mmol/L)	0,847±0,019	0,827±0,019	0,825±0,059	NS
Fosfato (mmol/L)	1,193±0,0478	1,136±0,038	1,212±0,0914	NS
Creatinina (µmol/L)	0,732±0,0743	0,777±0,057	0,758±0,023	NS
Uréia (mmol/L)	27,26±0,9740	24,77±2,228	26,67±0,986	NS
Cálcio sérico (mmol/L)	9,66±0,16	9,47±0,18	9,76±0,986	NS
Fosfatase alcalina (U/L)	40,8±7,74	28,5±2,54	38,65±5,1	p<0,05
PTH (nmol/L)	23,99±3,35	29,15±4,09	41,14±3,7	p<0,05
Cortisol (nmol/L)	17,327±1,277	16,360±1,657	18,479±1,106	NS
Cálcio urinário (mmol/L)	47,15±10,8	26,4±3,4	36,8±4,3	p<0,05
Hidroxirolina (mg/24h.m2)	11,73±1,45	16,85±3,01	13,95±1,45	NS
Cálcio urinário/Creatinina	78,76±23,0	39,52±7,7	55,22±8,2	p<0,05
Hidroxirolina/Creatinina	19,31±3,30	20,68±3,90	20,45±2,99	NS

*Comparado ao controle menacme. NS: não significativo.

Os dados mostraram-se semelhantes entre os grupos, à exceção da fosfatase alcalina (marcador de formação óssea) onde o grupo portador de endometriose após o tratamento com goserelina, apresentou valores tão elevados quanto o grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos estatisticamente diferentes do grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas – controle negativo).

Outra exceção envolveu o cálcio urinário, produto final da degradação óssea (reabsorção) onde mais uma vez o grupo A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina, apresentou valores semelhantes ao grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos estatisticamente superiores ao grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas – controle negativo).

Ainda na avaliação da perda de cálcio via urinária, uma vez calculada a relação cálcio urinário/creatinina visando afastar a interferência específica da função renal na análise deste marcador manteve-se novamente um comportamento semelhante entre os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina e C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), ambos significativamente superiores ao grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas – controle negativo).

A última exceção envolve a dosagem de PTH onde houve semelhança estatística entre os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina e B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo), e diferença estatística de ambos com o grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo).

4.3. ULTRA-SONOMETRIA DO CALCÂNEO:

Avaliou-se o “stiffness” (\pm EPM) dessas mulheres. “Stiffness” é uma medida desenvolvida pela Lunar, no equipamento Achilles. Resulta da uma fórmula matemática que combina valores normatizados de SOS (Velocidade do som) e BUA (Atenuação do som), sendo $[S = 0,67 \times BUA + 0,28 \times SOS - 420]$. A criação desta fórmula visa reduzir os coeficientes de variação da BUA e SOS, melhorando a precisão do método.

O “stiffness” representa o risco de fratura osteoporótica em comparação com a densidade mineral óssea estabelecida pela densitometria com raio-X de energia dupla. Em uma primeira análise, as pacientes foram subdivididas em cada grupo, individualmente, de acordo com dois pontos de corte, sendo o primeiro 67 e o segundo 89. Desta forma, as mulheres com uma medida de “stiffness” menor ou igual a 67 foram consideradas como apresentando um risco elevado de fragilidade óssea (IR); as mulheres com medida de “stiffness” maior que 67 e menor ou igual a 89 foram consideradas como tendo um risco moderadamente elevado de fragilidade óssea (MR); e as com medidas maiores que 89 consideradas como sem elevação de risco de fragilidade óssea (NR).

No grupo A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina, os valores de “stiffness” encontrados foram: $88,16 \pm 2,86$ (variando de 85,30 a 91,02). Quando o grupo foi subdividido, detectou-se um percentual de 45,20% de mulheres sem elevação de risco de fragilidade óssea (NR); 51,58% de mulheres com risco moderadamente elevado de fragilidade óssea; e 3,22% de mulheres com risco elevado de fragilidade óssea.

No grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) os valores de “stiffness” encontrados foram: $97,02 \pm 1,46$ (variando de 95,56 a 98,48). Quando o grupo foi subdividido, detectou-se um percentual de 74,20% de mulheres sem elevação de risco de fragilidade óssea (NR); 24,68% de mulheres com risco moderadamente elevado de fragilidade óssea; e 1,12% de mulheres com risco elevado de fragilidade óssea.

No grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo) os valores de “stiffness” encontrados foram: $83,70 \pm 1,80$ (variando de 81,90 a 85,50). Quando o grupo foi subdividido, detectou-se um percentual de 40,00% de mulheres sem elevação de risco de fragilidade óssea (NR); 47,15% de mulheres com risco moderadamente elevado de fragilidade óssea; e 12,85% de mulheres com risco elevado de fragilidade óssea.

Após avaliação estatística detectou-se que a medida de “stiffness” é semelhante entre os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina e C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos significativamente inferiores ao grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) ($p < 0,05$; X^2).

Desta forma reflete-se o mesmo padrão em relação ao percentual de mulheres sem elevação de risco de fragilidade óssea, onde se detectou valores semelhantes entre os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina e C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos significativamente inferiores ao grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) ($p < 0,05$; X^2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DO RISCO DE FRATURAS ENTRE MULHERES NO MENACME, MENOPAUSADAS E ENDOMETRIÓTICAS TRATADAS COM ANÁLOGOS DO GnRH.

	<i>Stiffness</i> (X±EPM)	Fragilidade óssea normal (NR)	Risco moderadamente elevado de fraturas (MR)	Risco elevado de fraturas (IR)
GRUPO A Endometriose	88,16±2,86*	45,20%*	51,58%*	3,22% ^a
GRUPO B Menacme	97,02±1,46**	74,20%**	24,68%**	1,12% ^b
GRUPO C Menopausa	83,70±1,80*	40,00%*	47,15%*	12,85% ^c

Comparado por colunas: * estatisticamente diferente de ** ($p < 0,05$; χ^2)
^a, ^b e ^c estatisticamente diferentes entre si ($p < 0,05$; χ^2)

Em se avaliando percentual de mulheres com risco elevado de fraturas, o grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo) mostrou-se com valores significativamente maiores que os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina que apresentou valores estatisticamente superiores ao grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) ($p < 0,05$; X^2).

Em uma segunda análise, as pacientes foram subdivididas em cada grupo, individualmente, de acordo com o ponto de corte, de 89. Desta maneira, as mulheres com uma medida de “stiffness” menor ou igual a 89 foram consideradas como apresentando um risco de fragilidade óssea (RF) e as mulheres com medida de “stiffness” maior que 89 consideradas como não apresentando risco de fragilidade óssea (NF).

No grupo A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina, após a subdivisão do grupo, detectou-se um percentual de 54,8% de mulheres com risco de fratura (RF) e 45,2% de mulheres sem risco aumentado de fraturas (NF).

No grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo), após a subdivisão do grupo, detectou-se um percentual de 25,8% de mulheres com risco de fratura (RF) e 74,2% de mulheres sem risco aumentado de fraturas (NF).

No grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), após a subdivisão do grupo, detectou-se um percentual de 60,0% de mulheres com risco de fratura (RF) e 40,0% de mulheres sem risco aumentado de fraturas (NF).

TABELA 3 – “STIFFNESS” AVALIADO PELA ULTRA-SONOMETRIA DO CALCANEIO E RISCO DE FRATURA ENTRE MULHERES NO MENACME, MENOPAUSADAS E ENDOMETRIÓTICAS TRATADAS COM ANÁLOGOS DE GnRH.

	<i>Stiffness</i> (X±EPM)	Risco de Fraturas (RF)	Sem risco aumentado de fraturas (NF)
GRUPO A Endometriose	88,16±2,86*	54,8%*	45,2%*
GRUPO B Menacme	97,02±1,46**	25,8%**	74,2%**
GRUPO C Menopausa	83,70±1,80*	60,0%*	40,0%*

Comparado por colunas: * estatisticamente diferente de ** ($p < 0,05$; χ^2)

Em análise estatística provou-se que em relação ao percentual de mulheres com algum risco de fratura há um padrão semelhante entre os grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina e C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos significativamente maiores que o grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) ($p < 0,05$; X^2).

A partir destes dados ainda calculamos o *odds ratio* de cada grupo de fratura óssea pela fórmula: Percentual de Risco de Fratura (RF) / Percentual de Fragilidade Óssea Normal (NF).

O *odds ratio* de fratura óssea detectado foi de 1,212 para o grupo A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina; 0,347 para o grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo) e 1,5 para o grupo C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo).

Em última avaliação em razão do *odds ratio* percebe-se a confirmação da semelhança de comportamento (risco) entre as mulheres dos grupos A (portador de endometriose) após o tratamento com goserelina, e C (não-endometrióticas e menopausadas - controle positivo), sendo ambos significativamente superiores ao risco apresentado pelo grupo B (não-endometrióticas e não-menopausadas - controle negativo).

TABELA 4 – RISCO RELATIVO DE FRATURA ÓSSEA POR FRAGILIDADE ENTRE MULHERES NO MENACME, MENOPAUSADAS E ENDOMETRIÓTICAS TRATADAS COM ANÁLOGOS DE GnRH, BASEADA NA MEDIDA DE “STIFFNESS” AVALIADA PELA ULTRA-SONOMETRIA DO CALCÂNEO.

	Risco de Fratura (RF)	Fragilidade normal (NF)	Odds Ratio (OR)
GRUPO A Endometriose	54,8%*	45,2%*	1,212*
GRUPO B Menacme	25,8%**	74,2%**	0,347**
GRUPO C Menopausa	60,0%*	40,0%*	1,500*

Comparado por colunas: * estatisticamente diferente de ** ($p < 0,05$; X^2)

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A endometriose é doença de etiologia discutível e evolução incerta, é ainda associada a peculiaridades do endométrio tóxico/ectópico de comportamento disseminativo sem correlação com quadro clínico ou malignização. Por tais motivos não apresenta tratamento padrão ideal que venha a sanear todos os problemas associados à mesma: dor pélvica, infertilidade, dismenorréia e dispareunia.

Trata-se de doença associada prioritariamente ao período reprodutivo, daí uma linha de tratamento clínico utilizar drogas efetivas em fazer bloqueio hormonal visando impedir o estímulo ao crescimento dos implantes endometrióticos. Nesta tentativa terapêutica aprimorou-se o uso dos análogos do GnRH, hormônios sintéticos de 10 a 200 vezes mais potentes que o hormônio natural e com meias vidas mais longas (STENCHEVER, 2001).

O uso dos análogos do GnRH foi cada vez mais estudado e utilizado na prática clínica ginecológica. No entanto, tais drogas capazes de induzir a uma boa resposta clínica e regressão dos implantes endometrióticos não são isentas de efeitos colaterais.

Na gênese principal dos efeitos colaterais está o estado de hipostrogenismo severo induzido por estas drogas, através da supressão específica da secreção de gonadotrofinas, com repercussão secundária na esteroidogênese ovariana (PRENTICE E TEIRNEY, 2002; MAHUTTE E ARICI, 2003; ADAMSON, 2005).

O presente estudo objetiva avaliar um desses efeitos colaterais induzidos pela administração dos análogos do GnRH, a perda de massa óssea, bem como o metabolismo ósseo próprio das portadoras de endometriose. Na literatura não está claro se há perda de massa óssea associada à própria endometriose. Outra situação não bem esclarecida pelos dados atuais de literatura é se a perda óssea induzida por estas drogas é ou não recuperada em mulheres portadoras de endometriose. Associado a isto não se possui ainda o exame ideal para a avaliação da qualidade estrutural do tecido ósseo.

A avaliação do metabolismo ósseo foi realizada neste estudo através da dosagem dos índices séricos dos seguintes marcadores: magnésio, íon fosfato, cálcio, uréia, creatinina, PTH, fosfatase alcalina, hidroxiprolina e cortisol, além da relação cálcio urinário/creatinina e hidroxiprolina/creatinina.

A avaliação óssea foi realizada através da execução da ultra-sonometria de calcâneo. O método foi escolhido devido às suas vantagens sobre a densitometria óssea como baixo custo, praticidade, curto tempo de exame e ausência de radiação ionizante (GLUER, 1997). O calcâneo como local de aferição foi escolhido por ser o local mais utilizado internacionalmente, devido à sua composição e maior acessibilidade. O calcâneo é composto predominantemente de osso trabecular, que é metabolicamente mais ativo e apresenta superfície de trabéculas paralelas, o que reduz os erros de posicionamento (GLUER *ET AL*, 1993; CASTRO *ET AL*, 2000).

A avaliação envolveu 99 mulheres que foram subdivididas em três grupos: Grupo A (n=32): portadoras de endometriose avaliadas somente quatro semanas após o término da administração de análogo do GnRH (goserelina 3,6 mg SC

cada 28 dias – 4 doses); Grupo B (n=25): mulheres no menacme não portadoras de endometriose (controle negativo) pareadas em idade e paridade com o Grupo A; e Grupo C (n=42): mulheres menopausadas por pelo menos dois anos não portadoras de endometriose e sem uso de medicações (controle positivo).

É sabido que por volta de 18 a 20 anos de idade a maioria dos indivíduos tem alcançado 95% de sua densidade óssea (HAMMETT-STABLER, 2004) e a partir dos 30 a 40 anos a massa óssea começa a declinar de maneira sutil. Sabe-se ainda que nas mulheres, após a menopausa, devido às alterações hormonais, basicamente ao hipoestrogenismo há uma aceleração da perda de massa óssea (STEVENSON, 1995; FERNANDES, 2000; LANE E LEBOF, 2005).

Algumas situações predisõem à osteoporose primária, incluindo um pico de massa óssea na juventude e a rápida perda óssea na menopausa (LANE E LEBOF, 2005). Foi sugerido que mulheres endometrióticas apresentariam diminuição da massa óssea periférica associada exclusivamente à doença (COMITÉ *ET AL*, 1989). Esta idéia não é compartilhada por todos os autores (LANE *ET AL*, 1991; DOCHI *ET AL*, 1994), porém a avaliação destes foi realizada no esqueleto central (coluna lombar e quadril) e não no periférico.

Temos que a endometriose não tem etiologia certa e que dentre as hipóteses sugere-se uma disfunção imune geral. A partir daí vários tecidos conectivos, incluindo tecidos contendo colágeno, assim como o ósseo, poderiam ser afetados pela doença *per si* (DMOWSKI *ET AL*, 1990).

A endometriose, apesar de manifestar lesões localizadas principalmente na pelve, tem repercussões sistêmicas importantes devido ao estímulo da produção e liberação de interleucinas, prostaglandinas e fatores de crescimento. Estudos

em animais avaliando artrite demonstraram que TNF, IL-1 e IL-6 são fortes estimuladores da reabsorção óssea osteoclásticas.

São encontrados níveis elevados de IL-6 em pacientes endometrióticas, sabe-se ainda que o processo inflamatório peritoneal envolva a estimulação dos macrófagos peritoneais, que secretam citocinas e fatores de crescimento para entre outras atividades, promover a atração leucocitária (STENCHEVER, 2001). TAYLOR *ET AL* (2001) sugerem que o estabelecimento das lesões endometrióticas na cavidade peritoneal se deve a um processo de angiogênese envolvendo IL-1, IL-6, IL-8, fatores de crescimento epiteliais, fatores de crescimento trofoblásticos, fatores de crescimento insulina símile, fatores de crescimento endotelial vascular (FCEV) e Endo I. O aumento da concentração destas substâncias nas mulheres portadoras de endometriose poderia contribuir para uma maior reabsorção óssea neste grupo de mulheres (PIVA *ET AL*, 2001; GIUDICE E KAO, 2004).

O tratamento cirúrgico da endometriose, seja ele radical incluindo a ooforectomia bilateral, ou conservador, que uma vez na existência de endometrioma ovariano implica em ressecção do mesmo, envolvendo geralmente a ressecção conjunta de tecido ovariano sadio, capaz de produção hormonal, podem levar a graus variados de hipoestrogenismo. Este hipoestrogenismo como já citado anteriormente ocasiona repercussões no metabolismo e estruturas ósseos.

Nossos dados revelaram um aumento significativo de fosfatase alcalina nas mulheres portadoras de endometriose tratadas com análogo de GnRH (goserelina 3,6mg SC a cada 28 dias – 4 doses) em relação ao grupo controle negativo (mulheres no menacme pareadas em função da idade e paridade).

A fosfatase alcalina é o marcador de formação óssea mais frequentemente utilizado (SARAIVA E LAZARETTI-CASTRO, 2002). De acordo com GARNERO E DELMAS (1998), apesar de ser um marcador de formação, também está aumentada nos distúrbios onde a reabsorção óssea predomina devido ao fenômeno de acoplamento entre os dois processos. Sabe-se ainda que os fenômenos ósseos associados a elevações da FA total necessitam ser de grande intensidade, como ocorre nas fraturas, na doença de Paget, na displasia fibrosa, no hiperparatireoidismo com doença óssea avançada e na osteomalácia ou raquitismo. Nestas situações pode ser utilizada como um marcador de atividade da doença ou como parâmetro de resposta ao tratamento instituído (SARAIVA E LAZARETTI-CASTRO, 2002).

Os marcadores séricos do metabolismo ósseo fornecem uma visão mais dinâmica das alterações ósseas, daí a elevação da fosfatase alcalina possa representar não somente um aumento próprio da doença endometriose, mas uma resposta ao tratamento com análogos do GnRH.

Este aumento significativo também foi encontrado no grupo menopausado quando em comparação ao mesmo grupo no menacme e sem doença endometriótica. Esta situação provavelmente reflete o hipoestrogenismo próprio do período.

Detectamos ainda um aumento significativo do cálcio urinário e da relação cálcio urinário/creatinina tanto nas mulheres endometrióticas quanto na menopausadas uma vez e individualmente comparados ao grupo no menacme e sem doença endometriótica. A dosagem de cálcio em urina de 24h é utilizada para avaliação da excreção renal de cálcio. As medidas de excreção urinária de

cálcio sofrem grande influência da dieta, função renal e dos hormônios reguladores de cálcio. Já a relação cálcio urinário/creatinina em urina de jejum é marcador utilizado para avaliar a reabsorção óssea e deve ser colhido em jejum pela manhã e corrigido pela excreção de creatinina na mesma amostra. Trata-se de marcador barato e pouco específico, mas uma vez detectada a presença de hipercalciúria, pode auxiliar na detecção de grandes variações na reabsorção óssea (HANDLEY, 2000).

O marcador utilizado para avaliação da reabsorção óssea, a hidroxiprolina foi assim selecionado devido à limitação de custos, porém não é específico do tecido ósseo e sua excreção é influenciada pela ingestão de alimentos contendo gelatina. É derivado da hidroxilação da prolina e sua concentração sérica representa a degradação das várias formas do colágeno (BIKLE, 1997). Baseado nesta informação não se pode afirmar que não haja diferença no comportamento ósseo em relação ao processo de reabsorção óssea entre todos os três grupos. Uma vez que não houve diferença estatística entre os grupos, o ocorrido pode ser devido apenas a pouca especificidade do método. Segundo SARAIVA E LAZARETTI-CASTRO (2002), mudanças menos marcantes do metabolismo ósseo, como ocorre na osteoporose secundária à deficiência estrogênica ou no processo de envelhecimento, são mais bem avaliadas com os novos marcadores.

A dosagem do PTH demonstrou um aumento significativo deste hormônio no grupo menopausado em relação aos grupos com e sem endometriose, ambos no menacme. Este padrão é o mesmo encontrado nas mulheres com osteoporose tipo 2 onde tanto a absorção intestinal de cálcio declina quanto à excreção renal aumenta. O metabolismo da vitamina D também declina. Daí devido à perda total

de cálcio, as para-tireóides são estimuladas a aumentar a secreção de PTH para mobilizar mais cálcio das fontes esqueléticas (HAMMETT-STABLER, 2004).

Este aumento compensatório do PTH provavelmente envolve um feed-back crônico, sugere-se que o padrão agudo apresentado pelo grupo portador de endometriose após o tratamento com o análogo do GnRH (goserelina 3,6mg SC a cada 28 dias – 4 doses) tenha-se assemelhado ao padrão metabólico-hormonal encontrado na osteoporose tipo 1, onde a reabsorção osteoclástica não mais controlada pelo estrogênio, começa a ocorrer em uma taxa acelerada efetivamente aumentando o cálcio e suprimindo a secreção de PTH. Desta forma, pudemos identificar tanto valores séricos de cálcio mais elevados no grupo endometriótico tratado com análogo do GnRH como menores valores de PTH em relação ao grupo não endometriótico no menacme, porém ambos sem significância estatística.

Na avaliação óssea utilizamos a ultra-sonometria do calcâneo. Tem-se que o diagnóstico ideal do estado do tecido ósseo envolve a avaliação da qualidade óssea que consta de macro e microarquitetura, metabolismo, microdanos cumulativos e grau de desmineralização (WEHREN, 2003). Sabemos ainda que a histomorfometria (avaliação histológica do osso coletada por biópsia) é o melhor método para avaliar a microestrutura do tecido ósseo, porém trata-se de procedimento invasivo (HAMMETT-STABLER, 2004).

A densitometria óssea mede apenas a densidade mineral óssea (DMO) que representa 60 a 85% na variação da força óssea. É procedimento de custo elevado e que submete a paciente à radiação, embora de pequena quantidade.

As medidas de DMO pela densitometria óssea foram associadas ao risco de fratura óssea.

A ultra-sonometria fornece informações sobre as propriedades mecânicas do osso, incluindo densidade e elasticidades ósseas, qualidades que são fortes preditoras de força óssea (FALKNER *ET AL*, 2000; NJEH *ET AL*, 2000). O risco relativo de fratura avaliado pela ultra-sonometria do calcâneo varia independentemente com o peso, altura, idade, tempo de menopausa e densidade óssea, constituindo informação complementar na avaliação do tecido ósseo, independente da massa óssea (KANIS *ET AL*, 1994).

Avaliando então o estado do tecido ósseo, mais especificamente, densidade e elasticidades ósseas, através da utilização da ultra-sonometria do calcâneo, encontramos valores médios de “stiffness” inferiores nos grupos portador de endometriose tratado com goserelina e menopausado significativamente distintos do grupo no menacme e sem patologias. Esta perda óssea detectada decorre provavelmente do hipoestrogenismo inerente a ambos os grupos que por sua vez, interfere negativamente no equilíbrio entre a formação e reabsorção ósseas em favor da reabsorção.

Na menopausa há liberação de citocinas IL-1, IL-6 e TNF e o receptor ativador do ligante NF κ B (RANKL), que leva ao recrutamento e estimulação dos osteoclastos na medula e aumenta a produção de citocinas de reabsorção óssea que podem contribuir para a perda óssea. Tal quadro é associado ao déficit estrogênico (LANE E LEBOF, 2005).

A terapia estrogênica, no entanto, inibe a liberação de IL-1, e em ratas ooforectomizadas um inibidor de IL-1 (o receptor antagonista IL-1) suprime a

perda óssea. Os níveis de IL-6 também aumentam com a idade em cultura de medula humana e em monócitos periféricos. IL-1 e TNF induzem a produção de IL-6 a partir dos osteoblastos e células estromais. Mais evidências dando suporte ao papel da IL-6 no metabolismo ósseo incluem dados mostrando que ratas transgênicas sem IL-6 ooforectomizadas não perdem tecido ósseo (LANE E LEBOF, 2005).

Corroborando a avaliação do “stiffness”, pudemos identificar um percentual significativamente maior de mulheres com fragilidade óssea normal (74,20%) no grupo do menacme quando comparado aos grupos portador de endometriose tratado com goserelina e menopausado (45,20% e 40%, respectivamente). O reflexo deste achado mostrou-se sobre o percentual de mulheres com risco de fratura que de forma inversa foi bem inferior no grupo do menacme (25,8%) em relação aos outros dois: endometriótico após tratamento com goserelina (54,8%) e menopausado (60%).

Calculado o risco relativo de risco de fratura óssea identificamos uma diferença estatística em função de um baixo risco para o grupo no menacme e sem patologias, e risco aumentado para os grupos portador de endometriose após o tratamento com goserelina e menopausado, situação conseqüente ao hipoestrogenismo inerente ao uso de análogo do GnRH, ou à própria endometriose no primeiro caso, e à menopausa, no segundo.

Percebemos uma tendência, embora não estatisticamente significativa, de aumento do risco relativo de risco de fratura na menopausa em relação às mulheres endometrióticas tratadas com goserelina. Nota-se ainda que o percentual de mulheres com risco aumentado de fraturas é significativamente

maior no grupo menopausado que nos grupos do menacme (portador ou não de endometriose).

Esta tendência provavelmente reflete a cronicidade da injúria óssea nas mulheres menopausadas que apresentam uma taxa de perda óssea anual, neste período, isto é, dois anos após a menopausa de 2 a 3% de osso trabecular (avaliado pela ultra-sonometria).

Chamamos atenção ainda para o padrão ósteo-metabólico apresentado pelas mulheres portadoras de endometriose tratadas com goserelina, onde um único tratamento de quatro meses foi suficiente para induzir uma intensificação do metabolismo ósseo avaliado pelos marcadores séricos e urinários além de queda na avaliação óssea por ultra-sonometria de calcâneo, muito semelhantes às aquelas apresentadas pelo grupo menopausado, estando este envolvido em um processo ósseo degradativo há, no mínimo, dois anos.

Neste ponto retornamos ao questionamento de termos ou não perda óssea associada à endometriose que se tenha somado aos efeitos do hipoestrogenismo associado ao tratamento clínico com análogo do GnRH. Salientamos ainda a tendência não estatisticamente significativa de uma maior dosagem de fosfatase alcalina no grupo endometriótico em relação ao menopausado e o fato deste marcador ter sua elevação associada a fenômenos ósseos de grande impacto.

Na literatura encontramos citações de redução de densidade mineral óssea na coluna vertebral semelhante entre grupos avaliados por seis meses na menopausa, em amamentação e em tratamento com análogos do GnRH (WRIGHT *ET AL*, 1995; PRENTICE *ET AL*, 2000), porém nossos dados sugerem uma agressão óssea bem maior associada ao uso de análogos que da instalação da

menopausa, uma vez guardadas as devidas proporções do tempo levado por cada processo para atingir o dados encontrados.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A ultra-sonometria do calcâneo demonstrou um desgaste ósseo nas mulheres portadoras de endometriose tratadas com análogos de GnRH semelhante às mulheres menopausadas há pelo menos dois anos.

As mulheres portadoras de endometriose tratadas com análogos do GnRH apresentaram uma atividade ósteo-metabólica assemelhando-se aos padrões encontrados na pós-menopausa, diagnosticado pelo aumento da fosfatase alcalina (FA), do cálcio urinário, e da relação cálcio urinário/creatinina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI, J. D.; OLSZYNSKI, W. P.; HANLEY, D. A.; HODSMAN, A. B.; KENDLER, D. L.; SIMINOSKI, K. G. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. **Semin. Arthritis Rheum.**, v. 29, p. 228 – 251, 2000.

ADAMSON, G.D. Endometriosis. In: **Rakel: Conn's current therapy**. 57th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005, p.1198 – 1206. Disponível em: www.mdconsult.com. Acesso em: 12 jun. 2005.

BARBIERI, R. L. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 166, p.740 – 745, 1992.

BARNHART, K. T.; DUNSMOOR-SU, R.; COUTIFARIS, C. Effect of endometriosis on in-vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, v. 77, p. 1148 – 1155, 2002.

BARTELS, H.; BÖHMER, M.; HEIERLI, C. Serum creatinine determination without protein precipitation. **Clin. Chim. Acta.**, v. 37, p. 193 – 197, 1972.

BAUER, D. C.; GLUER, C. C.; GENANT, H. K. STONE, K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. **J. Bone Miner. Res.**, v. 10, p. 353 – 358, 1995.

BIKLE, D. P. Biochemical markers in the assessment of bone disease. **Am. J. Med.**, v. 103, p. 427 – 436, 1997.

BLACK, D. M.; ARDEN, N. K.; PALARMO, L.; PEARSON, J.; CUMMINGS, S. R. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. **J. Bone Miner. Res.**, v. 14, p. 821 – 828, 1999.

BROSENS, I. Endometriosis and the outcome of in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, v. 81, p. 1198 – 1200, 2004.

BROWN, J. P.; JOSSE, R. G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 167, n. 10, suppl. 1, p. S1 – S34, 2002. Disponível em: www.mdconsult.com. Acesso em: 12 mar. 2005.

BUSACCA, M.; SOMIGLIANA, E.; BIANCHI, S.; DE MARINIS, S.; CALIA, C.; CANDIANI, M.; VIGNALI, M. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. **Hum. Reprod.**, v. 16, n. 11, p. 2399 – 2402, 2001.

CASTRO, C. H. M.; PINHEIRO, M. M.; SZEJNFELD, V. L. Prós e contras da ultrasonometria do calcâneo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 46, n. 1, p. 63 – 69, 2000.

CHRISTIANSEN, C. Treatment of osteoporosis. In: LOBO, R. A. **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. New York: Raven Press, 1994. p. 183 – 195.

COMITE, F.; DELMAN, M.; HUTCHINSON-WILLIAMS, K.; DECHRNEY, A. H.; JENSEN, P. Reduce bone mass in reproductive-aged women with endometriosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 69, p. 837 – 842, 1989.

COMPSTON, J. E.; YAMAGUCHI, K.; CRUCHER, P. I.; GARAHAN, N. J.; LINDSAY, P. C.; SHAW, R. W. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. **Bone**, v. 16, p. 261 – 266, 1995.

DE BOER, E. J.; DEN TONKELAAR, I.; TE VELDE, E. R.; BURGER, C. W.; VAN LEEUWEN, F. E., OMEGA – project Group. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. **Hum. Reprod.**, v. 18, p. 1544 – 1552, 2003.

DELMAS, P. D. What we know about biochemical bone markers? **Baillière's Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 5, n. 4, p. 817 – 830, 1991.

D'HOOGHE, T. M.; HILL, J. A. Endometriosis. In: **Novak Tratado de ginecologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 628 – 648.

D'HOOGHE, T. M.; DEDROCK, S.; MEULEMAN, C.; HILL, J. A.; MWENDA, J. M. Future directions in endometriosis research. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 30, p. 221 – 244, 2003.

DMOWSKI, W. P.; BRAUN, D.; GEBEL, H. Endometriosis: genetic and immunologic aspects. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 323, p. 99 – 122, 1990.

DOCHI, T.; LEES, B.; SIDHU, M.; STEVENSON, J. C. Bone density and endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 61, p. 175 – 177, 1994.

DULEBA, A. J. Diagnosis of endometriosis. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 24, n. 2, p. 331 – 346, 1997.

EBELING, P. R.; ATLEY, L. M.; GUTHRIE, J. R.; BURGER, H. G.; DENNERSTEIN, L.; HOPPER, J. L.; WARK, J. D. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 81, n. 9, p. 3366 – 3371, 1996.

EFSTATHIOU, J. A.; SAMPON, D. A.; LEVINE, Z.; ROHAN, R. M. ZURAKOWKI, D.; FOLKMAN, J.; D'AMATO, R. J.; RUPNICK, M. A. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. **Fertil. Steril.**, v. 83, n. 1, p. 171 – 181, 2005.

FAULKNER, K.; ABBOTT, T. A.; FURMAN, W. D.; PANISH, J.; SIRIS, E.; MILLER, P. Fracture risk assessment in NORA is comparable across peripheral sites. **J. Bone Miner. Res.**, v. 16, suppl. 1, p. S144, 2001.

FEDELE, L.; BIANCHI, S.; ZANCONATO, G.; PORTUESE, A.; RAFFAELLI, A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 75, p. 485 – 488, 2001.

FERNANDES, E. Osteoporose Menopausal. In: **Halbe Tratado de Ginecologia**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2000. p. 1558 – 1572.

FRANKE, H. R.; VAN DE WEIJER, P. H. M.; PENNING, T. M. M.; VAN DER MOOREN, M. J. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus “add-back” hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Fertil., Steril.**, v. 74, n. 3, p. 534 – 539, 2000.

FUKUSHIMA, M. Changes in bone mineral content following hormone treatment for endometriosis. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 50, suppl. 1, p. S17 – S22, 1995.

GARCIA-VELASCO, J. A.; MAHUTTE, N. G.; CORONA, J.; ZÚÑIGA, V.; GILÉS, J.; ARICICI, A.; PELLICER, A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched case-control study. **Fertil. Steril.**, v. 81, p. 1194 – 1197, 2004.

GARNERO, P.; DELMAS, P. D. Biochemical markers of bone turnover – applications for osteoporosis. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v. 27, p. 303 – 323, 1998.

GARNERO, P.; DELMAS, P. D. Osteoporosis – diagnostic evaluation update. **Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.**, v. 26, n. 4, p. 913 – 936, 1997.

GARNERO, P.; HAUSHERR, E.; CHAPUY, M. C.; MARCELLI, C.; GRANDJEAN, H.; MULLER, C.; CORMIER, C.; BRÉART, G.; MEUNIER, P. J.; DELMAS, P. D. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. **J. Bone Miner. Res.**, v. 11, p. 1531 – 1538, 1996.

GENANT, H. K.; GRAMPP, S.; GLUER, C. C.; FAULKNER, K. G.; JERGAS, M.; ENGELKE, K.; *et al.* Universal standardization for dual X-ray absorptiometry: patient and phantom cross-calibration results. **J. Bone Miner. Res.**, v. 9, p. 1503 – 1514, 1994.

GINDLER, E. M.; KING, J. D. Rapid colorimetric determination of calcium in biologic fluids with methylthymol blue. **Am. J. Clin. Pathol.**, v. 58, n. 4, p. 376 – 382, 1974.

GIUDICE, I. C.; KAO, L.C. Endometriosis. **Lancet**, v. 364, n. 13, p. 1789 – 1799, 2004.

GLERUP, H.; MIKKELSEN, K.; POULSEN, L.; HASS, E.; OVERBECK, S.; THOMSEN, J. CHARLES, P.; ERIKSEN, E. F. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. **J. Intern. Med.**, v. 247, p. 260 – 268, 2000.

GLUER, C. C.; WU, C. Y.; GENANT, H. K. Broadband Ultrasound Attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. **Osteoporos. Int.**, v. 3, p. 185 – 191, 1993.

GLUER, C. C. for The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: Expert agreement on current status. **J. Bone Miner. Res.**, v. 12, p. 1280 – 1288, 1997.

HAMMETT-STABLER, C. A. The use of biochemical markers in osteoporosis. **Clin. Lab. Med.**, v. 24, p. 175 – 197, 2004.

HANDLEY, D. A. Biochemical markers of bone turnover. In: HENDERSON, J. E.; GOLTZMAN, D. (Ed.). **The osteoporosis primer**. Cambridge: University Press, 2000. p. 239 – 252.

HANS, D.; DARGENT-MOLINA, P.; SCHOTT, A. M.; SEBERT, J. L.; CORMIER, C.; KOTZKI, P. O.; DELMAS, P. D.; POUILLES, J. M.; BREART, G.; MEUNIER, P. J. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. **Lancet**, v. 348, p. 511 – 514, 1996.

HARADA, T.; KUBOTA, T.; ASO, T. Usefulness of CA 19-9 versus CA-125 for the diagnosis of endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 78, n. 4, p. 733 – 739, 2002.

HUI, S.L.; GAO, S.; ZHOU, X. H.; JOHNSTON, C. C.; LU, Y.; GLUER, C. C. GRAMPP, S.; GENANT, H. Universal standardization of bone density measurements: a method with optimal properties for calibration among several instruments. **J. Bone Miner. Res.**, v. 12, p. 1463 – 1470, 1997.

IMAI, A.; TAKAGI, A.; TAMAYA, T. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced endometrial cell apoptosis in endometriosis in vitro. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 182, n. 5, p. 1142 – 1146, 2000.

JIANG, X.; HITCHCOCK, A.; BRYAN, E. J.; WATSON, R. H.; ENGLEFIELD, P.; THOMAS, E. J.; CAMPBELL, I. G. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. **Cancer Res.**, v. 56, p. 3534 – 3539, 1996.

KAFALI, H.; ARTUC, H.; DEMIR, N. Use of CA125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. **Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.**, v. 116, n. 1, p. 85 – 88, 2004.

KANIS, J. A. The WHO study group. Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. **Osteoporos. Int.**, v. 4, p. 368 – 381, 1994.

KETTEL, L. M.; HUMMEL, W. P. Modern medical management of endometriosis. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 24, n. 2, p. 361 – 373, 1997.

KONINCKX, P. R.; MEULEMAN, C.; OOSTERLYNCK, D.; CORNILLIE, F. J. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstrual phase and plasma CA-125 concentration. **Fertil. Steril.**, v. 62, p. 280 - 287, 1996.

KOSUGI, Y.; ELIAS, S.; MALINAK, L. R.; NAGATA, J.; ISAKA, K.; TAKAYAMA, M.; SIMPSON, J. L.; BISCOFF, F. Z. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 180, n. 4, p. 792 – 797, 1999.

KUSUNOKI, N.; YAMAKASI, R.; KAWAI, S. Induction of apoptosis in rheumatoid synovial fibroblasts by celecoxib, but not by other selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors. **Arthritis Rheum.**, v. 46, p. 3159 – 3167, 2002.

LANE, N.; BAPTISTA, J.; ORWOLL, E. Bone mineral density of the lumbar spine in women with endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 55, p. 537 – 542, 1991.

LANE, N.; LEBOF, M. S. Metabolic bone disease. In: **Harris Kelley's textbook of rheumatology**, 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005. p. 1473 – 1485. Disponível em: www.mdconsult.com. Acesso em: 12 mar. 2005.

LANGTON, C. M.; PALMER, S. B.; PORTER, R. W. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. **N. Engl. J. Med.**, v. 13, p. 89 – 91, 1984.

LAPP, T. Practice guidelines – ACOG Issues Recommendations for the Management of Endometriosis. **Am. Fam. Physician**, v. 62, n. 6, p. 1431 – 1434, 2000.

LEIBOVIC, D. I.; MUELLER, M. D.; TAYLOR, R. N. Immunobiology of endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 75, p. 1 – 10, 2001.

MAHUTTE, N. G.; ARICI, A. Medical management of endometriosis-associated pain. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, v. 30, p. 133 – 150, 2003.

MANN, C. K.; JOE, J. H. Spectrophotometric determination of magnesium with sodium 1-azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethyl-carboxanili-do)-naphthalene-1´-(2-hydroxy-benzene-5-sulfonate). **Anal. Chem.**, v. 28, p. 202 – 205, 1956.

MARSHALL, D.; JOHNELL, O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **BMJ**, v. 312, p. 1254 – 1259, 1996.

MATSUO, H. Prediction of the change in bone mineral density induced by gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 81, n. 1, p. 149 – 153, 2004.

MEDEIROS, M. A. S.; MEDEIROS, F. C. Padronização do CA – 125 no líquido peritoneal de mulheres com endometriose. In: MEDEIROS, F. C.; HYPOLITO, S. B.; MEDEIROS, M. A. S. (Ed.). **Tópicos selecionados em medicina reprodutiva**. Fortaleza: Printcolor, 2003. p. 223 – 229.

MELTON, L. J. III; CHRISCHILLES, E. A.; COOPER, C.; LANE, A. W.; RIGGS, B. L. Perspective: how many women have osteoporosis? **J. Bone Miner. Res.**, v. 7, p. 1005 – 1110, 1992.

MELTON, L. J. III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. **J. Bone Miner. Res.**, v. 15, p. 2309 – 2314, 2000.

MORGANTE, G.; DITTO A.; LA MARCA, A.; DE LEO, V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. **Hum. Reprod.**, v. 14, p. 2371 – 2374, 1999.

NAP, A. W.; GROOTHUIS, P. G.; DEMIR, A. Y.; EVERS, J. L.; DUNSELMAN, G. A. Pathogenesis of endometriosis. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 18, p. 233 – 244, 2004.

NISOLLE, M.; DONNEZ, J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertil. Steril.**, v. 68, p. 585 – 595, 1997.

NJEH, C. F.; BOIIN, C. M.; LANGTON, C. M. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. **Osteoporos. Int.**, v. 7, p. 7 – 22, 1997.

NJEH, C. F.; HANS, D.; LI, J.; FAN, B.; FUERST, T.; HE, Y. Q.; TSUDA-FUTAMI, E.; LU, Y.; WU, C. Y.; GENANT, H. K. Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fractures. **Osteoporos. Int.**, v. 11, n. 12, p. 1051 – 1062, 2000.

NOTHNICK, W. B. Treating endometriosis as an autoimmune disease. **Fertil. Steril.**, v. 76, p. 223 – 240, 2001.

OLIVE, D. L. Endometriosis: does surgery make a difference? **OB/GYN Management**, p. 14, 2002.

OLIVE, D. L.; HANDSARD; L. J. Endometriosis. In: JACOBS, A. J.; GAST, M. J. **Practical gynecology**. Norwalk: Appleton and Lange, 1994. p. 201 – 207.

OLIVE, D. L.; SILVERBERG, K. M. Endometriosis and adenomyosis. In: **Copeland Textbook of gynecology**. 4th ed., Philadelphia; W. B Saunders, 1993. p. 481 – 504.

ORAL, E.; ARICI, A.; OLIVE, D. L.; HUSZAR, G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits sperm motility: the role of seminal fluid components. **Fertil. Steril.**, v. 66, p. 787 – 792, 1996.

PAOLETTI, A. M.; SERRA, G. G.; CAGNACCI, A.; VACCA, A. M. B.; GUERRIERO, S.; SOLLA, S.; MELIS, G. B. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. **Fertil. Steril.**, v. 65, n. 4, p. 707 – 710, 1996.

PATEL, M. S.; RUBIN, L.A.; COLE, D. E. C. Genetic determinants of osteoporosis. In: **Henderson and Goltzman The osteoporosis primer**. Cambridge: Cambridge University, 2000. p. 131 – 146.

PIERCE, S. J.; GAZYANI, M. R.; FARQUHARSON, R. G. Long term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. **Fertil. Steril.**, v. 74, n. 5, p. 964 – 968, 2000.

PIVA, M.; HOROWITZ, G. M.; SHARPE-TIMMS, K. L. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, p. 2553 – 2561, 2001.

PRENTICE, A.; DEARY, A. J.; BLAND, E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst. Rev.** (2): CD002122, 2000.

PRENTICE, A.; DEARY, A. J.; GOLDBECK-WOOD, S.; FARQUHAR, C.; SMITH, S. K. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. **Cochrane Database Syst. Rev.**,(2):CD000346, 2001.

PRENTICE, A.; TEIRNEY, R. The medical management of endometriosis. **Rev. Gynaecol. Pract.**, v. 2, p. 91 – 98, 2002.

REDWINE, D. B. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. **Fertil. Steril.**, v. 56, p. 628 – 634, 2001.

- RICE, V. M. Conventional medical therapies for endometriosis. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 955, p. 343 – 359, 2001.
- ROGERS, A.; HANNON, R. A.; EASTELL, R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. **J. Bone Miner. Res.**, v. 15, p. 1398 – 1404, 2000.
- ROSEN, C. J.; CHESNUT, C. H. III; MALLINAK, N. J. S. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 1904 – 1910, 1997.
- SAGSVEEN, M.; FARMER, J. E.; PRENTICE, A.; BREEZE, A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. **Cochrane Database Syst. Rev.**, (4):CD001297, 2003.
- SARAIVA, G. L.; LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 46, n. 1, p. 72 – 78, 2002.
- SCHOTT, A. M.; WEILL-ENGERER, S.; HANS, D.; DUBOEUF, F.; DELMAS, P. D.; MEUNIER, P. Ultrasound discriminates patients with hip fracture well as dual energy X – ray absorptiometry and independently of bone mineral density. **J. Bone Miner. Res.**, v. 10, n. 2, p. 243 – 249, 1995.
- SEELIG, H. P. The Jaffé reaction with creatinine. Reaction product and general reaction conditions. **Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.**, v. 7, n. 6, p. 581 – 585, 1969.
- SHARPE-TIMMS, K. L.; PIVA, M.; RICKE, E. A.; SUREWICZ, K.; ZHANG, Y. L.; ZIMMER, R. L. Endometriosis synthesizes and secretes a haptoglobin-like protein. **Biol. Reprod.**, v. 58, p. 988 – 994, 1998.
- SHARPE-TIMMS, K. L.; ZIMMER, R. L.; RICKE, E. A.; PIVA, M.; HOROWITZ, G. M. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 78, p. 810 – 819, 2002.
- SIEKMANN, L.; BREUER, H. Determination of Cortisol in Human Plasma by Isotope Dilution – Mass Spectrometry. **J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v. 20, p. 883 – 892, 1982.
- SIMPSON, J. L.; ELIAS, S.; MALINAK, L. R.; BUTTRAM, V. C. Jr. Heritable aspects of endometriosis. Genetic Studies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 137, p. 327 – 331, 1980.
- SIMPSON, J. L. What are the genes that cause endometriosis? **J. Soc. Gynecol. Investig.**, v. 12, n. 3, p. 143 – 144, 2005.

STENCHEVER, M.A. Endometriosis and adenomyosis: etiology, pathology, diagnosis, managements. In: **Stenchever Comprehensive gynecology**, 4th ed. Copyright © Mosby Inc 2001, p. 531 – 564, 2001. Disponível em: www.mdconsult.com. Acesso em: 12/06/2005.

STEVENSON, J. C. The impact of bone loss in women with endometriosis. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, v. 50, suppl 1, p. S11 – S15, 1995.

SZULE, P.; SEEMAN, E.; DELMAS, P. D. Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents. **Osteoporos. Int.**, v. 11, p. 281 – 294, 2002.

TAKETANI, Y.; KUO, T. M.; MIZUNO, M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated endometriosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 167, p. 265 – 270, 1992.

TALKE, H.; SCHUBERT, G. E. Enzymatische Harnstoffbestimmung im Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. **Klin. Wschr.**, v. 43, p. 174 – 175, 1965.

TAYLOR, R. N.; LEOVIC, D. I.; MEULLER, M. D. Angiogenic factors in endometriosis. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 955, p. 89 – 100, 2001.

TIETZ, N. W.; RINKER, A. D.; SHAW, L. M. JFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 5. JFCC method for alkaline phosphatase. **J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v. 21, p. 731 – 748, 1983.

TORGERSON, D. J.; CAMPBELL, M. K.; THOMAS, R. E.; REID, D. M. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. **J. Bone Miner. Res.**, v. 11, p. 293 – 297, 1996.

ULRICH, U.; MURANO, R.; SKINER, M. A.; YIN, H.; CHESNUT III, C. H. Women of reproductive age with endometriosis are not osteopenic. **Fertil. Steril.**, v. 69, n. 5, p. 821 – 825, 1998.

VAN GORP, T; AMANT, F.; NEVEN, P.; VERGOTE, I; MOERMAN, P. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 18, n. 2, p. 349 – 371, 2004.

VAN KUIJK, C.; GENANT, H. K. Detection of osteopenia and osteoporosis. In: LOBO, R. A. **Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects**. New York: Raven Press, 1994. p.169 – 173.

VAN LANGENDONCKT, A.; CASANAS-ROUX, F.; DONNEZ, J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 77, p. 861 – 870, 2002.

VIGANÒ, P.; PARAZZINI, F.; SOMIGLIANA, E.; VERCELLINI, P. Endometriosis: epidemiology and etiological factors. **Best Prac. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.**, v. 18, n. 2, p. 177 – 200, 2004.

WARNER, T. D.; GIULIANO, F.; VOJNOVIC, I.; BUSAKA, A.; MITCHELL, J. A.; VANE, J. R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, p. 7563 – 7568, 1999.

WEHREN, L. E.. The epidemiology of osteoporosis and fractures in geriatric medicine. **Clin. Geriatr. Med.**, v. 19, n. 2, p. 245 – 258, 2003.

WHEELER, J. M. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. **J. Reprod. Med.**, v. 34, n. 1, p. 41 – 46, 1989.

WITZ, C. A.; CHO, S.; MONTOYA-RODRIGUEZ, I. A.; SCHENKEN, R. S. The $\alpha_2\beta_1$ and $\alpha_3\beta_1$ integrins do not facilitate binding of endometrial cells to mesothelium. **Fertil. Steril.**, v. 78, p. 796 – 803, 2002.

WOODHOUSE, A.; BLACK, D. M. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. **J. Bone Miner. Res.** v. 15, suppl 1, p. S145, 2000.

WRIGHT, S.; VALDES, C. T.; DUNN, R. C.; FRANKLIN, R. R. Short-term lupron or danazol therapy for pelvis endometriosis. **Fertil. Steril.**, v. 63, p. 504 – 507, 1995.

YANG, W. C. V.; CHEN, H. W.; AU, H. K.; CHANG, C. W.; HUANG, C. T.; YEN, Y. H.; TZENG, C. R. Endometriosis: Serum and endometrial markers. **Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.**, v. 18, n. 2, p. 305 – 318, 2004.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 01: CONSENTIMENTO INFORMADO - ENDOMETRIOSE

Eu, _____ sou paciente em acompanhamento no ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana da Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará.

Fui orientada a respeito de uma pesquisa desenvolvida pelo Dr Francisco das Chagas Medeiros e sua equipe que pretende investigar as alterações ocorridas nos ossos das pessoas que apresentam endometriose.

Sei que serão necessárias pessoas que tenham e não tenham a doença e que tomem e não tomem uma medicação (um bloqueador hormonal) dentro da pesquisa.

Sou portadora de endometriose sei que poderei receber tratamento com este bloqueador de hormônio, podendo apresentar efeitos colaterais como ondas de calor, secura na vagina e insônia, sendo que todos estes sintomas não mais aparecerão após o final do tratamento. Sei ainda que este é o principal tratamento para a minha doença.

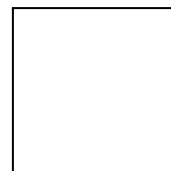
Fui orientada de corro o risco de diminuir o cálcio dos meus ossos, já que algumas pesquisas referem que há diminuição no cálcio dos ossos de quem recebe este bloqueador hormonal. Fui informada de que não se sabe ao certo se o cálcio do osso é recuperado ou não após o final do tratamento e de é por isso que esta pesquisa está sendo feita.

Permito a coleta de sangue e a utilização dos resultados dos meus exames na pesquisa, e estou ciente de que esta pesquisa da qual estou fazendo parte de livre e espontânea vontade não me traz qualquer risco, além do acima citado e dos que naturalmente já apresento pela minha doença e tratamento. Fui esclarecida de que os dados desta pesquisa serão divulgados em congressos e/ou publicados em revistas médicas.

Fui ainda tranqüilizada de que meu nome e dados pessoais não serão divulgados e que, a qualquer momento que desejar terei acesso a todos os meus dados e/ou posso desistir de colaborar com a pesquisa sem que isto implique em prejuízo para mim ou ao meu tratamento.

Ciente, _____

Testemunha: _____



digital

Fortaleza ____ de _____ de _____.

OBS: Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de falar com o pesquisador principal procurar o Ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana – MEAC – UFC as quintas pela manhã, ou ligar para 9603.0585 (Dra Danyelle).

QUALQUER DÚVIDA SOBRE A PESQUISA LIGAR PARA O CEP Tel.: 4009-3883

ANEXO 02: CONSENTIMENTO INFORMADO - CONTROLE

Eu, _____ sou paciente em acompanhamento na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará.

Fui orientada a respeito de uma pesquisa desenvolvida pelo Dr Francisco das Chagas Medeiros e sua equipe que pretende investigar as alterações ocorridas nos ossos das pessoas que apresentam endometriose.

Sei que serão necessárias pessoas que tenham e não tenham a doença e que tomem e não tomem uma medicação (um bloqueador hormonal) dentro da pesquisa.

Como não receberei medicação alguma, relativa a esta pesquisa, sei que farei parte do grupo controle que apenas deverá fazer os mesmos exames das pacientes doentes para uma comparação dos resultados.

Fui informada ainda que saberei o resultado dos meus exames e que entre eles há um que me vai dizer como está o cálcio dos meus ossos.

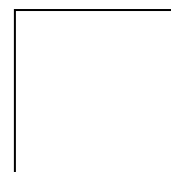
Permito a coleta de sangue e a utilização dos resultados dos meus exames na pesquisa, e estou ciente de que esta pesquisa da qual estou fazendo parte de livre e espontânea vontade não me traz qualquer risco, além dos que naturalmente já apresento pela minha doença e tratamento. Fui esclarecida de que os dados desta pesquisa serão divulgados em congressos e/ou publicados em revistas médicas.

Fui ainda tranqüilizada de que meu nome e dados pessoais não serão divulgados e que, a qualquer momento que desejar terei acesso a todos os meus dados e/ou posso desistir de colaborar com a pesquisa sem que isto implique em prejuízo para mim ou ao meu tratamento.

Ciente, _____

Testemunha: _____

Fortaleza ____ de _____ de _____.



digital

OBS: Caso tenha alguma dúvida ou necessidade de falar com o pesquisador principal procurar o Ambulatório de Dor Pélvica Crônica, Endometriose e Reprodução Humana – MEAC – UFC as quintas pela manhã, ou ligar para 9603.0585 (Dra Danyelle).

**QUALQUER DÚVIDA SOBRE A PESQUISA LIGAR PARA O CEP Tel:
4009-3883**

ANEXO 03: LIBERAÇÃO DO COMEPE



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 173/05

Fortaleza, 29 de abril de 2005

Protocolo COMEPE nº 81/05

Pesquisador responsável: Danyelle Craveiro de Aquino Veras

Deptº./Serviço: Maternidade Escola Assis Chateaubriand/UFC

Título do Projeto: "Impacto do uso de análogos de GnRH sobre o metabolismo e densidade mineral óssea de pacientes endometrióticas"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 28 de abril de 2005.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fernando A. Frota Bezerra
Coordenador Adjunto do Comitê
de Ética em Pesquisa
COMEPE/HUWCI/UFC

ANEXO 04: FOLHA DE ROSTO



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
 (versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página 2.

1. Projeto de Pesquisa: IMPACTO DO USO DE ANÁLOGOS DE GnRH SOBRE O METABOLISMO E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE PACIENTES ENDOMETRIÓTICAS			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) MEDICINA		3. Código: 4.01	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) D
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) ENDOMETRIOSE, OSTEOPOROSE, MARCADORES ÓSSEOS			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos : 85 No Centro : Total:		10. Grupos Especiais : <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes , Militares, Presidiários, etc) () Outros (X) Não se aplica ()	
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome: DANYELLE CRAVEIRO DE AQUINO VERAS			
12. Identidade: 2117897-91 SSP-CE		13. CPF: 512.125.873-91	
14. Nacionalidade: BRASILEIRA		15. Profissão: MÉDICA	
16. Maior Titulação:		17. Cargo MÉDICA	
18. Instituição a que pertence: MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND – UFC		19. Endereço (Rua, n.º): VICENTE LINHARES 1301 APT0 1301	
20. CEP: 60.135-270		21. Cidade: FORTALEZA	
23. Fone: 3264-8038		24. Fax: 3226-8221	
25. Email: danyellecraveiro@bol.com.br		22. U.F. CEARÁ	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura _____</p>			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND		29. Endereço (Rua, n.º): RUA CORONEL NUNES DE MELO S/N	
27. Unidade/Orgão: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ		30. CEP: 31. Cidade: FORTALEZA	
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (X)		32. U.F. CEARÁ	
33. Fone:		34. Fax:	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (X) Nacional (X) Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução</p> <p>Nome: _____ Cargo _____</p> <p>Data: ____/____/____</p> <p style="text-align: right;">Assinatura _____</p>			
PATROCINADOR Não se aplica (X)			
36. Nome:		39. Endereço	
37. Responsável:		40. CEP:	
38. Cargo/Função:		41. Cidade:	
		42. UF	
		43. Fone:	
		44. Fax:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: ____/____/____		46. Registro no CEP:	
		47. Conclusão: Aprovado ()	
		48. Não Aprovado ()	
		Data: ____/____/____	
		Data: ____/____/____	
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: ____/____/____ Data: ____/____/____			
Encaminhamento a CONEP: 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: ____/____/____		53. Coordenador/Nome _____ Assinatura _____ Anexar o parecer consubstanciado	
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente :		56. Data Recebimento :	
55. Processo :		57. Registro na CONEP:	
58. Observações:			

FLUXOGRAMA PARA PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS (JAN/99)