

Tratamento de Endometriomas Ovarianos com Implantes Subcutâneos de ST-1435 (Elcometrina)

Treatment of Ovarian Endometriomata with Subcutaneous Implants of ST-1435 (Elcometrine)

Elsimar Metzker Coutinho, Geovani O. Bastos, Cacilda Carreira
Maria Tereza Gonçalves, Jacqueline Fonseca

RESUMO

Objetivos: *avaliar o efeito do progestínico ST 1435 (elcometrina) sobre a evolução de endometriomas ovarianos.*

Métodos: *implantes subcutâneos contendo 50 mg da medicação foram administrados a 51 portadoras de endometriomas ovarianos, cujos volumes foram documentados por ultrasonografia endovaginal antes e a cada intervalo de três meses após o início do tratamento. Um novo implante foi inserido ao fim de seis meses sempre que houvesse necessidade de continuação do tratamento.*

Resultados: *na admissão, 74% das pacientes apresentavam dismenorréia, 57% dor pélvica crônica e 31% dispareunia. A intensidade da dor foi considerada incapacitante ou forte por 82% das pacientes. Um total de 924 meses de observação foi registrado durante os quatro anos de duração do estudo. O alívio da dor foi observado desde o primeiro mês de tratamento e, ao final do primeiro trimestre, nenhuma paciente referia dor incapacitante ou forte. O volume dos endometriomas foi reduzido em 86% das pacientes. Em 45% o volume normal do ovário foi restabelecido. Em 41% a redução de volume foi incompleta e em 14% das pacientes não houve redução do volume ovariano. Setenta e sete por cento das pacientes apresentaram amenorréia durante o tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram redução da libido (21%) e peso nos membros inferiores (14%). Um ano após a suspensão do tratamento, 33% das pacientes mantinham-se assintomáticas, ao passo que 28% tiveram recidivas com menos de três meses após a suspensão. Trinta e nove por cento optaram pela continuidade no uso do implante para prolongar a amenorréia.*

Conclusão: *elcometrina é eficiente em provocar a regressão e reabsorção de endometriomas ovarianos sem apresentar alguns dos efeitos colaterais dos outros tratamentos.*

PALAVRAS-CHAVE: *Infertilidade. Dor pélvica. Endometriose. Endometrioma ovariano.*

Introdução

A endometriose é uma das doenças mais difíceis de tratar em Ginecologia. O tratamento médico consiste essencialmente na inibição da ovulação e conseqüente supressão da disme-

norréia, que constitui a principal fonte de sofrimento para a paciente. Os anticoncepcionais orais contendo etinilestradiol são eficientes inibidores da ovulação mas não são indicados no tratamento da endometriose, porque a doença é estrogênio-dependente e se agrava com a administração dos estrogênios, que tendem a aumentar o volume das lesões.

O tratamento da endometriose com progestínicos baseia-se no fato de que os implantes endometrióticos se assemelham ao endométrio normal e têm receptores para estrógenos e progestínicos. Os progestínicos reduzem o número de receptores estrogênicos e reduzem o efeito dos estrógenos disponíveis por meio do aumento da

Maternidade Climério de Oliveira
Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia e
Centro de Pesquisas e Assistência em Reprodução Humana
Salvador, BA, Brasil
Correspondência:
Elsimar Metzker Coutinho
CEPARH
Rua Caetano Moura, 35, Federação
40210-341 - Salvador - BA

atividade da 17 β -desidrogenase. A eficácia do tratamento com estes esteróides, como o acetato de medroxiprogesterona, tem sido demonstrada em vários estudos clínicos e requer doses suficientemente altas para causar amenorréia¹.

Nos últimos anos foram introduzidos novos medicamentos desenvolvidos especificamente para combater a endometriose, como o danazol e a gestrinona, que além de serem desprovidos de ação estrogênica, inibem a secreção de gonadotrofinas hipofisárias e bloqueiam os receptores de estrogênio, provocando a involução de endometriomas^{2,3}. Os efeitos colaterais de danazol são principalmente o hipoestrogenismo e os decorrentes de suas propriedades androgênicas e metabólicas. As queixas mais freqüentes são ganho de peso, câibras musculares, diminuição do volume da mama e fogachos. As pacientes em uso de gestrinona mantêm níveis basais de estrógeno. Os principais efeitos colaterais desta terapia são os efeitos androgênicos como seborréia, acne, rouquidão, hirsutismo e aumento da libido.

Os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (LHRH) também têm sido usados para tratar endometriose, mas o seu uso está limitado, devido aos importantes efeitos colaterais associados à menopausa transitória que se instala durante o tratamento⁴. O principal risco da supressão estrogênica durante a terapia com os análogos de LHRH é a aceleração da perda óssea. A desmineralização óssea que ocorre de forma rápida limita o uso deste tratamento a um período máximo de seis meses. O elevado custo dos medicamentos, tanto dos análogos do LHRH quanto do danazol e da gestrinona, também representa uma limitação importante para seu uso.

A elcometrina (ST-1435) é um progestínico desprovido de efeitos estrogênicos, como a gestrinona e o danazol, porém, ao contrário daqueles potentes anti-estrogênicos, é desprovida de efeitos androgênicos⁵. Administrada por via parenteral por meio de implantes subcutâneos, a elcometrina age como inibidor da ovulação. Foi demonstrado recentemente que mães em uso de implante de elcometrina durante a lactação tem a contracepção assegurada e, em virtude da sua inatividade por via oral, a droga não é detectada no sangue do bebê⁶. Um único implante subcutâneo, contendo 50 mg de elcometrina, inibe a ovulação por seis meses^{7,8}. Durante este período, a menstruação é suspensa e em aproximadamente metade das usuárias de implantes se estabelece a amenorréia. Nas demais usuárias, ocorrem sangramentos episódicos que tendem a desaparecer com a continuidade do tratamento. Essas propriedades a tornam bastante atraente para o uso no tratamento clínico da endometriose⁹.

No presente trabalho são apresentados os resultados do tratamento de pacientes portadoras de endometriomas ovarianos.

Pacientes e Métodos

Cinquenta e uma pacientes portadoras de endometriose pélvica diagnosticada anteriormente por laparoscopia foram selecionadas para o estudo. Em todos os casos, biópsias feitas com material colhido durante a laparoscopia confirmaram o diagnóstico de endometriose. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e um consentimento informado por escrito foi obtido de todas as pacientes antes da sua inclusão no estudo. Somente dezesseis das cinquenta e uma pacientes admitidas no estudo já tinham filhos. Quarenta e três (84%) pacientes já tinham sido tratadas anteriormente ou por laparoscopia ou com medicamentos como gestrinona (26), danazol (8) ou análogos do LHRH (12). Algumas pacientes haviam experimentado mais de um tipo de terapia antes de serem incluídas neste estudo. Somente 8 pacientes não tinham recebido tratamento prévio. Todas as pacientes apresentavam pelo menos um cisto ovariano endometriótico. Em 21 pacientes, os cistos ocorriam nos dois ovários. A documentação ultra-sonográfica dos endometriomas foi feita na admissão e a intervalos de três meses até o fim do tratamento.

A avaliação da paciente no início, durante e depois do tratamento incluía, além de uma detalhada anamnese, exame ginecológico e hemograma. A intensidade da dor tanto na dismenorréia quanto na dispareunia foi atribuída uma graduação de 1 (leve) a 3 (intensa).

Elcometrina (ST-1435), fabricada por E. Merck (Darmstadt, Alemanha), foi utilizada neste estudo. A substância foi gentilmente doada pelo "Population Council". Os implantes foram fabricados a mão, em fluxo laminar. Foram utilizados segmentos de tubo de silástico nº 602-265 fabricados por Technical Products Inc. (Georgia, USA). Cada segmento medindo 4 cm foi enchido com 50 mg da substância, as extremidades seladas com uma cola de silástico para uso médico (tipo A, Dow Corning, Midland, MI, USA) e esterilizadas em autoclave a 120°C conforme descrição publicada anteriormente³.

A aplicação do implante por via subdérmica foi feita na região glútea em área anestesiada localmente com xilocaína a 2%. Ao completar seis meses, uma nova cápsula era inserida sempre que a paciente se mostrasse satisfeita com o tratamento e interessada em continuar.

Resultados

A idade das pacientes admitidas variou de 20 a 49 anos, com uma média de 34 anos. Oito pacientes eram histerectomizadas e 15 apresentavam, além da endometriose, aumento do volume uterino ou leiomiomatose. A sintomatologia relatada na admissão ao estudo é mostrada na Tabela 1. A dismenorréia era a queixa mais freqüente (38/51; 74,5%), seguida de dor pélvica crônica (29/51; 56,9%) e dispareunia (16/51; 31,4%). A intensidade da dor foi classificada na admissão como incapacitante ou forte por 82% das pacientes (42/51), moderada por 12% (6/51) e fraca ou ausente por 6% (3/51).

Tabela 1 - Sintomatologia na admissão

Sintomas	n	%
Assintomática	1	2,0
Dor pélvica crônica	12	23,5
Dismenorréia	14	27,5
Dismenorréia e dor pélvica crônica	8	15,7
Dismenorréia e dispareunia	7	13,7
Dismenorréia, dor pélvica crônica e dispareunia	9	17,6
Total	51	100,0

Um total de 924 meses de observação foi registrado no período de quatro anos de duração do estudo. Nenhuma paciente interrompeu o tratamento antes de completar os primeiros seis meses de tratamento. Das 51 admitidas, 44 optaram pela continuação do tratamento após seis meses. Destas 44 pacientes que completaram um ano de tratamento, 15 suspenderam-no por que foram consideradas clinicamente curadas. A Figura 1 descreve a distribuição do número de pacientes ao longo dos quatro anos de estudo.

Todas as pacientes referiram alívio da dor desde o primeiro mês de tratamento. Ao final do primeiro trimestre, nenhuma paciente referia dor incapacitante ou forte. Durante o uso do implante, nenhuma paciente voltou a referir dor inca-

pacitante ou forte, cuja incidência foi reduzida de 82% (42/51) para zero; 10% (5/51) referiram dor moderada e 90% (46/51) referiram dor fraca ou ausência de dor (Figura 2).

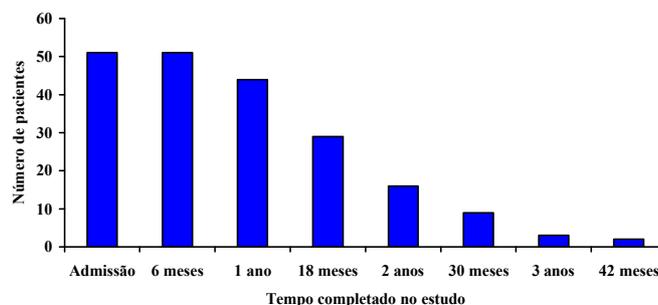


Figura 1 - Distribuição das pacientes de acordo com o tempo completado no estudo.

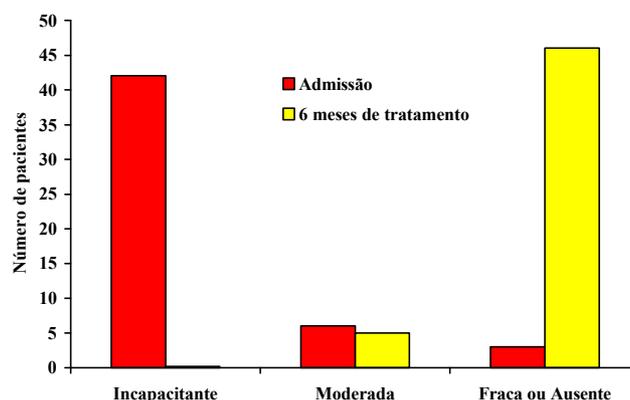


Figura 2 - Intensidade da dor na admissão e após 6 meses de tratamento (n = 51).

O volume dos endometriomas foi reduzido durante o tratamento em 86% (44/51) das pacientes. Em 45% (23/51) a redução de volume restabeleceu o volume normal do ovário ($\leq 9,0$ ml). Em 41% (21/51) a redução de volume foi incompleta. Em 14% (7/51) dos casos não houve redução do volume ovariano. A maior redução de volume foi de 98% e a menor de 21% naquelas pacientes que responderam ao tratamento, sendo a média de redução de volume de 74% (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Volume ovariano (ml) antes e durante o tratamento com elcometrina em mulheres apresentando cistos unilaterais. Médias, desvio padrão, valores máximos e mínimos e mediana.

	Admissão	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses
n	30	28	23	10	12	7	4
Média (DP)	71,6 (62,9)	41,5* (53,1)	28,3* (37,4)	39,4 (34,0)	30,2 (53,7)	36,4 (48,3)	17,8 (14,8)
Mediana	50,9	19,1	12,8	34,7	9,3	10,4	13,7
Valores mínimo/máximo	9,0/286,1	5,4/239,9	3,3/155,0	6,0/118,4	4,2/193,5	6,4/131,1	4,8/39,0

* p < 0,01, comparado com o volume na admissão ao estudo.

Tabela 3 - Volume ovariano (ml) (ovário direito/ovário esquerdo) antes e durante o tratamento com elcometrina em mulheres apresentando cistos bilaterais.

	Admissão	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	36 meses	42 meses
n	21	19	15	11	6	2	3	1
	21	19	15	11	6	2	3	1
Média (DP)	50,6 (30,6)	29,7** (50,1)	23,2** (33,3)	12,6** (13,9)	9,3 (2,0)	8,3 (6,1)	13,7 (10,4)	9,6 -
	74,4 (60,6)	38,6* (32,9)	22,8** (30,2)	22,2** (37,4)	17,0 (13,4)	8,6 (7,6)	10,3 (6,4)	45,8 -
Mediana	43,5	10,1	8,5	9,0	10,0	8,3	11,3	-
	52,4	28,0	9,5	8,4	15,1	8,6	9,8	-
Valor mínimo	14,3/137,9	5,3/193,9	4,0/115,0	4,5/53,0	6,5/11,5	4,0/12,6	4,7/25,0	9,6/ 9,6
	15,0/229,6	6,4/115,6	5,4/112,5	5,7/133,0	5,0/37,8	3,2/13,9	4,2/17,0	45,8/45,8

** p < 0,01 (comparado com a admissão)

* p < 0,05 (comparado com a admissão)

O efeito adverso mais comum foi redução da libido em 21% (11/51) das pacientes, seguido de peso ou dor nos membros inferiores, referido por 14% (7/51) das pacientes, como demonstrado na Tabela 4. Queixas associadas com níveis baixos de estrogênio como fogachos, sudorese e insônia não foram referidas por este grupo de pacientes.

Tabela 4 - Efeitos adversos durante o tratamento com ST 1435.

Queixas	nº	%
Galactorrêa	1	2
Cefaléia	3	6
Náusea	3	6
Nervosismo	3	6
Tontura	4	8
Dispareunia	4	8
Dor nos MMII	7	14
Diminuição da libido	11	21
Sem queixas	15	29
Total	51	100

A ocorrência de amenorréia foi predominante em 76,6% das pacientes. Ocorreu *spotting* em 16,8% das pacientes. Em 6,3% ocorreu sangramento irregular, moderado porém imprevisível. Menorragia ocorreu raramente (0,3%). A maior parte dos sangramentos ocorreu no início do tratamento (cerca de 50% das usuárias apresentaram sangramento durante o primeiro segmento do tratamento). A partir do segundo segmento, os sangramentos se tornaram menos freqüentes e desapareceram na maioria das pacientes a partir do terceiro segmento.

Trinta e três por cento das pacientes mantiveram-se assintomáticas um ano após a suspensão do tratamento. Trinta e nove por cento

optaram pela continuidade do uso do implante como inibidor da ovulação e da menstruação. Vinte e oito por cento tiveram recidivas com menos de três meses após a suspensão.

Discussão

A elcometrina é um progestínico de síntese desprovido de ação estrogênica ou androgênica que tem a peculiaridade de ser inativo por via oral. Em virtude dessa inatividade por via oral o produto foi aprovado no Brasil para uso como anti-concepcional durante a lactação sob a forma de implante subcutâneo. O seu efeito anti-concepcional, exercido por meio da inibição da ovulação (Pearl Index 0,36)⁸, é comparável ao dos injetáveis como a Depo-Provera® (0,3)¹⁰ e ao Norplant® (de 0,2 no primeiro ano a 1,6 no quarto ano de uso)¹¹, situando-se portanto entre os mais eficientes anticoncepcionais existentes e igualando-se ou superando a laqueadura de trompas (0,4)¹⁰, com a vantagem de ser totalmente reversível.

A inibição das gonadotrofinas induzida pela elcometrina resulta no desaparecimento dos picos de estradiol que ocorrem nas fases pré e pós-ovulatórias sem contudo suprimir a produção basal de estrogênios¹². Esse mecanismo de ação da elcometrina permite uma supressão da ovulação tão eficiente quanto aquela induzida pelos análogos do LHRH, porém, ao contrário dos análogos, o uso, mesmo prolongado do esteróide, não provoca a sintomatologia de menopausa que geralmente se apresenta nas usuárias dos análogos^{13,14}.

Enquanto a gestrinona e o danazol se ligam à CBG (globulina fixadora de corticosteróides) e SHBG (globulina fixadora de hormônios sexuais), o ST-1435 não é capaz de deslocar testosterona

das proteínas carreadoras de esteróides¹⁵. Isto explica a ausência de efeitos androgênicos durante o tratamento como ganho de peso, seborréia e acne, que são comuns entre as pacientes tratadas com danazol e gestrinona. O acetato de medroxiprogesterona (Depo-Provera) pode ser tão eficaz no tratamento de endometriose quanto danazol, porém, quando administrado em altas doses (30, 50 ou 100 mg/dia)¹. O custo inferior do tratamento de elcometrina comparado ao custo dos tratamentos com análogos de LHRH, danazol e gestrinona constitui uma vantagem adicional a desta terapia.

No presente trabalho demonstramos a eficiência da elcometrina em provocar a regressão e reabsorção de endometriomas ovarianos, a mais comum apresentação da endometriose no ambulatório de endometriose da Maternidade Climério de Oliveira, Hospital Escola da Universidade Federal da Bahia. O tratamento revelou-se superior aos outros em uso nesse serviço em diversos aspectos: o primeiro é a comodidade da dose única, o segundo é a eficiência e o terceiro é a ausência de alguns dos efeitos colaterais dos outros tratamentos.

Como ocorreu com os outros tratamentos, a cura clínica da endometriose não é definitiva e as recidivas ocorrem mais cedo ou mais tarde na maioria das pacientes. A experiência com a elcometrina nesse grupo de pacientes mostra, entretanto, que o uso do produto em pacientes crônicas permite melhorar a qualidade de vida e manter a portadora de endometriose com uma vida normal até que se decida a tentar uma gravidez.

SUMMARY

Purpose: evaluation of the effect of elcometrine on ovarian endometriomata.

Method: subdermal implants containing 50 mg elcometrine were inserted in 51 women with ovarian endometriomata, the volumes of which were recorded by vaginal sonography before and after each three-month interval of treatment. A new implant was inserted every 6 months according to the need for continuing treatment.

Results: at admission, 74% of patients presented with dysmenorrhea, 57% chronic pelvic pain and 31% dyspareunia. Pain was rated as severe or incapacitating by 82% of the subjects. A total of 924 months of observation was recorded during the four years of study. Relief of pain was observed during the first month of treatment and severe or incapacitating pain was no longer reported by any subject by the end of the first trimester. Volume of endometriomata was reduced in 86% of the patients. In 45%, ovarian volume was restored to normal. In 41% the volume reduction was incomplete and in 14% there was no volume reduction.

Seventy-seven percent presented amenorrhea during treatment. The most common adverse events were decreased libido (21%) and feeling of heaviness in lower limbs (14%). One year after discontinuation of treatment, 33% of the patients were symptomless, while 28% presented recurrence of the endometriomata before 3 months post-discontinuation. Thirty-nine percent of the patients preferred to continue using the method in order to maintain amenorrhea.

Conclusion: elcometrine is effective in reducing ovarian endometriomata, without some of the side effects of other treatments.

KEY WORDS: *Infertility. Pelvic pain, chronic. Endometriosis. Ovarian endometriomata.*

Referências

1. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo controlled comparison of danazol and high dose medroxy-progesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1:13-23.
2. Dmowski WP, Kapetanakis E, Scommegna A. Variable effects of danazol on endometriosis at four dose levels. *Obstet Gynecol* 1982; 59:408-15.
3. Coutinho EM. Treatment of endometriosis with gestrinone (R-2323), a synthetic antiestrogen, antiprogestone. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:895-8.
4. Lemay A, Maheux R, Faure J, Jean C, Fazekas AT. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist (buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 1984; 41:863-71.
5. Coutinho EM, da Silva AR, Kraft HG. Fertility control with subdermal silastic capsules containing a new progestin (ST-1435). *Int J Fertil* 1976; 21:103-8.
6. Coutinho EM, Athayde C, Dantas C, Hirsch C, Barbosa I. Use of a single implant of elcometrine (ST-1435), a non-orally active progestin, as a long-acting contraceptive for postpartum nursing women. *Contraception* 1999; 59:115-22.
7. Coutinho EM, da Silva AR, Carreira CMV, Sivin I. Long term contraception with a single implant of the progestin ST-1435. *Fertil Steril* 1981; 36:737-40.
8. Coutinho EM, da Silva AR, Carreira C, Barbosa I, Dourado-Silva V, Sivin I. Contraception with single implants and mini-implants of ST-1435. In: Zatuchni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, editores. *Long-Acting Delivery Systems*. Philadelphia: Harper & Row; 1984. p.450-5.

9. Coutinho EM, Carreira C, Bastos GJO. ST-1435: a new alternative for medical therapy of endometriosis. In: Coutinho EM, Spinola P, De Moura L, editores. *Progress in the Management of Endometriosis*. Carnforth: Parthenon Publishing; 1995. p.277-80.
10. Hatcher RA, Guest F, Stewart F, et al. editors. *Contraceptive technology*. 16th ed. New York: Irvington Publishers; 1994.
11. Norplantâ Contraceptive Subdermal Implants. Managerial and technical guidelines. World Health Organization: Geneva; 1990.
12. Odland V, Lithell H, Kurunmaki PLA, Toivonem J, Luukkainen T, Johansson EDB. ST-1435: Development of an implant. In: Zatzni GI, Goldsmith A, Shelton JD, Sciarra JJ, editores. *Long-Acting Delivery Systems*. Philadelphia: Harper & Row; 1984. p.441-9.
13. Lemay A. Clinical appreciation of LHRH analogue formulations. *Horm Res* 1989;32 (Suppl) 1:93-102.
14. Steingold KA, Cedars M, Lu JKH, Randle D, Judd HL, Meldrum DR. Treatment of endometriosis with a long acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1987; 69:403-11.
15. Lahteenmaki PLA, Hammond GL, Luukkainen T. Serum non-protein bound percentage and distribution of the progestin ST-1435: no effect of ST-1435 treatment on plasma SHBG and CBG binding capacities. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102:307-13.