

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

***RODRIGO ALVES FERREIRA***

**Efeitos do Sistema intra-uterino de Levonorgestrel sobre  
marcadores de risco cardiovascular de pacientes com  
endometriose: estudo comparativo com o análogo do  
GnRH**

**RIBEIRÃO PRETO  
2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

*Rodrigo Alves Ferreira*

**Efeitos do Sistema intra-uterino de Levonorgestrel sobre  
marcadores de risco cardiovascular de pacientes com  
endometriose: estudo comparativo com o análogo do  
GnRH**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor em  
Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia  
**Orientador:** *Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani*

RIBEIRÃO PRETO  
2009

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Ferreira, Rodrigo Alves

Efeitos do Sistema intra-uterino de Levonorgestrel sobre marcadores de risco cardiovascular de pacientes com endometriose: estudo comparativo com o análogo do GnRH.

Ribeirão Preto, 2009.

62p.: il. ; 30cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Ferriani, Rui Alberto.

1. Endometriose. 2. Agonista do GnRH. 3. Sistema intra-uterino de levonorgestrel. 4. Fatores de risco. 5. Doenças Cardiovasculares.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Rodrigo Alves Ferreira

Efeitos do Sistema intra-uterino de Levonorgestrel sobre marcadores de risco cardiovascular de pacientes com endometriose: estudo comparativo com o análogo do GnRH.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Medicina. Área de  
concentração: Tocoginecologia

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

“Concedei-me, Senhor,  
a serenidade necessária para aceitar as coisas que não posso modificar,  
coragem para modificar aquelas que posso  
e sabedoria para distinguir umas das outras.

*(Reinhold Niebuhr, 1892-1971)*

## DEDICATÓRIAS

*Aos meus pais queridos, **Caçula e Maria Helena**, exemplos para toda a minha vida. Exemplos de **força**, de **coragem**, de **união** e de **amor**.  
Ao meu irmão, **Rafael**, parceiro nessa caminhada ribeirãopretana.*

*À **Jussara**, amada esposa, companheira de todos os momentos vividos nessa realização. Seu apoio foi mais do que fundamental...*

*À **Ana Carolina** que, na sabedoria dos seus 6 anos, conseguiu me ensinar que o amor compartilhado quando estamos juntos foi capaz de fazê-la compreender os meus momentos ausentes.*

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani, o grande orientador, sempre será minha referência como educador, cientista, médico e também como ser humano. Minha gratidão lhe será eterna.

À Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup> Maria Matheus de Sala, também responsável por esse momento, por ter realizado o primeiro convite para que eu ingressasse na vida acadêmica.

À Prof<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Carolina Sales Vieira Macedo, minha querida amiga Carol, pela fundamental colaboração nesse estudo, pelos conhecimentos compartilhados e pela convivência adorável nos ambulatórios.

Ao Prof. Dr. Júlio César Rosa e Silva, prezadíssimo amigo Julinho, pela confiança e principalmente pela ajuda na realização desse trabalho.

À Profa. Dra. Paula Andréa de Albuquerque Salles Navarro, pela valorosa amizade e por suas contribuições à minha formação profissional e acadêmica.



## **AGRADECIMENTOS**

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pelas oportunidades que me foram concedidas, pelas minhas formações acadêmica, profissional e científica.

Aos mais do que colegas do Setor de Reprodução Humana do DGO, mas sim verdadeiros amigos: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ana Carolina Japur de Sá Rosa e Silva, Prof. Dr. Luiz Alberto Manetta, Dra. Stael Porto Leite, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rosana Maria dos Reis e Prof. Dr. Wellington de Paula Martins pela agradável companhia em todos esses anos.

Aos estimados amigos Prof. Dr. Antônio Alberto Nogueira, Prof. Dr. Francisco Cândido dos Reis, Prof. Dr. Maurício M. Sabino de Freitas, Prof. Dr. Odilon Iannetta e Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Elaine Christine Dantas Moisés, pela amizade, pelas contribuições valorosas em todo o meu aprendizado profissional e científico.

Às pacientes que participaram desse estudo como voluntárias pela confiança depositada e pela inestimável colaboração.

À querida amiga Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mariana Kefalás Oliveira Gomes pela amizade e companheirismo.

Aos colegas pós-graduandos, pela amizade e pelo apoio nas diferentes etapas dessa jornada, tenham a certeza de poderem sempre contar comigo.

À equipe do Laboratório de Reprodução Humana (Sandra Aparecida C. Vianna, Maria Cristina Picinato M. de Araújo, Maria Auxiliadora de Pádua Rosa, Marisa Oliva Blanco, Marilda H. Y. Dantas, Roberta Cristina Giorgenon, Maria Albina V. Bortolheiro e Maria Aparecida C. Vasconcelos) pelos agradáveis momentos de convívio.

À Sta. Suelen Bezerra Soares e à Sra. Ilza Resende Mazzocato, queridas amigas, disponíveis em ajudar sempre que solicitadas com eficiência e simpatia.

A todos que compõem o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (professores e médicos contratados), pela minha formação profissional.

A todos os funcionários e os médicos residentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela disponibilidade em ajudar quando necessário, especialmente Sra. Rosane Aparecida Cunha Casula, srs. Ricardo José da Silva e Reinaldo Vicente Tavares.

A aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização desse trabalho.

***RESUMO***

---

---

**FERREIRA, R.A. Efeitos do Sistema intra-uterino de Levonorgestrel sobre marcadores de risco cardiovascular de pacientes com endometriose: estudo comparativo com o análogo do GnRH.** 2009. 62 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

**INTRODUÇÃO:** Aventa-se a hipótese de que pacientes com endometriose poderiam apresentar risco elevado para doenças cardiovasculares. Existe, porém, controvérsia quanto ao perfil lipídico observado nessas pacientes. **OBJETIVOS:** avaliar os marcadores de risco cardiovascular associados à endometriose, comparando-se o efeito sobre eles de dois diferentes tratamentos para esta doença: Sistema Intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e o análogo do GnRH na forma de depósito (aGnRH). Marcadores inflamatórios, parâmetros clínicos e avaliação lipídica foram utilizados como marcadores de risco cardiovascular. **MATERIAL E MÉTODOS:** Quarenta pacientes entre 18 e 40 anos, com diagnóstico laparoscópico de endometriose, foram randomizadas para receber tratamento com SIU-LNG (n=22) e com o aGnRH (n=18), durante 6 meses. Foram avaliados o índice de massa corporal, a frequência cardíaca, as pressões arteriais sistólica e diastólica, além dos seguintes parâmetros laboratoriais: lipidograma (colesterol total (CT), HDL-colesterol (HDL-C), LDL-colesterol (LDL-C), triglicérides (TGL)), interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), homocisteína, molécula de adesão de célula vascular (VCAM), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e contagem de leucócitos (LCT), sendo realizados no início e após seis meses de tratamento. **RESULTADOS:** no grupo do SIU-LNG, houve redução dos níveis do VCAM ( $92,8 \pm 4,2\text{ng/mL}$  para  $91,2 \pm 2,7\text{ng/mL}$ ,  $p=0,04$ ), PCR ( $0,38 \pm 0,30\text{mg/dL}$  para  $0,28 \pm 0,21\text{mg/dL}$ ,  $p=0,03$ ), CT ( $247,0 \pm 85,0 \text{ mg/dL}$  para  $180,0 \pm 31,0 \text{ mg/dL}$ ,  $p=0,0002$ ), TGL ( $118,0 \pm 76,0 \text{ mg/dL}$  para  $86,5 \pm 41,5 \text{ mg/dL}$ ,  $p=0,003$ ), LDL-C ( $160,5 + 66,0\text{mg/dL}$  para  $114,5 + 25,5\text{mg/dL}$ ,  $p=0,0005$ ) e HDL-C ( $63,0 + 20,5\text{mg/dL}$  para  $48,5 + 10,5\text{mg/dL}$ ,  $p=0,002$ ). No grupo do aGnRH, houve aumento da homocisteína ( $11,5 + 2,9 \mu\text{mol/L}$  para  $13,0 + 2,7\mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,04$ ) e diminuição dos níveis de IL-6 ( $4,3 + 3,9\text{pg/mL}$  para  $2,3 + 0,8\text{pg/mL}$ ,  $p=0,005$ ), VCAM ( $94,0 + 3,8\text{ng/mL}$  para  $92,0 + 1,6\text{ng/mL}$ ,  $p=0,03$ ) e LCT ( $7330 + 2554$  para  $6350 + 1778$ ,  $p=0,01$ ). Esse estudo mostra que alguns marcadores de risco cardiovascular são influenciados por ambos aGnRH e SIU-LNG, mas esse último reduz mais os níveis lipídicos e pode ter efeitos mais favoráveis em longo prazo.

**Palavras-chave:** endometriose; sistema intra-uterino de levonorgestrel; agonista do GnRH; fatores de risco; doenças cardiovasculares.

***ABSTRACT***

---

---

FERREIRA, R.A. **Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue.** 2009. 62 f. Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

The aim of this prospective and controlled study was to evaluate the cardiovascular risk markers associated with endometriosis and the influence of the levonorgestrel intra-uterine system (LNG-IUS) compared with the GnRH analogue (GnRHa) leuprolide acetate on these risks after six months of treatment.

**Methods:** This was a randomized, prospective, open clinical study, with 44 patients with laparoscopically and histologically confirmed endometriosis. Patients were randomized into two groups: LNG-IUS group, 22 patients submitted to LNG-IUS insertion, and GnRHa group, 22 patients who received a monthly GnRHa injection for six months. Body mass index, systolic and diastolic arterial blood pressure, heart rate and laboratory cardiovascular risk markers such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), C-reactive protein (CRP), homocysteine (HMC), lipid profile, total leucocytes, and vascular cell adhesion molecule (VCAM) were measured before and six months after treatment. **Results:** in the LNG-IUS group, there was reduction of the levels of VCAM (92.8 +4.2 to 91.2+2.7 ng/mL,  $p = 0.04$ ), CRP (0.38+0.30 to 0.28+0.21 mg/dL,  $p = 0.03$ ), total cholesterol (247.0+85.0 to 180.0+31.0 mg/dL,  $p = 0.0002$ ), triglycerides (118.0+ 76.0 to 86.5+41.5 mg/dL,  $p = 0.003$ ), LDL (160.5+66.0 to 114.5+25.5 mg/dL,  $p = 0.0005$ ) and HDL (63.0+20.5 to 48.5+10.5 mg/dL,  $p = 0.002$ ). The GnRHa group showed an increase of HMC levels (11.5+2.9 to 13.0+2.7  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0.04$ ) and a reduction of IL-6 levels (4.3+3.9 to 2.3+0.8 pg/mL,  $p = 0.005$ ), VCAM (94.0+3.8 to 92.0+1.6 ng/mL,  $p = 0.03$ ) and total leucocytes (7330+2554 to 6350+1778,  $p = 0.01$ ). **Conclusions:** This study shows that some cardiovascular risk markers are influenced by both GnRHa and LNG-IUS, but the latter had a greater positive impact on the lipid profile, which could lead to a favorable effect during long-term treatment.

Keywords: endometriosis, levonorgestrel, cardiovascular diseases, leuprolide, risk factors.

## ***LISTA DE TABELAS***

---

---

Tabela 1 – Características dos grupos SIU-LNG e aGnRH (acetato de Leuprolide) pré-tratamento.....	41
Tabela 2- Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (Acetato de Leuprolide) sobre marcadores clínicos de risco cardiovascular em mulheres com endometriose .....	42
Tabela 3- Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (acetato de Leuprolide) sobre os marcadores de risco cardiovasculares séricos em pacientes com endometriose em seis meses de tratamento.....	44
Tabela 4- Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (acetato de Leuprolide) sobre o perfil lipídico em pacientes com endometriose em seis meses de tratamento.....	44



## *LISTA DE ILUSTRAÇÕES*

---

---

Figura 1- Fluxograma do estudo.....	37
-------------------------------------	----

## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

---

aGnRH - agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas

COCs – contraceptivos orais combinados

CT – colesterol total

DP – desvio padrão da média

DPC – dor pélvica crônica

DCV – doenças cardiovasculares

FC – frequência cardíaca

HDL – lipoproteína de alta densidade

HDL-C – HDL colesterol

HHO – eixo hipotálamo hipófise ovariano

LDL – lipoproteína de baixa densidade

LDL – C – LDL colesterol

Fig. - figura

GnRH - hormônio liberador de gonadotrofinas

ICAM-1 – molécula intra-celular de adesão tipo 1

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IMC – índice de massa corporal

LCT – leucócitos

LNG – levonorgestrel

MPA – acetato de medroxiprogesterona

MMPs - metaloproteases

NK – células *natural killers*

PAD – pressão arterial diastólica

PAS – pressão arterial sistólica

PCR – proteína C reativa

PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas

SIU – sistema intra-uterino

SIU-LNG – sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel

TIMPs – inibidores teciduais de metaloproteases (*tissue inhibitors of metalloproteases*)

TNF – fator de necrose tumoral (Tumoral necrosis factor)

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral alfa

TNF- $\beta$  – fator de necrose tumoral beta

TGF- $\beta$  - fator de crescimento transformador  $\beta$

TGL – triglicérides

VCAM-1 – molécula de adesão de célula vascular tipo 1

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

## *SUMÁRIO*

---

---

## SUMÁRIO\*

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>22</b>
1. Endometriose .....	23
1.1 1.3. Endometriose e inflamação .....	24
1.2 Endometriose e Sistema Cardiovascular .....	26
1.3 Opções terapêuticas para endometriose.....	28
1.3.1. Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) .....	30
1.3.1.1. SIU-LNG no tratamento da dor pélvica associada à endometriose.....	31
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>33</b>
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS** .....</b>	<b>52</b>
<b>ARTIGO.....</b>	<b>56</b>

---

\* A redação desta tese foi realizada segundo as “Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP” (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Diretrizes para a apresentação de dissertações e teses da USP: documentos eletrônicos ou impressos. São Paulo: SIBi-USP, 2004, 110p.). \*\* As referências bibliográficas foram redigidas conforme normas da *International Committee of Medical Journal Editors* (Vancouver Style) - Grupo de Vancouver.

## *INTRODUÇÃO*

---

---



## 1. Endometriose

A presença de tecido endometrial funcionante ectópico, ou seja, fora da cavidade uterina, caracteriza a endometriose. Em mulheres no menacme, estima-se a prevalência de endometriose de 5 a 10% (1, 2), porém essa incidência é controversa devido ao grande número de subdiagnósticos e à grande variação entre as populações estudadas. Pacientes com endometriose podem apresentar dor pélvica crônica, dismenorréia, infertilidade e distúrbios menstruais (3), interferindo significativamente na qualidade de vida das mulheres que a apresentam (4).

Apesar de descrita há vários anos, os conhecimentos sobre a fisiopatologia, a patogênese e a evolução espontânea dessa doença ainda são escassos. Existem muitas teorias que tentam explicar o aparecimento dos focos de endometriose, mas nenhuma delas consegue isoladamente justificar os diferentes comportamentos da endometriose.

Uma das hipóteses mais propagadas para a sua etiologia, chamada teoria de Sampson, é a de que haveria aderência de tecido endometrial pós-menstrual na cavidade peritoneal e demais órgãos devido ao fluxo tubário retrógrado. Porém, com a realização de um número maior de laparoscopias, surgiu a comprovação de que praticamente 90% das mulheres têm trompas pérvias com fluxo retrógrado e, no entanto, a maioria não apresenta endometriose, fazendo com que essa hipótese não tenha força suficiente para explicar completamente a etiologia dessa moléstia. Baseado nisso, alguns autores vem defendendo a presença de que algum outro fator, ou fatores associados ao fluxo retrógrado, seriam capazes de permitir a implantação deste tecido na cavidade abdominal. Discute-se a idéia de que a endometriose seria decorrente de um desequilíbrio entre fatores pró e antiinflamatórios que comprometeriam a integridade da matriz extracelular favorecendo a implantação do tecido endometrial descamado na cavidade abdominal, promovendo o desenvolvimento dos focos de endometriose (5).

### 1.1. Endometriose e inflamação

Já foi descrito que a adesão entre o tecido endometrial e o peritônio ocorreria por meio das integrinas, que modulam a adesão celular (6), como a molécula intra-celular de adesão tipo 1 (ICAM-1) e a molécula das células vasculares de adesão tipo 1 (VCAM-1) (7). A matriz extracelular peritoneal é invadida pelas células do endométrio aderido ao peritônio, provavelmente devido a uma diferença de concentração entre enzimas de degradação de componentes da matriz extracelular e seus reguladores. As metaloproteases (MMPs) são enzimas zinco-dependentes com capacidade de promover a remodelação da matriz extracelular quando associados a seus inibidores (TIMPs- *tissue inhibitors of metalloproteases*). Vários estudos demonstraram um aumento na quantidade de algumas MMPs e redução de TIMPs produzidos pelo endométrio tópico e ectópico de paciente com endometriose quando comparados com o endométrio de pacientes sem a doença, justificando uma maior capacidade invasora deste tecido no fluxo menstrual retrógrado (5).

Outros marcadores inflamatórios, como as citocinas e fatores de crescimento, também apresentam papel importante no surgimento e desenvolvimento dos implantes endometriais. Citocinas e fatores de crescimento são proteínas ou glicoproteínas, em geral sintetizados por leucócitos e outras células para o meio extracelular, levando a atividades autócrina e parácrina, além de promoverem comunicação celular com o sistema imunológico. À citocina Interleucina-1 (IL-1), produzida por macrófagos e monócitos ativados, é atribuída a estimulação da angiogênese em lesões endometrióticas, através da estimulação de outros fatores angiogênicos, como a IL-6 e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (8), e também promoveria maior atividade das ICAMs-1 (9). Células epiteliais e estromais do endométrio produzem a IL-6, ao serem estimuladas, dentre outros, pela IL-1 e pelo fator de crescimento tumoral (TGF $\beta$ ) (8, 10). As concentrações de IL-6 durante o ciclo menstrual são variáveis, isto é, são menores durante a fase proliferativa e maiores na fase secretora (11).

Zarmakoupis e cols. demonstraram que a IL-6 inibe a proliferação das células estromais endometriais (12). Assim, como o estrogênio estimula a proliferação endometrial, acredita-se que isso ocorra pela redução da síntese de inibidores do crescimento celular endometrial como a IL-6. Estudos *in vitro*, em pacientes com endometriose, demonstraram alterações na resposta da IL-6 em macrófagos presentes no sangue e no peritônio e no estroma endometrial (13, 14, 15). Os resultados são conflitantes em relação ao que foi encontrado no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, onde alguns estudos demonstraram aumento na concentração de IL-6 (16, 17) enquanto outros revelaram diminuição (18, 19) e um estudo não encontrou diferenças entre pacientes com endometriose e o grupo controle (20). O VEGF produzido pelos implantes endometrióticos estimula a neovascularização (21). A IL-1 estimula a produção de VEGF, assim como a hipóxia tecidual, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGLF- $\beta$ ) e as prostaglandinas. (8, 22, 23). Os fatores de necrose tumoral (TNF) são citocinas que apresentam ações diversas no organismo. Enquanto a TNF- $\beta$  é produzida pelos linfócitos, a TNF- $\alpha$  é sintetizada pelos macrófagos, monócitos ativados, células *natural-killers* (NK), neutrófilos, células endometriais, dentre outras. Estudos demonstraram que a concentração elevada de TNF- $\alpha$  no fluido peritoneal de pacientes com endometriose se relaciona com o estágio da doença (24) e seja devida a maior atividade dos macrófagos e monócitos (13, 25).

Outras evidências também relacionam o estresse oxidativo e o estado inflamatório intrínsecos com o aparecimento e desenvolvimento da endometriose (26, 27, 28, 29). Além disso, a endometriose também tem sido associada a outras doenças metabólicas, como dislipidemia, resistência insulínica e aterosclerose (30, 31).

## **1.2. Endometriose e sistema cardiovascular.**

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de morte em mulheres após a menopausa (32). O evento primordial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares é a presença de aterosclerose, que é um processo crônico, progressivo e sistêmico, caracterizado por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial a agressões ao endotélio (33). Os principais fatores de risco relacionados com lesão arterial são: obesidade, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, hiperhomocisteinemia, envelhecimento e suscetibilidade genética (34).

As lesões iniciais dessa moléstia já estão presentes em adolescentes e adultos jovens, levando décadas para manifestar sintomatologia clínica (35). A disfunção endotelial causada pelos fatores de risco anteriormente citados seria o primeiro passo para o desenvolvimento da aterosclerose, alterando as propriedades homeostáticas normais do endotélio. Assim, as diferentes formas de agressão endotelial aumentam permeabilidade endotelial e a adesão do mesmo a leucócitos e plaquetas. Além disso, a injúria ao endotélio faz com que este apresente propriedades pró-coagulantes ao invés de anti-coagulantes e sintetize moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento. Se a resposta inflamatória não remover ou neutralizar efetivamente os agentes promotores de disfunção, ela pode se perpetuar e estimular a migração e proliferação de células musculares lisas na área de inflamação (34). A manutenção dessa resposta leva ao espessamento da parede arterial, a migração de macrófagos e linfócitos para área afetada, aumentando o dano arterial pela produção de enzimas hidrolíticas e citocinas que podem promover necrose focal com conseqüente fibrose (36). Esse ciclo contínuo de acumulação de células mononucleares, migração e proliferação de células musculares lisas e formação de fibrose, leva a formação da placa composta por uma capa fibrosa sobre uma camada lipídica e de células necróticas, responsável pelas manifestações clínicas da aterosclerose devido à obstrução ao fluxo sanguíneo na artéria acometida.

A possível associação entre endometriose e aterosclerose tem sido aventada (31). A endometriose afeta mulheres jovens, enquanto a aterosclerose é considerada doença de idades mais avançadas. No entanto, ambas as doenças são caracterizadas por aumento da atividade macrofágica e produção de citocinas inflamatórias. Devido ao fato da inflamação exercer papel crucial no desenvolvimento da aterosclerose, acredita-se que pacientes com endometriose, que se traduz por uma doença inflamatória crônica, possam apresentar risco aumentado para doenças cardiovasculares (DCV) (31).

Alguns marcadores inflamatórios, comumente descritos em pacientes de risco aumentado para DCV, como a IL-6, o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (37, 38), presença de macrófagos ativados, expressão de moléculas de adesão celular (ICAM e VCAM), marcadores de estresse oxidativo (39, 40, 41), entre outros, vêm sendo descritos como aumentados tanto no fluido peritoneal como no soro de pacientes portadoras de endometriose. Também foi descrito aumento de metaloproteinases (MMPs), importante para destruição da matriz extracelular, tanto em pacientes ateroscleróticas (42) como em pacientes endometrióticas (5) e aumento de proteína C reativa, preditor bioquímico inflamatório de maior valor para DCV (43, 44). Por outro lado, alterações do metabolismo lipídico são fortemente relacionadas a risco cardiovascular (45). Atualmente, poucos autores compararam o perfil lipídico basal de mulheres portadoras de endometriose com controles, porém nenhum deles avaliou as pacientes sem o efeito de medicações que potencialmente podem alterar a síntese de lipoproteínas (1, 10, 11). Devido a esta limitação, têm sido descritos desde um perfil lipídico desfavorável até ausência de alteração nestas variáveis (1, 30, 46, 47).

Já vimos que alguns dos tratamentos clínicos atualmente propostos para a endometriose, com melhora significativa da dor pélvica provocada pela doença, são os análogos do GnRH (aGnRH) e o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (48) e que, enquanto o primeiro atua através do bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano levando a

um quadro de hipoestrogenismo, com repercussões negativas sobre o metabolismo lipídico (46), o SIU-LNG provoca atrofia das glândulas endometriais (49). Existem, entretanto, especulações de que o progestágeno absorvido sistemicamente poderia influenciar negativamente o metabolismo lipídico (50) embora exista relato com resultado diferente (51). Assim, como as pacientes portadoras de endometriose são jovens e assintomáticas do ponto de vista cardiovascular, a avaliação de disfunção endotelial, um evento precoce no aparecimento da aterosclerose, irá contribuir para a investigação da associação dessas duas doenças que apresentam várias características fisiopatológicas comuns. Além disso, caso exista associação, possibilita a intervenção precoce preventiva do aparelho cardiovascular nesse grupo de pacientes. Como a proposta de tratamento de pacientes com endometriose é em geral por períodos prolongados, e estas pacientes podem já apresentar elevação de marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial, torna-se importante avaliar os efeitos dos diferentes tratamentos sobre eventuais fatores de risco de doença cardiovascular, como marcadores inflamatórios e lipoproteínas. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência do SIU-LNG sobre os marcadores inflamatórios e de risco cardiovascular em um período de seis meses, comparado ao tratamento clássico com aGnRH.

### **1.3. Opções terapêuticas para a endometriose**

Os esquemas terapêuticos atualmente propostos variam de cirúrgico a clínico, exclusivos ou associados, na dependência do quadro clínico da paciente e do desejo ou não de concepção.

Ao contrário dos procedimentos cirúrgicos, os medicamentos hormonais não reduzem as lesões, apenas realizam a supressão da função ovariana. Também são utilizados anti-inflamatórios não esteroidais, visando especificamente à melhora da sintomatologia envolvendo a dor pélvica e a dismenorréia. Tratamento hormonal inclui o uso do análogo do

GnRH (aGnRH), considerado o padrão ouro (52), progestágenos, derivados do androgênio (Danazol) e contraceptivos orais combinados (COC). Os análogos do GnRH são drogas sintéticas com estrutura molecular semelhante à do próprio GnRH, com a substituição de um dos aminoácidos da cadeia do polipeptídeo original. A ligação inicial ao receptor produz um efeito positivo de liberação de gonadotrofinas chamado de efeito "*flare-up*". Depois, a permanência no receptor leva a um bloqueio do mesmo com um efeito inibidor que cursa com a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) (53). O uso de análogos do GnRH, com bloqueio hipofisário prolongado e criação de um estado hipoestrogênico, acarreta melhora significativa nos quadros de dor pélvica e melhora nas taxas de fertilidade nas pacientes submetidas a procedimento de Reprodução Assistida (54), porém apresenta efeitos colaterais importantes. Com a supressão da atividade ovariana, o estado de hipoestrogenismo criado acarreta sintomatologia igual à observada em mulheres na pós-menopausa, além de levarem a redução da massa óssea, principalmente se utilizadas por período superior a 6 meses (55), muito embora a terapia de *add-back* possa ser utilizada concomitantemente ao tratamento prolongado com aGnRH (56).

Os contraceptivos orais combinados (COCs), em uso contínuo ou cíclico, também têm apresentado um efeito equivalente ao dos análogos de GnRH, quando usados por um período maior do que seis meses. Provavelmente é o efeito simultâneo e contínuo da progesterona que permite o tratamento da endometriose (57). Tem a vantagem de repor os estrogênios não produzidos pela hipófise supressa, mas apresenta limitações, contra-indicações e efeitos colaterais dos estrogênios sintéticos e progestagênios. Já é bem estabelecido o aumento do risco de episódios tromboembólicos relacionados ao uso do COCs (58) e interferência no sistema imunológico relacionado com reagudização ou piora na evolução de doenças auto-imunes como o Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Síndrome de Anticorpo Anti-Fosfolípidos (59).

Um progestágeno também utilizado em pacientes com endometriose é o acetato de medroxiprogesterona (60), na forma intramuscular de depósito, que também acarreta o hipoestrogenismo e logo, a redução da massa óssea em longo prazo. Por outro lado, quando a queixa principal é a dor pélvica ou a paciente não tem o desejo de uma gestação, o MPA e os COC são utilizados visando o alívio sintomático (61). Porém, estes também tem seus efeitos colaterais bem conhecidos: ganho de peso, acne, mastodinia e irregularidade menstrual.

Por tudo isso, o maior desafio a ser enfrentado é a aderência ao tratamento prolongado da endometriose.

### **1.3.1. Sistema Intra-útero liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)**

Houve, então, a necessidade de se pesquisar novas alternativas terapêuticas. E uma bem promissora foi inicialmente desenvolvida por Luukainen et al., em 1970 (62). Trata-se de um dispositivo plástico com formato de um “T” (SIU-LNG), medindo 32mm, envolvido em sua haste vertical por um cilindro contendo 52mg de levonorgestrel, um potente progestágeno, derivado da 19-nortestosterona, que é coberto por uma membrana sintética (polydimethylsiloxane) a qual promove a liberação intra-uterina de 20µg do esteróide por dia, durante 5 anos. Tal possibilidade de um tratamento prolongado, sem a necessidade do uso diário do medicamento, coloca-o em uma situação favorável à sua aderência. O SIU-LNG age, promovendo a atrofia e inatividade do endométrio, através de sua atividade progestagênica (60), sem no entanto inibir a ovulação e a produção estrogênica ovariana (63, 64).



### **1.3.1.1. Sistema Intra-útero liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) no tratamento da dor pélvica associada à endometriose**

Apesar de inicialmente desenvolvido como contraceptivo, o SIU-LNG vem sendo utilizado em outras situações. Fedele et al., em 1997, estudou 23 mulheres portadoras de adenomiose e que já após 1 ano de utilização do SIU-LNG, foi observado redução do sangramento menstrual em 16 delas e diminuição significativa do volume uterino (65). Foram observados resultados semelhantes em outros estudos que também avaliaram mulheres com esta mesma patologia (66, 67).

Vercellini et al. acompanharam 20 pacientes com diagnóstico laparoscópico de endometriose, identificando uma considerável redução da perda sanguínea menstrual bem como da dismenorréia (68) após a utilização do SIU-LNG por 12 meses. O mesmo autor comparou dois grupos de mulheres com endometriose, após terem sido submetidas à laparoscopia cirúrgica, realizando o tratamento com o SIU-LNG (n=20) versus conduta expectante (n=20), observando-se recorrência de dismenorréia moderada ou severa em 10% das pacientes no primeiro grupo contra 45% nas do segundo (69). Em um estudo clínico randomizado publicado por Petta et al. (48), 82 pacientes com dor pélvica crônica (DPC) e endometriose foram divididas em dois grupos de tratamento: um recebeu o SIU-LNG (n=39) e o outro se submeteu a aplicações intramusculares mensais de aGnRH (Lupron depot 3,75mg) (n=43). Já após o primeiro mês de tratamento, foi observada a diminuição significativa da DPC, através da análise da escala visual de dor, sem diferença entre os grupos, permanecendo assim até o sexto mês desse estudo. As taxas de amenorréia foram de 70% e 98% ao final do estudo, respectivamente no grupo do SIU-LNG e do aGnRH. Fedele et al. encontraram redução da dismenorréia e da dispareunia bem como das lesões presentes em 11 mulheres portadoras de endometriose do septo retovaginal, após 12 meses de uso do SIU-LNG (70). Em 2004, Lockhat et al avaliaram 34 mulheres com diagnóstico laparoscópico de

endometriose submetidas à colocação do SIU-LNG, identificando melhora significativa na DPC e além da redução do estágio da doença no “second look” laparoscópico, realizado após 6 meses de tratamento nas 29 pacientes que permaneceram no estudo (71). Três pacientes desistiram devido a DPC, uma devido ao aparecimento de acne e uma por razões pessoais. Aquelas que continuaram usando o SIU-LNG foram avaliadas semestralmente, durante mais 30 meses (72). A taxa de continuidade do uso do SIU-LNG foi de 68%, 62% e 56%, respectivamente após 12, 24 e 36 meses do início do tratamento. As razões mais frequentes para a descontinuação do método foram irregularidade menstrual (14,7%), dor abdominal (11,8%) e ganho de peso (8,8%). No entanto, o controle da DPC e da perda sanguínea menstrual permaneceram menores até o final do estudo entre aquelas que continuaram com o SIU-LNG.

Existem diversos estudos que demonstraram benefícios tais como redução do sangramento menstrual e do volume uterino em mulheres portadoras de miomatose uterina (73, 74, 75, 76).

***OBJETIVO***

---

---

O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do SIU-LNG sobre os marcadores inflamatórios e de risco cardiovascular em um período de seis meses, comparado ao tratamento clássico com GnRHα.

## *CASUÍSTICA E MÉTODOS*

---

---

Trata-se de um ensaio clínico aberto, randomizado, prospectivo e controlado, no qual foram avaliadas 40 pacientes portadoras de endometriose com idade entre 18 e 40 anos e com a função ovariana preservada, selecionadas de maneira consecutiva no ambulatório de dor pélvica e endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. O diagnóstico de endometriose foi confirmado por laparoscopia e histologia realizadas entre 3 e 24 meses antes da inclusão no estudo. Todas apresentavam dor pélvica crônica e estavam sem tratamento medicamentoso no momento da randomização, há pelo menos três meses para contraceptivos hormonais orais e há seis meses para progestágenos de depósito e análogos do GnRH.

O tamanho amostral foi calculado pelo programa GraphPad StatMate® (Graphpad Software, San Diego Califórnia, USA). Com uma inclusão de 16 pacientes com endometriose e sem tratamento, detectaríamos uma alteração superior ou igual a 20% na média do low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) considerando os resultados de Al-Omari et al. (77), com  $\alpha = 5\%$  e poder de teste de 90%, durante o período de seis meses de tratamento. Foi incluído um número maior de pacientes do que o necessário considerando a possibilidade de perda ao longo do seguimento.

Foram excluídas pacientes obesas (Índice de Massa Corporal –  $IMC > 30 \text{Kg/m}^2$ ), tabagistas, diabéticas, etilistas ou usuárias de drogas, pacientes com desejo atual de concepção, portadoras de doenças crônicas, portadoras de processos inflamatórios e/ou infecciosos agudos e/ou crônicos, pacientes com antecedente pessoal e/ou familiar de eventos tromboembólicos ou em uso de medicações que conhecidamente interfiram nos marcadores de inflamação em período inferior a 15 dias (como antiinflamatórios hormonais e não hormonais).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do referido hospital e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram selecionadas 62 pacientes para a realização desse estudo. No entanto, seis não quiseram participar e 12 foram excluídas por não se enquadrarem nos critérios de inclusão.

Realizou-se a alocação das 44 pacientes restantes através de uma seqüência de randomização gerada pelo software GraphPad StatMate for Windows (GraphPad StatMate version 1.01i, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com), tendo sido 22 colocadas no grupo SIU-LNG e 22 no grupo aGnRH. No grupo aGnRH, uma das pacientes engravidou antes da aplicação do medicamento e três pacientes mudaram-se para outra cidade, perdendo o seguimento nesse estudo. Ao final, o grupo SIU-LNG foi composto de 22 pacientes submetidas à colocação do SIU-LNG, realizada conforme todas as instruções criadas pelo laboratório fabricante e sempre por um único examinador, enquanto o grupo aGnRH constituiu-se de 18 pacientes tratadas com acetato de leuprolida 3,75mg, com aplicações intra-musculares mensais, por um período de seis meses. (Fig. 1).

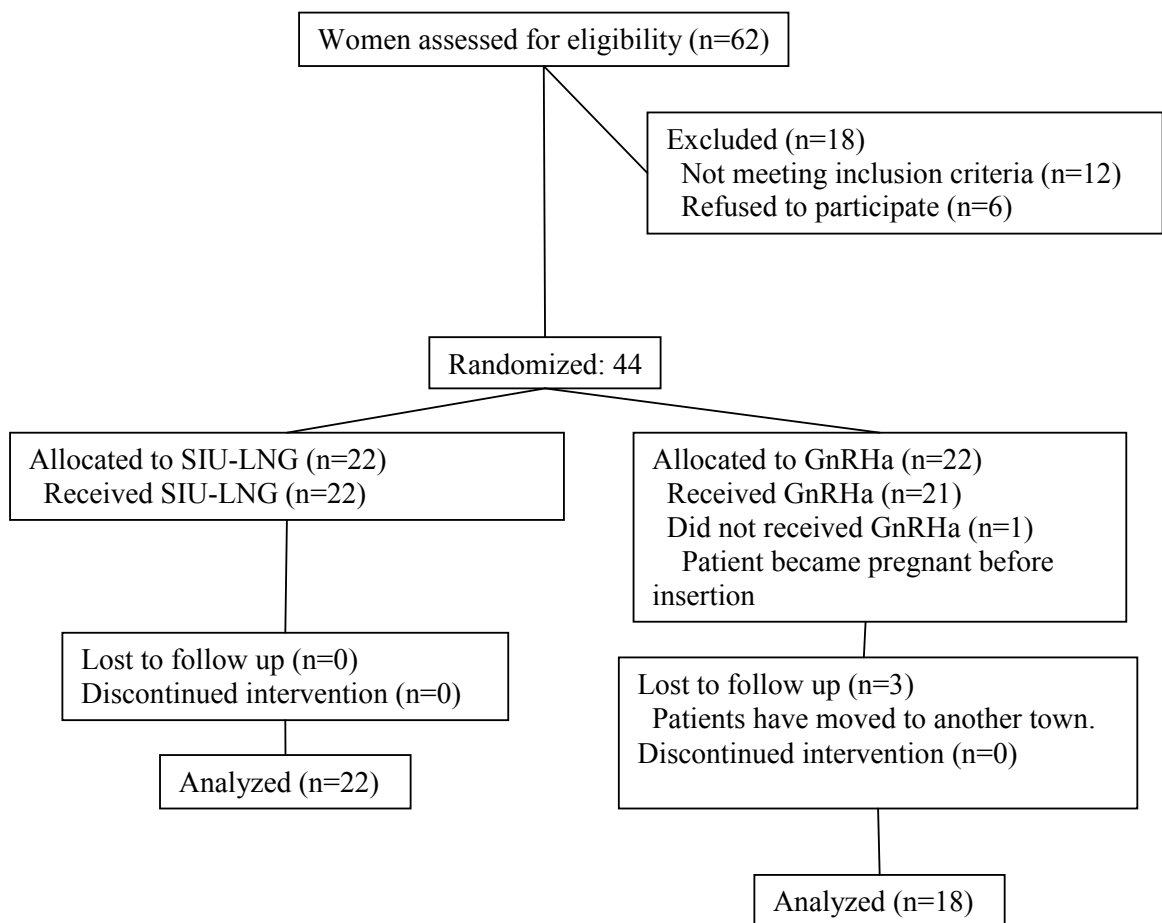


Figura 1: Fluxograma do estudo

As pacientes foram avaliadas quanto ao IMC, pressão arterial sistólica e diastólica (PAS e PAD), frequência cardíaca (FC), escore de dor e a dosagem de marcadores inflamatórios e de lesão endotelial previamente ao início do tratamento e após seis meses de uso das medicações. Foi utilizada a escala visual analógica para avaliação do escore de dor. As pacientes relatavam a intensidade da dor apresentada diariamente. A escala visual consiste em uma avaliação subjetiva da dor em uma escala entre 0 e 10, onde 0 representa ausência de dor e 10 a maior intensidade de dor (78). A paciente anotava em uma linha não graduada de 10 cm a intensidade da dor apresentada.

Foram colhidos 20 mL de sangue total para análise dos marcadores inflamatórios e de risco cardiovascular, após jejum de 12 horas. Os marcadores séricos analisados foram: a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a homocisteína, todos avaliados através do método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite<sup>®</sup> 1000 (Diagnostic Products Corporation, Siemens<sup>®</sup>, Los Angeles, CA, USA<sup>®</sup>). A proteína C reativa foi realizada pelo método de imunoenensaio turbidimétrico com látex, com aparelho Konelab 60i (Wiener lab., Rosário, Argentina). O leucograma foi dosado por contagem automatizada, utilizando-se o aparelho Coulter Gens e Coulter STKS (Florida, USA). Do perfil lipídico, foram dosados: colesterol total (CT), *high-density lipoprotein* colesterol (HDL-C), *low-density lipoprotein* colesterol (LDL-C) e triglicérides (TGL). O aparelho utilizado foi o BT 3000 plus (Wiener lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina). Para o colesterol total, TGL e HDL-C o método empregado foi o enzimático. O LDL-C foi calculado a partir da fórmula de Friedewald:  $LDL-C = \text{colesterol total} - (\text{HDL-C} + \text{TGL}/5)$ , uma vez que não havia, nas amostras, dosagem de TGL superior a 400mg/dL (79). A molécula de adesão das células vasculares (VCAM) foi dosada pelo método de Elisa (R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA). Todas estas variáveis foram dosados imediatamente antes do início das medicações e após 6 meses de uso das medicações.



Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para verificação da normalidade das amostras. Para as variáveis cuja distribuição era normal, utilizou-se o teste t não pareado para a comparação inter-grupos e o teste t pareado para intra-grupo. Na ausência de distribuição normal, os testes utilizados foram o Mann-Whitney e o Wilcoxon, respectivamente para comparações inter-grupos e intra-grupo. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos softwares SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA). O nível de significância adotado foi de 5%.

## ***RESULTADOS***

---

---

A média de idade das pacientes foi de  $28,8 \pm 4,9$  anos e  $31,4 \pm 5,8$  anos nos grupos SIU-LNG e aGnRH, respectivamente, sem diferença estatística entre ambos ( $p=0,14$ ). Não houve diferença pré-tratamento entre os marcadores clínicos e laboratoriais de risco cardiovascular bem como no perfil lipídico entre os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Características dos grupos SIU-LNG e aGnRH pré-tratamento.

	SIU-LNG	aGnRH	Valor p
	(n=22)	(n=18)	
	Basal	Basal	basal SIU-LNG x basal aGnRH
	(média $\pm$ DP)	(média $\pm$ DP)	
Dor (Escala de dor)	7,3 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,5	0,66
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,6 $\pm$ 4,3	24,5 $\pm$ 4,5	0,97
PA sistólica (mmHg)	107,7 $\pm$ 9,7	112,8 $\pm$ 13,2	0,29
PA diastólica (mmHg)	72,3 $\pm$ 6,1	75,5 $\pm$ 7,8	0,14
FC (bpm)	74,2 $\pm$ 4,6	76,8 $\pm$ 5,9	0,12
Homocisteína( $\mu$ mol/L)	12,4 $\pm$ 3,7	11,5 $\pm$ 2,9	0,56
IL-6 (pg/mL)	2,26 $\pm$ 0,67	2,98 $\pm$ 1,5	0,07
VCAM (ng/mL)	93,0 $\pm$ 3,3	93,9 $\pm$ 4	0,36
Leucócitos(x 10 <sup>3</sup> células)	7,3 $\pm$ 2,1	7,5 $\pm$ 2,6	0,83
PCR (mg/dL)	0,39 $\pm$ 0,3	0,4 $\pm$ 0,3	1,0
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	6,0 $\pm$ 1,5	5,83 $\pm$ 1,8	0,76
CT (mg/dL)	242,3 $\pm$ 82,2	228,6 $\pm$ 57,7	0,95
TGL (mg/dL)	115,3 $\pm$ 75,8	128,9 $\pm$ 91,4	0,93
LDL-C (mg/dL)	158,7 $\pm$ 65	142,7 $\pm$ 40	0,81
HDL-C (mg/dL)	60,5 $\pm$ 19,3	60 $\pm$ 15,6	0,94

IMC= Índice Massa Corporal, PA= Pressão Arterial, FC= Frequência Cardíaca, IL-6: Interleucina-6, VCAM-1: molécula de adesão de célula vascular, PCR: proteína C reativa; TNF: fator de necrose tumoral, CT: colesterol total, TGL: triglicérides, LDL-C: LDL colesterol e HDL-C: HDL colesterol.

Entre as variáveis clínicas analisadas (Tabela 2), não houve variação entre o período pré e o pós-tratamento dos dois grupos de estudo.

Tabela 2 – Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (Acetato de Leuprolide) sobre marcadores clínicos de risco cardiovascular em mulheres com endometriose

	SIU-LNG		aGnRH	
	(n=22)		(n=18)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses
	(média ± DP)	(média ± DP)	(média ± DP)	(média ± DP)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,6±4,3	23,8±4,5	24,5±4,5	24,3±4,5
PA sistólica (mmHg)	107,7±9,7	105,9±10,1	112,8±13,2	111,7±12,9
PA diastólica (mmHg)	72,3±6,1	71,8±6,6	75,5±7,8	75,0±6,2
FC (bpm)	72,4±4,6	72,8±5,8	76,8±5,9	78,0±7,9

IMC= Índice Massa Corporal, PA= Pressão Arterial, e FC= Frequência Cardíaca.

p>0,05 para todas as variáveis

Em ambos os grupos, houve redução significativa do escore de dor de 7,3±1,5 para 1,2±1,75 (grupo SIU-LNG) e de 7,1±1,46 para 0,7±1,37 (grupo aGnRH) após seis meses de tratamento (p<0,001). Porém, essa melhora não foi diferente entre as duas medicações avaliadas (p=0,21).

Quanto à dosagem dos marcadores séricos, não houve diferença nos valores pré-tratamento entre os grupos (Tabela 3). O grupo SIU-LNG apresentou redução dos níveis séricos de VCAM e da PCR (Tabela 3). Em relação ao lipidograma, observou-se, durante o período de tratamento, redução de 25,4% dos níveis de CT (Basal: 242,3 ± 82,2mg/dL vs. 6 meses: 180,8 ± 31,6mg/dL, p=0,0007), de 20,8% dos níveis de HDL-C (Basal: 60,5 ±

19,3mg/dL vs. 6 meses:  $47,9 \pm 10,8$ mg/dL,  $p=0,0048$ ), de 27,2% dos níveis de LDL-C (Basal:  $158,7 \pm 65$ mg/dL vs. 6 meses:  $115,6 \pm 25,3$ mg/dL,  $p=0,0016$ ) e 25,8% dos níveis de TGL (Basal:  $115,3 \pm 75,8$ mg/dL vs. 6 meses:  $85,5 \pm 41,2$ mg/dL,  $p=0,0079$ ) (Tabela 4).

O grupo de usuárias de aGnRH apresentou elevação dos níveis de homocisteína, diminuição do número de leucócitos totais e da IL-6 (Tabela 3). Os demais marcadores não apresentaram modificação no período de tratamento nesse grupo (Tabela 3).

Em relação aos níveis lipídicos, houve 25 pacientes com o nível de CT acima do recomendado (200mg/dL) no início do estudo, sendo 13 do grupo SIU-LNG e 12 do grupo aGnRH, o que contribuiu para a média ter sido elevada. Em ambos os grupos, sete pacientes possuíam valores superiores à 300mg/dL, sendo cinco do grupo SIU-LNG. Avaliando-se os resultados do grupo aGnRH (tabela 4), não houve variação nos valores do CT (Basal:  $228,6 \pm 57,7$ mg/dL vs. 6 meses:  $223,5 \pm 58,4$ mg/dL,  $p=0,58$ ), do HDL-C (Basal:  $60 \pm 15,6$ mg/dL vs. 6 meses:  $54,7 \pm 16,6$ mg/dL,  $p=0,08$ ), do LDL-C (Basal:  $142,7 \pm 40$ mg/dL vs. 6 meses:  $138,9 \pm 42,8$ mg/dL,  $p=0,54$ ) e dos TGL (Basal:  $128,9 \pm 91,4$ mg/dL vs. 6 meses:  $149,2 \pm 76,9$ mg/dL,  $p=0,26$ ).

Comparando-se os resultados pós-tratamento entre os grupos, o grupo SIU-LNG apresentou menores níveis de CT (SIU-LNG:  $180,8 \pm 31,6$  mg/dL vs. aGnRH:  $223,5 \pm 58,4$  mg/dL,  $p=0,0055$ ), TGL (SIU-LNG:  $85,5 \pm 41,2$  mg/dL vs. aGnRH:  $149,2 \pm 76,9$  mg/dL,  $p=0,0011$ ) e de LDL-C ( $115,6 \pm 25,3$  mg/dL vs.  $138,9 \pm 42,8$  mg/dL,  $p=0,0144$ ). Nas demais variáveis, não houve diferença entre os grupos no período pós-tratamento (Tabelas 3 e 4).

Tabela 3 – Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (acetato de Leuprolide) sobre os marcadores de risco cardiovasculares séricos em pacientes com endometriose em seis meses de tratamento

	SIU-LNG		aGnRH	
	(n=22)		(n=18)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses
	(média±DP)	(média±DP)	(média±DP)	(média±DP)
Homocisteína(μmol/L)	12,4±3,7	11,4±3,8	11,5±2,9	13,1±2,6*
IL-6 (pg/mL)	2,26 ± 0,67	2,24 ± 0,56	2,98±1,5	2,15 ± 0,3*
VCAM (ng/mL)	93,3±3,3	91,5±2,5*	93,7±4	92,2±1,5
Leucócitos(x 10 <sup>3</sup> células)	7,3±2,1	6,9±1,7	7,5±2,6	6,5±1,8*
PCR (mg/dL)	0,39±0,3	0,29±0,2*	0,4±0,3	0,37±0,30
TNF-α (pg/mL)	6,0±1,5	6,3±1,3	5,83±1,8	5,81±1,7

IL-6: Interleucina-6, VCAM-1: molécula de adesão de célula vascular, PCR: proteína C reativa e TNF: fator de necrose tumoral.

\* p<0,05 comparado ao pré-tratamento

Tabela 4 – Efeitos do SIU-LNG e do aGnRH (acetato de Leuprolide) sobre o perfil lipídico em pacientes com endometriose em seis meses de tratamento

	SIU-LNG (n=22)		aGnRH (n=18)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses
CT (mg/dL)	242,3 ± 82,2	180,8 ± 31,6* <sup>τ</sup>	228,6 ± 57,7	223,5 ± 58,4
TGL (mg/dL)	115,3 ± 75,8	85,5 ± 41,2* <sup>τ</sup>	128,9 ± 91,4	149,2 ± 76,9
LDL-C (mg/dL)	158,7 ± 65	115,6 ± 25,3* <sup>τ</sup>	142,7 ± 40	138,9 ± 42,8
HDL-C (mg/dL)	60,5 ± 19,3	47,9 ± 10,8*	60 ± 15,6	54,7 ± 16,6

CT: colesterol total, TGL: triglicérides, LDL-C: LDL colesterol e HDL-C: HDL colesterol.

Os valores estão expressos em média± DP.

\* p<0,05 comparado ao pré-tratamento.

<sup>τ</sup> p<0,05 comparando-se os pós-tratamentos.

## *DISCUSSÃO*

---

---

Nesse trabalho, avaliamos as alterações do perfil lipídico em pacientes portadoras de endometriose submetidas ao tratamento com SIU-LNG, comparativamente ao uso de aGnRH, modalidade já consagrada de tratamento. Nossos dados mostraram que o uso do SIU-LNG em portadoras de endometriose promoveu uma redução significativa nos níveis de CT, TG, LDL-C e HDL-C, além de uma diminuição dos marcadores inflamatórios VCAM e PCR após seis meses de avaliação, enquanto que o uso de aGnRH não promoveu modificações das variáveis lipídicas após o mesmo período de tratamento, embora tenha tido efeitos favoráveis sobre os marcadores inflamatórios IL-6 e leucócitos e desfavoráveis sobre a homocisteína.

Não há estudos prévios em pacientes com endometriose envolvendo comparação randomizada dos tratamentos utilizados nesse trabalho (SIU-LNG *versus* aGnRH) para avaliação de marcadores de risco cardiovascular. Porém há estudos que avaliaram os efeitos do aGnRH portadoras de endometriose. À semelhança de nossos achados, estes estudos mostraram que o uso de aGnRH não promoveu alteração dos níveis das lipoproteínas (80, 81). Entretanto, há relatos até de piora do perfil lipídico após o uso de leuprolida em pacientes com leiomiomatose (82, 83) e do uso de triptorelina em pacientes com endometriose (84, 85).

Os esteróides sexuais atuam de maneira marcante sobre perfil lipídico, e algumas alterações podem ter um impacto sobre a aterogênese. Os efeitos dos progestágenos sintéticos sobre o perfil lipídico variam conforme a respectiva atividade androgênica, a dose e a via de administração e associação ou não com estrogênio. Quando combinado com o etinilestradiol, o levonorgestrel oral está associado a um aumento do LDL-C e diminuição do HDL-C (1, 45, 86, 87). Em contraste, o uso de combinações com desogestrel, progestágeno de menor afinidade androgênica, resulta em aumento do HDL-C, sem modificação do LDL-C (46, 88). O uso de levonorgestrel exclusivo, sob a forma de implantes, promove diminuição do CT, TG, LDL-C e HDL-C em mulheres normais (30, 47, 48, 89, 90, 91), embora outros estudos



mostrem apenas redução dos níveis de CT e do HDL-C, quando comparado aos níveis encontrados em não-usuárias de métodos hormonais (51), sem alteração dos níveis de LDL-C e TGL. Por outro lado, ao contrário dos nossos achados, o uso de levonorgestrel sob a forma de dispositivo intra-uterino não promoveu diferenças significantes nas concentrações séricas de CT, TGL, LDL e HDL, quando estudado em população normal ou em pacientes com menorragia (50, 92), e promoveu em outro estudo com mulheres normais, com desejo de anticoncepção, aumento nos níveis de HDL, comparadas com outras que não utilizavam nenhum contraceptivo hormonal (93).

Em nosso estudo, o uso do SIU-LNG esteve associado a um decréscimo de todas as lipoproteínas após 6 meses de sua inserção quando comparado ao período pré-medicação, ao contrário do observado no grupo em uso de aGnRH e diferente do encontrado nos estudos anteriores citados, quando o SIU-LNG foi utilizado em populações com mulheres normais. Embora o SIU-LNG produza altas concentrações locais de LNG no tecido endometrial com baixas concentrações plasmáticas, há sempre uma chance de ter um efeito metabólico, a depender do tempo de uso e da população estudada. O uso de progestágenos ganha importância em populações de maior risco metabólico, como possivelmente são as pacientes com endometriose. Modificações dos valores do lipidograma são importantes, pois alteram o risco de arteriosclerose e doença coronariana, ressaltando-se o papel do LDL-C na aterogênese, sendo, por isso, o parâmetro mais importante a ser normalizado em casos de dislipidemia (85).

A importância clínica de uma diminuição de LDL-C se deve ao seu envolvimento na aterogênese. Situações como tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia podem promover a lesão endotelial, que contribui para a expressão de moléculas de adesão (VCAM, P-selectina) e a liberação de citocinas (interleucina 1, TNF- $\alpha$ ). Conseqüentemente, ocorre a migração de células mononucleares (leucócitos e monócitos) e a penetração das

partículas do LDL que serão oxidadas no espaço subendotelial. Quando os monócitos se localizam no espaço subendotelial, ocorre a transformação destas células em macrófagos, que fagocitam as partículas de LDL oxidadas e formam as células espumosas. Estas células perpetuam o status inflamatório aumentado, predispõem a migração de miócitos modificados da camada média para a camada íntima arterial e a formação de colágeno, contribuindo para a formação da placa ateromatosa. Assim, o nível elevado de LDL pode ser o gatilho para um processo proliferativo celular nos vasos arteriais, culminando com o desenvolvimento da aterosclerose (94).

É possível que as mulheres com endometriose apresentem maior predisposição à aterogênese, mas esta associação ainda não foi comprovada. Níveis elevados de LDL-C foram observados no fluido peritoneal (FP) de mulheres com endometriose (31). Entretanto, estes autores não correlacionaram as dosagens plasmáticas de LDL-C com os seus níveis no FP e também não avaliaram os outros parâmetros do perfil lipídico. Se a quantidade de lipoproteínas presentes no FP tiver relação com os seus níveis plasmáticos (95), pode-se esperar que os níveis séricos de LDL-C sejam mais elevados em mulheres com endometriose.

A ação do SIU-LNG favorável, com diminuição do LDL-C, se contrapõe à ação do aGnRH, que não mostrou efeitos sobre o CT e LDL-C, o que poderia trazer vantagens metabólicas desse tipo de tratamento, além de outras vantagens clínicas de seu uso em tempo prolongado sobre aceitabilidade e adesão ao tratamento, já comprovadas (48, 96). A diminuição de HDL-C não é desejável do ponto de vista metabólico, mas há evidências de que, após um ano de tratamento, os níveis de HDL-C tendem a se normalizar novamente em usuárias de SIU-LNG (97)

Obtivemos uma diminuição significativa nos níveis de VCAM e PCR nas pacientes usuárias do SIU-LNG, o que pode corroborar uma ação favorável sobre o processo inflamatório. A PCR é um marcador sensível de atividade inflamatória e tem sido utilizada

como um fator de risco independente para DCV, particularmente coronariopatia. Nos hepatócitos, a produção de PCR é regulada pela ação do fator de necrose tumoral e da interleucina-6 (98). O SIU-LNG foi capaz de diminuir os níveis de PCR sem alterar TNF- $\alpha$  e IL-6, o que sugere uma ação hepática direta, talvez na redução de síntese protéica.

Efeitos metabólicos do aGnRH são claramente relacionados ao estado de hipoestrogenismo, como por exemplo em relação a piora do perfil lipídico, à semelhança do que ocorre com mulheres na pós menopausa (99, 100, 101). Entretanto, tal resultado pode não ter sido observado nesse estudo pelo curto período de uso do aGnRH. Além disso, houve um aumento de 14% da homocisteína, que tem sido associada à maior ocorrência de eventos aterotrombóticos. Diversos artigos demonstraram aumento nos níveis séricos de homocisteína em mulheres na pós-menopausa e que reduziram após a realização de terapia de reposição estrogênica (102, 103, 104, 105). Em relação ao levonorgestrel, artigos que avaliaram contraceptivos orais que continham este progestágeno demonstraram não haver alteração na homocisteinemia (106, 107), o que vai de encontro aos nossos achados no grupo SIU-LNG, embora reconheçamos a limitação desse achado, pois não foram avaliados os níveis séricos de folato em ambos os grupos.

Houve diminuição dos leucócitos totais apenas no grupo aGnRH, embora esse dado isolado não tenha um grande significado clínico. A resposta inflamatória sistêmica envolve alterações nos níveis de leucócitos circulantes, mas recentes estudos têm proposto que a avaliação de subpopulações leucocitárias, como a taxa neutrófilo-linfócito, seja um melhor índice de resposta inflamatória em pacientes com doenças crônicas ou com endometriose (108, 109).

Os níveis séricos de TNF- $\alpha$  não variaram em nenhum dos grupos de tratamento. Numerosos investigadores tem sugerido que há uma associação entre a presença de endometriose e um sistema imune alterado (110, 111). Um aumento da inflamação peritoneal,

evidenciado por elevação das citocinas peritoneais, é bem estabelecido (112). Citocinas inflamatórias, especialmente a TNF- $\alpha$ , que são produzidas pelos macrófagos, tem um importante papel na fisiopatologia da endometriose. O TNF- $\alpha$  podem ativar leucócitos inflamatórios que podem levar a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e mais TNF- $\alpha$  (113), que estimulam a adesão de células endometriais e também induzem as metaloproteinases, ambas necessárias para o desenvolvimento da doença (114). Entretanto, essas alterações ocorrem em tecidos e FP, e os níveis séricos nem sempre refletem essas alterações teciduais.

Pode-se questionar se o efeito benéfico obtido sobre os níveis de lipoproteínas após o uso de SIU-LNG seja decorrente apenas da intervenção terapêutica, que envolvia orientação dietética e prática de exercícios físicos. Estas orientações eram semelhantes aos dois grupos de estudo, e não se observou variação significativa do peso corporal em nenhum dos grupos, o que seria esperado se a aderência fosse satisfatória. Assim, especulamos que esse efeito seja decorrente da ação direta do levonorgestrel. Uma hipótese seria a mediação da redução hepática da síntese e/ou catabolismo das lipoproteínas, uma vez que a redução atingiu todas as variáveis lipídicas analisadas (115).

***CONCLUSÕES***

---

---

Nossos dados permitem concluir que, em pacientes portadoras de endometriose, o uso de SIU-LNG, promoveu uma redução significativa nas lipoproteínas, além de uma diminuição de alguns marcadores inflamatórios após seis meses de avaliação. Obviamente, não podemos inferir sobre esses efeitos em tempo prolongado de tratamento. Entretanto, essa perspectiva é favorável, tendo em vista que o tratamento classicamente empregado para a endometriose, o aGnRH, não promoveu modificações das variáveis lipídicas após o mesmo período de tratamento. Dados anteriores de nosso grupo mostram que o uso de SIU-LNG tem efeito comparável ao uso de aGnRH em relação à dor associada a endometriose em curto (48) e longo prazo (96), tendo sido capaz de reduzir também os níveis de CA-125 (116).

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

1. Pretta S, Remorgida V, Abbamonte LH, Anserini P, Ragni N, Del Sette M, et al. Atherosclerosis in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jun;132(2):226-31.
2. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gauldie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002 Sep;161(3):909-18.
3. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol.* 1999 Jan;93(1):51-8.
4. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med.* 2004 Feb;49(2):115-20.
5. Chung HW, Lee JY, Moon HS, Hur SE, Park MH, Wen Y, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertility and sterility.* 2002 Oct;78(4):787-95.
6. Witz CA, Cho S, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. The alpha(2)beta(1) and alpha(3)beta(1) integrins do not mediate attachment of endometrial cells to peritoneal mesothelium. *Fertility and sterility.* 2002 Oct;78(4):796-803.
7. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Mar;30(1):41-61.
8. Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta. *Mol Hum Reprod.* 2000 Mar;6(3):269-75.
9. Vigano P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod.* 1998 Dec;4(12):1150-6.
10. Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Human reproduction (Oxford, England).* 1993 Jun;8(6):793-8.
11. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN-beta 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 beta. *J Immunol.* 1989 May 1;142(9):3134-9.
12. Zarmakoupis PN, Rier SE, Maroulis GB, Becker JL. Inhibition of human endometrial stromal cell proliferation by interleukin 6. *Human reproduction (Oxford, England).* 1995 Sep;10(9):2395-9.
13. Braun DP, Gebel H, House R, Rana N, Dmowski NP. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peripheral blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertility and sterility.* 1996 Jun;65(6):1125-9.



14. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertility and sterility*. 1994 Feb;61(2):294-9.
15. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers DV, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Mar;81(3):1118-22.
16. Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1993 Oct;43(1):45-50.
17. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Apr;80(4):1431-7.
18. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R, Watson JM, Martinez-Maza O. Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertility and sterility*. 1992 Aug;58(2):302-6.
19. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. Interferon-gamma (IFN-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1994 Oct;32(3):180-3.
20. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Sep 26;828:194-207.
21. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertility and sterility*. 1993 Mar;59(3):681-4.
22. Ben-Av P, Crofford LJ, Wilder RL, Hla T. Induction of vascular endothelial growth factor expression in synovial fibroblasts by prostaglandin E and interleukin-1: a potential mechanism for inflammatory angiogenesis. *FEBS Lett*. 1995 Sep 18;372(1):83-7.
23. Brogi E, Wu T, Namiki A, Isner JM. Indirect angiogenic cytokines upregulate VEGF and bFGF gene expression in vascular smooth muscle cells, whereas hypoxia upregulates VEGF expression only. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):649-52.
24. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertility and sterility*. 1988 Oct;50(4):573-9.
25. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1995 Dec;34(6):381-5.
26. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertility and sterility*. 2002 May;77(5):861-70.
27. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005 Jul;20(7):2014-20.

28. Oner-Iyidogan Y, Kocak H, Gurdol F, Korkmaz D, Buyru F. Indices of oxidative stress in eutopic and ectopic endometria of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57(4):214-7.
29. Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertility and sterility.* 2003 Jun;79(6):1288-93.
30. Crook D, Howell R, Sidhu M, Edmonds DK, Stevenson JC. Elevated serum lipoprotein(a) levels in young women with endometriosis. *Metabolism.* 1997 Jul;46(7):735-9.
31. Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free radical research.* 2002 Dec;36(12):1315-21.
32. Desai MM, Zhang P, Hennessy CH. Surveillance for morbidity and mortality among older adults--United States, 1995-1996. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1999 Dec 17;48(8):7-25.
33. Luz P, Uint L. Endotélio na aterosclerose: interações celulares e vasomotricidade. In: Luz P, editor. *Endotélio e doenças cardiovasculares.* São Paulo: Editora Ateneu; 2003. p. 133-60.
34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
35. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA.* 1999 Feb 24;281(8):727-35.
36. Falk E, Shah P, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol E, editors. *Atherosclerosis and coronary artery disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 492-510.
37. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000 May 9;101(18):2149-53.
38. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1767-72.
39. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherriff E, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2007 Aug;33(4):490-5.
40. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Yano T, Tsutsumi O, et al. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis. *Fertility and sterility.* 2005 Apr;83(4):878-82.

41. Barrier BF, Sharpe-Timms KL. Expression of soluble adhesion molecules in sera of women with stage III and IV endometriosis. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2002 Mar-Apr;9(2):98-101.
42. Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiological reviews*. 2005 Jan;85(1):1-31.
43. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2054-9.
44. Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1997 Nov;12(11):2523-7.
45. Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Feb;75(2):191-212.
46. Crook D, Gardner R, Worthington M, Nolan J, Stevenson JC, Shaw RW. Zoladex versus danazol in the treatment of pelvic endometriosis: effects on plasma lipid risk factors. *Horm Res*. 1989;32 Suppl 1:157-60.
47. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2008 Jan;23(1):100-4.
48. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005 Jul;20(7):1993-8.
49. Critchley HO, Wang H, Jones RL, Kelly RW, Drudy TA, Gebbie AE, et al. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1998 May;13(5):1218-24.
50. Nilsson CG, Kostianen E, Ehnholm C. Serum lipids and high-density-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low-dose IUD treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil*. 1981;26(2):135-7.
51. Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jun 2.
52. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000346.
53. Camargos A, Lemos C. Endometriose. In: Halbe HW, editor. *Tratado de Ginecologia*. São Paulo: Editora Rocha Ltda; 2000. p. 1323-34.

54. Shaw R. Evaluation of treatment with gonadotrophin-releasing hormone analogues. In: SHAW R, editor. *Endometriosis - Current Understanding and Management*: Blackwell Science; 1995. p. 206-34.
55. d'Arcangues C. WHO statement on hormonal contraception and bone health. *Contraception*. 2006 May;73(5):443-4.
56. Surrey ES. Add-back therapy: extending safety and efficacy of GnRH analogues in the gynecologic patient. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;45 Suppl 1:31-4; discussion 5.
57. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Aug;81(8):3112-8.
58. Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1371-80.
59. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttenn F, Tron F, Lesavre P, et al. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982 Jun;25(6):618-23.
60. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.
61. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Aug;175(2):396-401.
62. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med*. 1990 Apr;22(2):85-90.
63. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception*. 1980 Mar;21(3):225-33.
64. Tasci Y, Caglar GS, Kayikcioglu F, Cengiz H, Yagci B, Gunes M. Treatment of menorrhagia with the levonorgestrel releasing intrauterine system: effects on ovarian function and uterus. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Dec 10.
65. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertility and sterility*. 1997 Sep;68(3):426-9.
66. He SM, Wei MX, Han YH, He LH. [Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005 Aug;40(8):536-8.
67. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1999 Sep;60(3):173-5.

68. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility*. 1999 Sep;72(3):505-8.
69. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility*. 2003 Aug;80(2):305-9.
70. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertility and sterility*. 2001 Mar;75(3):485-8.
71. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004 Jan;19(1):179-84.
72. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005 Mar;20(3):789-93.
73. Fong YF, Singh K. Effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine myomas in a renal transplant patient. *Contraception*. 1999 Jul;60(1):51-3.
74. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertility and sterility*. 2003 May;79(5):1194-8.
75. Magalhaes J, Aldrighi JM, de Lima GR. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception*. 2007 Mar;75(3):193-8.
76. Rosa e Silva JC, de Sa Rosa e Silva AC, Candido dos Reis FJ, Manetta LA, Ferriani RA, Nogueira AA. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. *J Reprod Med*. 2005 Aug;50(8):613-7.
77. Al-Omari WR, Nassir UN, Izzat B. Estrogen 'add-back' and lipid profile during GnRH agonist (triptorelin) therapy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Jul;74(1):61-2.
78. Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):594-611.
79. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
80. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide acetate versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis: a multicenter, double-blind randomized clinical trial. II. Assessment of safety. The Lupron Endometriosis Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jul;169(1):26-33.

81. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertility and sterility*. 2000 Aug;74(2):299-305.
82. Palomba S, Orio F, Jr., Russo T, Falbo A, Cascella T, Doldo P, et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2004 Jun;19(6):1308-14.
83. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Wakana K, Aso T. Efficacy of ipriflavone in preventing adverse effects of leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3202-6.
84. Al-Omari WR, Nassir UN, Sulaiman WR. Estrogen and lipid profile in patients with endometriosis treated by GnRH agonist. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999 Aug;66(2):191-2.
85. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
86. Godsland IF, Crook D, Simpson R, Proudler T, Felton C, Lees B, et al. The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism. *N Engl J Med*. 1990 Nov 15;323(20):1375-81.
87. Notelovitz M, Feldman EB, Gillespy M, Gudat J. Lipid and lipoprotein changes in women taking low-dose, triphasic oral contraceptives: a controlled, comparative, 12-month clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 May;160(5 Pt 2):1269-80.
88. Crook D, Godsland IF, Worthington M, Felton CV, Proudler AJ, Stevenson JC. A comparative metabolic study of two low-estrogen-dose oral contraceptives containing desogestrel or gestodene progestins. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Nov;169(5):1183-9.
89. Singh K, Ratnam SS. A study on the effects of Norplant implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. *Contraception*. 1997 Aug;56(2):77-83.
90. Singh K, Viegas OA, Loke D, Ratnam SS. Effect of Norplant-2 rods on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception*. 1992 May;45(5):463-72.
91. Singh K, Viegas OA, Loke DF, Ratnam SS. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception*. 1992 Feb;45(2):141-53.
92. Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception*. 2006 May;73(5):528-31.
93. Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. *Contraception*. 2002 Jul;66(1):7-13.
94. Linton MF, Fazio S. Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2001 Oct;12(5):489-95.

95. Le Goff D. Follicular fluid lipoproteins in the mare: evaluation of HDL transfer from plasma to follicular fluid. *Biochim Biophys Acta*. 1994 Jan 3;1210(2):226-32.
96. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Jan 30.
97. Ng YW, Liang S, Singh K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism--a randomized comparative study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):24-8.
98. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004 Jul;44(1):6-11.
99. Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jul;67(1):30-5.
100. Granfone A, Campos H, McNamara JR, Schaefer MM, Lamou-Fava S, Ordovas JM, et al. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism*. 1992 Nov;41(11):1193-8.
101. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1196-204.
102. Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *European journal of clinical investigation*. 1995 Nov;25(11):801-5.
103. Andersson A, Brattstrom L, Israelsson B, Isaksson A, Hamfelt A, Hultberg B. Plasma homocysteine before and after methionine loading with regard to age, gender, and menopausal status. *European journal of clinical investigation*. 1992 Feb;22(2):79-87.
104. van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, Schellekens LA, Eskes TK, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *European journal of clinical investigation*. 1994 Nov;24(11):733-6.
105. Madsen JS, Kristensen SR, Klitgaard NA, Bladbjerg EM, Abrahamsen B, Stilgren L, et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Jul;187(1):33-9.
106. Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism*. 2002 Sep;51(9):1216-21.
107. Seeger H, Petersen G, Schulte-Wintrop E, Teichmann AT, Mueck AO. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel on serum and urinary surrogate markers of endothelial function. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2002 Apr;40(4):150-7.

108. Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertility and sterility*. 2008 Dec;90(6):2073-9.
109. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
110. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Jul;50(1):48-59.
111. Denny E, Khan KS. Systematic reviews of qualitative evidence: what are the experiences of women with endometriosis? *J Obstet Gynaecol*. 2006 Aug;26(6):501-6.
112. Gomez-Torres MJ, Acien P, Campos A, Velasco I. Embryotoxicity of peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2002 Mar;17(3):777-81.
113. Richter O, Mallmann P, van der Ven H, Krebs D. [TNF-alpha secretion by peritoneal macrophages in endometriosis]. *Zentralbl Gynakol*. 1998;120(7):332-6.
114. Jerzak M, Baranowski W, Rechberger T, Gorski A. Enhanced T cells interactions with extracellular matrix proteins in infertile women with endometriosis. *Immunol Lett*. 2002 Apr 1;81(1):65-70.
115. Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome: pathophysiological and therapeutic lessons from stable isotope studies. *Clin Biochem Rev*. 2004 Feb;25(1):31-48.
116. de Sa Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Petta CA, Abrao MS, Ferriani RA. The levonorgestrel-releasing intrauterine device reduces CA-125 serum levels in patients with endometriosis. *Fertility and sterility*. 2006 Sep;86(3):742-4.



*ARTIGO*

---

---

**Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with GnRH analogue**

Rodrigo Alves Ferreira<sup>a,b\*</sup>, Carolina Sales Vieira<sup>a</sup>, Júlio César Rosa-e-Silva<sup>a</sup>, Ana Carolina J. Sá Rosa-e-Silva<sup>a</sup>, Antonio A. Nogueira<sup>a</sup>, Rui A. Ferriani<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of São Paulo, Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, SP, 14049-900, Brazil

<sup>b</sup>Department of Medicine, Federal University of São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, 13565-905, Brazil

\*Corresponding author: Rodrigo Alves Ferreira

Rodovia Washington Luis, Km 235 - Cx. Postal 676 - São Carlos, SP, Brasil, CEP-13565-905

Tel: +55 16 33518340      Fax: +55 16 32536075

Email: [rodrigoalf@ufscar.br](mailto:rodrigoalf@ufscar.br)

## **Abstract**

**Background:** The study was conducted to evaluate the cardiovascular risk markers associated with endometriosis and the influence of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) compared with the GnRH analogue (GnRHa) leuprolide acetate on these risk markers after six months of treatment.

**Study design:** This was a randomized, prospective, open clinical study, with 44 patients with laparoscopically and histologically confirmed endometriosis. Patients were randomized into two groups: the LNG-IUS group, comprised of 22 patients who underwent LNG-IUS insertion, and the GnRHa group, comprised of 22 patients who received a monthly GnRHa injection for six months. Body mass index; systolic and diastolic arterial blood pressure; heart rate; and laboratory cardiovascular risk markers such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), C-reactive protein (CRP), homocysteine (HMC), lipid profile, total leukocytes, and vascular cell adhesion molecule (VCAM) were measured before and six months after treatment.

**Results:** After six months of treatment, a significant reduction in pain score occurred in both groups with no significant difference in improvement between the two medications evaluated. In the LNG-IUS group, from pretreatment to post treatment period, there was a significant reduction in the levels (mean $\pm$ SD) of VCAM (92.8  $\pm$ 4.2 to 91.2 $\pm$ 2.7 ng/mL, p =.04), CRP (0.38 $\pm$ 0.30 to 0.28 $\pm$ 0.21 mg/dL, p =.03), total cholesterol (247.0 $\pm$ 85.0 to 180.0 $\pm$ 31.0 mg/dL, p =.0002), triglycerides (118.0 $\pm$  76.0 to 86.5 $\pm$ 41.5 mg/dL, p =.003), LDL (160.5 $\pm$ 66.0 to 114.5 $\pm$ 25.5 mg/dL, p =.0005), and HDL (63.0 $\pm$ 20.5 to 48.5 $\pm$ 10.5 mg/dL, p =.002). The GnRHa group showed an increase in HMC levels (11.5 $\pm$ 2.9 to 13.0 $\pm$ 2.7  $\mu$ mol/L, p =.04) and a reduction in IL-6 levels (4.3 $\pm$ 3.9 to 2.3 $\pm$ 0.8 pg/mL, p =.005), VCAM (94.0 $\pm$ 3.8 to 92.0 $\pm$ 1.6

ng/mL,  $p = .03$ ), and total leukocytes ( $7330 \pm 2554$  to  $6350 \pm 1778$ ,  $p = .01$ ). In the GnRH group, the remaining variables, including lipid profile, did not show any statistical difference.

**Conclusions:** This study shows that some cardiovascular risk markers are influenced by both GnRH $\alpha$  and the LNG-IUS, but the latter had a greater positive impact on the lipid profile, which could lead to a favorable effect during long-term treatment.

*Keywords:* endometriosis, levonorgestrel, cardiovascular diseases, leuprolide, risk factors.

## 1. Introduction

A possible association between endometriosis and atherosclerosis has been proposed [1]. Endometriosis affects young women, whereas atherosclerosis occurs at more advanced ages. However, both diseases are characterized by increased macrophage activity and production of inflammatory cytokines. Because inflammation plays a crucial role in the development of atherosclerosis, patients with endometriosis, which represents a chronic inflammatory disease, are believed to be at a possible higher risk for developing cardiovascular diseases (CVD) [1].

Some inflammatory markers commonly detected in patients at increased risk for CVD, such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) [2, 3], presence of activated macrophages, and expression of cell adhesion molecules, such as intercellular adhesion molecule (ICAM) and vascular cell adhesion molecule (VCAM), markers of oxidative stress [4-6], among others, have been reported to be increased both in the peritoneal fluid (PF) and serum of patients with endometriosis. There are reports of an increase in metalloproteinases (MMPs), which have an important action on the destruction of the extracellular matrix both in patients with atherosclerosis [7] and endometriosis [8], and of an increase in C-reactive protein (CRP), a biochemical inflammatory marker of great value as a predictor for CVD [9, 10]. In addition, changes in lipid metabolism are strongly related to cardiovascular risk [11]. Few investigators have compared the basal lipid profile of women with endometriosis to that of a control group, and none of them have evaluated patients in the absence of the effect of medication that may potentially alter the synthesis of lipoproteins [1, 10, 11]. Because of this limitation, results of lipid profile of women with endometriosis WITH WHAT, PLEASE STATE ranging from an unfavorable lipid profile to no change in these variables [12-15].

Some of the clinical treatments currently proposed for endometriosis, with a significant improvement in the pelvic pain caused by the disease, are GnRH analogues (GnRHa) and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) [16]. GnRHa acts by blocking the hypothalamus-pituitary-ovarian axis, leading to signs and symptoms of hypoestrogenism with negative effects on lipid metabolism [13]. In contrast, the LNG-IUS causes atrophy of the endometrial glands due to a predominantly local effect of progestogen [17]; however, it has been speculated that systemically absorbed progestogen may adversely influence lipid metabolism [18, 19].

Since the treatment proposed for patients with endometriosis is usually of long-term duration and because these patients may already present with elevation of inflammatory and endothelial dysfunction markers, it is important to evaluate the effects of different treatments on risk factors for CVD, such as inflammatory markers and lipoproteins. Thus, the objective of the present study was to evaluate the influence of the LNG-IUS on inflammatory and cardiovascular risk markers in women treated with this IUS for six months and to compare it to the effect of classical treatment with GnRHa.

## **2. Patients and methods**

A randomized, prospective, open label, controlled clinical assay was carried out to evaluate 44 patients with endometriosis, aged 18 to 40 years, consecutively selected at the pelvic pain and endoscopy outpatient clinic of the University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, Brazil. The diagnosis of endometriosis was confirmed by laparoscopy and histology performed 3 to 24 months before inclusion in the study. All patients had chronic pelvic pain, and none of them had been treated with either oral hormone contraceptives for at least three months or with depot progestogens or GnRHa for at least six months at the time of randomization.

Sample size was calculated with the GraphPad StatMate® program (Graphpad Software, San Diego, CA, USA). By including 16 untreated patients with endometriosis, a mean change of 20% or more in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) would be detected on the basis of the results reported by Al-Omari et al. [20], with  $\alpha = 5\%$  and a 90% test power during the six-month period of treatment. A larger number of patients than necessary was included due to a possible loss of patients during follow-up.

Exclusion criteria were as follows: obese patients with a body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, smokers, diabetics, alcohol or drug users, patients currently wishing to conceive, patients with chronic disease, patients with acute and/or chronic inflammatory and/or infectious processes, and patients with a personal and/or family history of thromboembolic events or taking medications known to interfere with inflammation markers (such as hormonal and non-hormonal anti-inflammatory agents) for a period of less than 15 days before the study.

The study was approved by the Institutional Review Board of the Hospital, and all patients gave written informed consent to participate. Sixty-two patients were first selected for the study. However, six refused to participate and 12 were excluded because they did not satisfy the inclusion criteria. The remaining 44 patients were randomized by a computer program (GraphPad Software, San Diego, Ca, USA) at a 1:1 proportion to the LNG-IUS group (N = 22) and to the GnRHa group (N = 22). In the GnRHa group, one patient became pregnant before the administration of the drug, and three patients moved to another city and, thus, were lost to follow-up. Thus, the LNG-IUS group finally consisted of 22 patients who had undergone placement of the device according to the manufacturer's instructions, always by the same examiner, while the GnRHa group consisted of 18 patients treated with 3.75 mg leuprolide injected intramuscularly on a monthly basis for a period of six months (Fig. 1).

BMI, systolic and diastolic arterial pressure, heart rate, pain score, lipid profile, inflammatory markers and markers of endothelial injury were determined in all patients before the beginning of treatment and after six months of use of the therapies. The pain score was determined using a visual analogue scale. The patients reported the intensity of pain experienced daily. The visual scale consists of a subjective evaluation of pain on a scale from 0 to 10, where 0 represents the absence of pain and 10 the highest intensity of pain [21]. The patients marked on a non-graduated 10 cm line for the intensity of pain they felt.

After a 12-h fast, 20 mL of whole blood were collected. The serum markers analyzed were IL-6, TNF-alpha and homocysteine, all of which were determined by chemiluminescence using a DPC Immulite<sup>®</sup> 1000 instrument (Diagnostic Products Corporation, Siemens<sup>®</sup>, Los Angeles, CA, USA<sup>®</sup>). C-reactive protein was determined by the latex turbidimetric immunoassay using a Konelab 60i instrument (Wiener Lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina). The leukogram was determined by automated counting using the Coulter Gens and Coulter STKS instruments (Miami, FL, USA). The lipid profile was determined by measuring total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG) using a BT 3000 plus instrument (Wiener Lab<sup>®</sup>, Rosario, Argentina). TC, TG and HDL-C were determined by the enzymatic method. LDL-C was calculated by the Friedewald formula:  $LDL-C = total\ cholesterol - (HDL-C + TG/5)$ ; there was no TG value higher than 400 mg/dL detected in any sample [22]. VCAM was determined by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). All of these variables were determined immediately before the beginning of treatment with the medications and after six months of their use.

Similar guidelines for dietary guidance and for the practice of physical exercise were given for both groups.



The Kolmogorov-Smirnov test was used to determine the normality of the sample. Data regarding variables with a normal distribution were analyzed statistically by the unpaired t-test for intergroup comparison and by the paired t-test for intragroup comparisons. In the absence of a normal distribution, data were analyzed statistically by the Mann-Whitney and Wilcoxon test for inter- and intragroup comparisons, respectively. The statistical analyses were performed using SPSS 16.0 for Windows software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and the GraphPad 5.0 for Windows software (GraphPad Software, San Diego, CA, USA), with the level of significance set at 5%.

### **3. Results**

Patient age (mean  $\pm$  SD) was  $28.8 \pm 4.9$  years for the LNG-IUS group and  $31.4 \pm 5.8$  years for the GnRHa group, with no significant difference between groups ( $p = .14$ ). Regarding the clinical variables investigated (Table 1), no significant change was observed in either group between the pre- and post-treatment periods.

After six months of treatment, a significant reduction in pain score occurred in both groups, from  $7.3 \pm 1.5$  to  $1.2 \pm 1.75$  for the LNG-IUS group and from  $7.1 \pm 1.46$  to  $0.7 \pm 1.37$  for the GnRHa group ( $p < .001$ ), with no significant difference in improvement between the two medications evaluated ( $p = .21$ ).

Mean serum marker values did not differ between groups before treatment (Table 2). The LNG-IUS group had a significant reduction in mean serum VCAM and CRP at 6 months of treatment (Table 2). Also, during the treatment period, the LNG-IUS group had a significant reduction of 25.4% in mean TC levels (basal:  $242.3 \pm 82.2$  mg/dL vs. 6 months:  $180.8 \pm 31.6$  mg/dL,  $p = .0007$ ), of 20.8% in mean HDL-C levels (basal:  $60.5 \pm 19.3$  mg/dL vs. 6 months:  $47.9 \pm 10.8$  mg/dL,  $p = .0048$ ), of 27.2% in mean LDL-C levels (basal:  $158.7 \pm$

65 mg/dL vs. 6 months:  $115.6 \pm 25.3$  mg/dL,  $p = .0016$ ), and of 25.8% in mean TG levels (basal:  $115.3 \pm 75.8$ mg/dL vs. 6 months:  $85.5 \pm 41.2$  mg/dL,  $p = .0079$ ) (Table 3).

During the treatment period, the GnRHa group had a significant increase in homocysteine levels (basal:  $11.5 \pm 2.9$ μMol/L vs. 6 months:  $13.1 \pm 2.6$  μMol/L), a decrease in mean total leukocyte number (basal:  $7500 \pm 2600$  leukocytes vs. 6 months:  $6500 \pm 1800$  leukocytes,  $p = .0153$ ) and of mean IL-6 (basal:  $2.98 \pm 1.5$  pg/mL vs. 6 months:  $2.15 \pm 0.3$  pg/mL,  $p = .0087$ ) (Table 2), and no significant changes in the remaining markers. Regarding lipid values, the GnRHa group showed no significant variation in mean TC, HDL-C, LDL-C or TG levels (Table 3).

Comparison of the post-treatment results between the two groups revealed that the LNG-IUS group had significantly lower levels of mean TC (LNG-IUS:  $180.8 \pm 31.6$  mg/dL vs. GnRHa:  $223.5 \pm 58.4$  mg/dL,  $p = .0055$ ), TG (LNG-IUS:  $85.5 \pm 41.2$  mg/dL vs. GnRHa:  $149.2 \pm 76.9$  mg/dL,  $p = .0011$ ), and LDL-C ( $115.6 \pm 25.3$  mg/dL vs.  $138.9 \pm 42.8$  mg/dL,  $p = .0144$ ) than the GnRHa group, with no significant difference between the groups regarding the remaining variables (Tables 2 and 3).

#### **4. Discussion**

Our data showed that the use of the LNG-IUS by women with endometriosis resulted in a significant reduction in TC, TG, LDL-C and HDL-C levels, as well as a decrease in the inflammatory markers VCAM and CRP after six months of treatment, whereas the use of GnRHa (leuprolide) did not promote significant changes in lipid variables after the same period of time, although it had favorable effects on the inflammatory marker IL-6 and leukocytes, but unfavorable effects on homocysteine.

Sex steroids have a marked influence on the lipid profile, and some alterations can have an impact on atherogenesis. The use of a LNG-releasing implant causes a reduction in

TC, TG, LDL-C and HDL-C in normal women [14-16, 23-25], although other studies have only shown a reduction in TC and HDL-C when compared to women using no hormonal contraceptives [19], with no changes in LDL-C or TG levels. On the other hand, in contrast to the present findings, the use of the LNG-IUS did not cause significant changes in serum TC, TGL, LDL-C or HDL-C concentrations in a normal population or in patients with menorrhagia [18, 26], and, in another study in normal women who use this method for birth control, it caused an increase in HDL-C levels when compared to women taking no hormonal contraception [27].

Modifications in lipid profile values are important because they increase the risk of arteriosclerosis and coronary disease. LDL-C plays a particularly important role in atherogenesis and it is, therefore, the most important parameter to be normalized in cases of dyslipidemia [28]. Thus, , since LDL-C contributes to the formation of the atheromatous plaque its reduction is clinically important.

The favorable action of the LNG-IUS, with a reduction of LDL-C, is in contrast to the action of GnRHa, which had no effect on TC or LDL-C. Thus, treatment with the LNG-IUS may have metabolic advantages in addition to patient's acceptance and compliance with its prolonged use, as previously reported [16, 29]. The reduction of HDL-C is not desirable from a metabolic viewpoint, but there is evidence that, after one year of treatment, HDL-C levels tend to normalize among users of the LNG-IUS [30].

We observed a significant reduction of mean VCAM and CRP levels in patients using the LNG-IUS, a fact that may support a favorable action of the implant against an inflammatory process. CRP is a sensitive marker of inflammatory activity that has been used as an independent risk factor for CVD, especially coronary artery disease. In the hepatocytes, CRP production is regulated by the action of TNF and IL-6 [31]. The LNG-IUS reduced CRP

levels without changing TNF-alpha or IL-6 levels, which regulate its production [32], suggesting a direct hepatic action, perhaps on the reduction of protein synthesis.

The metabolic effects of GnRHa, mainly a worsening of the lipid profile, are related to a state of hypoestrogenism, like that occurring in postmenopausal women [32-34]. However, this result may not have been observed in the present study due to the short period of use of GnRHa. In addition, there was a 14% increase in homocysteine, which has been associated with a more frequent occurrence of atherothrombotic events. Studies on oral contraceptives containing LNG found that there was no change in homocysteinemia [35, 36], a fact that agrees with our findings for the LNG-IUS group, although we do recognize the limitations of this result because we did not determine the serum levels of folate in either group.

A reduction of total leukocytes occurred only in the GnRHa group, although this result alone, is not of great clinical significance.

It may be questioned whether the beneficial effect on lipoprotein levels after the use of the LNG-IUS was simply due to the therapeutic intervention, which involved dietary guidance and the practice of physical exercise. No significant variation in mean body weight was observed in either group, a fact that would be expected with satisfactory compliance. Thus, we speculate that this effect may be due to a direct action of LNG. A hypothesis would be that this occurs via the mediating role of the hepatic reduction of lipoprotein synthesis and/or catabolism because the reduction occurred in all lipid variables analyzed [37].

Thus, the present data permit us to conclude that the use of the LNG-IUS promoted a significant reduction in lipoproteins among women with endometriosis, as well as the reduction of some inflammatory markers after six months of treatment. Obviously, we cannot predict the duration of these effects with prolonged treatment courses. However, this perspective is favorable because the treatment classically used for endometriosis, GnRHa, did not cause significant changes in the lipid variables after the same period of treatment.

## References

- [1] Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Rad Res* 2002;36:1315-21.
- [2] Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-53.
- [3] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
- [4] Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2007;33:490-5.
- [5] Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:878-82.
- [6] Barrier BF, Sharpe-Timms KL. Expression of soluble adhesion molecules in sera of women with stage III and IV endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2002;9:98-101.
- [7] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev* 2005;85:1-31.
- [8] Chung HW, Lee JY, Moon HS, et al. Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2002;78:787-95.
- [9] Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054-9.

- [10] Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12:2523-7.
- [11] Schaefer EJ. Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:191-212.
- [12] Pretta S, Remorgida V, Abbamonte LH, et al. Atherosclerosis in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;132:226-31.
- [13] Crook D, Gardner R, Worthington M, Nolan J, Stevenson JC, Shaw RW. Zoladex versus danazol in the treatment of pelvic endometriosis: effects on plasma lipid risk factors. *Horm Res* 1989;32 (Suppl1):157-60.
- [14] Crook D, Howell R, Sidhu M, Edmonds DK, Stevenson JC. Elevated serum lipoprotein(a) levels in young women with endometriosis. *Metabolism* 1997;46:735-9.
- [15] Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod* 2008;23:100-4.
- [16] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
- [17] Critchley HO, Wang H, Jones RL, et al. Morphological and functional features of endometrial decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 1998;13:1218-24.
- [18] Nilsson CG, Kostianen E, Ehnholm C. Serum lipids and high-density-lipoprotein cholesterol in women on long-term sustained low-dose IUD treatment with levonorgestrel. *Int J Fertil* 1981;26:135-7.
- [19] Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, et al. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-

releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5):529.e1-529.e10.

[20] Al-Omari WR, Nassir UN, Izzat B. Estrogen 'add-back' and lipid profile during GnRH agonist (triptorelin) therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:61-2.

[21] Howard FM. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594-611.

[22] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

[23] Singh K, Ratnam SS. A study on the effects of Norplant implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. *Contraception* 1997;56:77-83.

[24] Singh K, Viegas OA, Loke D, Ratnam SS. Effect of Norplant-2 rods on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:463-72.

[25] Singh K, Viegas OA, Loke DF, Ratnam SS. Effect of Norplant implants on liver, lipid and carbohydrate metabolism. *Contraception* 1992;45:141-53.

[26] Kayikcioglu F, Gunes M, Ozdegirmenci O, Haberal A. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on glucose and lipid metabolism: a 1-year follow-up study. *Contraception* 2006;73:528-31.

[27] Graff-Iversen S, Tonstad S. Use of progestogen-only contraceptives/medications and lipid parameters in women age 40 to 42 years: results of a population-based cross-sectional Norwegian Survey. *Contraception* 2002;66:7-13.

[28] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

- [29] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:128-9.
- [30] Ng YW, Liang S, Singh K. Effects of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism--a randomized comparative study. *Contraception* 2009;79:24-8.
- [31] Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6-11.
- [32] Campos H, McNamara JR, Wilson PW, Ordovas JM, Schaefer EJ. Differences in low density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:30-5.
- [33] Granfone A, Campos H, McNamara JR, et al. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dyslipidemic women. *Metabolism* 1992;41:1193-8.
- [34] Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991;325:1196-204.
- [35] Merki-Feld GS, Imthurn B, Keller PJ. Effects of two oral contraceptives on plasma levels of nitric oxide, homocysteine, and lipid metabolism. *Metabolism* 2002;51:1216-21.
- [36] Seeger H, Petersen G, Schulte-Wintrop E, Teichmann AT, Mueck AO. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel on serum and urinary surrogate markers of endothelial function. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:150-7.
- [37] Chan DC, Barrett PH, Watts GF. Lipoprotein kinetics in the metabolic syndrome: pathophysiological and therapeutic lessons from stable isotope studies. *Clin Biochem Rev* 2004;25:31-48.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)