

ARTIGO DE REVISÃO

Talidomida no Manejo da Dor em Endometriose: Uma Revisão De Escopo De Estudos Experimentais

Isabela Bastos Jácome de Souza¹; Rafael Abreu Lima²;
Gustavo Medeiros Frota³; Felipe Silva Ribeiro⁴;
Beatriz Moraes Costa⁵; Suzana Bastos Jácome de Souza⁶;
Maria do Socorro de Sousa Cartágenes⁷; João Batista Santos Garcia⁸

Destaques:

- 1 A talidomida possui efeito antiangiogênico e anti-inflamatório melhorando a dor.
2. Escassez de estudos experimentais relacionados ao uso da talidomida no manejo da dor.
3. A talidomida pode tornar-se uma opção no tratamento algico da endometriose.

RESUMO

Este estudo buscou investigar a aplicabilidade da talidomida no manejo da dor na endometriose induzida em animais. Foi realizada uma revisão de escopo confeccionada e organizada seguindo o método Joanna Briggs Institute, além de seguir os padrões do Prisma – ScR. Foram feitas pesquisas em seis bases de dados eletrônicas associando descritores e as palavras-chave, por meio de busca booleana correspondente aos blocos conceituais voltados para recuperação de estudos sobre endometriose, dor, manejo da dor e talidomida. Os países dos estudos foram: Irã (n = 1, 50%) e Turquia (n = 1, 50%). Todos os artigos (n = 2; 100%) foram publicados em inglês. Quanto ao ano de publicação, observa-se que todos foram publicados nos últimos 10 anos. Nos estudos em que há comparação entre talidomida e placebo observa-se que há uma alta resposta associada com a redução de fatores inflamatórios impactando diretamente na melhora clínica dos quadros algicos com benefícios que levam até a redução de fatores de crescimento e controle do ciclo das metaloproteinases (MPP). A busca dos estudos mostrou a atividade antiangiogênica e anti-inflamatória do fármaco, o que sugere uma opção para ser utilizada como tratamento de dor, contudo poucas literaturas estão disponíveis com talidomida.

Palavras-chave: dor; manejo da dor; Endometriose; talidomida.

¹ Centro Universitário Santa Terezinha – Cest/Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0009-0002-3653-5819>

² Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-7945-7614>

³ Rede Nordeste de Biotecnologia Renorbio / Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7496-9699>

⁴ Faculdade Focus. Barra do Corda/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0808-4531>

⁵ Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-7898-0254>

⁶ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP). Parnaíba/PI, Brasil. <https://orcid.org/0009-0009-6584-2667>

⁷ Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2300-5248>

⁸ Universidade Federal do Maranhão (Ufma). São Luís/MA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-3597-6471>

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais comuns do mundo e sua patogênese ainda não é totalmente compreendida. Sabe-se que há uma atividade anormal do sistema imunológico, que causa uma superativação de fatores inflamatórios que culminam no início do quadro, trazendo rapidamente crises algícas agudas e intensas na região pélvica e abdominal^{1,2}.

As metaloproteinases são as principais enzimas que estão associadas com a patogênese da nocicepção na endometriose, pois por meio desta inicia-se o processo inflamatório local. É responsável pela destruição da estrutura epitelial do endométrio, facilitando a adesão e invasão de células ectópicas no revestimento peritoneal, um processo cíclico que quando não tratado resulta na piora clínica da dor na doença³.

A relação entre dor e endometriose é mais evidente na fase crônica da doença, quando esta adquire características neuropáticas, com alterações entre as fibras nervosas nas regiões lesionadas junto a densidade e a qualidade da transmissão sináptica⁴. Observa-se também que há um aumento na atividade angiogênica na região da lesão, intensificando o efeito inflamatório devido à maior disposição de fatores advindos da circulação. A somatória dos dois efeitos, sendo estimulado a longo prazo, desenvolve a forma crônica da endometriose, dificultando o tratamento⁵.

O grande desafio ao se tratar endometriose em sua forma crônica são os episódios de dor refratária observados nesse estágio da doença. Os bloqueadores hormonais são comumente utilizados como alternativa terapêutica, entretanto seu espectro de ação não abrange um efeito analgésico sobre este tipo de dor, daí a necessidade da busca por outras opções^{6,7}.

A talidomida é um derivado sintético do ácido glutâmico, com mecanismo de ação ainda desconhecido. Estima-se que esta reduz os níveis de diversas citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF), além de inibir a interleucina 12, impactando na redução de proliferação de linfócitos. Isso traz um bom efeito para tratamento de dor com característica nociceptiva e a longo prazo redução dos fatores responsáveis pela cronificação das dores na endometriose. O uso deste fármaco é comum na área da oncologia, pelo seu efeito antiangiogênico, diminuindo bastante o percentual de crescimento tumoral. No caso da endometriose, esse efeito pode ser benéfico, reduzindo o fluxo de fatores inflamatórios e células responsáveis por manter a inflamação tecidual^{1,8}.

MÉTODOS DE REVISÃO

Protocolo

Esta revisão de escopo foi confeccionada e organizada seguindo o método Joanna Briggs Institute, além de seguir os padrões do Prisma – ScR. Também possui seu protocolo com registro no OSF Home, com link de acesso: osf.io/s23e6. Todos os descritores foram validados por meio de busca pelo Descritores em Ciências da Saúde, Medical Subject Headings e Embase Subject Headings, antes da busca nas bases de dados⁹⁻¹².

Critérios de inclusão

Nesta revisão optou-se pela aplicação da metodologia do acrônimo PCC; P: população/pacientes; C: conceito; C: contexto, norteando a formulação da pergunta, coleta dos dados e inclusão dos estudos nos resultados. Ao se adequar o objeto desse estudo à estratégia PCC, obteve-se como pergunta norteadora: Quais são os estudos experimentais com talidomida no manejo da dor na endometriose? Ao qual “Animais com endometriose induzida” representa a população, “crise algíca associada ao quadro inflamatório”, refere-se ao conceito e “utilização da talidomida no controle da dor” é o contexto da pesquisa (Figura 1).

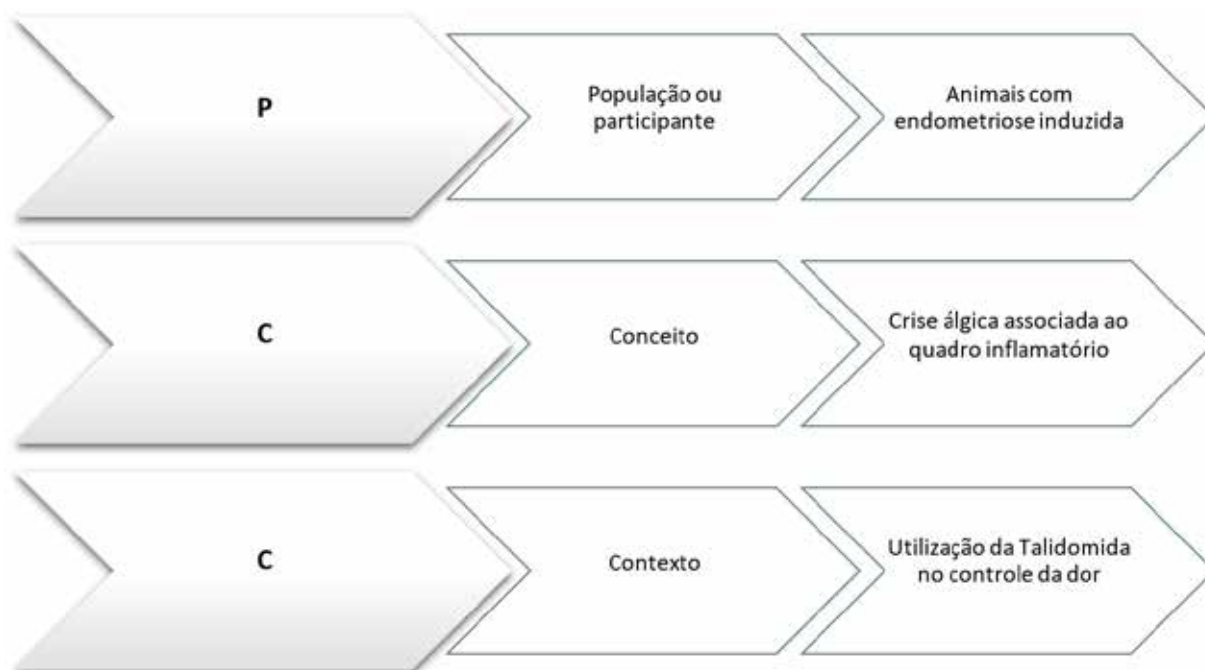


Figura 1 – Fluxograma do processo de escolha da pergunta norteadora e orientação de busca inicial da base de dados

Fonte: McGowan et al, 2020.

Foram escolhidos estudos que possuíam apenas animais acometidos por endometriose com crise álgica induzida exclusivamente pela endometriose, e que tivessem como finalidade principal do estudo o manejo da dor. Os únicos desenhos de estudo admitidos foram os experimentais e quase experimentais, incluindo ensaios clínicos controlados randomizados e estudos controlados não randomizados, antes e depois dos estudos e estudos de séries temporais interrompidos e que tivessem como desfecho o controle álgico por meio de tratamento com o medicamento talidomida.

Fontes de dados

As bases de dados selecionadas foram a Medlars Online (Medline) (via Pubmed), Scopus, Excerpta Medica Database (Embase), Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (Lilacs), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl) Plus With Full Text, Google Scholar e literatura cinzenta.

Estratégia de pesquisa

Foram realizadas pesquisas em seis bases de dados eletrônicas por estar associando descritores e as palavras-chave, por meio de busca booleana correspondente aos blocos conceituais voltados para recuperação de estudos sobre endometriose, dor, manejo da dor e talidomida. Não foram excluídos idiomas na busca de artigos, considerando todos os estudos relevantes sem limites nas datas de publicação. As buscas foram realizadas de fevereiro a dezembro de 2022, sendo aplicado filtro de artigos com resumo disponível para análise, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Registros identificados por meio de estratégias de busca em bases de dados eletrônicas

BASE	ESTRATÉGIA DE BUSCA	REGISTROS ENCONTRADOS
PubMed	endometriosis AND thalidomide	4
EMBASE	endometriosis thalidomide	28
LILACS	endometriosis thalidomide	1
SCOPUS	endometriosis thalidomide	28
COCHRANE	endometriosis thalidomide	0
Web of Science	endometriosis thalidomide	11
Subtotal		72
NOVOS TERMOS CONFORME SINÔNIMOS – MeSH/DeCS/EMTREE		
PubMed	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	4
EMBASE	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	115
	Usado os filtros = animal experiment OU animal model	4
LILACS	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	1
SCOPUS	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	28
	Usado os filtros = animal OR animals OR in vitro study OR disease models, animal OR animal model	12
COCHRANE	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	0
Web of Science	(Sedoval OR thalomide OR thalidomide) AND (Endometrioses OR Endometrioma OR Endometriomas OR endometriosis)	11
	Animal OR in vitro	5
TOTAL DE ACHADOS com filtros e sinônimos MeSH/DeCS/EMTREE		180

Seleção de fontes de evidência

Fonte: Os autores.

Foram realizados dois tipos de busca, uma com termos gerais para ampliar o número de artigos e identificar possíveis literaturas para comparação com os critérios de inclusão; nessa foram encontrados 72 artigos. Foi feita também uma segunda busca com termos mais específicos, na qual foram encontrados mais 180 artigos, todos também inclusos na busca geral. Os 180 registros foram importados para o gerenciador de referências Mendeley desktop, e destes, foram removidas 95 duplicações, restando 85 resumos para análise. Foram excluídos conforme título e resumo mais 59 registros, restando 26 para análise dos textos completos recuperados.

Os 26 estudos foram triados dentro dos critérios de elegibilidade por três examinadores independentes, resultando em 16 artigos. Posteriormente, foram excluídos 14, totalizando 2 artigos elegíveis para o estudo (Tabela 1), conforme o fluxograma de seleção (Figura 2), que especifica cada etapa da análise, seguindo o modelo Prisma 2018 *Flow Diagram*¹¹.

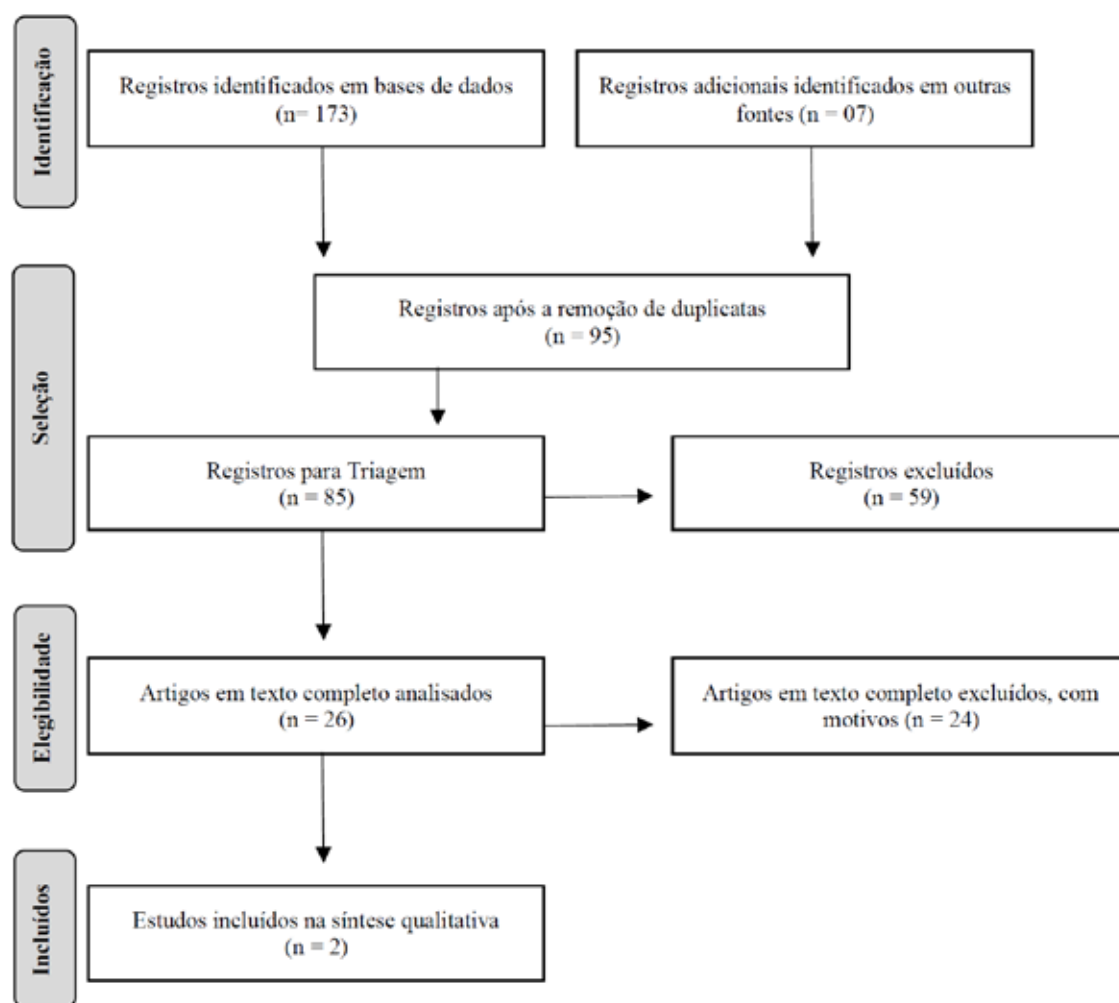


Figura 2 – Fluxograma do processo de inclusão e exclusão dos estudos seguindo modelo Prisma (2020)

Fonte: McGowan et al, 2020.

Procedimento para extração

A extração de dados foi realizada após da leitura integral dos artigos, considerando previamente a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e realizada por três revisores independentes, uma a cada duas bases. O banco de dados foi constituído em forma de tabela, utilizando o *software* Microsoft Excel 2010. As informações foram apresentadas na seguinte ordem na tabela: Autor/ ano, Objetivo, Medicamento, N e o Tipo de Estudo; população estudada (População); ambiente de estudo (Contexto); avaliação do uso da talidomida (Conceito); pontos positivos e negativos quanto ao uso da talidomida; resultados extraídos; se estudo selecionado ou não.

Síntese dos resultados

Os dados foram analisados e expostos no texto na forma estatística descritiva, apresentando frequências absolutas e relativas. Para as análises, foi utilizado o *software* SPSS Statistics 25.0, 2017.

Resultados

Nos dois estudos incluídos nessa revisão observou-se 100% de êxito no uso da talidomida como terapêutica no controle da dor. Os estudos são ensaios experimentais randomizados, e seu resumo detalhado encontra-se no Quadro 1.

Autor/ ano	Objetivo	Medicamento	n	Tipos de Estudo
Azimirad et al. ¹	Avaliação do efeito da talidomida em ratos com endometriose induzida pós cirurgia	Talidomida X Placebo	23	Ensaio clínico randomizado
Bakacak et al. ¹³	Avaliação do efeito da talidomida em ratos com endometriose induzida pós cirurgia	Talidomida X Placebo	8	Ensaio clínico randomizado

Quadro 1 – Artigos presentes no estudo.

Fonte: Os autores.

Os países dos estudos foram: Irã (n =1, 50%) e Turquia (n = 1, 50%). Todos os artigos (n = 2; 100%) foram publicados em inglês. Quanto ao ano de publicação, observa-se que todos foram publicados nos últimos 10 anos.

Em estudos nos quais há comparação entre talidomida e placebo observa-se que há uma alta resposta associada com a redução de fatores inflamatórios impactando diretamente na melhora clínica dos quadros algícos com benefícios que levam até a redução de fatores de crescimento e controle do ciclo das metaloproteinases (MPP). Ratificando que os resultados possuem diferenças de médias estatisticamente significantes, Bakacak et al.¹³, ao induzirem a endometriose em ratas e tratá-las com talidomida 100 mg/kg (n=8) e controle (n=8) com solução salina 0,5 ml/kg usando gavagem oral, observaram que houve diminuição significativamente no volume médio do implante no grupo administrado com talidomida após o tratamento (53,3 e 22,9 mm³ respectivamente, p=0,012). Diferenças demonstradas nos escores histopatológicos do grupo talidomida (3 e 1 respectivamente, p=0,012) não foram observadas no grupo controle. Diminuições foram observadas nos níveis de VEGF-A e mieloperoxidase (MPO) de marcadores oxidativos (p=0,004, p=0,037, respectivamente).

Corroborando o estudo de Bakacak et al.¹³, Azimirad et al.¹ também comprovam a eficácia analgésica, anti-inflamatória e antiangiogênica da talidomida ao mostrar, em ensaio clínico experimental, que o uso da droga numa dose de 22 mg/dia resultou na diminuição do VEGF, IL-6 e contagem do número de leucócitos e específicos linfócitos (p=0,07; 0,07; 0,02; 0,01 e 0,001), respectivamente no fluido peritoneal de ratas com endometriose induzida em relação a um grupo controle.

DISCUSSÃO

Eficácia da talidomida no manejo da dor em endometriose

O quadro algíco na endometriose é resultado da ação das metaloproteinases, iniciando a cascata de dor a partir do ciclo inflamatório, ocorrendo múltiplas mudanças na cavidade peritoneal. Há ativação de diversas quimiocinas e citocinas envolvidas, estimulando nociceptores, locais responsáveis pelo quadro doloroso da endometriose^{3,5}.

Entre as citocinas responsáveis pela ativação nociceptiva podemos citar as prostaglandinas, histamina e bradicinina, que são fatores mediadores inflamatórios, realizando vasodilatação e permitindo a permeabilização capilar, facilitando a entrada de células do sistema leucocitário do tecido periférico para o início e manutenção do quadro nociceptivo. As células do sistema leucocitário são responsáveis pela manutenção do quadro inflamatório disponibilizando citocinas como TNF-alfa, IFN-gama, interleucinas, VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), importantes para a manutenção do quadro inflamatório^{6,7}.

Entre os estudos avaliados há um consenso sobre a ação anti-inflamatória ou efeito sobre fatores inflamatórios e de crescimento que colaboram com a melhora clínica da dor, ilustrando a eficácia da talidomida nas crises algícas na endometriose^{1,13}.

A implantação de células ectópicas na cavidade endometrial resulta em um processo inflamatório, pela produção de citocinas e prostaglandinas pró-inflamatórias e supressão de interleucinas anti-inflamatórias. Azimirad et al.¹ comprovaram a eficácia da atividade anti-inflamatória e antiangiogênica da talidomida ao mostrar, em ensaio clínico experimental, que o uso do fármaco numa dose de 22 mg/dia resultou na diminuição do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), IL-6 e contagem do número de leucócitos no fluido peritoneal de ratas com endometriose induzida em relação a um grupo controle. Neste estudo não foi possível comprovar a ação sobre o TNF-alfa, contrário à literatura, e os autores consideraram esse resultado erro de metodologia.

Bakacak et al.¹³, em um estudo similar demonstraram que houve diminuição no volume dos implantes no grupo tratado com talidomida na dose de 100mg/kg/dia por 4 semanas em relação ao controle, bem como a redução do VEGF e marcadores oxidativos, o que é eficaz no fenômeno inflamatório da endometriose ratificando às outras pesquisas.

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão mostram um número escasso de estudos experimentais relacionados ao uso da talidomida no manejo da dor em endometriose, o que configura uma limitação desta pesquisa. Ficou comprovada, contudo, a atividade antiangiogênica e anti-inflamatória do fármaco, o que pode ser opção a ser utilizada como tratamento da dor.

Nota-se, entretanto, pouca informação acerca do uso a longo prazo e uma ausência de padronização das doses, o que dificulta a criação de um protocolo para o uso dessa medicação nos modelos experimentais. Assim, sugere-se a realização de mais pesquisas com esse caráter, a fim de aprimorar e complementar as evidências científicas e permitir o uso terapêutico da talidomida no alívio da dor.

REFERÊNCIAS

- ¹ Azimirad A, Alborzi S, Kumar PV, Zolghadri J, Zarei A, Tavana Z, et al. Thalidomide affects experimental endometriosis: a randomized controlled study in the rat. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(8):1.989-1.997. DOI: 10.1111/jog.12434
- ² Chen F-Y, Wang X, Tang R-Y, Guo Z-X, Deng Y-Z-J, Yu Q. New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(24):2.984-2.993. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000569
- ³ Valerio FP. Influência da doxiciclina em endometriose experimentalmente induzida em ratas Ribeirão Preto. [Dissertação Mestrado]. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; 2018 [citado 2023 jul. 13]. DOI: 10.11606/D.17.2018.tde-19072018-115724
- ⁴ Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Endometriose. Protocolo Febrasgo Ginecologia. 2021 [citado 2023 jul. 13];(78):1-16. Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/Endometriose-2021.pdf>
- ⁵ Antônio LGL, Rosa-e-Silva JC, Machado DJ, Westin AT, Garcia SB, et al. Thalidomide reduces cell proliferation in endometriosis experimentally induced in rats. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2019;41(11):668-672. DOI: 10.1055/s-0039-3399551
- ⁶ Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:590823. DOI: 10.3389/fncel.2020.590823
- ⁷ Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: the origin of pain and subfertility. *Cells.* 2021;10(6):1381. DOI: 10.3390/cells10061381
- ⁸ Silva HM, Melo HCS. Talidomida: aspectos históricos e atuais de seu uso no Brasil. *Rev Saúde Educ.* 2018;3(1):109-123.
- ⁹ Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H, Kastner M, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:15. DOI: 10.1186/s12874-016-0116-4
- ¹⁰ Peters MDJ, Godfrey C, McInerney P, Munn Z, Tricco AC, Khalil H. Scoping reviews. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI manual for evidence synthesis.* Adelaide: JBI;2020.
- ¹¹ Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-473. DOI: 10.7326/M18-0850

¹² McGowan J, Straus S, Moher D, Langlois EV, O'Brien KK, Horsley T, et al. Reporting scoping reviews-PRISMA ScR extension. J Clin Epidemiol. 2020;123:177-179. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2020.03.016

¹³ Bakacak M, Ercan Ö, Köstü B, Bostancı MS, İnanç F, Yaylalı A, et al. The effects of thalidomide in a rat model of surgically-induced endometriosis. Turk J Obstet Gynecol. 2015;12(3):125-131. DOI: 10.4274/tjod.71601

Submetido em: 29/5/2023

Aceito em: 27/11/2023

Publicado em: 8/4/2024

Contribuições dos autores:

Isabela Bastos Jácome de Souza: Curadoria de dados, Análise Formal, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.

Rafael Abreu Lima: Conceituação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.

Gustavo Medeiros Frota: Conceituação, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.

Felipe Silva Ribeiro: Curadoria de dados, Análise Formal, Redação – revisão e edição.

Beatriz Moraes Costa: Curadoria de dados, Análise Formal, Redação – revisão e edição.

Suzana Bastos Jácome de Souza: Conceituação, Metodologia, Redação – revisão e edição.

Maria do Socorro de Sousa Cartágenes: Administração do projeto, Supervisão, Redação – revisão e edição.

João Batista Santos Garcia: Administração do projeto, Supervisão, Validação de dados e experimentos, Redação – revisão e edição.

Todos os autores aprovaram a versão final do texto.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Não possui financiamento

Autora correspondente:

Isabela Bastos Jácome de Souza

Centro Universitário Santa Terezinha – Cest

Av. Casemiro Júnior, 12 Anil

São Luís/MA, Brasil

isabelabastosjacome@gmail.com

EDITORES:

Editor associado: Dr. Giuseppe Potrick Stefani

Editora chefe: Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons.

