

ESTROGÊNIO POTENCIALIZADO NO TRATAMENTO HOMEOPÁTICO DA DOR PÉLVICA ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE: UM ESTUDO DE 24 SEMANAS, RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E PLACEBO-CONTROLADO*

POTENTIZED ESTROGEN IN HOMEOPATHIC TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PELVIC PAIN: A 24-WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY

MARCUS ZULIAN TEIXEIRA⁽¹⁾;
SÉRGIO PODGAEC⁽²⁾;
EDMUND CHADA BARACAT⁽³⁾

Palavras-chave

Homeopatia; Endometriose; Dor pélvica; Remédio homeopático; Efeito rebote; Placebo; Ensaio clínico controlado aleatório

Keywords

Homeopathy; Endometriosis; Pelvic pain; Homeopathic remedy; Rebound effect; Placebo; Randomized controlled trial

(1) Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

(2) Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Albert Einstein, São Paulo, Brasil.

(3) Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Correspondência

e-mail: mzulian@usp.br.

* Reedição de "Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 211:48-55" com permissão de Elsevier. Disponível em: [http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(17\)30060-X/fulltext](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(17)30060-X/fulltext)

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma entidade clínica estrogênio-dependente, caracterizada pela implantação de tecido endometrial em localizações extrauterinas, afetando em torno de 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva [1,2]. Enquanto o diagnóstico de certeza requer cirurgia e biópsia, os métodos não invasivos para o diagnóstico da endometriose profunda, tais como a ressonância magnética nuclear (RMN ou RM) e a ultrassonografia transvaginal (USTV) após preparo intestinal, apresentam precisão bastante elevada quando realizados por profissionais experientes [3-10].

A dor pélvica associada à endometriose (DPAE) engloba dismenorreia, dispareunia de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica. O tratamento clínico usual inclui anti-inflamatórios, contraceptivos orais combinados e progestágenos. Embora parcialmente eficaz, a maioria dessas opções está associada a eventos adversos sistêmicos, enquanto a necessidade da administração regular ou repetida dificulta a aceitabilidade em longo prazo, resultando em diminuição da aderência e da eficácia [11,12].

Assim como outras terapêuticas alternativas ou complementares [13], a homeopatia pode representar uma opção de tratamento para mulheres com endometriose sintomática. O modelo teórico-prático que fundamenta a terapêutica homeopática baseia-se em quatro pilares: similitude terapêutica (*similia similibus curantur* ou 'semelhante cura semelhante'); ensaios patogenéticos homeopáticos (semelhantes aos ensaios clínicos farmacológicos fase 1); uso de medicamentos potencializados ou dinamizados (preparados através de diluições e sucussões seriadas); e individualização do tratamento (seleção dos medicamentos segundo a totalidade de sinais e sintomas característicos exibidos por cada paciente).

Na prática clínica homeopática, são prescritos aos indivíduos doentes os medicamentos que causaram sinais e sintomas semelhantes quando previamente experimentados em indivíduos sadios (também chamados efeitos primários, diretos ou patogenéticos dos medicamentos) com o intuito de despertar uma reação homeostática (efeito secundário, rebote ou paradoxal) do organismo contra seus próprios distúrbios [14,15]. Qualquer substância (natural ou sintética) pode ser usada como medicamento homeopático, desde que provoque efeitos patogenéticos (ou eventos adversos, segundo a farmacologia moderna) semelhantes em indivíduos sadios.

Para ampliar a abrangência do tratamento pela similitude terapêutica, desde 2003, vimos propondo a sistematização de um método para empregar o efeito rebote dos fármacos modernos de forma curativa. Nesse contexto, estamos sugerindo a utilização homeopática dos fármacos modernos, administrando drogas que causam eventos adversos semelhantes à

totalidade sintomática característica dos pacientes, em doses ultradiluídas (ou seja, dinamizações ou potências homeopáticas), com o intuito de despertar uma reação curativa (homeostática, rebote ou homeopática) do organismo [16-18]. A referida proposta está detalhada e disponível em um site bilíngue de livre de acesso (<http://www.novosmedicamentoshomeopaticos.com>) [19].

No presente artigo, descrevemos os resultados da aplicação do método acima mencionado no tratamento homeopático individualizado da DPAE, em conformidade com um protocolo pré-estabelecido [20,21]. Segundo esse protocolo, propomos o uso do estrogênio potencializado (dinamizado) no tratamento da DPAE, em vista deste hormônio causar, como eventos adversos (ou efeitos patogênicos), um conjunto de sinais e sintomas muito semelhante aos da síndrome da endometriose, incluindo hiperplasia endometrial, dor pélvica, depressão, ansiedade, insônia e enxaqueca, dentre outros.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

O estudo consistiu de um ensaio clínico randomizado de 24 semanas de duração em que investigamos a eficácia e a segurança de 3 dinamizações homeopáticas de estrogênio (12cH, 18cH e 24cH) ou placebo (proporção 1:1). As potências foram administradas sequencialmente a cada 8 semanas para mulheres com dor pélvica associada a lesões de endometriose profunda e refratárias (total ou parcialmente) aos tratamentos convencionais (terapia hormonal e/ou anti-inflamatórios não esteroides). As participantes foram recrutadas em 2014 na Unidade de Endometriose da Divisão de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde o estudo foi realizado. O protocolo de pesquisa teve aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa da Instituição (CAPPesq-HCFMUSP) e todas as participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e esclarecido (TCLE).

Participantes

A Tabela 1 mostra os critérios de inclusão primários (relacionados à endometriose). Pacientes que preencheram esses critérios foram analisadas segundo os critérios de inclusão secundários (homeopáticos) (*a priori* ou pré-individualização das pacientes quanto aos eventos adversos causados pelo estrogênio, i.e., os efeitos patogênicos do estrogênio). Entre as pacientes que preencheram os critérios de inclusão primários, apenas aquelas que exibiram um conjunto de sinais e sintomas semelhantes aos correspondentes eventos adversos causados pelo estrogênio (ansieda-

de, depressão, insônia, enxaqueca e constipação, dentre outros) foram selecionadas para participar do estudo. Descrita em detalhes no referido protocolo [21], a individualização do medicamento em conformidade com a semelhança dos sinais e sintomas dos pacientes é uma condição *sine qua non* para que a reação homeostática curativa seja despertada pelas doses infinitesimais (eficácia clínica) e deve ser incluída obrigatoriamente em todos os ensaios clínicos homeopáticos [22].

Tabela 1. Critérios de inclusão primários (relacionados à endometriose)

- Idade de 18-45 anos
- Diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda baseado na história clínica e na demonstração das lesões na RMN ou no USTV após preparo intestinal
- Ausência de sinais clínicos ou laboratoriais de menopausa ou falência ovariana prematura
- Presença de dor pélvica crônica refratária à terapia convencional (um ano de uso, pelo menos)
- Pontuação ≥ 5 em EVA para DPAE (intervalo de 0 a 10 pontos; 0: ausência de dor, 10: dor insuportável)

RMN, ressonância magnética nuclear; USTV, ultrassonografia transvaginal; EVA, escala visual analógica; DPAE, dor pélvica associada à endometriose.

Preparação do medicamento homeopático (estrogênio dinamizado)

O estrogênio dinamizado foi preparado a partir do 17-beta-estradiol valerato (lote #12030691A, Pharma Nostra, São Paulo, Brasil, 2011) em conformidade com a Farmacopeia Homeopática Brasileira [23]. Os 3 primeiros passos consistiram em trituração seriada do 17-beta-estradiol misturado com lactose, seguido por diluição 1:100 (cada diluição agitada ou sucussionada 100 vezes) até atingir as potências 12cH, 18cH e 24cH. O medicamento foi disponibilizado na forma líquida (solução hidroalcoólica a 30%) em frascos de 30 ml, incluindo um conta-gotas.

Randomização e cegamento

As participantes foram alocadas aleatoriamente para receber estrogênio dinamizado ou placebo na proporção 1:1. A sequência de randomização foi criada por um supervisor independente, usando um gerador de números aleatórios. Tanto o médico-investigador quanto as participantes foram cegados quanto às intervenções (estrogênio dinamizado ou placebo)

durante o estudo e a análise dos dados. Para preservar o cegamento, ambas as intervenções eram indistinguíveis na aparência e no sabor.

Intervenções

Cada participante alocada no grupo de tratamento ativo (*verum*) recebeu um frasco do 17-beta-estradiol dinamizado, enquanto as participantes alocadas no grupo placebo receberam frascos idênticos contendo apenas solução hidroalcoólica. Após a avaliação inicial e a entrega do primeiro frasco da medicação homeopática (potência 12cH) ou placebo na primeira consulta, as participantes foram avaliadas pelo médico-investigador a cada 8 semanas (consultas 2, 3 e 4) ao longo do período do estudo (24 semanas). Na 2ª e 3ª consultas, as participantes receberam novos frascos do medicamento homeopático (2ª consulta, semana 8, potência 18cH; 3ª consulta, semana 16, potência 24cH) ou placebo. O estudo terminou na semana 24 (4ª consulta), quando os desfechos finais foram avaliados. Estrogênio dinamizado ou placebo foi administrado na dose de 3 gotas, 2 vezes ao dia (a cada 12h). O cumprimento do tratamento foi avaliado com base no retorno dos frascos usados.

Todas as participantes permaneceram sob os cuidados de seus ginecologistas e nenhuma alteração na medicação prévia concomitante (terapia hormonal e/ou anti-inflamatórios não esteroides) foi autorizada ao longo do período de estudo, para evitar uma possível interferência desta variável com os desfechos avaliados.

Desfechos

O desfecho primário consistiu na diferença na intensidade da dor pélvica, determinada pelas modificações nas pontuações da EVA (intervalo de 0 a 10 pontos) para 5 modalidades de DPAE (dismenorreia, disporeunia de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica). A pontuação (score) foi analisada por modalidades individuais (score parcial da DPAE: intervalo de 0 a 10) e globalmente (score global da DPAE: intervalo de 0 a 50) no início do estudo (semana 0, 1ª consulta) e semanas 8 (2ª consulta), 16 (3ª consulta) e 24 (4ª consulta).

Os desfechos secundários consistiram na diferença nas pontuações para: domínios de qualidade de vida, segundo o Questionário de Qualidade de Vida SF-36 [24,25]; sintomas depressivos, segundo o Inventário de Depressão de Beck (IDB; intervalo de 0 a 63) [26]; e sintomas de ansiedade, segundo o Inventário de Ansiedade de Beck (IAB; intervalo de 0 a 63) [27]. Os desfechos secundários foram avaliados no início (semana 0, 1ª consulta) e ao final do estudo (semana 24, 4ª consulta).

Eventos adversos

A incidência e a gravidade dos eventos adversos foram avaliadas em cada consulta e registradas em ficha *ad hoc*. Apenas os eventos adversos ausentes no histórico médico prévio das participantes foram considerados como potencialmente relacionados aos medicamentos e/ou suspensão do tratamento.

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado com base no desfecho primário, ou seja, alterações na pontuação da EVA para DPAE entre o início do estudo (1ª consulta) e a semana 24 (4ª consulta). Com tratamento convencional [28], o score diminuiu em 2,58 pontos, em média. No presente estudo (placebo-controlado), considerou-se que o score de dor deveria diminuir 2,16 pontos para se atingir a mesma diferença. Com 80% de poder e nível de significância de 5%, o número mínimo de participantes para um teste bicaudal [29] deveria ser de 23 por grupo. Considerando uma taxa de abandono esperada de 10%, o tamanho da amostra final foi estimado em 50 participantes (25 pacientes por grupo).

Análise dos dados

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva e um fluxograma CONSORT [30,31] foi elaborado para descrever o fluxo das participantes ao longo do estudo. Os dados foram submetidos a análise por intenção de tratar (ITT) e por protocolo (PP) com nível de significância de 5% (intervalo de confiança de 95%). A medida dos desfechos primários foi a variação média do score de dor (EVA) entre as avaliações inicial (basal) e final (semana 24) por meio de análise de covariância ajustada para os scores basais. O mesmo método foi usado para a avaliação dos desfechos secundários (scores do SF-36, IDB e IAB).

Os dados foram analisados por grupo e ao longo do acompanhamento através da média e desvio ou o erro padrão [29]. Comparações entre grupos e momentos foram realizadas por meio de equações de estimação generalizadas com matriz de correlações autorregressivas de primeira ordem, distribuição marginal normal e função de ligação de identidade [32]. Medidas de desfechos que mostraram significância estatística foram submetidas às comparações múltiplas de Bonferroni [33] para estabelecer entre quais grupos e momentos ocorreram as diferenças nos sintomas e nas escalas. Os resultados foram descritos como média ou diferença média (DM) e desvio ou erro padrão.

RESULTADOS

Características das participantes

Um total de 1.112 prontuários foi analisado; 170 pacientes preencheram os critérios de inclusão primários. Cinquenta delas também preencheram os critérios de inclusão secundários e foram randomizadas para receber as intervenções propostas ($n = 23$, estrogênio dinamizado; $n = 27$, placebo). Destas, 44 participantes foram incluídas na análise por ITT ($n = 19$, estrogênio dinamizado; $n = 25$, placebo). Com uma taxa de abandono de 18%, o estudo foi completado por 41 participantes ($n = 17$, estrogênio dinamizado; $n = 24$, placebo), que foram incluídas na análise PP.

A Figura 1 mostra as principais razões para a descontinuação do estudo.

As características demográficas e da doença, incluindo a média dos escores na EVA (escores globais e parciais de DPAE) foram bastante similares nos 2 grupos no início do estudo (Tabela 2). Como única exceção, o grupo tratamento apresentou escores basais significativamente superiores aos do grupo placebo nas escalas de dismenorrea, dor intestinal cíclica e depressão. A maioria das participantes de ambos os grupos apresentaram escores elevados de dor e lesões de endometriose profunda, com elevado acometimento de retossigmoide. As participantes aderiram amplamente ao tratamento, conforme atestaram os frascos devolvidos.

Figura 1. Fluxograma mostrando os braços de intervenção do ensaio clínico randomizado

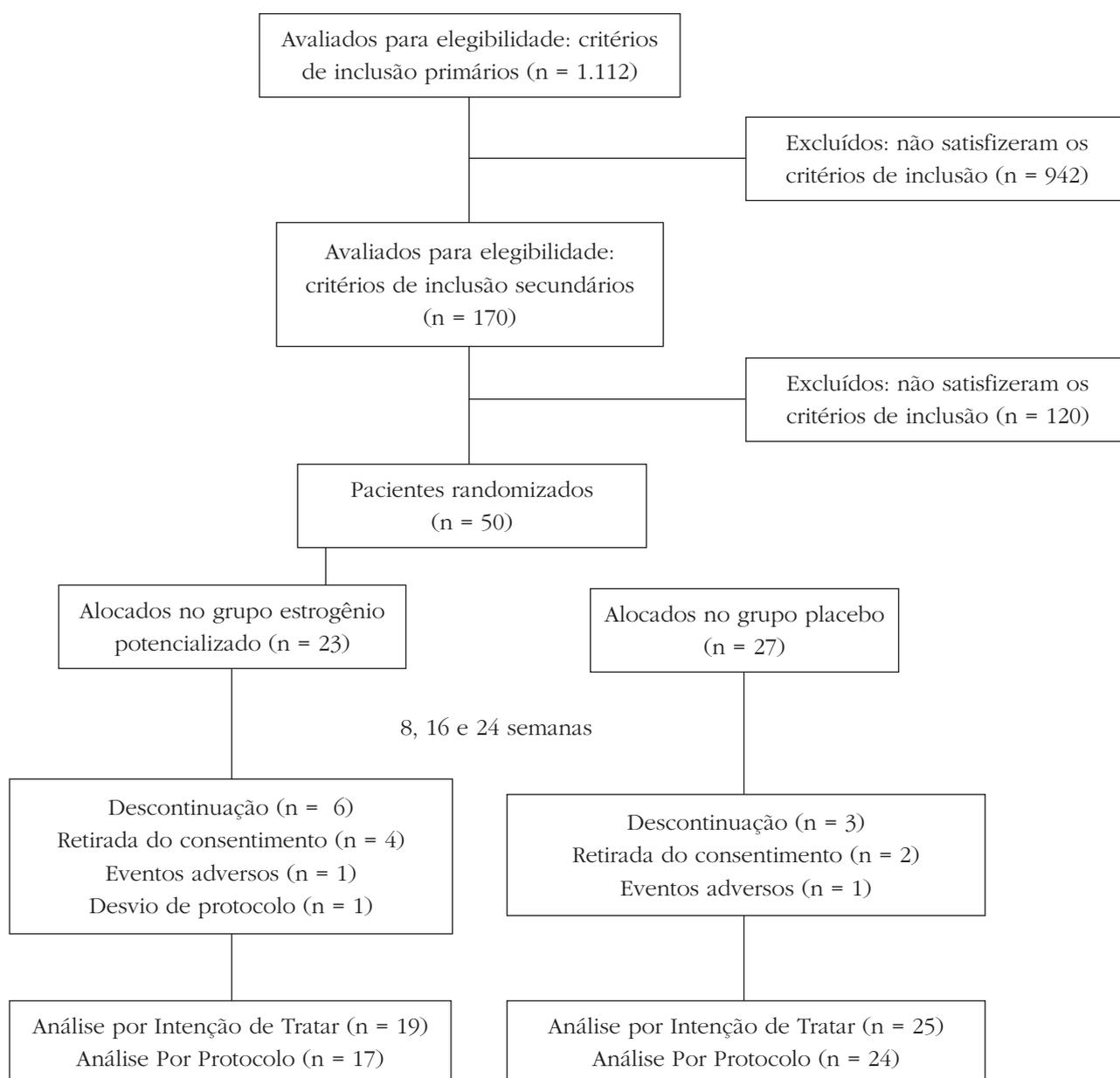


Tabela 2. Características demográficas e severidade da doença no início do estudo

Parâmetros	Estrogênio dinamizado (n = 23)	Placebo (n = 27)	p (≤ 0,05)
Idade (anos; média ± DP)	34,3 ± 5,0	35,3 ± 4,9	0,499
Localização das lesões endometriais (n; %)			0,449
Retrocervical	7 (30,4)	11 (40,7)	
Retossigmoide	16 (69,9)	16 (59,3)	
Escore global de DPAE (EVA: 0-50 pontos; média ± DP)	33,7 ± 8,5	29,4 ± 7,7	0,065
Escore parcial de DPAE (EVA: 0-10 pontos; média ± DP)			
Dismenorreia	8,3 ± 2,5	7,6 ± 2,2	0,044
Dispareunia profunda	8,0 ± 2,7	6,9 ± 2,0	0,166
Dor pélvica acíclica	8,1 ± 2,5	7,1 ± 1,7	0,126
Dor intestinal cíclica	7,7 ± 2,3	5,9 ± 3,2	0,027
Dor urinária cíclica	4,1 ± 3,6	3,9 ± 3,6	0,863
SF-36 (pontos; média ± DP)			
Capacidade funcional	46,3 ± 23,6	54,4 ± 21,5	0,208
Aspectos físicos	40,2 ± 40,4	22,2 ± 32,8	0,096
Dor corporal	22,1 ± 14,8	28,4 ± 10,9	0,091
Estado geral da saúde	34,5 ± 14,5	35,9 ± 14,6	0,734
Vitalidade	26,5 ± 17,1	25,6 ± 12,0	0,816
Aspectos sociais	32,1 ± 19,9	40,7 ± 15,7	0,091
Aspectos emocionais	26,1 ± 34,8	25,9 ± 37,4	0,842
Saúde mental	30,6 ± 18,5	36,9 ± 14,5	0,185
IDB (0-63 pontos; média ± DP)	30,0 ± 13,2	22,8 ± 6,6	0,025
IAB (0-63 pontos; média ± DP)	27,0 ± 11,1	26,1 ± 12,2	0,782

Escore de DPAE, escore de dor pélvica associada à endometriose; EVA, escala visual analógica; DP, desvio padrão; SF-36, Questionário de Qualidade de Vida SF-36; IDB, Inventário de Depressão de Beck; IAB, Inventário de Ansiedade de Beck; p, nível de significância, ≤ 0,05.

Medidas de desfecho primário

O estrogênio dinamizado foi significativamente superior ao placebo na redução dos escores globais e parciais de DPAE, nas análises por ITT e PP.

Mudança no escore global de DPAE (EVA: intervalo de 0 a 50 pontos)

Na análise por ITT para o período completo de tratamento (semanas 0-24), o estrogênio dinamizado esteve associado com redução clinicamente significativa do escore global de DPAE (DM 12,82; IC95% 6,74-18,89; p < 0,001). O placebo não esteve associado com qualquer alteração significativa. Resultados semelhantes também foram observados na análise PP (DM 12,03; IC95% 5,32-18,74; p < 0,001) (Figura 2).

Também nos períodos intermediários, o estrogênio dinamizado esteve associado com redução significativa no escore global de DPAE na análise por ITT: 0-8 semanas (DM 9,93; IC95% 6,23-13,63; p < 0,001) e 0-16 semanas (DM 10,60; IC95% 5,51-15,68; p < 0,001). Resultados semelhantes também foram observados na análise PP. O placebo não mostrou qualquer mudança significativa.

Mudança nos escores parciais de DPAE (EVA: intervalo de 0 a 10 pontos)

Na análise por ITT para o período completo de tratamento (semanas 0-24), o estrogênio dinamizado esteve associado com redução clinicamente significativa nos escores parciais de DPAE: dismenorreia (DM 3,28; IC95% 1,04-5,52; p < 0,001), dor pélvica acíclica

Figura 2. Escore global de DPAE (média; erro padrão) entre os momentos basal e final (semanas 0-24) nos grupos placebo e estrogênio potencializado (dinamizado) (análise por intenção de tratar).

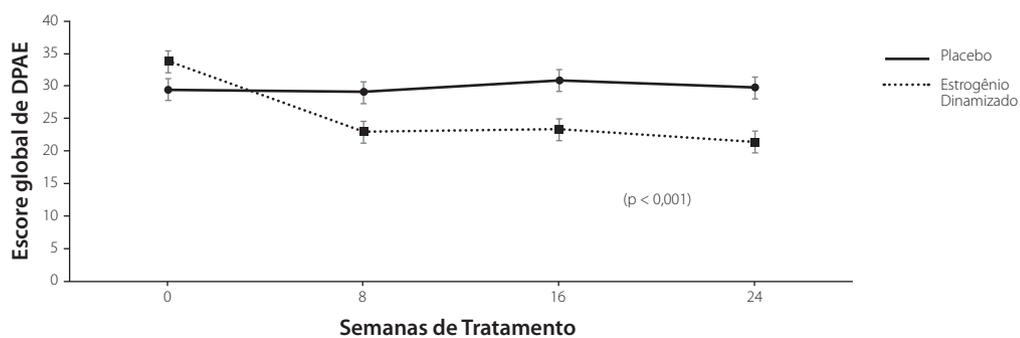


Figura 3. Escore parcial (média; erro padrão) de três modalidades de DPAE (dismenorreia, dor pélvica acíclica e dor intestinal cíclica) entre as semanas 0-24 nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por intenção de tratar).

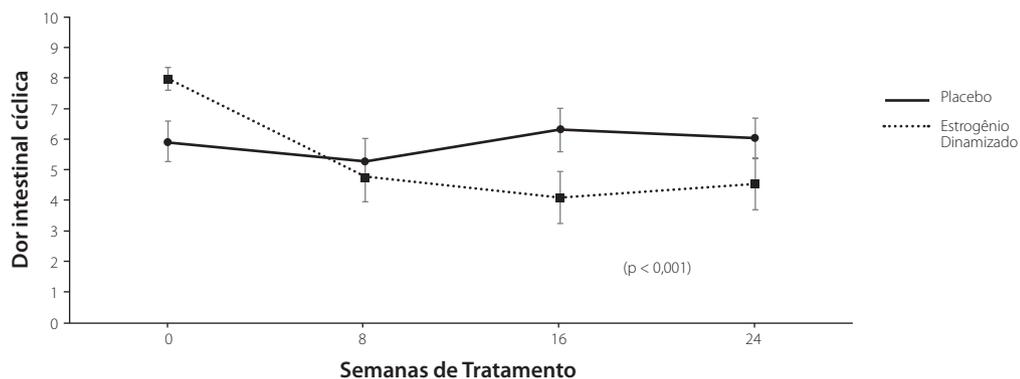
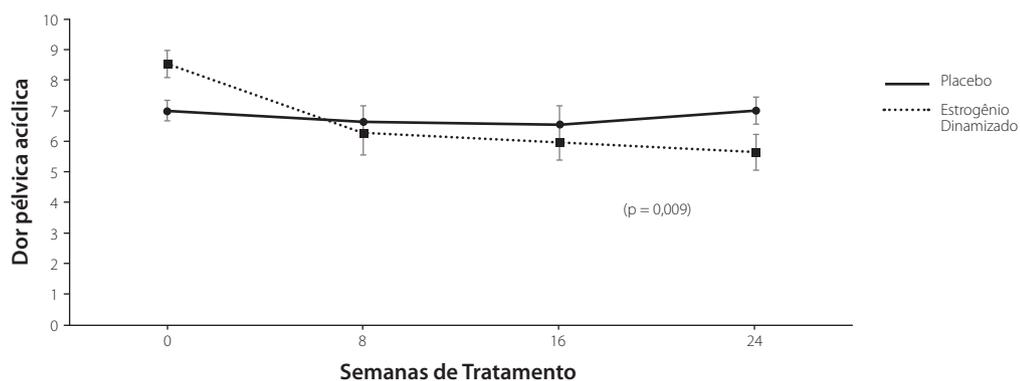
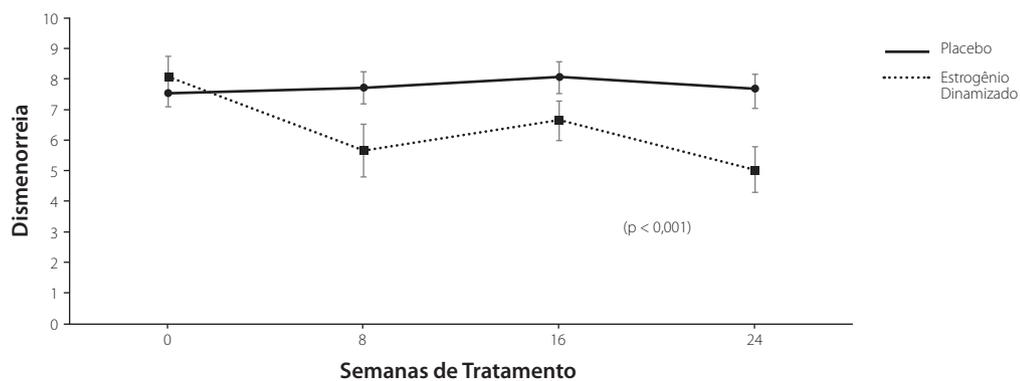


Figura 4. Escore (média; erro padrão) de três domínios do SF-36 (dor corporal, vitalidade e saúde mental) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo).

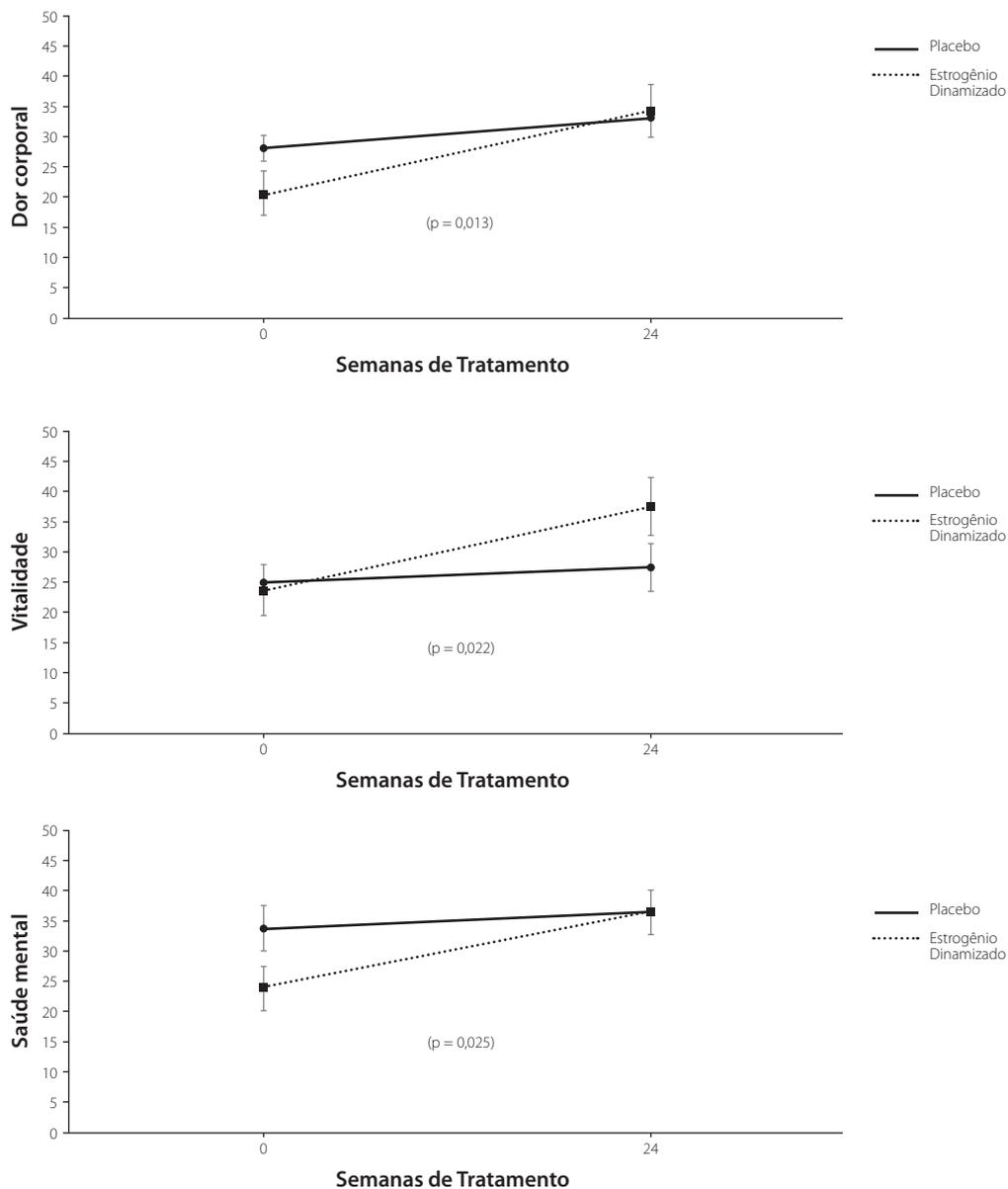
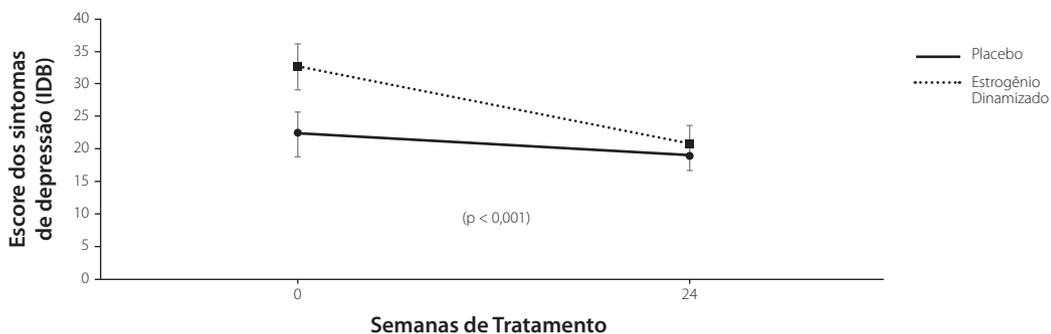


Figura 5. Escore (média; erro padrão) dos sintomas de depressão (IDB) nos momentos basal (semana 0) e final (semana 24) nos grupos placebo e estrogênio dinamizado (análise por protocolo).



(DM 2,71; IC95% 0,36-5,05; $p= 0,009$) e dor intestinal cíclica (DM 3,40; IC95% 1,12-5,68; $p< 0,001$). Resultados semelhantes também foram observados na análise PP. O placebo não evidenciou qualquer mudança significativa (Figura 3).

Medidas de desfecho secundário

As medidas de desfecho secundário foram submetidas à análise PP (semanas 0 e 24).

Com relação à qualidade de vida, o grupo com estrogênio dinamizado exibiu melhora significativa em 3 dos 8 domínios do SF-36: dor corporal (DM -13,71; IC95% -25,49 a -1,92; $p= 0,013$), vitalidade (DM -13,82; IC95% -26,38 a -1,27; $p= 0,022$) e saúde mental (DM -14,35; IC95% -27,58 a -1,12; $p= 0,025$). O grupo placebo não mostrou qualquer melhora significativa (Figura 4).

Os sintomas de depressão (escore no IDB) mostraram melhora significativa apenas no grupo do estrogênio dinamizado (DM 11,53; IC95% 4,16-18,90; $p< 0,001$) (Figura 5). Os sintomas de ansiedade (escore do IAB) mostraram melhora significativa em ambos os grupos (DM 5,43; IC95% 2,11-8,74; $p= 0,001$).

Eventos adversos

Evento adverso relacionado à suspensão do medicamento ocorreu em apenas 1 paciente do grupo estrogênio dinamizado (sangramento vaginal anormal). Possíveis eventos adversos relacionados aos medicamentos ocorreram em 4 pacientes do grupo estrogênio dinamizado (nasofaringite, leucorreia e diarreia) e 11 pacientes do grupo placebo (cefaleia, nasofaringite, aftas, náuseas, dor de estômago, leucorreia, cistite, constipação, líquen plano e herpes simplex).

DISCUSSÃO

No presente estudo, a análise por protocolo e por intenção de tratar mostrou redução significativa na DPAE (escores global e parciais, segundo EAV) após 24 semanas de tratamento com 3 dinamizações homeopáticas do 17-beta-estradiol (12cH, 18cH e 24cH) em comparação ao placebo. A presença de endometriose profunda, altos escores basais de DPAE e refratariedade ao tratamento convencional denotam um alto grau de severidade da doença antes do tratamento e também apontam para a relevância da resposta terapêutica observada.

Em função da necessidade do tratamento global na síndrome da endometriose [34], a melhora observada na qualidade de vida (SF-36) e nos sintomas de depressão (IDB) das participantes indica que o estrogênio dinamizado pode ser benéfico para o tratamento desta condição. Acrescentando a segurança (poucos

eventos adversos com intensidade leve a moderada) e o baixo custo do tratamento homeopático, a homeopatia pode ser adicionada ao tratamento convencional da endometriose como um recurso terapêutico complementar [13], analogamente ao que ocorre com outras doenças (infecções do trato respiratório superior, alergias respiratórias, diarreia da infância, otite média aguda, síndrome pré-menstrual, fibromialgia, síndrome da fadiga crônica e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, dentre outras) e em conformidade com evidências demonstradas em revisões sistemáticas e metanálises [35-40].

Na comparação da resposta terapêutica das 3 dinamizações do 17-beta-estradiol usadas consecutivamente, encontramos uma melhora inicial mais significativa (12cH) seguida por efeito contínuo e progressivo (18cH e 24cH), indicando eficácia terapêutica independentemente da dinamização utilizada.

Em relação à randomização inicialmente proposta (proporção 1:1), vale esclarecer que os grupos não ficaram homogêneos (estrogênio dinamizado: $n=23$; placebo: $n=27$) porque foi feita uma escala de randomização para 60 pacientes (superior aos 2 grupos de 23 pacientes, conforme o cálculo amostral mínimo), em vista de eventuais perdas de seguimento. No entanto, com o término do prazo estipulado para o recrutamento, foi preciso interrompê-lo quando se atingiu o número de 50 pacientes, favorecendo o desequilíbrio entre as amostras ao final do estudo, mas que não comprometeu os resultados, tendo em vista que a amostra mínima necessária foi atingida no menor dos grupos ($n = 23$) [41].

Como citado anteriormente na análise da normalidade basal (Tabela 2), o grupo tratamento apresentou escores significativamente superiores ao grupo placebo nas escalas de dismenorreia ($p= 0,044$), dor intestinal cíclica ($p= 0,027$) e depressão ($p= 0,025$). Vale ressaltar que, embora as pacientes do grupo estrogênio dinamizado fossem, nesses 3 aspectos, mais graves do que as pacientes do grupo placebo, apresentaram melhora significativa após a intervenção homeopática, ao contrário das pacientes do grupo placebo, aspecto que pode ser considerado como um indicativo adicional de eficácia do tratamento proposto. [41]

Como limitações do estudo, o tamanho da amostra foi pequeno e a duração do tratamento e do seguimento foi curta. Outro ponto diz respeito aos critérios de inclusão, como o requerido diagnóstico de endometriose baseado em métodos de imagem, ou seja, RMN ou USTV após preparo intestinal, que foram selecionados em função da sua alta precisão quando realizados por radiologistas experientes [5-10]. Enquanto as limitações derivadas do pequeno tamanho amostral podem ser minimizadas com a replicação do referido protocolo em estudos multicêntricos e/ou com amostras maiores, a taxa de abandono (18%) aponta para a dificuldade em se manter pacientes com doença grave e refratária ao tratamento convencional em um ensaio clínico randomizado durante longo período de tempo.

Estudos observacionais futuros com amostras maiores e com tratamento/seguimento em longo prazo podem consolidar os resultados encontrados. Além disso, métodos de imagem também podem ser incluídos em estudos mais duradouros para quantificar uma possível redução dos focos endometriais extrauterinos ao longo do tratamento.

Enquanto a ausência na literatura de estudos semelhantes dificultou o cálculo do tamanho amostral, os resultados aqui relatados facilitarão esta estimativa em estudos futuros. Como aspecto importante, enfatizamos a nossa preocupação com a qualidade metodológica do protocolo em questão, que nos levou a cumprir rigorosamente os critérios de inclusão/exclusão e os métodos de randomização e cegamento das participantes, assim como as técnicas para a coleta, o registro e a análise dos dados.

Para concluir, no presente estudo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, o estrogênio dinamizado esteve associado com significativa melhora na DPAE, na qualidade de vida e nos sintomas de depressão em mulheres com endometriose profunda. O estrogênio dinamizado pode representar um tratamento complementar eficaz e bem tolerado para a dor pélvica e os sintomas mentais da síndrome da endometriose.

INTERESSES CONCORRENTES

O presente estudo é o projeto de pesquisa de pós-doutorado de Marcus Zulian Teixeira no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram na elaboração do projeto de estudo, redação do manuscrito e discussão crítica, assumindo igual responsabilidade perante o manuscrito. MZT, SP e ECB executaram os passos necessários para a aprovação do projeto. MZT recrutou e tratou as pacientes. MZT, SP e ECB tiveram acesso a todos os dados e participaram da análise e da interpretação dos mesmos.

FONTE DE FINANCIAMENTO

O presente estudo não teve nenhuma fonte de financiamento.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

MZT, SP, e ECB não têm nenhum interesse comercial, financeiro, e/ou outro relacionamento com fabrican-

tes de produtos farmacêuticos, material de laboratório e/ou dispositivos médicos, ou com provedores comerciais de serviços relacionados à medicina.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à farmacêutica homeopata Márcia Aparecida Gutierrez (Farmácia Homeopática Sensitiva, São Paulo, Brasil) pela preparação e fornecimento gratuito dos medicamentos homeopáticos utilizados no presente estudo.

REFERÊNCIAS

1. Bellelis P, Dias Jr JA, Podgaec S, Gonzalez M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis - a case series. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56:467-71.
2. Schliep KC, Mumford SL, Peterson CM, et al. Pain typology and incident endometriosis. *Hum Reprod.* 2015; 30:2427-38.
3. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003; 18:760-6.
4. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005; 11:595-606.
5. Abrao MS, Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22:3092-7.
6. Gonçalves MO, Dias JA Jr, Podgaec S, Averbach M, Abrao MS. Transvaginal ultrasound for diagnosis of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104:156-60.
7. Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod.* 2010; 25:665-71.
8. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37:257-63.
9. Vimercati A, Achilarré MT, Scardapane A, et al. Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40:592-603.
10. Menakaya U, Infante F, Condous G. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28:3162-3.
11. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; 9:243-55.
12. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29:400-12.
13. Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28:1552-68.
14. Teixeira MZ. Scientific evidence of the homeopathic epistemological model. *Int J High Dilution Res.* 2011; 10: 46-64.
15. Teixeira MZ. Rebound effect of modern drugs: serious adverse event unknown by health professionals. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59:629-38.
16. Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses.* 2003; 60:276-83.
17. Teixeira MZ. New homeopathic medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. *Homeopathy.* 2011; 100:244-52.
18. Teixeira MZ. 'New Homeopathic Medicines' database: A project to employ conventional drugs according to the homeopathic method of treatment. *Eur J Integr Med.* 2013; 5:270-8.
19. Teixeira MZ. New Homeopathic Medicines: use of modern drugs according to the principle of similitude. São Paulo: Marcus Zulian Teixeira; 2010. Disponível em: <http://www.newhomeopathicmedicines.com>.
20. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Homeopathic treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *ClinicalTrials.gov*

Identifier: NCT02427386. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.

21. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy*. 2016; 105:240-9.
22. Teixeira MZ, Guedes CH, Barreto PV, Martins MA. The placebo effect and homeopathy. *Homeopathy*. 2010; 99:119-29.
23. Farmacopeia Homeopática Brasileira [Brazilian homeopathic pharmacopoeia]. 3rd edn. Brasília: Anvisa; 2011. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/conteudo/3a_edicao.pdf.
24. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473e483.
25. Ciconelli RM, Ferra MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36) [Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure]. *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39:143e150.
26. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual of Beck Depression Inventory - II. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1996.
27. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory manual. San Antonio: Psychological Corporation (Harcourt Brace and Company); 1993.
28. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011; 95:492e496.
29. Kirwood BR, Sterne JAC. Essential medical statistics. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Science; 2006.
30. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials e The CONSORT statement. *JAMA*. 1996; 276:637e639.
31. Dean ME, Coulter MK, Fisher P, Jobst KA, Walach H. Reporting data on homeopathic treatments (RedHot): a supplement to CONSORT. *Homeopathy*. 2007; 96:42e45.
32. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. New York: Chapman and Hall; 1989.
33. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied linear statistical models. 4th edn. Illinois: Richard D. Irwin; 1996.
34. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20:2698-704.
35. Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet*. 1997; 350:834-43.
36. Jacobs J, Jonas WB, Jiménez-Pérez M, Crothers D. Homeopathy for childhood diarrhea: combined results and meta-analysis from three randomized, controlled clinical trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22:229-34.
37. Coulter MK, Dean ME. Homeopathy for attention deficit/hyperactivity disorder or hyperkinetic disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4):CD005648.
38. Davidson JR, Crawford C, Ives JA, Jonas WB. Homeopathic treatments in psychiatry: a systematic review of randomized placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry*. 2011; 72:795-805.
39. Hahn RG. Homeopathy: meta-analyses of pooled clinical data. *Forsch Komplementmed*. 2013; 20:376-81.
40. Mathie RT, Lloyd SM, Legg LA, et al. Randomised placebo-controlled trials of individualised homeopathic treatment: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2014; 3:142.
41. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Reply to "Letter to the Editor" by Moran et al. "Comment on 'Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study'". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 214:195-7.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia e a segurança do estrogênio potencializado em comparação com o placebo no tratamento homeopático da dor pélvica associada à endometriose (DPAE). **Desenho do estudo:** Ensaio randomizado, duplo-cego e placebo-controlado de 24 semanas de duração, que incluiu 50 mulheres com idade entre 18-45 anos de idade, diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda com base em ressonância magnética nuclear ou ultrassonografia transvaginal após preparo intestinal e escore ≥ 5 na escala analógica visual (EAV: intervalo de 0 a 10 pontos) para DPAE. Estrogênio potencializado (12cH, 18cH e 24cH) ou placebo foi administrado 2 vezes ao dia por via oral. A medida de desfecho primário foi a mudança na severidade da DPAE com base no escore global e parcial (EAV) entre as semanas 0-24, determinado pela diferença entre a pontuação média de 5 modalidades de dor pélvica crônica (dismenorreia, dispárea de profundidade, dor pélvica acíclica, dor intestinal cíclica e/ou dor urinária cíclica). Os desfechos secundários foram: diferença nos escores médios para qualidade de vida (SF-36), sintomas de depressão (Inventário de Depressão de Beck, IDB) e sintomas de ansiedade (Inventário de Ansiedade de Beck, IAB). **Resultados:** O escore global da DPAE (EAV: intervalo de 0 a 50 pontos) diminuiu 12,82 pontos ($p < 0,001$) no grupo tratado com o estrogênio potencializado (dinamizado) entre as semanas 0-24. O grupo que usou o estrogênio potencializado também exibiu redução nos escores parciais (EAV: intervalo de 0 a 10 pontos) de 3 modalidades de DPAE: dismenorreia (3,28; $p < 0,001$), dor pélvica acíclica (2,71; $p = 0,009$) e dor intestinal cíclica (3,40; $p < 0,001$). O grupo placebo não apresentou quaisquer alterações significativas nos escores global ou parciais da DPAE. Além disso, o grupo com estrogênio potencializado mostrou melhora significativa em 3 dos 8 domínios do SF-36 (dor corporal, vitalidade e saúde mental) e nos sintomas de depressão (IDB). O grupo placebo não mostrou qualquer melhora significativa nesses desfechos secundários. Esses resultados demonstraram a superioridade do estrogênio potencializado em comparação ao placebo. Alguns efeitos adversos foram associados com o estrogênio dinamizado. **Conclusões:** Estrogênio potencializado (12cH, 18cH e 24cH) na dose de 3 gotas 2 vezes ao dia durante 24 semanas foi significativamente mais eficaz que o placebo na redução da dor pélvica associada à endometriose. **Registro do estudo:** ClinicalTrials.gov Identificador: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy and safety of potentized estrogen compared to placebo in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain (EAPP). **Study design:** The present was a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial that included 50 women aged 18-45 years old with diagnosis of deeply infiltrating endometriosis based on magnetic resonance imaging or transvaginal ultrasound after bowel preparation, and score ≥ 5 on a visual analogue scale (VAS: range 0 to 10 points) for endometriosis-associated pelvic pain. Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) or placebo was administered twice daily per oral route. The primary outcome measure was change in the severity of EAPP global and partial scores (VAS) from baseline to week 24, determined as the difference in the mean score of five modalities of chronic pelvic pain (dysmenorrhea, deep dyspareunia, non-cyclic pelvic pain, cyclic bowel pain and/or cyclic urinary pain). The secondary outcome measures were mean score difference for quality of life assessed with SF-36 Health Survey Questionnaire, depression symptoms on Beck Depression Inventory (BDI), and anxiety symptoms on Beck Anxiety Inventory (BAI). **Results:** The EAPP global score (VAS: range 0 to 50 points) decreased by 12.82 ($p < 0.001$) in the group treated with potentized estrogen from baseline to week 24. Group that used potentized estrogen also exhibited partial score (VAS: range 0 to 10 points) reduction in three EAPP modalities: dysmenorrhea (3.28; $p < 0.001$), non-cyclic pelvic pain (2.71; $p = 0.009$), and cyclic bowel pain (3.40; $p < 0.001$). Placebo group did not show any significant changes in EAPP global or partial scores. In addition, the potentized estrogen group showed significant improvement in three of eight SF-36 domains (bodily pain, vitality and mental health) and depression symptoms (BDI). Placebo group showed no significant improvement in this regard. These results demonstrate superiority of potentized estrogen over placebo. Few adverse events were associated with potentized estrogen. **Conclusions:** Potentized estrogen (12cH, 18cH and 24cH) at a dose of 3 drops twice daily for 24 weeks was significantly more effective than placebo for reducing endometriosis-associated pelvic pain. **Trial registration:** ClinicalTrials.gov Identifier: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02427386>.