

Artigo de revisão

Avanços no tratamento da endometriose: Eficácia dos agonistas de GnRH no alívio da dor

Advances in the treatment of endometriosis: Effectiveness of GnRH agonists in pain relief

Yasmim Albernaz Maia de Godoy¹, Alice Campos Meneses², Daniel Rodrigues Silva Filho¹, Marinaldo Soares Leite⁴

¹Centro Universitário Alfredo Nasser. yalbernaz@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4946-0556>

²Centro Universitário Alfredo Nasser. alicemenesesmd@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8377-6570>

³Centro Universitário Alfredo Nasser. danielrodrigessf@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6305-8865>

⁴Centro Universitário Alfredo Nasser. marinaldoleite@unifan.edu.br. <https://orcid.org/0000-0002-2097-5599>

Resumo- A endometriose é uma condição ginecológica comum que causa dor e impacta negativamente a condição de vida de milhões de mulheres. A dor resulta de respostas imunológicas e inflamatórias localizadas, formando novas células nervosas no tecido endometrial. Os agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) suprimem a secreção de hormônios ovarianos, levando à regressão das lesões endometrióticas. O estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura que visa avaliar a eficácia dos agonistas de GnRH no tratamento da dor associada à endometriose e na melhora da qualidade de vida. A revisão incluiu seis artigos publicados nos últimos cinco anos, totalizando 1.093 mulheres com endometriose. Os resultados indicaram que os agonistas de GnRH são eficazes no alívio da dor e na diminuição do tamanho das lesões. Tanto os agonistas de GnRH quanto o progestágeno Dienogest mostraram uma redução considerável da dor. Além disso, os agonistas de GnRH, como o Pamoato de triptorelina e o Acetato de triptorelina, mostraram-se igualmente eficazes na redução da dor pélvica e dos níveis hormonais. No entanto, o uso prolongado desses medicamentos pode causar efeitos colaterais relacionados à supressão hormonal, como perda de densidade óssea e sintomas vasomotores. Para minimizá-los, recomenda-se a terapia "add-back" com estrogênios. Ademais, a combinação de agonistas de GnRH com cirurgia laparoscópica mostrou-se mais eficaz no controle de recorrências comparado ao tratamento cirúrgico conservador. Portanto, os agonistas de GnRH são eficazes para o tratamento da dor associada à endometriose, proporcionando alívio sintomático significativo e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Endometriose. Hormônio Liberador de Gonadotropina. Tratamento Conservador. Dor pélvica. Qualidade de Vida.

ABSTRACT- Endometriosis is a common gynecological condition that causes pain and negatively impacts the quality of life of millions of women. The pain results from localized immune and inflammatory responses, leading to the formation of new nerve cells in the endometrial tissue. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists suppress the secretion of ovarian hormones, leading to regression of endometriotic lesions. This study consists of a systematic literature review aiming to evaluate the efficacy of GnRH agonists in the treatment of pain associated with endometriosis and improvement in quality of life. The review included six articles published in the last five years, totaling 1,093 women with endometriosis. The results indicated that GnRH agonists are effective in relieving pain and reducing the size of the lesions. Both GnRH agonists and the progestogen Dienogest showed a considerable reduction in pain. Additionally, GnRH agonists such as Triptorelin Pamoate and Triptorelin Acetate were equally effective in reducing pelvic pain and hormonal levels. However, prolonged use of these medications can cause side effects related to hormonal suppression, such as loss of bone density and vasomotor symptoms. To minimize these effects, "add-back" therapy with estrogens is recommended. Furthermore, the combination of GnRH agonists with laparoscopic surgery has been shown to be more effective in controlling recurrences compared to conservative surgical treatment. Therefore, GnRH agonists are effective in the treatment of pain associated with endometriosis, providing significant symptomatic relief and improving the quality of life of patients.

Keywords: Endometriosis. GnRH agonists. Hormonal treatment. Pelvic pain. Quality of life.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição caracterizada por implantes ectópicos de tecidos endometriais, afetando principalmente a região pélvica feminina de mulheres em

Aceito para publicação em: 20 de outubro de 2023 e publicado em 22 de outubro de 2023.



idade reprodutiva (DELLA CORTE *et al.*, 2020). Nesse sentido, a endometriose consiste em uma condição marcada por cronicidade, dependência de estrogênio, interação complexa entre mecanismos epigenéticos, ambientais, endócrinos, imunológicos, inflamatórios e pró-angiogênicos (ZONDERVAN; BECKER; MISSMER, 2020). As principais manifestações clínicas associadas consistem em dismenorreia, dispareunia na penetração profunda, dor crônica pélvica, infertilidade, alterações intestinais e urinárias cíclicas, como dor ou sangramento ao evacuar ou urinar durante o período menstrual (FEBRASGO, 2021; APOLINÁRIO; PINHEIRO; SOUSA, 2023).

A endometriose corresponde a um dos distúrbios ginecológicos mais comuns, afetando 180 milhões de mulheres em todo o mundo (BRASIL, 2022). A doença é prevalente em até 10% das mulheres no período da menacme, sendo a sua prevalência aumentada em 40 a 60% nas mulheres com dismenorreia, 21 a 47% em mulheres inférteis e 71 a 87% em mulheres com dor pélvica (FALCONE; FLYCKT, 2018). Diante disso, dados recentes do DATASUS, de janeiro de 2018 a janeiro de 2023, revelam que o número de internações de endometriose no Brasil chega a 17.987, sendo que a região Sudeste apresenta o maior número com 7.651 casos. Isto ocorre devido à existência na região Sudeste de uma maior quantidade de diagnósticos definitivos e de um maior número de cirurgias (BRASIL, 2023).

A dor causada pela endometriose é resultado de respostas imunológicas e inflamatórias localizadas, podendo observar-se a formação de novas células nervosas no tecido endometrial, o que indica a existência de níveis elevados de fatores de crescimento nervoso que modificam e aumentam as fibras nervosas sensoriais e simpáticas (ASALLY; MARKHAM; MANCONI, 2019). Assim, o tratamento pode ser medicamentoso ou não medicamentoso (APOLINÁRIO; PINHEIRO; SOUSA, 2023).

Os principais propósitos do tratamento medicamentoso são minimizar os sintomas dolorosos, melhorar a condição de vida, manter a fertilidade, reduzir a recidivas e as abordagens cirúrgicas, sem o intuito de curar a enfermidade, mas sim de controlar o aspecto clínico (KALAITZOPOULOS *et al.*, 2021).

Os análogos de GnRH interferem na hipófise, dessensibilizando os receptores de GnRH, o que impede a produção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise e, conseqüentemente, bloqueia a produção de estrogênio pelos ovários (PODGAEC, 2014). Dessa forma, essa categoria de medicamentos tem a capacidade de modificar o mecanismo pulsátil do GnRH, diminuindo a atividade hormonal nas células endometriais. Em resumo, os análogos do GnRH são eficazes e indicados para o manejo da endometriose com sintomas de moderados a graves em mulheres que não obtiveram alívio da dor com os tratamentos de primeira linha (DUNSELMAN *et al.*, 2014). No entanto, esse método não está isento de efeitos colaterais, os quais podem resultar em um estado semelhante à menopausa. Por essa razão, o tratamento com essa classe de medicamentos é limitado a um período de seis meses (SMOLARZ; SZYŁŁO; ROMANOWICZ, 2021).

Pelo exposto, a temática é de suma relevância, em razão da endometriose ser um problema de saúde pública que

impacta na saúde física e psicológica das pacientes, além de gerar custos elevados no sistema de saúde. Outrossim, como o intervalo de tempo é extenso entre o aparecimento dos sintomas e a confirmação diagnóstica da doença, há um atraso e prejuízo no tratamento precoce da enfermidade e, como resultado, dificulta o alívio da dor e do funcionamento integral das pacientes, o que gera um grande impacto biopsicossocial. Assim, os estudos buscam desvendar essa enigmática e complexa doença, buscando entender os diferentes mecanismos envolvidos para melhor diagnóstico, além de desenvolver novas terapias a fim de aprimorar o manejo da endometriose (ROSA E SILVA *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, o presente estudo tem como objetivo principal avaliar a eficácia da terapia com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) de longo prazo, de forma isolada ou combinada, em comparação ao não uso desses medicamentos no alívio da dor associada à endometriose, a fim de promover o controle da dor e a melhora global da condição de vida das mulheres com a doença.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de revisão sistemática (RS) de literatura, a qual é um método de sumário de evidências provenientes de estudos primários que avalia criticamente e interpreta todas as pesquisas relevantes disponíveis para responder uma questão específica de pesquisa. Diante disso, a revisão sistemática é uma metodologia rigorosa que inclui etapas específicas que devem ser cumpridas, dividindo-se em formulação da pergunta, localização e seleção dos estudos, avaliação crítica dos estudos, coleta de dados, análise e apresentação dos dados, interpretação, aperfeiçoamento e atualização dos resultados (LASSERSON; THOMAS; HIGGINS, 2019).

Como trata-se de uma abordagem explícita e sistemática que identifica, seleciona e avalia a qualidade de evidências que se encaixam nos critérios de suficiência para responder a uma indagação de pesquisa, a revisão sistemática consiste tipicamente em estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e reprodutível. Então, a busca por estudos é realizada por meio de várias fontes de informações, com o uso de uma estratégia de busca abrangente e sensível (CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION, 2020). Dessa forma, a indagação da pesquisa na RS está estruturada nos componentes do acrônimo PICOS, em que cada letra representa um componente da questão (População, Intervenção, Comparação, Resultado – em inglês, outcome, e Tipo de estudo – em inglês, study). Esse modelo de revisão visa reduzir ao mínimo o risco de tendenciosidade, compreender as incongruências dos resultados e, assim, prover resultados alcançados para a tomada de decisão (HIGGINS *et al.*, 2019). Logo, a estratégia PICOS utilizada no estudo está apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia PICOS utilizada para a formulação da indagação do estudo.

Nomenclatura dos critérios	Crítérios investigados	Descrição dos critérios
P = Population	População	Mulheres diagnosticadas com endometriose que sofrem de dor crônica
I = Intervention	Intervenção	Uso de agonistas de GnRH
C = Comparison	Comparação	Não uso de agonistas de GnRH
O = Outcome	Resultado	Aumento da eficácia terapêutica medicamentosa para a dor da endometriose
S = Study	Tipo de estudo	Estudo quantitativo

Adotou-se a diretriz PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 para realizar a busca e a seleção dos artigos utilizados na revisão sistemática. O PRISMA é um conjunto de normas amplamente reconhecidas e utilizadas internacionalmente para a condução e apresentação transparente de sistemas de revisão e metanálise. Ademais, o fluxograma do PRISMA permite visualizar de forma clara o número de estudos identificados, selecionados e incluídos na revisão sistemática, auxiliando na transparência e na reprodutibilidade do processo (PAGE *et al.*, 2022).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os estudos publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre 2018 e 2023; acessíveis integralmente (full text available); publicados em português e inglês; estudos quantitativos; artigos que abordaram mulheres diagnosticadas com endometriose; artigos que abordaram a terapia com os agonistas de GnRH; e artigos que abordaram o tratamento da dor associada a endometriose. Enquanto os critérios de exclusão determinados consistiram em artigos indisponíveis na íntegra; artigos que não sejam RCTs, CCTs e estudos observacionais; artigos duplicados; artigos que abordaram outras terapias para dor da endometriose; e estudos que abordaram infertilidade.

A extração dos dados consistiu em destacar todas as características relevantes dos estudos incluídos, como as características gerais do estudo, abordando os primeiros autores, anos de publicação e tipos de estudo; as características da população, incluindo quantidade, diagnóstico, contextos e critérios de inclusão; as características da intervenção, incluindo administração de intervenções e duração do tratamento; e as características do resultado, como categoria do resultado, definição do resultado e principais conclusões de cada estudo. Assim, os resultados primários obtidos foram que os agonistas de GnRH desempenham um papel importante no tratamento da

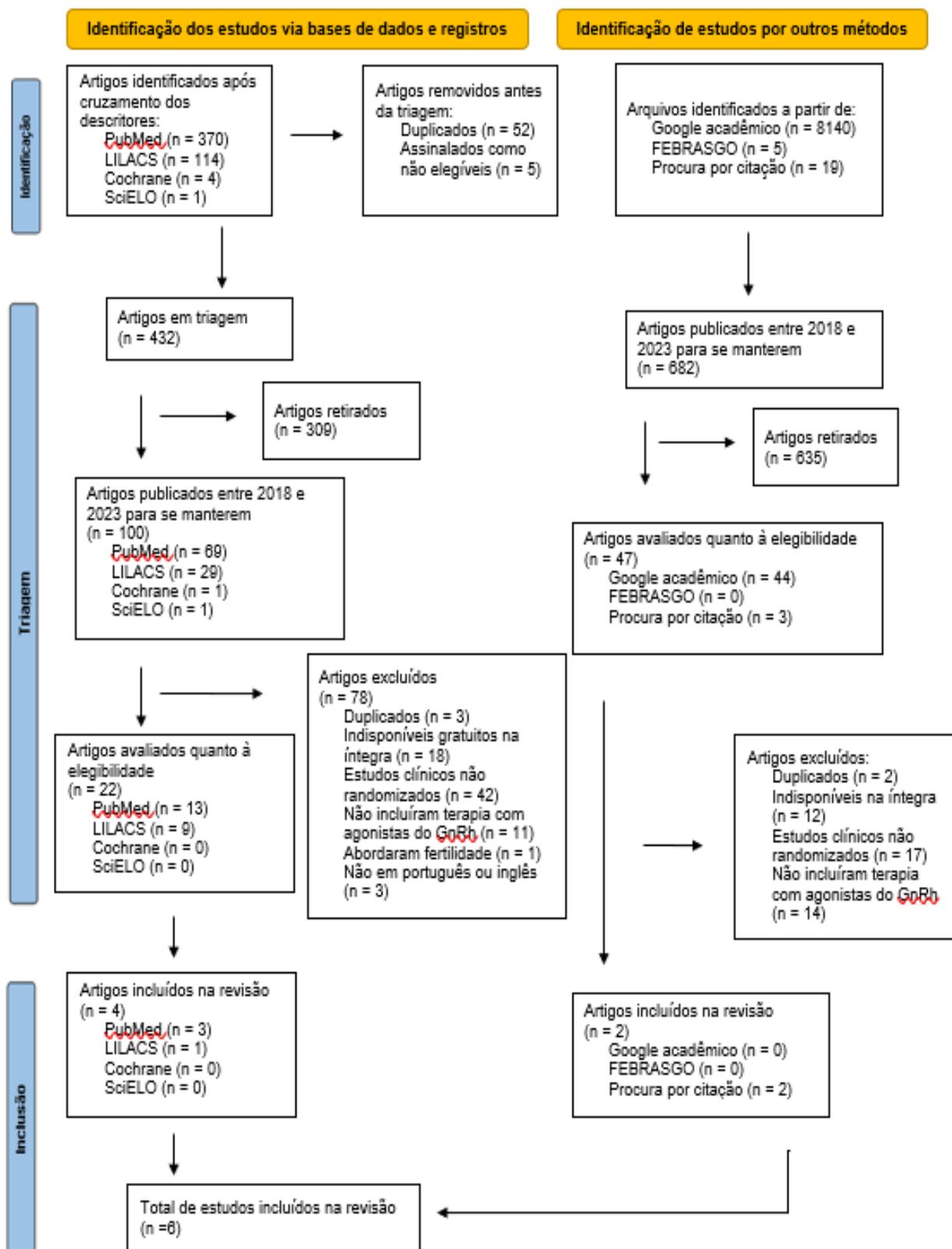
dor da endometriose, proporcionando alívio sintomático e melhorando o bem-estar das pacientes.

Assim, a estratégia de busca e seleção utilizada em cada base de dados é apresentada no fluxograma PRISMA mostrado no Quadro 2.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os estudos publicados e indexados nos referidos bancos de dados entre 2018 e 2023; acessíveis integralmente (full text available); publicados em português e inglês; estudos quantitativos; artigos que abordaram mulheres diagnosticadas com endometriose; artigos que abordaram a terapia com os agonistas de GnRH; e artigos que abordaram o tratamento da dor associada a endometriose. Enquanto os critérios de exclusão determinados consistiram em artigos indisponíveis na íntegra; artigos que não sejam RCTs, CCTs e estudos observacionais; artigos duplicados; artigos que abordaram outras terapias para dor da endometriose; e estudos que abordaram infertilidade.

A extração dos dados consistiu em destacar todas as características relevantes dos estudos incluídos, como as características gerais do estudo, abordando os primeiros autores, anos de publicação e tipos de estudo; as características da população, incluindo quantidade, diagnóstico, contextos e critérios de inclusão; as características da intervenção, incluindo administração de intervenções e duração do tratamento; e as características do resultado, como categoria do resultado, definição do resultado e principais conclusões de cada estudo. Assim, os resultados primários obtidos foram que os agonistas de GnRH desempenham um papel importante no tratamento da dor da endometriose, proporcionando alívio sintomático e melhorando o bem-estar das pacientes.

Quadro 2. Fluxograma PRISMA utilizado para a busca e a seleção dos artigos elegíveis para o estudo.



RESULTADOS

Os resultados obtidos na RS estão apresentados no Quadro 3, em que se descreveu cada estudo elegível e suas principais características.

Quadro 3. Descrição dos principais resultados encontrados nos estudos elegíveis.

Estudo	Tipo de estudo	Participantes do estudo	Objetivo geral	Principais resultados
CECCARONI <i>et al.</i> (2021)	Ensaio prospectivo randomizado controlado.	146 mulheres (18 a 45 anos) submetidas à erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda com cirurgia intestinal e parametrial.	Comparar Dienogest a agonistas de GnRH como terapia pós-operatória após a erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda.	Ambos Dienogest e agonistas de GnRH foram associados com uma redução altamente significativa da dor em 6 e 30 meses, sem qualquer diferença significativa ($p < 0,001$). Sobre a tolerabilidade do tratamento, um perfil mais satisfatório foi relatado com Dienogest. Não houve diferença em termos de recidiva clínica, recidiva de imagem e nascidos vivos.
LI <i>et al.</i> (2022)	Estudo multicêntrico de fase 3, randomizado, aberto, controlado.	300 mulheres chinesas (18 a 45 anos) com endometriose e ciclos menstruais regulares que necessitaram de tratamento com um agonista do hormônio liberador de gonadotropina por 6 meses.	Avaliar a eficácia do Pamoato de triptorrelina em mulheres chinesas com endometriose, demonstrando a não inferioridade desta formulação (15 mg) injetada em comparação com o Acetato de triptorrelina (3,75 mg) injetado três vezes consecutivas.	O Pamoato de triptorrelina não foi inferior ao Acetato de triptorrelina para o tratamento da endometriose. Ambas as formulações também foram igualmente eficazes na redução da dor pélvica associada à endometriose e redução das concentrações séricas de hormônios ao longo do tempo.
ANDREEVA e ABSATAROVA (2020)	Estudo nacional, multicêntrico, aberto, observacional e não intervencional	465 mulheres russas (25 a 40 anos) que estavam usando hormônio liberador de gonadotrofina virgens de tratamento com agonista e com diagnóstico de endometriose ou adenomiose com sangramento menstrual intenso.	Avaliar a eficácia da Triptorrelina no tratamento da adenomiose, a invasão benigna do tecido endometrial no miométrio, como uma alternativa de preservação da fertilidade à histerectomia padrão-ouro.	A Triptorrelina tem um perfil de segurança favorável, é altamente eficaz no tratamento de sintomas clínicos da endometriose e melhora a função reprodutiva.
GALLAGHER <i>et al.</i> (2018)	Ensaio clínico randomizado	51 mulheres (15 a 22 anos) com endometriose confirmada cirurgicamente que se inscreveram em um tratamento longitudinal para iniciar o tratamento com agonistas de GnRH mais add-back para dor pélvica persistente.	Explorar a ocorrência potencial de efeitos colaterais a longo prazo e tolerabilidade de agonista de GnRH mais 2 regimes adicionais diferentes em pacientes adolescentes com endometriose.	Apesar dos efeitos colaterais, os indivíduos classificaram GnRH mais terapia add-back como o tratamento hormonal mais eficaz para tratar a dor da endometriose.
ALSHEHRE <i>et al.</i> (2020).	Ensaio clínico prospectivo de centro único, braço único e aberto.	31 mulheres (18 a 45 anos) na pré-menopausa com dor pélvica cíclica crônica e que satisfizeram os critérios de inclusão ou exclusão.	Avaliar a eficácia e segurança do tratamento prolongado (24 meses) com Triptorrelina (Gonapeptyl) 11,25 mg a cada três meses administrado em combinação com Tibolona (Livial) comprimidos de 2,5 mg por dia para o tratamento de mulheres com dor pélvica cíclica crônica.	A terapia de adição prolongada de Triptorrelina mais Tibolona em mulheres que sofrem de dor pélvica cíclica crônica não parece estar associada a eventos adversos graves significativos, além da possibilidade de deterioração da DMO que precisa ser monitorada. Este modo de terapia parece ser eficaz no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida ao longo de um período de 24 meses.
HUANG <i>et al.</i> (2018)	Estudo prospectivo, randomizado e controlado	100 mulheres (36 a 62 anos) com endometriose foram divididas aleatoriamente em grupo controle (somente ressecção laparoscópica, n=50) e grupo de tratamento (ressecção laparoscópica combinada com tratamento com GnRH-a, n=50).	Investigar a eficácia clínica e a segurança do agonista do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a) após cirurgia laparoscópica no tratamento da endometriose.	Embora o tratamento conservador laparoscópico de endometriose seja confiável, a taxa de recorrência ainda é alta. No entanto, o GnRH-a combinado com a cirurgia laparoscópica é mais eficaz e pode reduzir ou retardar a recorrência.

DISCUSSÃO

A utilização de terapias medicamentosas da endometriose baseia-se na capacidade da enfermidade de responder aos hormônios e apresenta uma alta eficácia, com índices de sucesso que oscilam de 80% a 100% de melhora e redução dos sintomas por até dois anos. Portanto, o propósito da abordagem farmacológica busca intervir no mecanismo de dor, inflamação, deslocamento celular, supressão do sistema hormonal, receptores hormonais, moléculas de RNA, e outros fatores (SMOLARZ; SZYŁŁO; ROMANOWICZ, 2021). A gravidez e a menopausa são duas condições fisiológicas que frequentemente estão associadas à diminuição da dor da endometriose (ROSA E SILVA *et al.*, 2021). Os progestágenos e os contraceptivos orais combinados são análogos farmacológicos dessas condições, que experimentam condições hormonais semelhantes às verificadas durante a gravidez, possuindo ação anti-estrogênica, pró-apoptóticas, anti-vasculogênicas e antiproliferativas, enquanto os androgênios e agonistas do GnRH (GnRH_a) suprimem o neuro-eixo das gonadotrofinas, promovendo a redução do estrogênio endógeno (BRICHANT *et al.*, 2021).

Em caso de pacientes com dismenorreia, a primeira linha do tratamento hormonal consiste em anticoncepcionais orais combinados ainda que não haja a confirmação definitiva cirúrgica do diagnóstico, quando a avaliação clínica sugerir uma endometriose mínima ou leve. Se não obtiver melhorar em três meses de tratamento ou houver presunção de endometriose profunda infiltrativa (EPI), é possível fazer a utilização de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) restrito a seis meses e depois continuar o tratamento com anticoncepcionais orais. Se a paciente apresentar recidiva da dor, exame de imagem sugestivo de endometrioma que seja com mais de 3 cm o ou suspeita de aderências, a cirurgia deve ser indicada (KALAITZOPOULOS *et al.*, 2021).

Portanto, como visto no estudo de Ceccaroni *et al.* (2021), embora os progestágenos tenham mostrado efeitos locais na inibição da resposta inflamatória e indução da apoptose das células endometrióticas, seu controle satisfatório da dor a longo prazo na EPI foi observado apenas em dois terços das pacientes. Por esse motivo, uma alternativa são os agonistas de GnRH, entretanto seu uso é limitado a seis meses devido aos sintomas de privação de estrogênio. Assim, comparado aos agonistas de GnRH, considerados a terapia padrão-ouro, o Dienogest demonstrou resultados semelhantes na redução significativa da dor em 6 e 30 meses, além de prevenir a recorrência da dor pélvica após a cirurgia, sem diferenças consideráveis. Em termos de tolerabilidade, o Dienogest apresentou um perfil mais satisfatório, com spotting sendo o efeito adverso mais comum em seu uso, em contraste com o fogacho associado aos agonistas de GnRH. No entanto, até o momento, não há ensaios clínicos randomizados na literatura para confirmar a

eficácia a longo prazo do Dienogest na manutenção do bem-estar da paciente.

Por outro lado, Li *et al.* (2022) abordaram em sua pesquisa que o objetivo do tratamento da endometriose é reduzir a gravidade dos sintomas e aprimorar a qualidade de vida, sendo duas as opções de tratamento atualmente recomendadas, que são a cirurgia para remover o tecido endometrial ectópico e o tratamento hormonal para reduzir os níveis de estradiol (E2), resultando na supressão do crescimento do tecido endometrial e alívio dos sintomas. Então, no estudo um grupo recebeu Pamoato de triptorrelina por 3 meses, enquanto o outro grupo recebeu Acetato de triptorrelina por 1 mês. Os resultados mostraram que ambas as formulações foram igualmente eficazes no tratamento da endometriose, com mais de 98% das pacientes alcançando a supressão hormonal após 12 semanas de tratamento. Ambas as formulações também reduziram a dor pélvica e diminuíram os níveis de hormônios relacionados à endometriose. O efeito do Pamoato de triptorrelina por 3 meses foi reversível, com a maioria das pacientes retomando a menstruação após o tratamento. Esses resultados sugerem que o Pamoato de triptorrelina por 3 meses pode ser uma alternativa viável ao Acetato de triptorrelina por 1 mês no tratamento da endometriose em mulheres chinesas, com menos injeções e possivelmente menor necessidade de cuidados.

De outra maneira, como constatado na pesquisa realizada por Andreeva e Absatarova (2020), os agonistas de GnRH possuem um papel fundamental no tratamento não cirúrgico da endometriose. Eles são utilizados tanto como terapia principal quanto adjuvante, resultando na redução dos sintomas e do volume uterino. Um exemplo é o acetato de triptorrelina de 3,75 mg, um agonista de GnRH de liberação prolongada por 28 dias, que foi aprovado para tratar essa condição. Ele tem a capacidade de diminuir a gravidade dos sintomas da endometriose e melhorar a função reprodutiva. Esses agonistas, como a triptorrelina e outros análogos, exercem um impacto significativo na evolução da endometriose. Primeiramente, eles suprimem a produção de estrogênio, contribuindo para a redução dos sintomas. Além disso, esses agonistas inibem o crescimento dos focos endometrióides, diminuindo a síntese de citocinas anti-inflamatórias e estimulando a apoptose das células endometrióides ectópicas. Também ocorre a supressão da angiogênese, o que leva à redução na síntese do fator de crescimento vascular.

Além disso, Gallagher *et al.* (2018) evidenciaram que os agonistas de GnRH suprimem o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, levando a um estado hipoestrogênico que pode induzir amenorréia, aliviar a dor pélvica e reduzir o tamanho lesões de endometriose. No entanto, são comuns efeitos colaterais como resultado desse estado de baixo estrogênio, os quais incluem perda da densidade óssea e fogacho. Nesse sentido, para minimizar esses efeitos colaterais, a terapia “add-back”, que consiste na administração diária de uma baixa dose hormonal, é frequentemente prescrita como adjuvante dos agonistas de GnRH. Assim, na investigação realizou-se um



questionário de acompanhamento para adolescentes com endometriose que participaram de um ensaio terapêutico com agonistas de GnRH em conjunto com a terapia "add-back". Dessa forma, a imensa maioria (96%) das mulheres relatou vivenciar pelo menos um efeito indesejado durante a utilização de agonistas de GnRH em conjunto com a terapia "add-back", em consonância com a observação de 100% de efeitos adversos registrados prospectivamente durante o ensaio clínico.

Gallagher *et al.* (2018) concluíram, então, que quando questionadas sobre os medicamentos hormonais utilizados para tratar a endometriose, 48% das mulheres consideraram que a combinação de GnRH mais terapia "add-back" foi a medicação mais eficaz no alívio da dor. Aproximadamente 70% dos participantes que receberam o regime combinado de adição de acetato de noretindrona mais estrogênios consideraram a combinação de GnRH mais terapia "add-back" como o melhor tratamento para reduzir a dor, em comparação com 25% dos que receberam apenas acetato de noretindrona. Cerca de 63% relataram redução da dor durante o tratamento, e 52% experimentaram redução contínua da dor após interromper o tratamento. Dois terços dos participantes recomendariam a terapia de GnRH com terapia "add-back" para outros indivíduos que sofrem de endometriose dolorosa, e quase metade considerou essa combinação como o melhor tratamento hormonal para lidar com a dor da endometriose.

Por outro ponto de vista, Alshehre *et al.* (2020) investigaram o uso de agonistas de GnRH em mulheres com dor pélvica cíclica crônica (DPCC) grave que não estão tentando engravidar, quando essa é a melhor terapêutica a ser indicada. Entretanto, apesar de ser a alternativa mais satisfatória, esses medicamentos apresentam efeitos colaterais causados pelo hipoestrogenismo, como, principalmente, a perda de densidade mineral óssea (DMO) na faixa de 0,5 a 1,0% ao mês, o que é fator de risco para osteopenia e subsequente osteoporose. Por isso, o período de tratamento com os agonistas de GnRH é restrito a somente seis meses. Dessa forma, o estudo examinou a segurança e a eficácia da regulação negativa prolongada do ovário por 24 meses usando a combinação do agonista de GnRH, Triptorelina, com a terapia "add back" de Tibolona para reduzir a taxa de perda de DMO. Dessa forma, o estudo demonstrou que o tratamento com agonistas de GnRH e terapia "add back" resultou em melhoras significativas na qualidade de vida e nos escores de dor em seis meses de terapia. Portanto, conclui-se que o uso prolongado de Triptorelina mais Tibolona demonstrou ser eficaz no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida por 24 meses, com eventos adversos significativos sendo raros, exceto pela possível deterioração da DMO que requer monitoramento.

Em outro ângulo, HUANG *et al.* (2018) demonstraram que o tratamento cirúrgico e o tratamento farmacológico são as duas principais estratégias terapêuticas da endometriose. Dessa forma, a cirurgia laparoscópica apresenta grande superioridade no tratamento da doença, uma vez que identifica as lesões com o efeito de ampliação, de modo a aliviar significativamente a dor da paciente por ressecção cirúrgica de lesões ectópicas, separação de aderências e restauração da anatomia normal dentro da cavidade

pélvica sob visão clara. No entanto, a laparotomia está inevitavelmente associada à dor da incisão pós-operatória, recuperação lenta, complicações pós-operatórias e altas taxas de recorrência. Portanto, é urgentemente necessária uma terapia adjuvante eficaz para prevenir ou retardar a recorrência. Assim, o uso prolongado de agonistas de GnRH é recomendável nessa situação, causando assim amenorréia temporária para alcançar a prevenção de recorrência de endometriose. Esses resultados indicam que o tratamento com agonistas de GnRH pós-operatório pode ser eficaz no alívio da dor e na melhora da qualidade de vida em pacientes, embora possa apresentar alguns efeitos colaterais que podem ser tratados com terapia adicional de estrogênio. Conclui-se, então, que os agonistas de GnRH combinados com a cirurgia laparoscópica apresenta maior eficácia e pode reduzir ou retardar a recorrência.

CONCLUSÃO

Pelo exposto, a eficácia dos análogos de GnRH no manejo da endometriose tem sido amplamente reconhecida devido à sua capacidade de suprimir a secreção de gonadotrofinas na glândula hipófise, inibindo assim o eixo hipotálamo-hipófise-ovário e levando à atrofia da lesão endometrial. Dentro dos seis artigos analisados, somente um estudo ressaltou o progestágeno Dienogest como mais favorável em relação à tolerabilidade, em comparação com os agonistas de GnRH, porém ambos resultaram em efeitos positivos no tratamento da dor associada à endometriose. Por outro lado, um estudo comparou o Pamoato de triptorelina e o Acetato de triptorelina, dois agonistas de GnRH, e evidenciou que ambos foram igualmente eficazes na redução da dor pélvica, o que foi confirmado em outra pesquisa em que a terapia com Triptorelina é realmente efetiva na endometriose. Além disso, três estudos abordaram o tratamento combinado dos agonistas de GnRH, com a terapia "add back" ou com a cirurgia laparoscópica, apresentando desfechos favoráveis da mesma forma que os artigos anteriores. Assim, a terapia adjuvante, como a terapia add-back com estrogênios, é essencial para permitir o uso prolongado desses medicamentos, minimizando os efeitos adversos relacionados à supressão hormonal. Além disso, a combinação de agonistas de GnRH com a cirurgia laparoscópica tem se mostrado benéfica na redução da recorrência da endometriose, melhorando o prognóstico a longo prazo.

Esses resultados corroboram a eficácia dos agonistas de GnRH no alívio da dor da endometriose, fornecendo um consenso entre os estudos analisados. Isso sugere que os agonistas de GnRH são uma opção terapêutica promissora para o tratamento da dor associada à endometriose, oferecendo uma alternativa eficaz e segura para melhorar a qualidade de vida das mulheres afetadas por essa condição

REFERÊNCIAS

ALSHEHRE, S. M.; DUFFY, S.; JONES, G.; LEDGER, W. L.; METWALLY, M. A prospective, single-centre, single-arm, open label study of the long term use of a gonadotropin releasing hormone agonist (Triptorelin SR,

11.25 mg) in combination with Tibolone add-back therapy in the management of chronic cyclical pelvic pain. **Reprod Biol Endocrinol**, v. 18, n. 28, 2020. Disponível em:

<<https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-020-00586-z#citeas>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

ANDREEVA, E.; ABSATAROVA, Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 151, n. 3, p. 347-354, 2020. Disponível em:

<<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.13341>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

APOLINÁRIO, P. A.; PINHEIRO, L. E. G.; SOUSA, M. N. A. O papel da cirurgia na endometriose. **Revista Eletrônica Acervo em Saúde**, v. 23, p. e11772, 2023. Disponível em:

<<https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/11772/6982>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

ASALLY, R.; MARKHAM, R.; MANCONI, F. The Expression and Cellular Localisation of Neurotrophin and Neural Guidance Molecules in Peritoneal Ectopic Lesions. **Mol Neurobiol.**, v. 56, n. 6, p. 4013-4022, 2019. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30251099/>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

BRASIL. DATASUS (Departamento de Informática do SUS). **Informações de Saúde, Epidemiológicas e Morbidade: banco de dados**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

_____. Ministério da saúde. Saúde da mulher. Endometriose: entenda os principais aspectos da doença. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/ebserh/pt-br/hospitais-universitarios/regiao-nordeste/ch-ufc/comunicacao/noticias/endometriose-entenda-os-principais-aspectos-da-doenca>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

BRICHANT, G.; LARAKI, I.; HENRIQUE, L.; MUNAUT, C.; NISOL, M. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10498, 2021. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508913/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

CECCARONI, M.; CLARIZIA, R.; LIVERANI, S.; DONATI, A.; CECCARELLO, M.; MANZONE, M.; ROVIGLIONE, G.; FERRERO, S. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 10, p. 930-933, 2021. Disponível em:

<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2021.1929151?scroll=top&needAccess=true&role=tab>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. **Systematic Reviews: CRD[®] s guidance for undertaking reviews in health care [Internet]**. 2020. Disponível em: <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acesso em: 23 mar. 2023.

DELLA CORTE, L.; DI FILIPPO, C.; GABRIELLI, O.; REPUCCIA, S.; LA ROSA, V. L.; RAGUSA, R.; FICHERA, M.; COMMODARI, E.; BIFULCO, G.; GIAMPAOLINO, P. The Burden of Endometriosis on Women's Lifespan: A Narrative Overview on Quality of Life and Psychosocial Wellbeing. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 13, p. 4683, Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32610665/>>. Acesso em: 25 mar. 2023.

DUNSELMAN, G. A. J.; VERMEULEN, N.; BECKER, C.; CALHAZ-JORGE, C.; D'HOOGHE, T.; DE BIÉ, B.; HEIKINHEIMO, Ó.; HORNE, A. W.; KIESEL, L.; SONECA, U.; APRENDIZ, U.; SARIDOGAN, E.; SORIANO, D.; NELEN, W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. **Human Reprod.**, v. 29, n. 3, p. 400-12, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435778/>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FALCONE, T.; FLYCKT, R. Manejo Clínico da Endometriose. **Obstet. Gynecol.**, v. 131, p. 557-571, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420391/>>. Acesso em: 26 mar. 2023.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Endometriose**. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose). Acesso em: 23 mar. 2023.

GALLAGHER, J. S.; MISSMER, S. A.; HORNSTEIN, M. D.; LAUFER, M. R.; GORDON, C. M.; DIVASTA, A. D. Long-Term Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Add-Back in Adolescent Endometriosis. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 31, n. 4, p. 376-381, 2018. Disponível em: <[https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188\(18\)30181-5/fulltext](https://www.jpagonline.org/article/S1083-3188(18)30181-5/fulltext)>. Acesso em: 17 jun. 2023.

HIGGINS, J. P. T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, M. J.; WELCH, V. A. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated August 2019). **Cochrane**, 2019. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 24 mar. 2023.

HUANG, C.; WU, M.; LIU, Z.; SHI, H.; HAN, Y.; SONG, X. Clinical efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist combined with laparoscopic surgery in the treatment of endometriosis. **Int J Clin Exp Med**, v. 11, n. 4, p. 4132-4137, 2018. Disponível em: <<https://e->

century.us/files/ijcem/11/4/ijcem0070158.pdf>. Acesso em: 16 jun. 2023.

KALAITZOPOULOS, D. R.; SAMARTZIS, N.; KOLOVOS, G. N.; MARETI, E.; SAMARTZIS, E. P.; EBERHARD, M.; DINAS, K.; DANILIDIS, A. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. **BMC Women's Health**, v. 21, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://bmcmwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-021-01545-5>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

KENNEDY, S.; BERGQVIST, A.; CHAPRON, C.; D'HOOGHE, T.; DUNSELMAN, G.; GREB, R.; HUMMELSHOJ, S.; PRENTICE, A.; SARIDOGAN, E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. **Hum Reprod.**, v. 20, n. 10, p. 2698-704, 2005. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980014/>>. Acesso em: 15 jun. 2023.

LASSERSON, T. J.; THOMAS, J.; HIGGINS, J. P. T. Chapter 1: Starting a review. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. **Cochrane**, 2019. Disponível em: <www.training.cochrane.org/handbook>. Acesso em: 23 mar. 2023.

LI, X. Y.; LI, H.; SHI, H.; LI, X.; 4, RENFENGZHOU; LU, D.; CAI, Y.; YINGFANGZHOU; CABRI, P.; SHI, X. F.; PEDRET-DUNN, A.; LONG, J. Assessment of Two Formulations of Triptorelin in Chinese Patients with Endometriosis: A Phase 3, Randomized Controlled Trial. **Adv Ther**, v. 39, p. 4663–4677, 2022. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02264-5#citeas>>. Acesso em: 17 jun. 2023.

MATTOS, L. A.; GONÇALVES, M. O.; ANDRÉS, M. P.; JOVEM, S. W.; FELDMAN, M.; ABRÃO, M. S.; KHO, R. M. Structured ultrasound and magnetic resonance imaging reports for patients with suspected endometriosis: guide for imagers and clinicians. **J Minim Invasive Gynecol.**, v. 26, n. 6, p. 1016-25, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849475/>>. Acesso em: 16 jun. 2023.

MORASSUTTO, C.; MONASTA, L.; RICCI, G.; BARBONE, F.; RONFANI, L. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in northeast Italy: a data linkage study. **PLoS One**, v. 11, n. 4, p. e0154227, 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154227>>. Acesso em: 13 mar. 2023.

MOREIRA, L. M.; VITÓRIO, L. L. M. R.; MAZZAROLLO, A. V. S.; SCHIEZARI, B. A.; DE SOUZA, J. R.; DOS SANTOS, C. R.; DE CARVALHO, N. C.; VILAÇA, R. S. Endometriose: fisiopatologia e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.11, p. 74540-74558, nov., 2022. Disponível em:

<<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/54548>>. Acesso em: 24 mar. 2023.

NEZHAT, C.; VANG, N.; TANAKA, P. P.; NEZHAT, C. Optimal management of endometriosis and pain [Obstet Gynecol, v. 135, n. 5, p. 1233, 2020]. **Obstet Gynecol.**, v. 134, n. 4, p. 834-839, 2019. Acesso em: 25 mar. 2023.

NNOAHAM, K. E.; HUMMELSHOJ, S.; WEBSTER, P.; D'HOOGHE, T.; NARDONE, F. C.; NARDONE, C. C.; JENKINSON, C.; KENNEDY, S. H.; ZONDERVAN, K. T. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. **Fertil Steril**, v. 96, n. 2, p. 366-73, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21718982/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, L. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; TIANJING, L.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER, D. A declaração PRISMA 2020: direttriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 31, n. 2, e2022107, 2022. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742022000201700&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 25 mar. 2023.

PODGAEC, S. **Manual de endometriose**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), 2014.

ROSA E SILVA, J. C.; VALERIO, F. P.; HERREN, H.; TRONCON, J. K.; GARCIA, R.; NETO, O. B. P. Endometriose – Aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. **Femina**, v. 49, n. 3, p. 134-41, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1224073>>. Acesso em: 12 jun. 2023.

SAMPSON J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. **Am J Obstet Gynecol**, v. 14, n. 4, p. 422-69, 1927. Disponível em: <[https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgict55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1764010](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgict55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1764010)>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SMOLARZ, B.; SZYŁŁO, K.; ROMANOWICZ, H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, p. 10554, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34638893/>>. Acesso em: 13 jun. 2023.

TAYLOR, H. S.; GIUDICE, L. C.; LESSEY, B. A.; ABRAO, M. S.; KOTARSKI, J.; ARCHER, D. F.; DIAMANTE, M. P.; SURREY, E.; JOHNSON, N. P.; WATTS, N. B.; GALLAGHER, C.; SIMÃO, T. E.; CARR, B. R.; DMOWSKI, P.; LEYLAND, N.; ROWAN, J. P.; DUAN, R.; NG, J.; SCHWEFEL, B.; THOMAS, J. W.; JAIN, R. I.; CHWALISZ, K. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. **N Engl J Med.**, v. 377, n. 1, p. 28-40, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525302/>>. Acesso em: 23 mar. 2023.

YANG, Y.; ZHU, W. D.; CHEN, S.; ZHANG, G. Y.; CHEN, M.; ZHUANG, Y. Laparoscopic Surgery Combined with GnRH Agonist in Endometriosis. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 29, n. 4, p. 313-316, 2019. Disponível em: <<https://csp.edu.pk/jcsp.pk/archive/2019/Apr2019/05.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2023.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, S. A. Endometriose. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1244-1256, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212520/>>. Acesso em: 23 mar. 2023.