

O USO DO ANÁLOGO DO GnRH NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

William Camargo de LIMA¹

Thais de Oliveira CARDOSO²

Juliane Soares Boa MORTE³

Gabriela Almeida BICALHO⁴

Isabela Ferreira CAETANO⁵

Rafaela Bessa UCHOA⁶

José Helvécio Kalil de SOUZA⁷

¹Acadêmico do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. willian_camargos_@hotmail.com

²Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. ocardoso.thais@gmail.com

³Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. julianeboamorte@hotmail.com

⁴Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. gabrielaab25@hotmail.com

⁵Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. isabelacoro@hotmail.com

⁶Acadêmica do curso de Medicina da Faculdade de Minas – Faminas, *campus* Belo Horizonte. rbessau@gmail.com

⁷Médico pela Universidade Federal de Minas Gerais. Graduado em Direito pela Faculdade Pitágoras. Habilitação em Direito pela OAB-MG. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela FEBRASGO. Mestrado em Medicina (Ginecologia e Obstetrícia) pela Universidade Federal de Minas Gerais e Doutorado em Medicina (Reprodução Humana) pela Universidade Federal de Minas Gerais. Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP). Professor Titular de Ginecologia do Instituto Metropolitano de Ensino Superior (UNIVAÇO). Professor de Direito do Consumidor na Faculdade de Direito de Ipatinga (FADIPA). Professor de Bioética e Ginecologia e Obstetrícia na Faculdade de Minas (FAMINAS). jhkalil@gmail.com.

RESUMO:

A endometriose é uma patologia que afeta mulheres em idade reprodutiva e é caracterizada pelo crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Devido à sua frequência e repercussões danosas que acometem os pacientes, a busca de um tratamento eficaz torna-se necessário. Existem várias formas de tratamentos que podem ser abordados para essa patologia e neste artigo dar-se-á enfoque ao tratamento clínico com o uso do análogo do GnRH, que objetiva criar um ambiente desfavorável aos implantes ectópicos, comparando-o com outros tratamentos e sua associação ao tratamento cirúrgico. Os análogos de GnRH são geralmente bem tolerados e eficazes no alívio dos sintomas da endometriose, entretanto os efeitos adversos provenientes do hipostrogenismo não podem ser desconsiderados.

Palavras chave: Endometriose. Análogo de GnRH. Tratamento. Cirurgia. Efeitoscolaterais.

ABSTRACT:

Endometriosis is a condition affecting women of reproductive age and is characterized by the growth of endometrial tissue outside the uterine cavity. Because of their frequency and damaging repercussions that affect patients, the search for an effective treatment becomes necessary. There are several forms of treatment that can be addressed for the conditions and this article will give approach to clinical treatment with the use of GnRH analogue, which aims to create an unfavorable environment for ectopic implants, comparing it to other treatments and their association with surgical treatment. GnRH analogs are generally well tolerated and effective in alleviating the symptoms of endometriosis, though the adverse effects from hypostrogenism can't be disregarded.

Keywords: Endometriosis. GnRH analog. Treatment. Surgery. Side effects.

INTRODUÇÃO

Endometriose

A endometriose é uma doença caracterizada por implante e crescimento de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Afeta mulheres em idade reprodutiva e comumente associada à infertilidade.

A etiopatogenia ainda não está bem estabelecida, porém as evidências indicam que as combinações de fatores genéticos, hormonais e imunológicos poderiam contribuir para a formação e para o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose (Olive; Lindheim; Pritts, 2004). A teoria mais aceita para explicar o desenvolvimento da endometriose é a teoria da implantação, descrita por Sampson, em 1921. Esta sugere que as lesões por endometriose resultam do refluxo de tecido endometrial viável através das trompas. A menstruação retrógrada parece ser um fenômeno crítico para o desenvolvimento dos focos, mas não explica o processo fisiopatológico, já que não resulta em endometriose em todas as mulheres.

A manutenção e o crescimento dos implantes ectópicos são estimulados pelos estrogênios. As células estromais do tecido endometriótico apresentam a capacidade de sintetizar estrogênios a

partir do colesterol, pois expressam as enzimas esteroidogênicas. Algumas evidências sugerem que a endometriose é caracterizada por resistência à ação de progesterona, cuja ação, antagonista aos estrogênios, leva à atrofia do endométrio.

Descrita como sendo uma doença dos contrastes clínicos, a paciente pode ser assintomática, referir apenas infertilidade ou ter sintomas como dismenorreia severa, dispareunia profunda, dor pélvica crônica, dor ovulatória, sintomas urinários ou evacuatórios perimenstruais e fadiga crônica. Os sintomas associados a esta doença geram repercussão em todos os aspectos na vida de suas portadoras, devendo-se dispensar especial atenção a todas as queixas.

Embora o diagnóstico definitivo da endometriose necessite de uma intervenção cirúrgica, preferencialmente por videolaparoscopia, diversos achados nos exames físicos, de imagem e laboratoriais já podem prever, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta endometriose. Desta maneira, o ultrassom transvaginal, a ressonância nuclear magnética pélvica e a dosagem de marcador CA-125 podem ser úteis.

A abordagem terapêutica da endometriose varia, dependendo da

queixa da paciente – dor pélvica ou infertilidade, embora, muitas vezes, essas queixas estejam associadas. O tratamento deve, portanto, ser individualizado de acordo com o quadro clínico que se apresenta, considerando a importância de cada um dos sintomas supracitados pela paciente. Os tratamentos mais difundidos atualmente são a cirurgia, a terapia de supressão ovariana ou a associação de ambas.

O tratamento cirúrgico da endometriose compreende desde procedimentos de baixa complexidade, como cauterização de focos superficiais e liberação de aderências, até intervenções complexas nos ovários, fundo de saco de Douglas, intestino, bexiga e ureteres, exigindo uma equipe multidisciplinar.

Dentre os tratamentos farmacológicos mais difundidos para a dor associada à endometriose estão as combinações estroprogestogênicas, progestogênios isolados e análogos de GnRH. Basicamente, esses agentes inibem o crescimento dos implantes por decidualização e atrofia do endométrio ou por meio da supressão dos hormônios esteroides ovarianos e indução de um estado de hipoestrogenismo.

Análogo do GnRH.

O GnRH é um decapeptídeo secretado pelo hipotálamo em forma de pulsos na circulação portal. Essa pulsatilidade é fundamental para manter a síntese e secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH) pela hipófise. Pequenas modificações na molécula original do GnRH originam substâncias conhecidas como análogos do GnRH, que podem ser agonistas ou antagonistas, que vão agir inibindo a produção dessas gonadotrofinas.

O tratamento com uso de análogos do GnRH tem como objetivo criar um ambiente desfavorável aos implantes ectópicos, produzindo um estado de pseudomenopausa (hipogonadismo hipogonadotrófico). Contudo, desencadeia sintomas característicos de uma síndrome climatérica como fogachos, ressecamento vaginal, insônia, diminuição da libido, cefaleia, mastalgia, irritabilidade, desânimo, perda mineral óssea, entre outros. “O uso desses agentes é geralmente limitado a seis meses, devido aos efeitos adversos”. (Davis; McMillian, 2003). Após o término do tratamento com os análogos do GnRH os sintomas retornam em média após 9 a 12 meses de seu uso.

O análogo do GnRH pode ser administrado diariamente através de spray nasal (acetato de nafarelina) ou por injeção subcutânea, esta com formulações para uso diário, mensal ou trimestral (acetato de leuprolide, acetato de goserelina).

OBJETIVOS

1. Avaliar a eficácia do tratamento cirúrgico da endometriose isolado em relação ao tratamento combinado, com o uso de análogos de GnRH ao que se refere à diminuição da recorrência da doença e de seus sintomas e no retorno à fertilidade.

2. Discutir os efeitos adversos do análogo do GnRH ao que se refere à diminuição da recorrência da doença e de seus sintomas e no retorno à fertilidade.

METODOLOGIA

Foi realizado uma busca no banco de dados da Biblioteca Cochrane, Scielo, Pubmed-MEDLINE e UpToDate. Teve como critérios de inclusão artigos publicados nos idiomas português e inglês; que apresentassem como população de estudo mulheres com diagnóstico de endometriose. Os critérios de exclusão foram artigos

contendo mulheres que não tinham o diagnóstico de endometriose e mulheres em uso de outro tipo de tratamento que não o cirúrgico e o clínico com Análogo de GnRH. Buscou-se estudos que comparavam o tratamento com Análogo de GnRH versus placebo ou nenhum tratamento, estudos do tratamento do Análogo do GnRH antes ou após a cirurgia e estudos demonstrando os efeitos adversos do tratamento com Análogo do GnRH. Foram analisados 12 artigos e destes selecionadas as melhores evidências científicas disponíveis, os quais foram classificados de acordo com o grau de evidência recomendado.

RESULTADOS

Uso dos análogos de GnRH

Segundo Zanella et al. (1994), procurou demonstrar a eficácia do tratamento com análogo do GnRH na endometriose experimental induzida em ratas. A indução foi realizada em 80 fêmeas. Os animais do grupo tratado tiveram suas lesões avaliadas com quatro, sete, nove e doze semanas de tratamento, havendo significativa redução de volume do tecido endometrial com o uso da droga. Conclui-se assim, que o acetato

de leuprolide promove redução das lesões de forma significativa.

KERESZTÚRI et al (2002), buscou comparar a segurança, a eficácia e os efeitos colaterais relativos de nafarelin e triptorrelina (análogos de GNRH) no tratamento da endometriose. Foram tratados 133 pacientes por seis meses e acompanhados por pelo menos 6 meses. Durante a terapia de 6 meses com análogos houve um declínio perceptível nos sintomas da doença, não havendo mudanças significativas na eficácia e presença de alteração nos principais efeitos colaterais dos dois fármacos, concluindo que os ambos representam abordagens favoráveis no tratamento da endometriose.

Segundo BROWN (2010), as mulheres que receberam análogos de GnRH eram mais propensas em alcançar o alívio dos sintomas da endometriose do que aquelas que não possuíam nenhum tratamento (RR: 3,93, intervalo de confiança de 95% (CI) 1,37-11,28). Não houve diferença estatisticamente significativa entre análogos de GnRH e danazol para a taxa de alívio de dismenorrea (RR 0,98, 95% CI 0,92-1,04). Mais eventos adversos foram relatados no grupo análogos de GnRH. Houve um benefício geral na resolução da dor para análogos de GnRH (RR 1,10, 95% CI

1,01-1,21), em comparação com danazol. Não houve diferença estatisticamente significativa nos escores de dor globais entre os análogos de GnRH e grupos de levonorgestrel (diferença média padronizada (SMD) CI -0,25, 95% -0,60 a 0,10). A evidência foi limitada em relação à dose ou duração do tratamento para análogos de GnRH.

SAGSVEEN M. et al. (2003) utilizaram 32 estudos para determinar o efeito do tratamento com análogos de GnRH na densidade mineral óssea de mulheres com endometriose, em comparação com o placebo, sem tratamento, ou com outros tratamentos para a endometriose, e concluíram que quando utilizado por seis meses ou mais de tratamento, o análogo da GnRH produz uma redução na densidade mineral óssea (irreversível).

BROWN J. et al. (2003) analisaram 41 estudos (n = 4935 mulheres). E as evidências sugerem que agonistas do GnRH foram mais eficazes no alívio dos sintomas do que sem tratamento/placebo. Contudo, mais eventos adversos foram relatados no grupo que utilizaram os agonistas do GnRH.

Terapia médica adjuvante pré e pós intervenção cirúrgica

LOPEZ et al. (2000) fizeram um estudo retrospectivo que incluiu 32 pacientes as quais tinham diagnóstico clínico e ultrassonográfico de endometrioma e concluíram que utilizando a terapia neoadjuvante, há redução do tamanho do cisto, facilitando o procedimento cirúrgico e determinando menor trauma ovariano. Entretanto, pacientes que fizeram o tratamento com os análogos do GnRH por quatro meses referiram algum sintoma decorrente do hipostrogenismo, como fogachos, irritabilidade e insônia.

KETTEL (1989) E THOMAS (1992) afirmam que a terapia médica pós-cirúrgica parece ser um tratamento eficaz da endometriose microscópica que não ficou evidente para o cirurgião. Há indução da supressão das lesões que não podem ser removidas cirurgicamente, reduzindo risco de recorrência da endometriose. Porém, seu uso é limitado por 6 meses devido aos efeitos adversos, por isso, alguns autores discordam do uso desse medicamento no pós cirúrgico devido à recidiva da doença e retorno da dor pélvica.

YAP et al. (2004) fizeram uma revisão de literatura (11 artigos) acerca da eficácia da terapia de supressão hormonal após a erradicação da endometriose por tratamento cirúrgico. Não houve evidência suficiente a partir dos estudos identificados para concluir que a supressão hormonal em associação com a cirurgia para a endometriose está associada a uma vantagem significativa para erradicação da doença, taxa de gravidez e melhora dos sintomas.

PARAZZINI et al. (1994), investigaram a eficácia do uso do análogo do GnRH (nafarelina) no pós-cirúrgico em mulheres com endometriose avançada. Dentro de 1 ano, das 36 mulheres destinadas a nafarelina e 39 atribuídas ao placebo, 19% e 18%, respectivamente, ficaram grávidas e a escala de dor apresentou semelhante resultado. Este estudo sugere que o tratamento médico coadjuvante não melhorou significativamente a dor pélvica e prognóstico reprodutivo de curto prazo em mulheres.

FURNESS (2004), não encontrou nenhuma evidência de um benefício da terapia médica pré-cirúrgica em comparação com o tratamento apenas cirúrgico para o alívio sintomático da endometriose, ou

por supressão hormonal pós-cirúrgico em comparação com apenas cirurgia para a dor e recorrência da doença. Também não houve evidência de que a supressão hormonal pré-cirúrgica foi diferente para o pós-cirúrgico de supressão hormonal para o resultado da dor, e não houve diferenças nas pontuações do AFS em uma comparação de terapia médica pós-cirúrgico e terapia pré e pós-cirurgia.

Entretanto, FURNESS et al. (2010), revisaram 16 ensaios para comparar terapias médicas para a supressão hormonal antes ou depois ou antes e depois da cirurgia para endometriose. E concluíram que não há nenhuma evidência de benefício associado com a terapia médica cirúrgica pós e nem provas suficientes para determinar se há um benefício da terapia clínica neoadjuvante em relação aos desfechos avaliados.

DISCUSSÃO

De acordo com NACUL e SPRITZER (2010), os tratamentos mais difundidos atualmente são: tratamento clínico medicamentoso, cirurgia ou ambos associados.

Em relação ao tratamento clínico da endometriose existem diversos medicamentos disponíveis no mercado,

como: analgésicos, anti-inflamatórios, análogos de GnHR, Danazol e Dienogeste. Atualmente também é possível reduzir os sintomas utilizando o DIU com levonorgestrel.

Os benefícios do uso dos análogos de GnRH no tratamento da endometriose em relação à diminuição da dor, recidiva da doença e a volta a fertilidade não suplantam seus malefícios em função de seus efeitos adversos. Dos 5 estudos analisados, 2 estudos (Zanella,1994; Keresztúri, 2002) demonstram que os análogos de GnRH estão associados à uma vantagem significativa na diminuição das lesões e da dor pélvica, porém não abordam o tempo de tratamento e nem o acompanhamento posterior ao seu uso. Sagsveen (2003) e Brown (2003) referem aos efeitos adversos do GnRH, mesmo com seu efeito benéfico no tratamento, o seu uso está relacionado ao aumento da osteoporose, ou seja, à redução da densidade mineral óssea tendo seu uso superior ao período de 6 meses.

Com isso, dentre os diversos tratamentos clínicos para endometriose, o uso dos análogos de GnRh se limita ao período de tratamento, sendo recomendado 3 a 6 meses, não podendo ultrapassar esse tempo, e os efeitos adversos semelhantes aos da

menopausa, ressecamento da vagina, atrofia geniturinária, aumento de ITU, dispareunia, diminuição da massa óssea, entre outros.

O tratamento para endometriose ovariana, profunda e peritoneal é a intervenção cirúrgica isolada ou com o uso coadjuvante ou neoadjuvante dos análogos do GnRH. (PODGAEC; ABRÃO, 2004).

Dos 7 estudos analisados para o tratamento médico adjuvante na intervenção cirúrgica, não houve nenhuma evidência de um benefício da terapia médica pré e pós cirúrgica em comparação com apenas cirurgia para o alívio sintomático da endometriose. Apenas 2 estudos (Kettel, 1989; Thomas, 1992) afirmaram que a terapia médica pós-cirúrgica parece ser um tratamento eficaz da endometriose microscópica. A justificativa do uso desses análogos se deve pela dificuldade da retirada das lesões microscópicas no tratamento cirúrgico, sendo beneficiado pelo tratamento dessas lesões que não foram visualizadas na cirurgia.

Entretanto, sabendo-se que o uso dos análogos de GnRH é limitado para 6 meses de tratamento, a recidiva dessas lesões microscópicas tem probabilidade de ocorrer.

CONCLUSÃO

Não há vantagens significativas associadas ao tratamento clínico com análogos de GnRH adjuvante na intervenção cirúrgica da endometriose. Não há diminuição da dor pélvica, bem como na recidiva da doença. Os efeitos adversos não podem ser desconsiderados, mesmo que a sua utilização seja restrita por um período de 3 a 6 meses.

REFERÊNCIAS

BRICOU A, BATT RE, CHAPRON C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. Europa, v. 138, n.2, jun. 2008. Disponível em: <[http://www.ejog.org/article/S0301-2115\(08\)00019-5/abstract](http://www.ejog.org/article/S0301-2115(08)00019-5/abstract)>. Acesso em: 21 nov. 2015.

BROWN J, PAN A, HART RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, dez. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008475.pub2/abstract>>. Acesso em: 21 nov. 2015.

CROSERÁ, Ana Maria Larotonda Vieira et al. **Tratamento da endometriose associada à infertilidade - revisão da literatura**.

V. 38, n. 5, 2010. Disponível em:
<<http://files.bvs.br/upload/S/01007254/2010/v38n5/a005.pdf>>. Acesso em: 29 de setembro 2015.

D'HOOGHE, T.M.; HILL, J.Á.
Endometriose. In: Berek, JS Novak -
Tratado de Ginecologia. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Cap. 29; p. 456-70, 2012.

JACOBSON TZ. et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, jun.2014. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001398.pub2/abstract>>. Acesso em: 21 nov. 2015.

KETTEL, L.M.; MURPHY, A.A.
Combination medical and surgical therapy for infertile patients with endometriosis. **ObstetricGynecology Clinics North America**, mar. 1989. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2664616>>. Acesso em: 21 nov. 2015.

NACUL, Andrea Prestes;
SPRITZER, Poli Ma.ra. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Porto Alegre, jun. 2010. Disponível em:
<<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n6/v32n6a08.pdf>>. Acesso em: 21 nov. 2015.

PARAZZINI, Fábio et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: Results of a randomized clinical trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. Milão, nov. 1994. Disponível em:
<[http://www.ajog.org/article/0002-9378\(94\)90133-3/abstract](http://www.ajog.org/article/0002-9378(94)90133-3/abstract)>. Acesso em: 21 nov. 2015.

PODGAEC, Sérgio; ABRÃO, Maurício Simões. Endometriose: aspectos atuais do diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Medicina**. V. 61, n. 2, 2004.

WALLER, Kathleen; SHAW, Robert. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 48, 19, Chicago, 1993.

YAP C, FURNESS S, FARQUHAR C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, abr 2000. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003678.pub2/abstract>>. Acesso em: 21 nov. 2015.