

## Eficácia do uso de fármacos na redução da dor associada à endometriose

### *Effectiveness of drugs in reducing pain associated with endometriosis*

Fábio Gabriel de Holanda Nóbrega<sup>1</sup>, Gabriela Mapelli Possamai<sup>2</sup>, Hênio Lenard da Silva Leite<sup>3</sup>, José Vinício de Andrada Oliveira Zeferino<sup>4</sup>, Valda Lúcia Moreira Luna<sup>5</sup>, Pauliana Valéria Machado Galvão<sup>6</sup>, George Alessandro Maranhão Conrado<sup>7</sup>.

#### RESUMO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica que cursa com dor pélvica crônica, sendo uma patologia muito prevalente, causando diversas repercussões na saúde sexual da mulher e na sua qualidade de vida. Diante desse contexto, esse estudo buscou analisar a eficácia do uso de fármacos como tratamento da dor pélvica crônica associada à endometriose. A presente pesquisa trata-se de uma revisão integrativa e a busca dos artigos foi feita a partir da base de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), sendo incluídos ensaios clínicos randomizados publicados entre 2018 e 2022, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram selecionados onze artigos e notou-se que o uso de antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, didrogestrona, acetato de nomegestrol com 17  $\beta$ -estradiol, pílula combinada com dienogeste e silimarina mostraram-se eficazes na redução da dor pélvica associada à endometriose, além de melhorar a qualidade sexual e o bem-estar das pacientes analisadas. Assim sendo, conclui-se que o uso desses fármacos está relacionado a uma melhora de diversos fatores relacionados com a endometriose, proporcionando um maior conforto e uma melhor qualidade de vida das mulheres.

**Palavras-chave:** Dor pélvica crônica. Dismenorreia. Dispareunia. Tratamento.

#### ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory disease that results in chronic pelvic pain. It is a very prevalent pathology, causing various repercussions on women's sexual health and quality of life. In this context, this study sought to analyze the effectiveness of the use of drugs to treat chronic pelvic pain associated with endometriosis. This research is an integrative review, and articles were searched using the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) database, including randomized clinical trials published between 2018 and 2022 in Portuguese, English and Spanish. Eleven articles were selected and it was noted that the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists, dydrogesterone, nomegestrol acetate with 17  $\beta$ -estradiol, the combined pill with dienogest and silymarin proved to be effective in reducing pelvic pain associated with endometriosis, as well as improving the sexual quality and well-being of the patients analyzed. It can therefore be concluded that the use of these drugs is related to an improvement in various factors related to endometriosis, providing greater comfort and a better quality of life for women.

**Keywords:** Chronic pelvic pain. Dysmenorrhoea. Dyspareunia. Treatment.

<sup>1</sup> Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0009-0008-6424-3745>

<sup>2</sup> Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0000-0001-7616-1589>

<sup>3</sup> Discente de Medicina, Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0009-0008-6409-5500>

<sup>4</sup> Residente Médico de Anestesiologia, Hospital Municipal Lourenço Jorge. <https://orcid.org/0000-0003-4994-9324>

<sup>5</sup> Médica, Especialista em Ginecologia e Obstetrias, Docente da Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0000-0002-1810-7565>

<sup>6</sup> Cirurgiã Destitua, Especialista em Gestão em Saúde Pública, Mestre em Perícias Forenses, Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública e Docente da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco – Campus Santo Amaro. <https://orcid.org/0000-0002-4418-218X>

E-mail: pauliana.galvao@upe.br

<sup>7</sup>Médico, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia e Mestre em Educação Acadêmica e Clínica e Docente da Universidade de Pernambuco – Campus Serra Talhada. <https://orcid.org/0000-0001-6649-577X>

## 1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica que se apresenta como uma inflamação crônica caracterizada pela presença de tecido glandular e estroma endometrial em locais ectópicos. Geralmente, esse tecido é encontrado nos ovários, no peritônio ou profundamente nas estruturas pélvicas, afetando aproximadamente 10,0% das mulheres em idade reprodutiva<sup>1</sup>.

Conforme Abrao et al.<sup>2</sup>, a endometriose apresenta desenvolvimento, progressão, regressão e atividade de remodelamento da mesma forma que o tecido endometrial tópico. Sua fisiopatologia ainda não está completamente estabelecida. No entanto, existem diferentes teorias que atribuem diferentes origens à endometriose, afirmando que pode ser ocasionada a partir de alterações no desenvolvimento peritoneal por conta das células imunológicas, por defeito na adesão molecular, pelas metaloproteinases da matriz extracelular e pelas citocinas pró-inflamatórias que possibilitam o crescimento das células endometriais em locais diferentes do habitual, permitindo sua diferenciação, aderência, sobrevivência e proliferação. Assim como o endométrio tópico, esse tecido ectópico também responde às mudanças hormonais durante o período menstrual, levando à descamação e ao sangramento<sup>3</sup>.

Além disso, diversos fatores estão associados a um maior risco de desenvolvimento desta patologia, tais como a idade da paciente, o índice de massa corporal (IMC), a etnia, a história obstétrica, o uso de contraceptivos orais e a paridade<sup>2</sup>. Em relação à sintomatologia, a endometriose pode apresentar-se de forma assintomática, apesar de a maioria das mulheres apresentar sintomas como dismenorreia, dor pélvica acíclica, dispareunia, disquezia, constipação e disúria. Tais sintomas apresentam um impacto negativo na vida das mulheres, interferindo em sua qualidade de vida e no seu absenteísmo no trabalho e no estudo, podendo se tornar um desafio para as pacientes<sup>4</sup>.

O tratamento da endometriose deve ser individualizado, com base nas características da paciente e em suas preferências. Devem ser analisados fatores como idade, sintomas apresentados e status da fertilidade. No entanto, muitas mulheres relatam receber tratamentos ineficientes por longos períodos<sup>5</sup>. Segundo Donnez et al.<sup>4</sup>, uma variedade de medicamentos e terapias cirúrgicas estão disponíveis para o tratamento da endometriose. O uso de contraceptivos orais combinados tem sido historicamente muito utilizado como primeira linha. Contudo, algumas pacientes preferem

o uso de progesterona isolada. O uso dos contraceptivos causa uma inibição da ovulação, reduzindo o fluxo menstrual e inibindo o crescimento e a proliferação do tecido endometrial tópico e ectópico. Ademais, como segunda linha de tratamento, utiliza-se formulações injetáveis de depósito de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), como o acetato de leuprorelina.

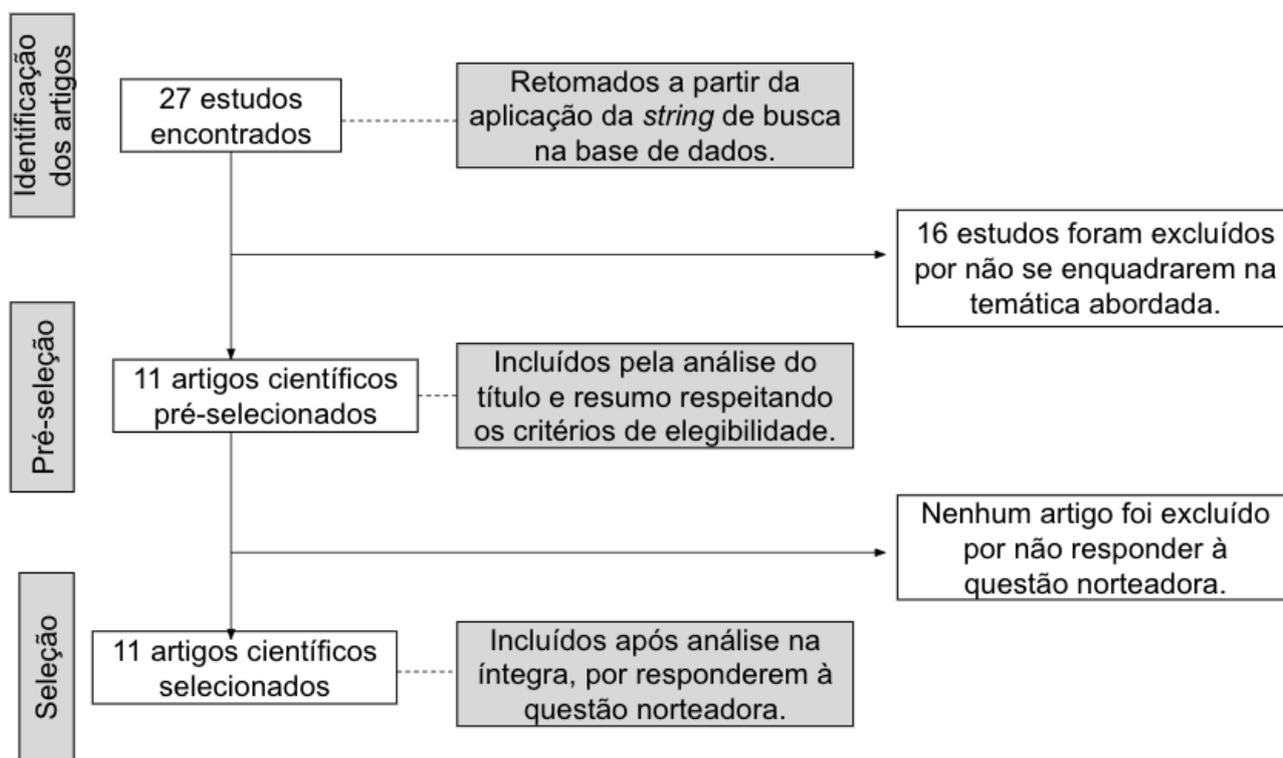
Diante disso, percebe-se que, por se tratar de uma doença crônica que interfere na qualidade de vida das mulheres, a endometriose merece uma atenção especial e um tratamento singular, visando reduzir os sintomas apresentados e melhorar o bem-estar e a qualidade reprodutiva dessas pacientes. A partir disso, essa revisão integrativa teve o objetivo de analisar a eficácia do uso de fármacos como tratamento da dor pélvica crônica associada à endometriose.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Essa pesquisa foi operacionalizada em seis etapas diferentes: (1) formulação da pergunta norteadora; (2) construção de critérios de exclusão e de inclusão de artigos; (3) pesquisa de artigos em banco de dados; (4) seleção de artigos para estudo e análise; (5) leitura e interpretação dos artigos; (6) escrita e síntese dos dados encontrados. A pesquisa foi realizada de março de 2023 a maio de 2023.

A pergunta norteadora adotada foi: “Qual é a eficácia do uso de fármacos na redução da dor associada à endometriose?”. Para a procura de artigos foi realizada a pesquisa em uma base de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e para a busca foram utilizados os Descritores em Ciência da Saúde (DECS) controlados: “Drug therapy”, “Endometriosis” e “Pain” integrados por meio dos integradores booleanos AND. Ademais, os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão integrativa foram: ensaios clínicos randomizados disponibilizados gratuitamente e realizados entre 2018 e 2022, nos idiomas inglês, espanhol e português. Não foram incluídas teses, dissertações, revisões sistemáticas, metanálises, relatos de casos, cartas ao editor, artigos com uma abrangência maior do que cinco anos ou escritos em outros idiomas. Foram excluídos os artigos repetidos na base de dados e aqueles que não respondiam à pergunta norteadora. A primeira busca no banco de dados resultou em um total de 27 artigos. Após a leitura dos resumos, foram excluídos os estudos que fugiam ao escopo da investigação, resultando

em um total de 11 estudos, que foram lidos na íntegras e selecionados para a elaboração e composição da amostra final (Figura 1).



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão.

O presente estudo respeitou as questões éticas de pesquisa, sendo respeitadas as autorias das informações e referenciadas no estudo, obedecendo os direitos autorais. Ressalte-se, ainda, que não houve necessidade de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por se tratar de um estudo de revisão integrativa de literatura e, por conseguinte, sem o envolvimento de seres humanos.

### 3. RESULTADOS

Os 11 artigos selecionados para essa revisão foram organizados e tiveram suas informações extraídas a partir de um instrumento elaborado pelos autores, que tinha como componentes os seguintes tópicos: autores e ano de publicação, objetivos do estudo, metodologia, principais resultados e conclusões, conforme exposto na Tabela 1.

Todos os artigos dessa revisão foram ensaios clínicos randomizados, publicados nos anos de 2022 (três artigos), 2021 (quatro artigos), 2020 (três artigos) e 2019 (um artigo). Ademais, nota-se que os estudos foram originados de países diferentes, sendo quatro publicados no Japão, dois na Suíça, um no Brasil, um na China, um nos Estados Unidos da América, um na Itália e um no Irã.

**Tabela 1.** Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa.

<b>Autores (ano)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
Abrao et al. <sup>2</sup>	Investigar a eficácia do elagolix, um antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), na redução da dor pélvica não menstrual em mulheres com endometriose.	Ensaio clínico randomizado (ECR) com 1285 mulheres, recebendo: 1, placebo; ou, 2. elagolix 150mg; ou, 3. elagolix 200mg. A análise da qualidade de vida e dor pélvica não menstrual foi feita após seis meses de uso empregando uma escala eletrônica de impacto da dor de quatro pontos com preenchimento diário.	O estudo demonstrou que as mulheres que receberam elagolix nas doses de 150 e 200mg apresentaram melhora significativa no quadro doloroso e na qualidade de vida. Nesse sentido, houve melhora da dor pélvica não cíclica em 56,1% das mulheres do grupo que recebeu elagolix 200mg 50,1% das mulheres que receberam elagolix 150mg e 36,5% do grupo placebo.
Caruso et al. <sup>6</sup>	Comparar a eficácia na dor pélvica associada à endometriose de dois contraceptivos, um com 2mg de dienogeste e outro combinando 1,5mg de 17b-estradiol e 1,5mg de acetato de nomegestrol.	ECR com 197 mulheres, recebendo 1. contraceptivo combinado (n=99); 2. dienogeste (n=98). A dor pélvica foi avaliada pela escala visual analógica (EVA) no terceiro, sexto e decimo segundo mês do estudo.	A análise mostrou uma redução significativa de dor em ambos os grupos. No entanto, as mulheres em uso de dienogeste tiveram um alívio significativamente maior nos sintomas de dor no acompanhamento de seis meses do que aquelas em uso do contraceptivo combinado.
D'Hoogh e et al. <sup>1</sup>	Estudar se o ASP1707, um antagonista de GnRH, reduz a dor pélvica associada à endometriose.	ECR com 540 mulheres, recebendo: 1. placebo (n=88); 2. ASP1707 3mg (n=86); 3. ASP1707 5mg (n=91); 4. ASP1707 10mg (n=90); 5. ASP1707 15mg (n=88); 6. leuprorrelina (n=89). Conduzido por 24 semanas, usou a escala de classificação numérica (ECN) de dor para dor pélvica não cíclica.	Os resultados foram significativos na redução da escala de classificação numérica de dor para dor pélvica não cíclica. Efeitos estatisticamente significativos do tratamento relacionados à dose foram observados com 12 semanas de uso de ASP1707 e foram mantidas até as 24 semanas.
Donnez et al. <sup>4</sup>	Estudar os feitos do linzagolix, um antagonista oral de GnRH, na dor associada à endometriose.	ECR com 323 mulheres, recebendo placebo (n = 53) ou linzagolix em diferentes doses: 50mg (n = 49), 75mg fixa (n = 56), 75mg titulada (n = 58), 100mg (n = 51), 200mg (n = 56). O fármaco foi utilizado uma vez ao dia por 24 semanas. A dor foi avaliada através de uma escala de avaliação verbal (EAV), variando de 0 a 3.	Comparado com placebo, doses iguais ou maiores que 75mg resultaram em uma proporção significativamente maior de melhora da dor pélvica geral em 12 semanas. Um padrão semelhante foi observado para dismenorreia e dor pélvica não menstrual. Os efeitos foram mantidos ou aumentados em 24 semanas.
Giudice et al. <sup>7</sup>	Analisar a eficácia do relugolix, um antagonista do GnRH, associado com estradiol e progesterona no tratamento da dor associada à endometriose.	ECR duplo cego conduzido por 24 semanas com 1261 mulheres, recebendo: 1. placebo (n=421); 2. Terapia combinada (relugolix 40 mg + estradiol 1 mg + acetato de noretisterona 0,5 mg) (n=420); 3. 12 semanas com relugolix 40 mg + 12 semanas de terapia combinada (n=420). Os desfechos foram analisados através da ECN para dor	A proporção de mulheres com melhora na dor pélvica não menstrual foi de 40,0% para placebo, 59,0% para terapia combinada e 58,0% para terapia combinada tardia, na fase 1. Já, na fase dois, foi de 43,0% para placebo, 66,0% para terapia combinada e 53,0% para terapia combinada tardia. Além disso, as pacientes que usaram relugolix reduziram significativamente o uso de

pélvica não menstrual e dor opioides e de analgésicos para aliviar dor pélvica.

Harada et al. <sup>3</sup>	Examinar a efetividade e a segurança do uso de relugolix 40mg e da leuprorrelina 1,88mg ou 3,75mg em mulheres com dor pélvica associada a endometriose.	ECR com 335 mulheres, recebendo 1. relugolix via oral diariamente (n=171); 2 leuprorrelina via subcutânea a cada 4 semanas (n=164). Após 24 semanas foi analisada a mudança na EVA para dor pélvica.	Ambos os grupos apresentaram redução na escala visual analógica para dor pélvica, mas sem diferença significativa entre os grupos. O grupo que recebeu relugolix diminuiu em média 52,6 pontos na escala e o grupo que recebeu leuprorrelina diminuiu em média 57,5 pontos.
----------------------------	---	--	---

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EAV: Escala de Avaliação Verbal; ECN: Escala de Classificação Numérica; EVA: Escala Visual Analógica; GnRH: gonadotrofina

Continua...

**Cont.: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa.**

<b>Autores (ano)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Resultados</b>
Li et al. <sup>8</sup>	Avaliar a eficácia da triptorrelina de liberação prolongada em pacientes com endometriose.	ECR com 300 mulheres recebendo 1. triptorrelina de ação prolongada de três meses (15mg por injeção) (n=150); 2. acetato de triptorrelina de liberação prolongada de um mês (3,75mg por injeção). Os principais desfechos analisados foram a castração química e a redução na dor pélvica da endometriose, através de EVA.	Ambas as formulações foram eficazes na redução da dor pélvica relacionada a endometriose. A maioria das pacientes foi quimicamente castrada por volta de 12 semanas e houve decréscimo da dor pélvica avaliada pela EVA nas semanas 4, 8, 12, 16, 20 e 24.
Mirzael et al. <sup>9</sup>	Estudar os efeitos da silimarina em mulheres diagnosticadas com endometriose.	ECR com 70 mulheres divididas em placebo (n=35) e intervenção (n=35, 140 mg de silimarina, 2 vezes ao dia, por 12 semanas). Os desfechos analisaram níveis de interleucina-6, função sexual, qualidade de vida e dor pélvica através da EVA.	Em relação à dor pélvica, analisando a EVA de dor pélvica, percebeu-se que o grupo que recebeu silimarina obteve uma redução significativamente maior do quadro doloroso em comparação com o grupo placebo.
Osuga et al. <sup>10</sup>	Avaliar a eficácia e a segurança do uso de relugolix em mulheres com dor associada a endometriose.	ECR com 397 pacientes, por 12 semanas, divididas em 5 grupos: placebo (n = 77), relugolix 10mg (n = 84), relugolix 20mg (n = 78), relugolix 40mg (n = 89) e leuprorrelina 3,75mg (n = 69). Foi avaliada a saúde mineral óssea, efeitos adversos de emergência e dor pélvica da endometriose, através de EVA.	Os escores da EVA para dor pélvica e dismenorreia nos grupos relugolix e leuprorrelina diminuíram de forma tempo e dose-dependente durante todo o período de tratamento e as alterações no escore médio da EVA no grupo relugolix 40 mg foram semelhantes às do grupo leuprorrelina 3,75mg.
Osuga et al. <sup>11</sup>	Analisar a eficácia e a segurança de relugolix e leuprorrelina na dor associada a endometriose.	ECR conduzido por 12 semanas e 483 participantes, divididas em cinco grupos: placebo (n=97), relugolix 10mg (n=103), relugolix 20mg (n=100), relugolix 40mg (n=103) e leuprorrelina 3,75mg (n=80). O estudo avaliou a mudança média da EVA para dor pélvica em relação ao valor inicial pré-estudo.	Houve mudanças na pontuação da EVA para dor pélvica, com redução média de 3,8 pontos no grupo placebo; 6,2 pontos no grupo relugolix 10mg; 8,1 pontos no grupo relugolix 20mg; 10,4 pontos no grupo relugolix 40mg e 10,6 pontos no grupo leuprorrelina 3,75mg.

---

Sukhikh et al. <sup>5</sup>	Comparar a eficácia de dois regimes de tratamento com didrogesterona no manejo da dor pélvica relacionada à endometriose.	ECR com 350 mulheres recebendo 1. didrogesterona 10mg, 2-3 vezes ao dia, do 5º ao 25º dia de ciclo menstrual (n = 273); ou 2. Uso contínuo de didrogesterona 10mg (n = 77). O estudo durou cinco meses e o desfecho analisado foi a eficácia dos regimes na redução da dor pélvica crônica, através da ECN.	Foi observada uma redução em relação a linha de base na ECN de dor pélvica de 3,3 para o grupo do regime cíclico e de 3,0 para o grupo de regime contínuo. Nesse sentido, não houve diferença significativa entre os grupos.
-----------------------------	---	---	--

---

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EAV: Escala de Avaliação Verbal; ECN: Escala de Classificação Numérica; EVA: Escala Visual Analógica; GnRH: gonadotrofina

## 4. DISCUSSÃO

Endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero e está associada à dor pélvica crônica e à infertilidade, afetando cerca de 10,0% das mulheres em idade reprodutiva, 3,0% das mulheres na pós-menopausa e 40,0% das mulheres inférteis. Independentemente do tratamento realizado, 50,0% das pacientes possuem recorrência dos sintomas após 5 anos<sup>7</sup>.

A presença desse tecido endometrial ectópico é característica de uma doença ginecológica estrogênio-dependente que ocorre em aproximadamente 6,0 a 10,0% das mulheres em idade reprodutiva<sup>4,11</sup>. Ademais, a frequência em mulheres com dor, infertilidade ou ambos é estimada em 35,0% a 50,0%<sup>11</sup>.

A endometriose pode também ter impacto na gestação, trazendo diversos riscos e intercorrências, como maior ocorrência de partos pré-termos e maior número de admissões de neonatos na unidade intensiva, podendo também estar relacionada com maior risco de aborto espontâneo e de parto cesáreo<sup>8</sup>.

### 4.1 USO DOS ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROFINA

Giudice et al.<sup>7</sup> investigaram o efeito da terapia combinada de relugolix em mulheres com dismenorreia e dor pélvica não menstrual. A proporção de pacientes que perceberam melhora na dor pélvica não menstrual foi menor com o uso de placebo do que com o uso de relugolix, não havendo diferença significativa em relação ao regime de utilização. Os resultados tiveram um padrão semelhante entre a terapia combinada desde o início e a monoterapia inicial, seguida de terapia combinada tardia, nas duas fases do estudo,

denominadas SPIRIT 1 e SPIRIT 2. Foi observado que houve uma melhora significativa dos sintomas, com redução do uso de opioides e de analgésicos para aliviar dor pélvica. Isso sugere que essa terapia pode ser uma opção de tratamento eficaz.

Harada et al.<sup>3</sup> constataram que o uso do relugolix 40mg oral, quando comparado com o leuprorrelina 1,88mg ou 3,75mg, injeção subcutânea, mostrou redução da dor pélvica associada à endometriose durante um período de tratamento de 24 semanas, sem diferença significativa entre os grupos. A dor pélvica começou a apresentar melhora após quatro semanas de tratamento e sua eficácia foi aumentando gradativamente até o final da administração. Ademais, de modo similar em ambos os grupos, à medida que a dor melhorou, houve redução do uso de analgésicos.

Osuga et al.<sup>10</sup> concluíram em seu estudo que o tratamento por 24 semanas com relugolix 40mg teve eficácia semelhante à leuprorelina 3,75mg na redução da dor relacionada à endometriose e foi bem tolerado. A eficácia do relugolix foi semelhante à da leuprorelina em mulheres pré-menopausadas com endometriose. Durante todo o período de tratamento, a dor pélvica e a dismenorreia diminuíram de forma tempo-dependente e dose-dependente nos grupos relugolix e leuprorelina. A partir disso, percebe-se que esse fármaco pode ser uma nova opção de tratamento oral para a dor pélvica associada à endometriose com um perfil de benefício e risco semelhante à terapia injetável.

Em outro estudo, Osuga et al.<sup>11</sup> demonstraram que doses de 10mg, 20mg e 40mg de relugolix são superiores ao placebo no alívio da dor pélvica e da dismenorreia, havendo correlação entre a dose utilizada e a melhora da dor. Além disso, a dose de 40mg apresentou eficácia comparável à leuprorelina 3,75mg. A redução do uso de analgésicos no grupo intervenção sugere que o medicamento é eficaz no alívio da dor pélvica associada à endometriose e outros sintomas relacionados.

Donnez et al.<sup>4</sup> mostraram em seu estudo que o uso do linzagolix em doses de 75mg a 200 mg reduziu significativamente a dor pélvica associada à endometriose e melhorou a qualidade de vida das mulheres em 12 semanas e os efeitos foram mantidos ou aumentados em 24 semanas. No entanto, apresentou como efeito adverso a redução da densidade mineral óssea de forma dose-dependente.

Por sua vez, Abrao et al.<sup>2</sup> identificaram que o elagolix nas doses de 150 e 200mg apresentaram melhora significativa na dismenorreia, na dor pélvica não-menstrual e na

---

qualidade de vida em pacientes com endometriose, em comparação com o placebo. Esses resultados foram observados em diferentes grupos de mulheres, abrangendo um amplo segmento da endometriose.

Outra alternativa analisada como tratamento da dor pélvica relacionada à endometriose foi a triptorrelina. Em seu estudo, Li et al.<sup>8</sup> demonstraram que tanto a formulação de triptorrelina 15mg de liberação prolongada em três meses, quanto o acetato de triptorrelina 3,75mg de liberação prolongada em um mês, tiveram um efeito benéfico no tratamento da dor associada à endometriose. Ambas as formulações foram associadas a reduções semelhantes na dor pélvica associada à endometriose até 12 semanas, que foram mantidas até o final do período de tratamento, que ocorreu com 24 semanas.

D'hooghe et al.<sup>1</sup> mostraram em seu estudo que o ASP1707 teve eficácia dependente da dose na redução da dor pélvica associada à endometriose. Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa quando se observou a dose empregada para dor pélvica geral, dismenorreia e dor pélvica não menstrual, apresentando maiores reduções quando foram usadas doses mais elevadas. Os efeitos do tratamento relacionados à dose foram observados com 12 semanas de uso de ASP1707, sendo mantidos até as 24 semanas.

Dessa maneira, os dados analisados indicam que o uso dos antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina representa uma alternativa válida para o tratamento da dor pélvica e dismenorreia associadas à endometriose, levando a uma melhoria na qualidade de vida e na saúde sexual dessas pacientes.

#### **4.2 USO DE OUTRAS DROGAS PARA A ENDOMETRIOSE**

O estudo de Sukhikh et al.<sup>5</sup> avaliou o efeito da terapia com didrogesterona em regime cíclico e contínuo para pacientes com dor pélvica crônica e dismenorreia. Ambos os regimes apresentaram uma redução significativa na dor pélvica associada à endometriose, sem diferença significativa entre os dois grupos quanto à intensidade da dor pélvica crônica, gravidade da dismenorreia, bem-estar sexual e parâmetros relacionados à qualidade de vida. O perfil de segurança da droga foi considerado favorável e não houve relato de reações adversas graves durante o estudo.

Caruso et al.<sup>6</sup> mostraram uma melhora significativa da dor pélvica crônica associada à endometriose com o uso de uso de 17b-estradiol e acetato de nomegestrol e de dienogeste ao realizar o acompanhamento por 12 meses. Os resultados foram semelhantes

com três e 12 meses, mas houve um alívio significativamente maior nos sintomas de dor no acompanhamento de seis meses nas mulheres que usaram dienogeste do que naquelas que usaram 17 $\beta$ -estradiol e acetato de nomegestrol.

Mirzaei et al.<sup>9</sup>, ao estudar o uso de silimarina no alívio da dor pélvica relacionada à endometriose, observaram uma redução significativamente maior do quadro doloroso em comparação com o grupo placebo. Com isso, observa-se que a silimarina, com sua ação antioxidante, pode ser considerada uma opção viável para o tratamento da dor pélvica associada, com poucos efeitos colaterais.

Assim, observa-se que outras drogas, além dos antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina, podem ser usadas para o alívio dos sintomas dolorosos relacionados à endometriose, embora sejam necessários mais estudos para uma melhor compreensão de suas ações.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de fármacos, como antagonistas do hormônio liberador de gonadotrofina, diidrosterona, acetato de nomegestrol com 17  $\beta$ -estradiol, dienogeste e silimarina demonstraram uma eficácia na redução da dor associada à endometriose.

Quando foram usados antagonistas do hormônio liberador de gonadotropina, notou-se reduções significativas dos quadros dolorosos, geralmente, associadas a uma melhora da qualidade de vida, da vida sexual e do bem-estar das pacientes analisadas. Além disso, o uso dessas medicações reduziu a necessidade do uso de analgésicos em mulheres com dor pélvica crônica. Entretanto, é necessário observar que os melhores efeitos foram observados com doses maiores, o que potencializa também a verificação de mais efeitos colaterais, o que dificulta a sua indicação para este fim.

Outras drogas também apresentaram benefícios em relação à dor pélvica, mas novos estudos devem ser realizados para a avaliação de eficácia, segurança e posologia mais indicada para cada um desses fármacos antes de estimular o uso dessas terapias como alternativa no tratamento da dor pélvica crônica relacionada à endometriose, visando melhorar a saúde geral e sexual das mulheres com essa patologia.

## REFERÊNCIAS

- 1 D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, Besuyen R, López B, Holtkamp GM, Miyazaki K, Skilleem L. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. *Hum Reprod.* 2019; 34(5):813-23.
- 2 Abrao MS, Surrey E, Gordon K, Snabes MC, Wang H, Ijacu H, Taylor HS. Reductions in endometriosis-associated pain among women treated with elagolix are consistent across a range of baseline characteristics reflective of real-world patients. *BMC Womens Health.* 2021; 21(1):246.
- 3 Harada T, Osuga Y, Suzuki Y, Fujisawa M, Fukui M, Kitawaki J. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority study. *Fertil Steril.* 2022; 117(3):583-92.
- 4 Donnez J, Taylor HS, Taylor RN, Akin MD, Tatarchuk TF, Wilk K, Gotteland J-P, Lecomte V, Bestel E. Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2020;114(1):44–55.
- 5 Sukhikh GT, Adamyan LV, Dubrovina SO, Baranov II, Bezhenar VF, Kozachenko AV, Radzinsky VE, Orazov MR, Yarmolinskaya MI, Olofsson JI. Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil Steril.* 2021;116(6);1568-77.
- 6 Caruso S, Cianci Am Sareri MI, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrel acetate plus 17 beta-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. *BMC Womens Health.* 2022;22(1);146.
- 7 Giudice LC, As-Sanie S, Ferreira JCA, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, Brown E, Dynowski K, Wilk K, Li Y, Mathur V, Warsi QA, Wagman RB, Johnson NP. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet.* 2022;399:10343.
- 8 Li X, Li Huaifang, Shi H, Li X, Zhou R, Lu D, Cai Y, Zhou Y, Cabri P, Shi X, Pedret-Dunn A, Leng J. Assessment of two formulations of triptorelin in chinese patients with endometriosis: a phase 3, randomized controlled trial. *Adv Ther.* 2022;39(10): 4663-77.
- 9 Mirzael N, Sadatmahalleh SJ, Rouholamin S, Nasirf M. A randomized trial assessing the efficacy of Silymarin on endometrioma-related manifestations. *Sci Rep.* 2022;12(1):17549.
- 10 Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist, in women with

endometriosis-associated pain: phase 2 safety and efficacy 24-week results. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):250.

11 Osuga Y, Seki Y, Tanimoto M, Kusumoto T, Kudou K, Terakawa N. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose–response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2021;115(2):397-405.