



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA

CAMPUS MINISTRO REIS VELOSO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

CURSO DE MEDICINA

ANA VITÓRIA MEIRELES VEIGA

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO A LONGO PRAZO DE ANÁLOGOS DO
GNRH ETERAPIA *ADD BACK* EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE.

PARNAÍBA 2024

ANA VITÓRIA MEIRELES VEIGA

RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO A LONGO PRAZO DE ANÁLOGOS DO
GNRH E TERAPIA *ADD BACK* EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, redigido na forma de artigo científico para publicação, como pré-requisito para obtenção do grau de bacharel em Medicina, orientado pelo Prof^a. Dr. Leonam Costa Oliveira

PARNAÍBA

2024

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

V528r Veiga, Ana Vitória Meireles
Riscos e benefícios do uso a longo prazo de análogos do GNRH e
terapia ADD BACK em mulheres com endometriose. [recurso eletrônico]
/ Ana Vitória Meireles Veiga. – 2024.

TCC (Bacharelado em Medicina) – Universidade Federal do Delta
do Parnaíba, 2024.

Orientação: Prof.^a Dr. Leonam Costa Oliveira

1. Endometriose. 2. Hormônio Liberador de Gonadotropina. 3.
Terapia de Reposição de Hormônios. 4. Dor Pélvica. 5. Ginecologia. I.
Título.

CDD: 618.1

APÊNDICE V
ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) **15** dia(s) do mês de **Janeiro de 2023**, às **18:00** horas, em sessão pública na sala do Google meet , na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) **LEONAM COSTA OLIVEIRA** e compostas pelos examinadores: (1) **Nayana Alves de Brito Melo Okasaki** e (2) **Thainá Pintos dos Santos**, o(a) aluno(a) **Ana Vitória Meireles Veiga** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFPI-CMRV intitulado **RISCOS E BENEFÍCIOS DO USO A LONGO PRAZO DE ANÁLOGOS DO GNRH E TERAPIA ADD BACK EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE** como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).

Documento assinado digitalmente
gov.br LEONAM COSTA OLIVEIRA
Data: 23/01/2024 15:12:50-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Leonam Costa
Oliveira
Orientador
Presidente da Banca

Nayana Alves de Brito Melo Okasaki
Nayana Alves de Brito Melo Okasaki.
Examinador 1

Thainá Pintos dos Santos
Thainá Pintos dos Santos
Examinador 2

Ana Vitória Meireles Veiga
Ana Vitória Meireles Veiga
Orientando(a)

Resumo

A endometriose, que se caracteriza por tecido endometrial fora da cavidade uterina, é uma doença de alta prevalência e que tem diversas repercussões clínicas como a dor e infertilidade. No seu manejo pode-se dispor de contraceptivos orais combinados, sistema intrauterino, anti-inflamatórios, cirurgias e também análogos de GnRH. Contudo, a recomendação atual é que o uso de análogos de GnRH seja pelo período de até seis meses. **Objetivo:** analisar os riscos e benefícios da utilização de análogos de GnRH associados a *add back* terapia (terapia hormonal com estrógenos e progestágenos) por um período superior a seis meses em pacientes com endometriose. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática com busca de artigos nas bases PUBMED, Scopus e Web of Science, utilizando os descritores “*Gonadotropin-Releasing Hormone*”, “*GnRH*”, “*Endometriosis*” e “*Hormone Replacement Therapy*”. **Resultados:** Foram selecionados oito estudos, que usaram análogos de GnRH (leuprolida ou goserrelina ou triptorelina) por no mínimo 12 meses, associados a terapia *add back* (tibolona ou noretindrona e estrogênios ou promegestone e estradiol). A média de idade das participantes variou de 17,9 a 37,2 anos. O controle da dor foi observado em todos os estudos e na maioria deles (seis) não foi demonstrado perda óssea significativa com essa terapia. **Discussão:** O tratamento com análogo de GnRH combinado com a terapia *add back* por mais de 6 meses é eficiente no controle do quadro algico, não promove perda de massa óssea significativa durante o uso por doze meses e após interrupção da terapêutica há uma recuperação gradual da densidade de massa óssea, no entanto pode haver refratariedade dos sintomas. **Conclusão:** o tratamento com análogos de GnRH e *add back* terapia, por mais de seis meses e até um ano, é efetivo no controle da dor e está associado a uma melhora da qualidade de vida. Além disso, mostrou-se seguro, não levando a comprometimento ósseo significativo

Palavras chaves: Endometriose; Hormônio Liberador de Gonadotropina; Terapia de Reposição de Hormônios; Dor Pélvica.

Abstract

Endometriosis, which is characterized by endometrial tissue outside the uterine cavity, is a highly prevalent disease that has several clinical repercussions such as pain and infertility. In the management of the disease, combined oral contraceptives, intrauterine system, anti-inflammatories, surgeries and also GnRH analogues can be used. However, the current recommendation is that the use of GnRH analogues be for a period of up to six months. **Objective:** analyze the risks and benefits of using GnRH analogues associated with add back therapy (hormonal therapy with estrogens and progestins) for a period of more than six months in patients with endometriosis. **Methods:** A systematic review was carried out searching for articles in the PUBMED, Scopus and Web of Science databases, using the descriptors “*Gonadotropin-Releasing Hormone*”, “*GnRH*”, “*Endometriosis*” and “*Hormone Replacement Therapy*”. **Results:** Eight studies were selected, which used GnRH analogues (leuprolide or goserelin or triptorelin) for at least 12 months, associated with add back therapy (tibolone or norethindrone and estrogens or promegestone and estradiol). The average age of the participants ranged from 17.9 to 37.2 years. Pain control was observed in all studies and in the majority of them (six) no significant bone loss was demonstrated with this therapy. **Discussion:** Treatment with GnRH analogue combined with add back therapy for more than 6 months is efficient in controlling pain, does not promote significant loss of bone mass during use for twelve months and after interruption of therapy there is a gradual recovery of mass density bone, however there may be refractoriness of symptoms. **Conclusion:** The studies suggest to the safety of prolonged use of GnRH analogues, despite the bone mass’s loss associated. **Keywords:** Endometriosis; Gonadotropin-Releasing Hormone; Hormone Replacement Therapy; Pelvic Pain.

Sumário

Resumo	5
Abstract.....	6
Introdução.....	9
Métodos	10
Resultados.....	12
Discussão	10
Conclusão	21
Referências	21

Introdução

A endometriose, que se caracteriza pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, é uma doença de alta prevalência em mulheres na idade reprodutiva, de acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) estima-se que uma em cada dez mulheres brasileiras convive com os sintomas da doença¹. Esta pode se apresentar em sítios primários como ovários, peritônio pélvico e septo retrovaginal. A fisiopatologia da doença é melhor explicada pela ocorrência de menstruação retrógrada associada a disfunções imunes, ocorrendo, portanto, implantação desse tecido e consequente resposta inflamatória. Outras teorias seriam a disseminação hematogênica ou linfática e a metaplasia celômica².

O quadro clínico da doença pode se apresentar de forma variada, porém os sintomas mais comuns são dor pélvica crônica, associada ou não com dismenorreia, dispareunia e infertilidade³. A dor referenciada pode ser intermitente, seguindo o padrão menstrual, ou contínua². Os tratamentos mais utilizados para abordagem da endometriose são os anti-inflamatórios não esteroidais, a terapia de supressão ovariana ou a cirurgia para retirada dos focos de endometriose⁴. Como primeira linha de tratamento, para pacientes sem contraindicações ao uso de terapia hormonal e sem desejo reprodutivo, existem contraceptivos orais combinados, cíclicos ou contínuos, progestágenos, sistema intrauterino com levonorgestrel com anti-inflamatórios não esteroidais⁵.

Ocorrendo falha terapêutica da primeira linha, podem ser utilizadas outras abordagens para a paciente, como análogos do GnRH. Este inibe a produção de gonadotrofinas endógenas, bloqueando a produção hormonal ovariana, levando a um estado de hipostrogenismo o que pode acarretar perda óssea que é parcialmente reversível com a descontinuação da terapia. Por conta desses efeitos colaterais os análogos do GnRH têm um tempo limitado de uso, geralmente apenas de 6 meses. Os pacientes que utilizam essa classe de medicamentos, tem uma boa resposta ao tratamento, porém, tem uma recorrência rápida dos sintomas ao cessar o seu uso².

Existe, ainda, a recomendação que a terapia com análogos do GnRH ocorra conjuntamente com uma terapia *add back*. Essa terapia consiste na administração concomitante de estrogênio e progestogênio no intuito de limitar os efeitos adversos

do hipoestrogenismo, como a perda de massa óssea. Tal terapia pode permitir o bloqueio ovariano por mais tempo, mas sem levar aos efeitos colaterais do hipoestrogenismo precoce. Tal proposta de tratamento baseia-se na “hipótese do limiar de estrogênio” que sugere que a manutenção dos níveis de estradiol entre 30 e 45 pg por mililitro (109 e 164 pmol por litro) manterá a densidade mineral óssea sem estimular a doença². Esses pacientes, portanto, se beneficiariam de uma terapia prolongada com o uso de GnRH e *add back* terapia⁶. Diante disso, e da existência da possibilidade teórica do uso de análogos do GnRH por períodos prolongados, superiores a seis meses, esse estudo tem como objetivo analisar o controle da dor e a perda mineral óssea com a utilização da terapia, análogo de GnRH e terapia *add back*, por um período superior a 6 meses no tratamento da endometriose.

Métodos

A partir da pergunta norteadora “Em mulheres com endometriose, o uso de análogos de GnRH e terapia *add back* por mais de seis meses é eficaz na diminuição da dor e seguro em relação a perda de massa óssea?”, foi realizada uma revisão sistemática da literatura no período de abril a julho de 2023⁷.

A busca de artigos foi realizada nas bases de dados indexadas: PUBMED, Scopus e Web of Science. Por meio de consulta ao Medical Subject Headings (MeSH) obteve-se os descritores utilizados no estudo: “Gonadotropin-Releasing Hormone”, “GnRH”, “Endometriosis” e “Hormone Replacement Therapy”. Foram usados os operadores booleanos “AND” e “OR” para o cruzamento dos descritores os quais variaram para cada plataforma (Quadro 1).

Os critérios de inclusão foram estudos experimentais em seres humanos com ano de publicação entre 1990 e 30 de março de 2023, que estivessem disponíveis em inglês, espanhol ou português. Os critérios de exclusão foram trabalhos em que o período de uso dos análogos de GNRH e terapia *add back* fosse menor que 6 meses e estudos em que não foi utilizado terapia *add back*.

Quadro 1 – Cruzamento dos descritores nas bases pesquisadas

Base de dados (artigos recuperados)	Cruzamento dos descritores
PUBMED (68)	(((Gonadotropin-ReleasingHormone) OR (GnRH)) AND (Endometriosis)) AND (Hormone Replacement Therapy))
Scopus (669)	(((Gonadotropin-Releasing Hormone) OR (GnRH)) AND (Endometriosis)) AND ((Hormone Replacement Therapy) or (HRT)))
Web of Science (113)	(((Gonadotropin-ReleasingHormone) OR (GnRH)) AND (Endometriosis)) AND (Hormone Replacement Therapy))

A busca nas bases de dados se deu por meio de dois examinadores de forma independente, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão. Essa pesquisa seguiu os passos do protocolo PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalyses – para conduzir a seleção de artigos (Figura 1).

Por meio da pesquisa, foram encontrados 850 artigos nas bases de dados. Desse total, foram descartados 752 artigos pela leitura do título. Dentre os 98 selecionados, 9 foram excluídos devido à repetição. Assim, foi feita a leitura do resumo de 89 estudos. Destes, foram excluídos 64 trabalhos devido a não adequação ao tema de pesquisa ou tempo de terapêutica inferior a seis meses. Dos 25 selecionados para leitura integral do texto, foram excluídos 17 artigos por não adequação a questão de pesquisa. Dessa forma, foram selecionados oito artigos para composição final do estudo. Nesses oito estudos foram obtidas informações referente aos autores, ano de publicação, país em que foi realizada a pesquisa. Além disso, foi coletado informações acerca do número de participantes e suas médias de idade, bem como do análogo de GnRH e da terapia *add back* utilizada, como medicação, dosagem e tempo de tratamento.

O fluxograma da figura 1 detalha cada etapa da revisão sistemática, como a coleta nas bases de dados consultadas (identificação), a seleção de artigos pela

leitura do título e a leitura de seus resumos (triagem), a leitura de vinte e cinco artigos na íntegra após a triagem (Elegibilidade) e deste total, oito artigos utilizados para a composição do estudo que contemplavam os critérios de inclusão e exclusão.

Resultados

Os oito estudos analisados nesse trabalho, apresentados no Quadro 2 e que juntos somaram 682 participantes, utilizaram o tratamento com análogos de GnRH por tempo prolongado, ou seja, maior que 6 meses, associado a uma terapia hormonal de *add back*⁹⁻¹⁶. Dentre eles, cinco utilizaram essa terapia por um ano (12 meses), um utilizou durante o período de 18 meses e dois pelo período de 24 meses⁹⁻¹⁷. Todos os oito trabalhos avaliaram a densidade mineral óssea das participantes durante o período de tratamento (tabela 1). Já seis avaliaram se houve melhora da dor com o uso dos análogos de GnRH. Sendo que quatro destes, avaliaram ainda o tempo de supressão da dor após interrupção do tratamento^{9,10, 15,16}.

Os análogos de GnRH utilizados nos estudos dessa pesquisa foram a leuprolida (em 5 dos 8 estudos), a Goserelina (em 2 dos 8 estudos) e a triptorrelina (1 dos 8 estudos). Já a terapia *add back* utilizada foram a Tibolona (em 2 dos 8 estudos), o Acetato de noretindrona associado (em 5 dos 8 estudos) e o Promegestone associado ao estradiol (em 1 dos 8 estudos).

Em relação ao sintoma de dor pélvica crônica devido a endometriose, a avaliação do controle da dor nos artigos ocorreu por meio de questionários, no qual o mais utilizado, em metade dos estudos que avaliaram a dor com o uso da terapia, foi o EHP-30 (Endometriosis Health Profile – 30)^{9,10}. Ele contém 30 itens e cinco escalas: dor, controle e impotência, bem-estar emocional, apoio social e autoimagem. Essa escala visa avaliar o efeito da endometriose no estado de saúde e qualidade de vida da mulher. Além disso, observou-se que a média de idade das pacientes dos estudos dessa pesquisa variou de 17,9 a 37,2 anos. O diagnóstico da endometriose, nos estudos, se deu por meio de clínica compatível associado a exame de imagem que demonstrassem os focos de endometriose ou ainda o diagnóstico por laparotomia⁹⁻¹⁷.

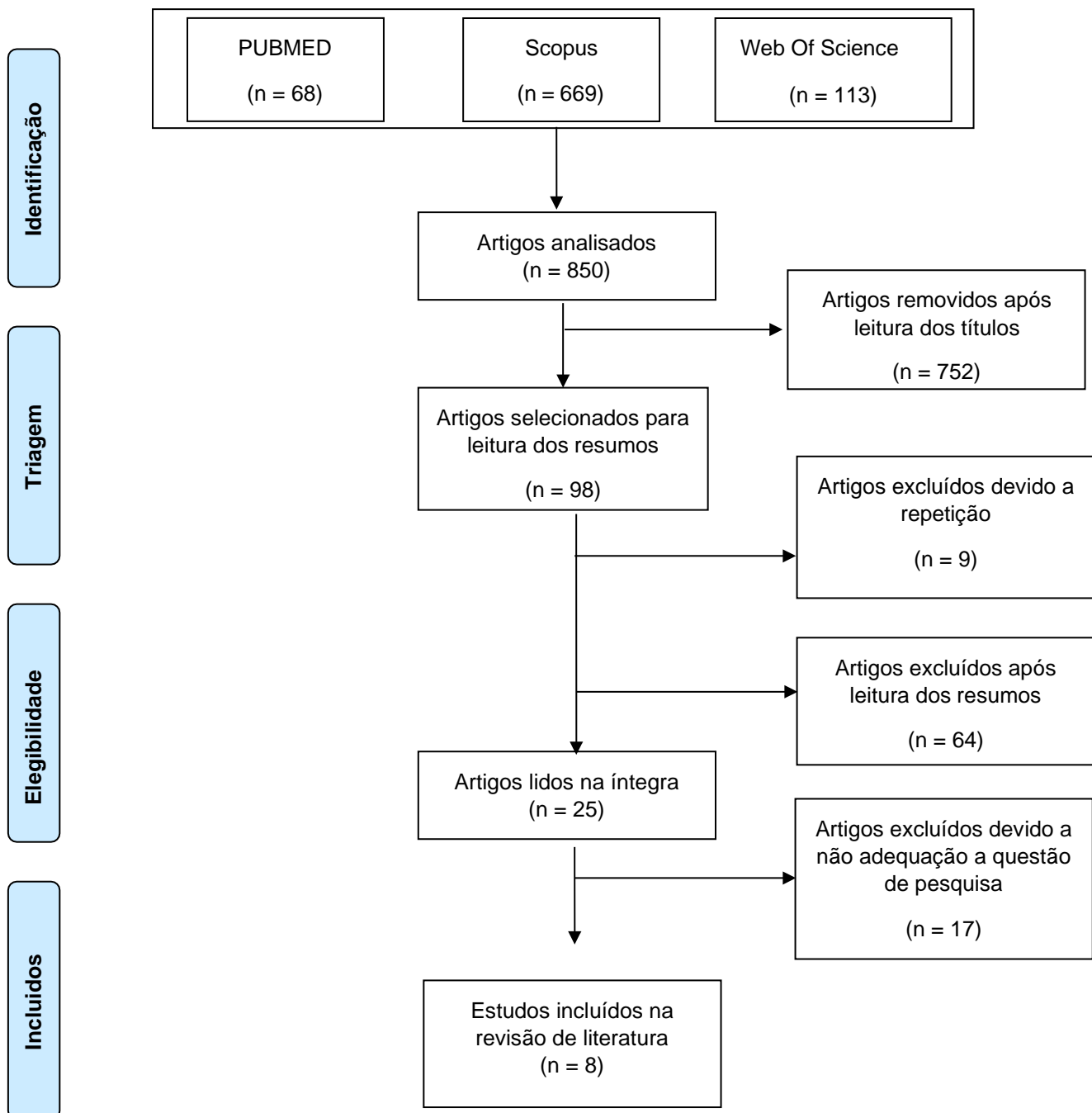


Figura 1: Fluxograma detalhando cada etapa do processo de seleção de artigos para a revisão

A tabela 1 traz de forma detalhada a análise da densidade mineral óssea ao longo de cada estudo, bem como o local da análise (se fêmur ou coluna) e do escore utilizado no trabalho. Dos oito estudos selecionados para compor esse trabalho, quatro não mostraram perda óssea. Esses quatro trabalhos somaram um total de 490 participantes^{11,13,15,17}. Já dois apontaram uma pequena perda óssea, porém sem significância estatística, além de demonstrarem estabilização e recuperação após essa queda inicial. Esses estudos totalizaram 76 participantes analisados^{10,14}. Dois estudos mostraram perda óssea significativa e somaram um total de 116 participantes^{9,12}.

Discussão

Um dos principais objetivos no tratamento da endometriose é promover alívio da dor e melhorar a qualidade de vida. Essa pesquisa revelou que o tratamento com análogo de GnRH combinado com a terapia *add back* por mais de 6 meses é eficiente no controle do quadro algico. Seis estudos incluídos nessa revisão demonstraram uma diminuição do escore de dor com o uso dessa terapia. Al-azemi et al. (2009) evidenciaram uma melhora no nível da dor pélvica de forma rápida e sustentada dentro de 3 meses do início da terapia com agonista de GnRH. Em Surrey et al. (2002), Al-azemi et al. (2009), Alshehre et al. (2020), foram observados melhora na qualidade de vida através da avaliação de todos os parâmetros do EHP-30, além de diminuição do uso de outras medicações de resgate para alívio da dor com 12 meses de terapia.

Os estudos observaram, no entanto, que mesmo utilizando-se uma terapia prolongada, há refratariedade dos sintomas após interrupção da terapêutica com uma tendência de reversão do quadro de supressão da dor em 6 a 12 meses após a interrupção do tratamento^{9,10}. Contudo, observou-se que o retorno dos sintomas se apresenta mais tardiamente na terapia prolongada, aquela com duração maior que seis meses, quando comparada com a terapia atualmente empregada, a qual é limitada até o máximo de seis meses^{9,15}.

Quadro 2 - Lista de artigos selecionados para a composição do estudo

Autores, Ano da publicação.	Perfil das participantes (mediana e desvio padrão da idade)	Análogo do GNRH	Terapia Hormonal	Tempo de tratamento / Número de participantes	Principais resultados
ALSHEHRE et al., 2020	Pacientes entre 20 e 45 anos (33,35 ± 7,3)	Triptorrelina 1,25mg a cada 3 meses	Tibilona 2,5mg diários	24 meses / 27	Não houve evidência de efeitos nocivos significativos em nenhum dos testes de função hematológica, renal ou hepática medidos. Embora os resultados relativos ao efeito na densidade de massa óssea (DMO) não sejam conclusivos.
AL-AZEMI et al., 2009	Pacientes entre 21 e 45 anos (34,8 ± 5,3)	Acetato de goserrelina 10,8mg a cada 3 meses	Tibilona 2,5mg diários	18 meses / 38	Não foi observado nenhum evento adverso que pudesse ser associado à perda de DMO durante o longo acompanhamento pós-tratamento em nosso estudo. A perda sustentada de DMO em 12 meses pós-tratamento na coluna lombar foi de grau menor.
PIERCE; GAZVANI; FARQUHARSON, 2000	Pacientes pré menopausa (37,2 ± 9,5)	Acetato de goserrelina 3.6 mg mensal	Estradiol (2 mg/d) + acetato de noretisterona (1 mg/d)	24 meses / 49	45 mulheres foram acompanhadas por 6 anos, ao final dos quais o grupos não diferiu significativamente na redução da DMO média na coluna lombar ou quadril
DIVASTA et al., 2015	Pacientes entre 15 e 22 anos (17,9 ± 1,7)	Leuprolida 11,25mg, intramuscular, a cada 3 meses	Acetato de noretindrona oral (5 mg por dia) mais estrogênios equinos conjugados (0,625 mg por dia).	12 meses / 51	A adição de estrogênio equino conjugado de baixa dose parece oferecer benefícios adicionais. A deficiência de estrogênio reduz a reabsorção óssea durante adolescência e a perda óssea após atingir o pico de massa óssea.

Fonte: autoria própria

Estudo	Perfil das participantes (mediana e desvio padrão da idade)	Análogo do GNRH	Terapia Hormonal	Tempo de tratamento / Número de participantes	Principais resultados
HORNSTEIN et al., 1998	Pacientes entre 18 e 43 anos (27,9 ± 5,7)	Leuprolida 3,75mg / mensais	Acetato de noretindrona (5mg) + estrogênios equinos conjugados (0,625 mg ou 1,25 mg por dia).	13 meses / 201	Com um ano de tratamento, foi possível observar que houve preservação bem-sucedida da densidade mineral óssea e supressão da sintomas vasomotores com alívio dos sintomas de dor
FERNANDEZ et al., 2004	Pacientes pré menopausa com mais de 18 anos (33,69 ± 7,03)	Leuprolida 3,75mg / mensais	Promegestone 0,5mg + estradiol 2mg/dia	12 meses / 78	A adição de estrogênio equino conjugado de baixa dose parece oferecer benefícios adicionais. A deficiência de estrogênio reduz a reabsorção óssea durante adolescência e a perda óssea após atingir o pico de massa óssea.
SURREY; HORNSTEIN, 2002	Pacientes entre 18 e 43 anos (28,9 ± 1,2)	Leuprolida 3,75mg / mensais	Acetato de noretindrona (5mg) + estrogênios equinos conjugados (0,625 mg ou 1,25 mg por dia).	12 meses / 201	Os valores médios da densidade mineral óssea permaneceram iguais ou acima da linha de base em todos os grupos
SURREY et al., 1995	Pacientes pré menopausa (32,8 ± 2,3)	Leuprolida 3,75mg / mensais	Acetato de noretindrona 2,5mg/dia	12 meses / 37	Apesar da manutenção de um estado cronicamente hipoestrogênico por 48 semanas, não foi observada nenhuma alteração na densidade óssea ao longo do tempo. Da mesma forma, nenhuma evidência de sintomas vasomotores significativos foi relatada. Contudo, com o tempo foi observado alteração no nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL) circulante.

Fonte: autoria própria

Sabe-se que o tratamento com o uso de análogos de GnRH associada a terapia *add back* por um curto espaço de tempo, menor que seis meses, é seguro e está relacionado a pequena perda de massa óssea¹¹. Já em relação a uma terapia prolongada, por meio da análise dos estudos selecionados, foi possível observar que não houve perda de massa óssea (DMO) significativa durante o uso por doze meses da medicação. Dos oitos estudos incluídos na pesquisa apenas dois mostraram perda óssea significativa, e mesmo nesses, deve-se ponderar que em Alshehre et al. (2020), incluiu-se pacientes que já possuíam osteopenia. Enquanto que em Surey et al. (1995), em que se demonstrou queda significativa de DMO na espinha, evidenciou recuperação da DMO após a estabilização da mesma^{9,17}.

Em AL-AZEMI et al. (2009) foi possível observar que após interrupção da terapêutica há uma recuperação gradual da densidade de massa óssea que, contudo, não é completa mesmo após 12 meses de interrupção. Analisando os dados dessa pesquisa, observamos que a densidade de massa óssea do quadril que tinha como linha de base $0,947 \pm 0,033$, em g/cm^2 , e ao longo da terapia de 18 meses teve como valores $0,943 \pm 0,034$ e $0,937 \pm 0,034$ com seis e doze meses, respectivamente. Enquanto que com doze meses após interrupção do tratamento, a DMO estava em $0,938 \pm 0,033$. Evidenciando assim uma perda óssea sustentada seguida de uma recuperação após a interrupção da terapêutica.

Já no estudo de Alshehre et al (2020), foi observado um aumento significativo na prevalência de osteopenia no 12º mês, porém cerca de 30% dos pacientes dessa pesquisa que desenvolveram osteopenia já tinham deterioração da massa óssea ao início do estudo. Nesse, por meio da análise da DMO, em que foram avaliados a espinha lombar em que se observou que dos que apresentavam DMO normal dessa área ao início do estudo, 19% apresentaram osteopenia após o tratamento, sustentada até o 30º mês com significância estatística. Enquanto que no fêmur, nenhum dos participantes que iniciaram o estudo com DMO femoral normal desenvolveu osteopenia ou osteoporose, porém esse resultado não apresentou significância estatística ($p = 0.9$).

Tabela 1 – Densidade de massa óssea durante o tratamento prolongado com análogos de GNRH + terapia add back

Estudo	Local avaliado / escore	Mediana do grupo em TH			
		Linha de base	18 meses	24 meses	12 meses após finalizar tratamento
(AL-AZEMI et al., 2009)	Espinha total (g/cm ²)	1,098 ± 0,033	1,046 ± 0,028 (p < 0,001)†	Não relatado	1,054 ± 0,030 (p < 0,001)†
	Quadril (g/cm ²)	0,947 ± 0,033	0,937 ± 0,034 (p = 0,135)	Não relatado	0,938 ± 0,033 (p= 0,615)
	Femoral (g/cm ²)	0,861 ± 0,026	0,836 ± 0,026 (p = 0,054)	Não relatado	0,838 ± 0,025(p = 0,061)
(ALSHEHRE et al., 2020)		Linha de base	12 meses	24 meses	6 meses após finalizar tratamento
	Espinha lombar (T score)	0,1 (- 1,7 / -2,1)	- 0,5 (0,0 / -1,0)	- 0,3 (0,0 / -1,0), p = 0,9	Não relatado
	Femoral (T score)	0,45 (- 1,4 / - 2,4)	0,3 (0,0 / -1,0)	0,4 (0,0 / -1,0), p = 0,9}	Não relatado
(PIERCE; GAZVANI; FARQUHARSON, 2000)		Linha de base	12 meses	24 meses	5 anos após finalizar tratamento
	Espinha (% T score)	97% (IQR, 87%– 105%)	Não relatado	90% (IQR, 85%–103%)	87.2% (IQR, 82.8%– 104.3%)

†: valor de p < 0,05 / Fonte: autoria própria

Estudo	Local avaliado / escore	Mediana do grupo em TH			
		Linha de base	Ajuste com 12 meses	Ajuste com 24 meses	6 meses após finalizar tratamento
(DIVASTA et al., 2015)	Corpo total (g/cm ²)	1,052 ± 0,061	0,012 (p=0,05)	Não relatado	Não relatado
	Espinha lombar (g/cm ²)	1,029 ± 0,105	-0,002 (p=0,94)	Não relatado	Não relatado
	Quadril (g/cm ²)	0,973 ± 0,099	0,004 (p=0,34)	Não relatado	Não relatado
(HORNSTEIN et al., 1998)	Espinha lombar (g/cm ²)	Linha de base	12 meses	24 meses	6 meses após finalizar o tratamento
		1,044 ± 0,121	1,062 ± 0,132	Não relatado	Não relatado
(FERNANDEZ et al., 2004)	Espinha lombar / (T score)	Linha de base	12 meses	24 meses	6 meses após finalizar o tratamento
		- 0,42 ± 0,89	-1,9 ± 3,1 (p < 0,0001)†	Não relatado	Não relatado

†: valor de p < 0,05/ Fonte: autoria própria

Estudo	Local avaliado / escore	Mediana do grupo em TH			
		Linha de base	12 meses	24 meses	20 meses após tratamento
(SURREY; HORNSTEIN, 2002)	Espinha lombar do grupo Acetato de noretindrona (5mg) + estrogênios equinos conjugados 0,625 mg /(% diminuição)	1,044 ± 0,121	- 0,2 ± 0,63 (p < 0,017)†	Não relatado	0,3 ± 0,91
	Espinha lombar do grupo Acetato de noretindrona (5mg) + estrogênios equinosconjugados 1,25 mg /(% diminuição)	1,044 ± 0,121	0,5 ± 0,69 (p < 0,017)†	Não relatado	1,6 ± 1,06 (p < 0,05)†
(SURREY et al., 1995)	Coluna vertebral L2 -L4 / (g/cm ²)	Linha de base	12 meses	24 meses	6 meses após tratamento
		1,103 ± 0,031	1,089 ± 0,33	Não relatado	1,09 ± 0,033

†: valor de p < 0,05 / Fonte: autoria própria

Os demais estudos vão em consonância com AL-AZEMI et al. (2009), em que observa-se uma pequena queda da DMO durante o tratamento prolongado, porém não foram estatisticamente significativas. Além disso, observou-se que essa pequena perda óssea não é recuperada, mesmo após 6 anos de interrupção da terapêutica¹¹⁻¹⁶. Ademais, três desses estudos relataram a manutenção da perda de massa óssea após a interrupção da terapêutica.

Contudo, observou-se que todos os oito estudos analisados realizaram a terapia em mulheres que estavam no período pré menopausa no qual a mediana das idades das participantes dos estudos variou entre 17,9 e 33,69. O que indicaria que a maior parte das mulheres que fizeram parte dos trabalhos não teriam comprometimento ósseo prévio, situação comum no período pós menopausa.

Esse estudo apresentou algumas fragilidades, como a terapia *add back* que diferiu entre os estudos aqui apresentados bem como a dosagem das medicações. Enquanto dois trabalhos utilizaram a medicação tibilona para a reposição hormonal, cinco das pesquisas fizeram uso do Acetato de noretindrona associado ou não a estrogênios (como estrogênios equinos conjugados). Nesses estudos, a dose de Noretindrona variou entre 1 a 5mg/dia, enquanto que a dose de estrogênio variou entre 0,625 a 2 mg/dia.

Conclusão

A revisão sistemática evidenciou que o tratamento com análogos de GnRH e *add back* terapia, por mais de seis meses e até um ano, é efetivo no controle da dor e está associado a uma melhora da qualidade de vida. Além disso, mostrou-se seguro, não levando a comprometimento ósseo significativo.

Referências

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/ Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
2. GIUDICE, L. C. Clinical practice. Endometriosis. **The New England Journal of**

Medicine, v. 362, n. 25, p. 2389–2398, 24 jun. 2010.

3. BULUN, S. E. Endometriosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 360, n. 3, p. 268–279, 15 jan. 2009.
4. NAVARRO, P. A. DE A. S.; BARCELOS, I. D. S.; ROSA E SILVA, J. C. Tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, p. 612–623, out. 2006.
5. FERNANDEZ, C. F. R. P. **Endometriose profunda: achados clínicos, epidemiológicos e ultrassonográficos**. masterThesis. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/45495>>. Acesso em: 17 out. 2022.
6. ZHENG, Q. et al. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 294, n. 1, p. 201–207, jul. 2016.
7. SANTOS, C. M. DA C.; PIMENTA, C. A. DE M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino- Americana de Enfermagem**, v. 15, p. 508–511, jun. 2007.
8. KIM, N. Y. et al. The efficacy and tolerability of short-term low-dose estrogen-only add-back therapy during post-operative GnRH agonist treatment for endometriosis. **European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology**, v. 154, n. 1, p. 85–89, jan. 2011.
9. AL-AZEMI, M. et al. Immediate and delayed add-back hormonal replacement therapy during ultra long GnRH agonist treatment of chronic cyclical pelvic pain. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 116, n. 12, p. 1646–1656, nov. 2009.
10. ALSHEHRE, S. M. et al. 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. **Reproductive biology and endocrinology: RB&E**, v. 18, n. 1, p. 28, 14 abr. 2020.

11. DIVASTA, A. D. et al. Hormonal Add-Back Therapy for Females Treated With Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. **Obstetrics and Gynecology**, v. 126, n. 3, p. 617–627, set. 2015.
12. FERNANDEZ, H. et al. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. **Human Reproduction (Oxford, England)**, v. 19, n. 6, p. 1465–1471, jun. 2004.
13. HORNSTEIN, M. D. et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group. **Obstetrics and Gynecology**, v. 91, n. 1, p. 16–24, jan. 1998.
14. PIERCE, S. J.; GAZVANI, M. R.; FARQUHARSON, R. G. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. **Fertility and Sterility**, v. 74, n. 5, p. 964–968, nov. 2000.
15. SURREY, E. S.; HORNSTEIN, M. D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. **Obstetrics and Gynecology**, v. 99, n. 5Pt 1, p. 709–719, maio 2002.
16. HORNSTEIN, M. D. et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 68, n. 5, p. 860–864, nov. 1997.
17. SURREY, E. S. et al. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low-dose norethindrone “add-back” therapy. **Fertility and Sterility**, v. 63, n. 4, p. 747–755