

PREPARAÇÃO ENDOMETRIAL PARA TRANSFERÊNCIA DE FETO CONGELADO COM OU SEM PRÉ-TRATAMENTO COM AGONISTA DO HORMÔNIO LIBERADOR DE GONADOTROPINA NA ADENOMIOSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Vitor Ryuiti Yamamoto Moraes¹
Alexandre Vieira Santos Moraes¹
Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA¹

RESUMO

Introdução: A adenomiose é uma afecção que está relacionada fortemente à infertilidade, com a diminuição da taxa de implantação e aumento da taxa de abortamento em transferência de feto congelado (FET). Dessa forma, buscando melhorar a performance da FET, o uso de agonistas de hormônio liberador de gonadotropinas (GnRHa) juntamente com a terapia de reposição hormonal (TRH) vem sendo estudados. **Objetivo:** Comparar os resultados de gravidez após FET em uso de TRH isolada ou associada a GnRHa na adenomiose. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de estudos de coortes randomizadas ou não comparando esquemas de GnRHa ou TRH isolado em pacientes com adenomiose submetidas à FET. A busca foi feita nas seguintes bases de dados: MEDLINE; The Cochrane Library; e EMBASE. Os softwares Rayyan e Review Manager foram utilizados para a seleção dos estudos e análise dos dados, respectivamente. **Resultados:** Foram incluídos 1.066 participantes na pesquisa, sendo 39% do grupo que usou GnRHa. Foi observada ausência de diferença significativa em todos os desfechos analisados, como taxa de gravidez clínica (OR 1,23; IC 95% 0,94-1,61; $p = 0,12$), de gravidez química (OR 1,21; IC 95% 0,83-1,75; $p = 0,32$), de nascidos vivos (OR 1,5; IC 95% 1-2,25; $p = 0,05$) e de abortamentos espontâneos (OR 0,76; IC 95% 0,49-1,18; $p = 0,22$). **Conclusão:** O pré-tratamento com uso de GnRHa para o preparo endometrial em pacientes com adenomiose submetida à FET não demonstrou melhoras dos desfechos de gestação ou abortamento.

Palavras-chave: Adenomiose; Técnicas de Reprodução Assistidas; Hormônio liberador de Gonadotropina

INTRODUÇÃO

A adenomiose, uma doença estrogênio-responsiva, é caracterizada pela invasão da glândula e estroma endometrial no miométrio, resultando ou não em sintomas inespecíficos, como sangramento uterino anormal, dor pélvica crônica, dismenorreia, e infertilidade. O diagnóstico é tradicionalmente feito por ultrassom transvaginal (USTV), seguindo os seguintes parâmetros: (1) aumento uterino global; (2) heterogeneidade ou estrias lineares hipoeóicas do miométrio; (3) junção endometrial-miometrial com bordas mal definidas; (4) cistos miometriais; (5) assimetria das paredes uterinas (CHAPRON et al., 2020). Devido sua relação com a infertilidade, surgiu-se a necessidade de terapias alternativas, como terapias

hormonais, cirurgias conservadoras, e o uso de técnicas de reprodução assistida (ART) para tentativa de manter a fertilidade dessas mulheres.

A adenomiose possui grande impacto na fertilidade da mulher, sendo diagnosticada como causa primária de infertilidade em mais de 80% das pacientes, e encontrada em mais de 30% das pacientes com falha em ART prévias. Os mecanismos envolvendo a patogênese da infertilidade ainda não são identificados claramente, porém é hipotetizado que se relaciona com a inflamação endometrial causada pela presença da lesão da adenomiose com a consequente liberação de prostaglandinas e citocinas que perturbam a zona juncional (JZ) uterina e aumentam a peristalse uterina durante a fase lútea. Além disso, o ambiente inflamatório e a produção local aumentada de estrogênio podem levar à placentação anormal e à decidualização miometrial alterada (MARTONE et al., 2020; MOAWAD et al., 2024).

Entre as mulheres submetidas a tecnologias de reprodução assistida (ART), como a fertilização *in vitro* (IVF), a adenomiose foi associada a uma diminuição de taxas de implantação e de gravidez clínica, e a um aumento das taxas de abortos espontâneos (VERCELLINI et al., 2014). Para transferência de embrião congelado (FET), é comum fazer uma terapia de reposição hormonal (TRH) com a suplementação de estrogênio para preparação endometrial prévia à FET por proporcionar um programa flexível, em que o médico responsável consegue escolher o dia mais adequado para a transferência do embrião para mulheres com ovulação regular ou não. No entanto, vem sendo estudado a eficácia da terapia com agonistas do hormônio liberador de gonadotropina (GnRHa), em conjunto com a TRH, prévio à terapia FET para aumentar a taxa de sucesso de gravidez em mulheres diagnosticadas com adenomiose. O mecanismo do GnRHa se baseia na indução e manutenção do estado hipoestrogênico ao suprimir a secreção de gonadotropina (*downregulation* da pituitária), além de induzir apoptose de endométrio ectópico, aliviar reação inflamatório e reduzir a angiogênese aberrante das lesões adenomióticas (LI et al., 2023). Diante disso, o presente estudo tem como objetivo comparar os resultados de gravidez dos GnRHa, associados à TRH, prévio à ART com o uso de apenas TRH em pacientes com adenomiose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi construída seguindo as recomendações do Cochrane Handbook for Systematic Intervention Reviews (HIGGINS et al., 2022) e sistematizada conforme as etapas recomendadas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (PAGE et al., 2021). A população incluída foi de pacientes com adenomiose diagnosticada por meio dos critérios dos reconhecidos para o USTV; a intervenção é administração de GnRHa, associada a TRH, prévio à FET; o controle é a administração de TRH isolada prévio à FET; os desfechos incluem (1) taxa de nascidos vivos, definido como parto de um feto com sinais de vida, independente da duração da gestação (2) taxa de gravidez clínica, definida como feto com atividade cardíaca entre 4 a 6 semanas após FET (3) a taxa de gravidez química, definida como teste de beta gonadotrofina coriônica humana de 12-14 dias após a transferência e (4) taxa de abortos espontâneos, definida como perda de uma gravidez clínica antes de 20-28 semanas; o desenho de estudo foram estudos clínicos controlados randomizados ou não. Foi executada uma ampla busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE; The Cochrane Library; e EMBASE, com palavras chave combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR para a elaboração da estratégia de busca.

Os estudos foram selecionados com o auxílio do software Rayyan, a partir da leitura de títulos e resumos e, se necessário, da leitura do artigo completo. Foram utilizados a medida de associação razão de chances (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% para análise de dados dicotômicos (binários). A heterogeneidade estatística foi avaliada a partir do I². O software Review Manager (versão 5.4) foi utilizado para análise e síntese dos dados quantitativos. O valor de p value < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A partir da análise de 285 artigos encontrados por meio da estratégia de busca, 22 foram escolhidos para análise do texto completo, sendo um estudo clínico randomizado (MOAYED et al., 2023) e quatro estudos de coorte retrospectivos (GUO et al., 2016; LI et al., 2021; LI et al., 2022; ZHANG et al., 2022), totalizando 1.066 participantes, 424 (39%) no grupo de intervenção e 642 (61%) no grupo controle. Destes, a média da idade e o desvio padrão foi de 34,37 ± 4,7 anos, do IMC foi de 23,83 ± 3,47 kg/m² e da duração de infertilidade foi de 3,88 ± 3,09 anos.

Em relação aos desfechos de gestação, a taxa de gravidez clínica (OR 1,23; IC 95% 0,94-1,61; $p = 0,12$; $I^2 = 3\%$) e a taxa de gravidez química (OR 1,21; IC 95% 0,83-1,75; $p = 0,32$; $I^2 = 0\%$) não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos analisados. Os dois grupos também não tiveram diferenças significativas nos desfechos de abortamento espontâneo (OR 0,76; IC 95% 0,49-1,18; $p = 0,22$; $I^2 = 0\%$) ou de nascidos vivos (OR 1,5; IC 95% 1-2,25; $p = 0,05$; $I^2 = 46\%$).

CONCLUSÃO

Conclui-se que, apesar de ser uma terapia promissora e muito utilizada, os dados sobre os desfechos de gestação, nascidos vivos e abortamentos espontâneos mostram a não superioridade do pré-tratamento com o uso de GnRHa quando comparado ao uso de TRH isolado para pacientes com adenomiose submetidas a FET.

Algumas limitações afetaram a validação dos resultados, como a presença de apenas um estudo clínico randomizado, o que implicou em uma heterogeneidade da população analisada, apesar de baixa heterogeneidade presente na maioria dos resultados ($I^2 < 25\%$). Além disso, os estudos selecionados não diferenciavam os tipos de adenomiose (focal x generalizada) e os protocolos de pré-tratamento com GnRH alteravam em relação ao tempo de downregulation da pituitária ou ao tipo de GnRHa utilizado.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao orientador professor Dr. Alexandre Vieira Santos Moraes pela orientação, e à UniEVANGÉLICA pelo fomento de recursos para o estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAPRON, C. et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. Human Reproduction Update, v. 26, n. 3, p. 392–411, 2020.
- GUO, S.; ZHANG, D.; NIU, Z.; SUN, Y.; FENG, Y. Pregnancy outcomes and neonatal outcomes after pituitary down-regulation in patients with adenomyosis

receiving IVF/ICSI and FET: results of a retrospective cohort study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, v. 9, n. 7, p. 14313-14320, 2016.

HIGGINS, J.P.T. et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.

LI, M. et al. Effects of artificial cycles with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment on frozen embryo transfer outcomes in patients with adenomyosis. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 19326, 2021.

LI, Y. et al. Effects of duration of long-acting GnRH agonist downregulation on assisted reproductive technology outcomes in patients with adenomyosis: a retrospective cohort study. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1248274, 26 set. 2023.

MARTONE, S. et al. Pathophysiologic mechanisms by which adenomyosis predisposes to postpartum haemorrhage and other obstetric complications. *Medical Hypotheses*, v. 143, p. 109833, out. 2020.

MOAWAD, G. et al. The Impact of Conservative Surgical Treatment of Adenomyosis on Fertility and Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, v. 13, n. 9, p. 2531, 25 abr. 2024.

MOAYED, M. E. et al. Pregnancy outcomes in women with adenomyosis, undergoing artificial endometrial preparation with and without gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment in frozen embryo transfer cycles: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*, 19 jul. 2023.

PAGE, M.J. et al. The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. *British Medical Journal*, v. 372, 2021.

VERCELLINI, P. et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, v. 29, n. 5, p. 964–977, 1 maio 2014.

ZHANG, W.; HAN, B.; MA, C.; QIAO, J. Effect of GnRH-a pretreatment before frozen-thawed embryo transfer on pregnancy outcome of adenomyosis-associated infertile patients with $56 \text{ cm}^3 \leq \text{uterine volume} \leq 100 \text{ cm}^3$. *Annals of Translational Medicine*, v. 10, n. 9, p. 509, 2022.