

# OS EFEITOS TERAPÊUTICOS DO ELAGOLIX E DANAZOL NO TRATAMENTO DE DOR ASSOCIADO A ENDOMETRIOSE

Amanda Silva de Almeida Santos<sup>1</sup>  
Drieli Ferreira Batista<sup>2</sup>  
Ively Paixão Santos<sup>3</sup>  
Laíle Roberta Souza Costa<sup>4</sup>  
Thassila Nogueira Pitanga<sup>5</sup>

## RESUMO

A endometriose é uma condição inflamatória crônica, dependente de estrogênio que afeta de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. O presente artigo tem como objetivo explicar de forma clara a patogênese da endometriose, apresentando e comparando os efeitos dos fármacos escolhidos, Elagolix e Danazol, utilizados como medidas terapêuticas para a dor relacionada à endometriose. As informações para a realização do estudo, foram obtidas por buscas de artigos na Língua Portuguesa e Inglesa nas bases de dados Scielo, Pubmed e Medline, tendo como critério os publicados dentre um período máximo de 20 anos. Concluindo que apesar do Danazol ser um dos padrão de tratamento para endometriose mais antigo e utilizado, o Elagolix, o novo medicamento, além de ser eficaz no tratamento, possui menos efeitos adversos.

**Palavras-chave:** Endometriose. Danazol. Elagolix. Anticoncepcionais orais.

## ABSTRACT

Endometriosis is a chronic, estrogen-dependent inflammatory condition that affects 6 to 10% of women of reproductive age. This article aims to clearly explain the pathogenesis of endometriosis, presenting and comparing the effects of the chosen drugs, Elagolix and Danazol, used as therapeutic measures for endometriosis-related pain. The information for this study was obtained by searching for articles in Portuguese and English in the Scielo, Pubmed and Medline databases, using as criteria those published within a maximum period of 20 years. In conclusion, although Danazol is one of the oldest and most used standard treatments for endometriosis, Elagolix, the new drug, is not only effective in the treatment, but also has fewer adverse effects.

**Keywords:** Endometriosis. Danazol. Elagolix. Oral contraceptives.

## 1. INTRODUÇÃO

---

<sup>1</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), [amandasa.santos@ucsal.edu.br](mailto:amandasa.santos@ucsal.edu.br)

<sup>2</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), [drieli.batista@ucsal.edu.br](mailto:drieli.batista@ucsal.edu.br)

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), [ively.santos@ucsal.edu.br](mailto:ively.santos@ucsal.edu.br)

<sup>4</sup> Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL), [laile.costa@ucsal.edu.br](mailto:laile.costa@ucsal.edu.br)

<sup>5</sup> Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Email: [thassila.pitanga@pro.ucsal.br](mailto:thassila.pitanga@pro.ucsal.br).

O endométrio é o tecido que reveste internamente o útero. Quando a presença desse tecido é encontrada fora da cavidade uterina, temos uma condição chamada endometriose. As lesões da endometriose são mais frequentemente encontradas na pelve, porém, é comum encontrá-las também nas superfícies peritoneais do útero, ovários, intestinos, bexiga e apêndice. Segundo a teoria de Sampson, o refluxo de tecido endometrial através das trompas de falópio durante a menstruação, seria o responsável pelo início da doença. Porém, evidências indicam que a combinação de fatores ambientais, genéticos, hormonais e imunológicos poderiam também contribuir para a formação e o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose, por isso é considerada como uma doença de origem multifatorial (RAMPINELLI, 2013).

Caracterizada como uma doença crônica, a endometriose pode causar infertilidade. Seus sintomas incluem dismenorreia, dor pélvica não menstrual e dispareunia, bem como os sintomas menos comuns de dor na ovulação, constipação e dor ao urinar. A dor associada à endometriose pode diminuir a qualidade de vida da paciente e resultar em um fardo econômico substancial (TAYLOR, 2017). Os anticoncepcionais orais combinados (ACOs) proporcionam alívio inicial da dor, mas a eficácia em longo prazo como tratamento para endometriose carece de evidências clínicas (ROLLA, 2019). O danazol representava o padrão de tratamento na década de 1980. Vários estudos demonstraram sua eficácia na redução da dor associada à endometriose. No entanto, de forma semelhante a outros tratamentos supressivos, os sintomas geralmente retornavam após a interrupção de seu uso (SANTOS, 2012).

O antagonista de GnRh oral recentemente introduzido, elagolix NR, está associado a poucos efeitos colaterais menores (ondas de calor), excelente redução da dor associada à endometriose e interrupção da progressão da doença quando usado por um período prolongado de 12 meses 16,17 a 200 -mg dose diária (ROLLA, 2019). Sendo assim, este trabalho, por meio de uma comparação entre os efeitos farmacológicos dos fármacos Danazol e Elagolix, tem por objetivo comprovar qual dos dois é o melhor no uso de anticoncepcionais orais para tratamento da dor crônica causada pela patologia endometriose.

## **2. METODOLOGIA**

Por meio de uma revisão literária, os métodos de pesquisa empregados foram buscas de artigos na Língua Portuguesa e Inglesa nas bases de dados Scielo, Pubmed e Medline, tendo como critério os publicados dentre um período máximo de 20 anos. Para a pesquisa, as palavras-chave utilizadas foram endometriose, Danazol, Elagolix, anticoncepcionais orais, fisiopatologia, farmacodinâmica, farmacocinética.

### **3. PATOGÊNESE DA ENDOMETRIOSE**

A endometriose é uma condição inflamatória crônica, dependente de estrogênio que afeta de 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (TAYLOR, 2017) por, sendo responsável por 40% das queixas de dor pélvica crônica e por 35% dos casos de infertilidade feminina (RAMPINELLI, 2013). Sua característica definidora é a presença de tecido semelhante ao endométrio em locais fora da cavidade uterina, principalmente no peritônio pélvico e nos ovários (SERDAR, 2009).

A endometriose está associada a dismenorreia, dor na ovulação, dispareunia, sangramento anormal, dor pélvica crônica, fadiga e infertilidade, embora seja frequentemente subdiagnosticada. Os tratamentos médicos ou cirúrgicos visam controlar os sintomas e remover ou reduzir as sintomatologias (SIMOENS, 2012). Sua patogênese é multifatorial e envolve a perda da capacidade de diferenciação das células endometrióticas, moléculas de adesão celular para adesão do endométrio ao peritônio, neoangiogênese, características do fluido peritoneal e alterações do sistema imune (ROCHA, 2011). Comumente se desenvolve em mulheres jovens com obstrução vaginal do fluxo, possivelmente devido a grandes quantidades de tecido menstrual retrolavado que foi implantado nos órgãos pélvicos. Contudo, a incidência de endometriose é aumentada em mulheres que foram expostas in utero a toxinas ambientais ou estrogênios potentes como o dietilestilbestrol (SERDAR, 2009).

Existem três formas clínicas distintas de endometriose, sendo elas a endometriose peritoneal, endometriomas e nódulo endometriótico retovaginal. Seus processos patológicos podem ser os mesmos ou distinguir-se por diferentes mecanismos. Apesar disso, todas as três formas possuem características histológicas comuns como, a presença de células do estroma endometrial ou células epiteliais, sangramento crônico e sinais de inflamação. Existem claras distinções moleculares

entre o tecido endometriótico e o endométrio, como a superprodução de estrogênio, prostaglandinas e citocinas no tecido endometriótico (SERDAR, 2009). O estrogênio desempenha um papel necessário na fisiopatologia da endometriose, uma vez que promove a implantação do tecido endometrial no peritônio, tem efeitos proliferativos e anti apoptóticos nas células endometriais e estimula a inflamação local e sistêmica (TAYLOR, 2017). Essa inflamação envolvida pode estimular as terminações nervosas na pelve e, assim, causar dor, prejudicar a função das tubas uterinas, diminuir a receptividade do endométrio e impedir o desenvolvimento do oócito e do embrião (SERDAR, 2009).

A maioria dos casos de endometriose pode ser curada através de cirurgia. Porém, apesar da severidade dos seus sintomas, a gravidade da doença não está relacionada a este fator. Antigamente seu diagnóstico era por meio de cirurgia, porém, atualmente diversos achados nos exames físico, de imagem e laboratoriais já podem prever, com alto grau de confiabilidade, que a paciente apresenta a patologia (NACÚL, 2010). A melhor abordagem terapêutica para endometriose são os métodos relacionados ao alívio da dor e possibilidades de gravidez (SANTOS, 2012). As principais medidas terapêuticas médicas de primeira linha para a dor relacionada à endometriose são os COCs (contraceptivos orais combinados) e progestinas, porém elas possuem eficácia em longo prazo limitadas. Além disso, as terapias de segunda linha, progestinas em altas doses e formulações de depósito injetáveis de gonadotrofina agonistas do hormônio liberador [GnRH]), mostraram-se eficazes, contudo estão associadas a efeitos colaterais (SURREY, 2018).

Segundo Santos, o Danazol representava o padrão de tratamento desde a década de 1980. Vários estudos demonstraram sua eficácia na redução da dor associada à endometriose (SANTOS, 2012). Chegando a ocupar a segunda ou até terceira linha atual de tratamento para a endometriose, devido aos seus importantes efeitos adversos androgênicos. Ele é um fármaco que possui fraca atividade androgênica, e tem como mecanismo de ação a inibição da síntese hepática de estrogênio, além de inibir a liberação de LH e FSH, promovendo um processo de atrofia endometrial (SILVA, 2017). No entanto, de forma semelhante a outros tratamentos supressivos, os sintomas geralmente retornavam após a interrupção de seu uso (SANTOS, 2012).

Contudo, de acordo com a revista *New England Journal of Medicine*, um novo medicamento para o tratamento da endometriose, Elagolix, está sendo produzido.

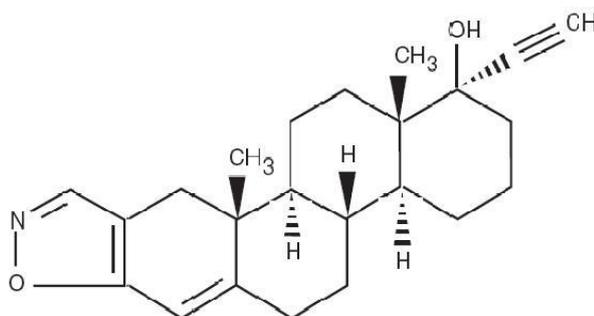
Agindo como um bloqueador de estrogênio, principal causador da endometriose. A pesquisa é fruto da parceria entre Abrão e o Dr. Hugh Taylor, de Yale. O Elagolix, é um fármaco de segunda geração, antagonista do receptor de GnRH não peptídico que reduz os níveis de hormônios sexuais ovarianos no sangue. Desenvolvido pela AbbVie em colaboração com a Neurocrine Biosciences, foi o primeiro tratamento oral para dor moderada e grave associada à endometriose que teve a aprovação do FDA há décadas (FARQUHAR, 2007).

### 3.1 Farmacocinética e Farmacodinâmica

#### 3.1.2 Danazol

O Danazol é um andrógeno. Um hormônio esteróide que promove características masculinas (FARQUHAR, 2007). Derivado da etisterona, é um pó cristalino branco a amarelo pálido. Quimicamente é 17 $\alpha$ -Pregna-2, 4-dien-20-ino [2, 3-] -isoxazol-17-ol. A fórmula molecular é C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (Figura 1) (MANAGEMENT, 2012). Apesar de ser um androgênico fraco, pode exercer ações antiandrogênicas, progestogênicas, anti-progestogênicas, estrogênicas e antiestrogênicas (MATHIAS, 2020).

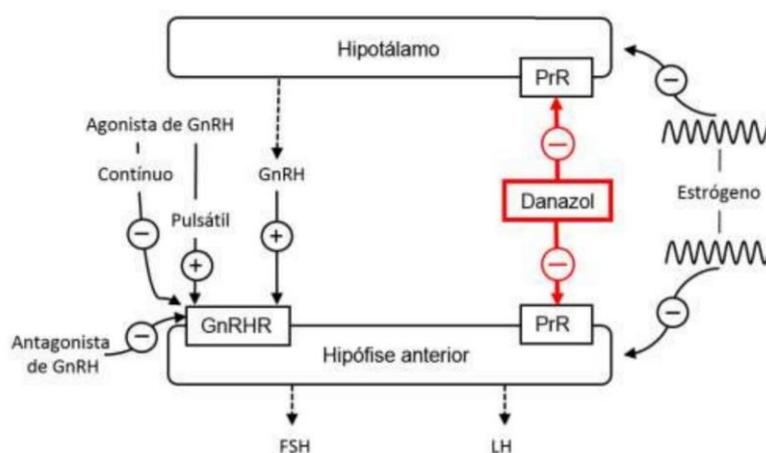
Figura 1 - Fórmula molecular do Danazol



FONTE: (MANAGEMENT, 2012)

Seu mecanismo de ação é complexo. Ele inibe a secreção de gonadotrofina, reduzindo a síntese de estrógeno no ovário (FRAGON BRASIL, 2018). Além disso, inibe a liberação de LH e FSH, promovendo um processo de atrofia endometrial (SILVA, 2017). Sua eficácia se deve ao fato de induzir um estado transitório de hipoestrogenismo e hiperandrogenismo (DUQUE, 1995). O Danazol pode também inibir o acúmulo de AMP-cíclico promovido por hormônios gonadotróficos nas células granulosas e lúteas, assim como exercer uma ampla gama de ações sobre as proteínas plasmáticas (MATHIAS, 2020).

Figura 2 – Regulação da liberação de gonadotrofinas (hormônio folículo-estimulante), FSH; hormônio luteinizante, LH) pela hipófise anterior; GnRHR, receptor de GnRH; PrP, receptor de progesterona.



FONTE: (FRAGON BRASIL, 2018)

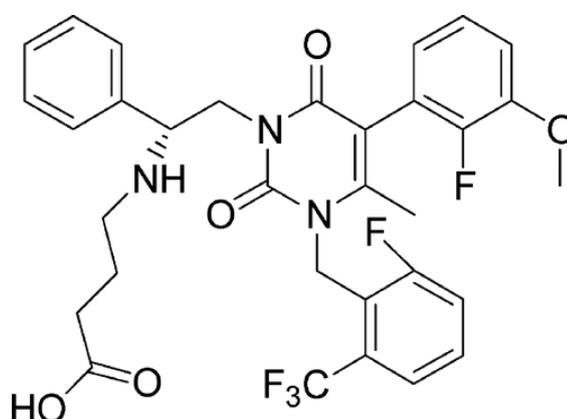
A absorção de Danazol após a administração oral é dose-dependente (MATHIAS, 2020). Pode ser encontrado em cápsulas de 50, 100, 200 e 400mg. O tratamento deve ser mantido continuamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). Na maioria dos casos, após uma avaliação, se o resultado inicial for satisfatório a dose do danazol pode ser reduzida para a menor dose capaz de controlar os sintomas clínicos. Se o resultado for insatisfatório, a dose pode ser aumentada. Normalmente é recomendado 200mg duas vezes por dia. A medicação deve ser iniciada durante a menstruação e continuada por 3, 6 ou 9 meses (MEDICINANET, 2014). Após a administração oral de uma dose de 400 mg, as concentrações plasmáticas máximas de danazol são atingidas entre 2 e 8 horas, com um valor T médio de 4 horas

(MANAGEMENT, 2012). Seu tempo médio da meia-vida de eliminação é de cerca de 24 horas. Os metabólitos são eliminados pelas vias renal e fecal (MATHIAS, 2020).

### 3.1.3 Elagolix

A clonagem do receptor GnRH humano, assim como a subsequente caracterização de sua bolsa de ligação, foi um ponto de partida para a descoberta de pequenas moléculas que se ligam ao receptor humano (TAYLOR, 2019). Em 24 de julho de 2018, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o Elagolix para o tratamento da dor associada à endometriose (VERCELLINI, 2018). Elagolix é uma molécula pequena, ela reduz os níveis de hormônios sexuais ovarianos no sangue (LAMB, 2018). É uma antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina desenvolvido especificamente para mulheres com dor de endometriose moderada e grave (NCATS, 2018). Foi sintetizado por meio de uma série de modificações estruturais de seu composto original, um derivado de uracila conhecido como NBI-42902 (MELIS, 2016). Quimicamente é *R* - (+) - 4- {2- [5- (2-Fluoro-3-metoxifenil) -3- (2-fluoro-6-[trifluorometil] benzil) -4-metil-2,6- dioxo-3,6-di-hidro- 2*H* -pirimidin-1-il] -1-feniletilamino} butirato (Figura 3) fórmula molecular C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na (CHEN, 2008). A novidade deste fármaco em relação aos outros antagonistas do GnRH, é sua estrutura não peptídica, permitindo sua administração por via oral (PERRICOS, 2017).

Figure 3. Estrutura química do elagolix



Fonte: (CHEN, 2008)

Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou o elagolix da AbbVie sob a marca Orilissa como o primeiro e único antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (NCATS, 2018). É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal após a administração oral, atingindo suas concentrações plasmáticas máximas de maneira dependente da dose em 30-60 minutos. Possui uma metabolização rápida e apenas 3% da dose administrada oralmente é excretada intacta na urina (MELIS, 2016). A meia-vida plasmática é curta (~6 h), permitindo assim uma rápida eliminação do Elagolix do corpo se o tratamento tiver de ser interrompido (PONTIS, 2017).

O Elagolix é um altamente potente não peptídico de GnRH antagonista do receptor que se liga competitivamente a receptores de GnRH na glândula pituitária. Seu metabolismo é mediado por CYP3A, com CYP2D6, CYP2C8 e uridina glucuronosyltransferases (UGTs) (LAMB, 2018). Irá atuar inibindo a produção e liberação de hormônios FSH e LH liberados pela hipófise. Dessa forma, a redução desses hormônios irá levar à redução de hormônios esteróides sexuais estradiol e progesterona produzidos pelos ovários (FREITAS, 2018). Isso permite a modulação dos níveis de estradiol, assim, potencialmente proporcionando alívio da dor associada à endometriose e uma redução dos efeitos colaterais causados pelo hipoestrogenismo extremo induzido por agonistas de GnRH (VERCELLINI, 2018). A eficácia de Elagolix pode ser reduzida por anticoncepcionais contendo estrogênio; as mulheres devem usar contracepção não hormonal durante o tratamento com elagolix, bem como por 1 semana após a interrupção do tratamento (LAMB, 2018).

### **3.2 Efeitos adversos**

Durante o estudo do fármaco Elagolix, pacientes que faziam o tratamento a 12 meses relataram sintomas de dor de cabeça, náusea, infecção urinária, artralgia e calor excessivo. O único ponto crítico encontrado do uso constante do medicamento foi a redução da densidade mineral óssea devido à queda nas doses de estrogênio (SURREY, 2018).

Tabela 1: Resumo de primeira linha de eventos adversos ao longo de 12 meses de tratamento com Elagolix

Adverse Event	Elaris EM-III		Elaris EM-IV	
	Elagolix 150 mg QD (n=149)	Elagolix 200 mg BID (n=138)	Elagolix 150 mg QD (n=142)	Elagolix 200 mg BID (n=140)
Any	135 (90.6)	127 (92.0)	131 (92.3)	126 (90.0)
Any serious	6 (4.0)	6 (4.3)	11 (7.7)	9 (6.4)
Any severe	26 (17.4)	33 (23.9)	17 (12)	21 (15.0)
Any leading to discontinuation	6 (4.0)	12 (8.7)	8 (5.6)	13 (9.3)
Deaths	0	0	0	0
Most common in either study*				
Hot flush	44 (29.5)	72 (52.2)	36 (25.4)	77 (55.0)
Headache	29 (19.5)	35 (25.4)	31 (21.8)	41 (29.3)
Nausea	18 (12.1)	34 (24.6)	25 (17.6)	21 (15.0)
Urinary tract infection	26 (17.4)	16 (11.6)	15 (10.6)	19 (13.6)
Sinusitis	18 (12.1)	18 (13)	11 (7.7)	16 (11.4)
Arthralgia	7 (4.7)	11 (8)	13 (9.2)	18 (12.9)

QD, once daily; BID, twice daily.

Data are n (%).

\* In descending order of elagolix treatment overall in Elaris EM-III, then Elaris EM-IV.

Fonte: (SURREY, 2018)

Porém, em relação ao Danazol existe uma série de efeitos adversos que são incômodos para os usuários. Segundo Salman, os efeitos colaterais mais comumente relatados do danazol incluem ganho de peso, sintomas gastrointestinais incluindo inchaço, náusea, vômito, gastroenterite, testes de função hepática elevados, dor nas articulações, espasmo muscular, letargia, dor de cabeça e depressão. Além desses, efeitos colaterais ginecológicos, como sangramento intermenstrual, atrofia mamária, rubores e efeitos colaterais androgênicos, como hirsutismo, diminuição do tamanho dos seios, acne, queda de cabelo, pele oleosa, cabelo oleoso, irregularidades menstruais e rouquidão, efeitos colaterais devido à fraca atividade mineralocorticoide, como inchaço e edema, também foram relatados.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das análises e observações realizadas através dos artigos pesquisados, é importante destacar que a razão das lesões endometrióticas e a fisiopatologia da doença até então são fonte de grande debate na literatura. Entretanto, apesar da incógnita, a melhor abordagem terapêutica para endometriose são os COCs (contraceptivos orais combinados) e progestinas. Porém elas além de ter efeitos colaterais que na maioria das vezes são incômodas para os pacientes, e ainda possuem eficácia em longo prazo limitadas.

Nos considerados estudos sobre o Elagolix, é possível constatar que além da melhora dos sintomas, também causa menos efeitos adversos, e estes, podem ser combatidos mais facilmente, fazendo com que o tratamento da endometriose seja menos sofrido. Sendo assim, é plausível afirmar que o Elagolix, o novo medicamento em fase de estudo, tem menos efeitos adversos que o Danazol, tornando-se um fármaco bastante promissor, trazendo uma nova esperança para as mulheres acometidas com a doença.

### REFERÊNCIAS:

- RAMPINELLI, Heloisa *et al.* Perfil epidemiológico das pacientes atendidas em um consultório privado e submetidas à videolaparoscopia para tratamento de endometriose na região de Criciúma. **Associação Médica Brasileira**, [s. l.], abr. 2013.
- TAYLOR, Hugh S. *et al.* Tratamento da dor associada à endometriose com Elagolix, um antagonista oral do GnRH. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], 6 jul. 2017.
- ROLLA, Edgardo. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **F1000Research Search**, [s. l.], 23 abr. 2019.
- SANTOS, Djanilson Barbosa dos, *et al.* Uma abordagem integrada da endometriose. **Universidade Federal do Recôncavo da Bahia**, [s. l.], abr. 2012.
- SERDAR, E; BULUN, MD. Endometriose. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], 15 jan. 2009.
- SIMOENS, Steven *et al.* O fardo da endometriose: custos e qualidade de vida de mulheres com endometriose e tratadas em centros de referência. **Human Reproduction**, Imprensa da Universidade de Oxford, v. 27, 14 março 2012.
- ROCHA, A.L.L; FERREIRA, M.C.F. Endometriose: papel da superfamília do fator transformador de crescimento  $\beta$ . **FEMINA**, [s. l.], v. 39, jul. 2011
- NÁCUL, Andrea Prestes; SPRITZER, Poli Mara. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, SciELO - Scientific Electronic Library Online, 2010.
- SURREY, Eric MD *et al.* Long-Term Outcomes of Elagolix in Women With Endometriosis: Results From Two Extension Studies. **Obstet Gynecol.** 2018; 132(1):147-160.
- DA SILVA, Daniel Mendes. Ensaio clínico randomizado duplo cego com resveratrol no tratamento da dor por endometriose. **Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina, 2017.
- FARQUHAR, Cindy; PRENTICE, Andrew; SINGLA, Amita A; SELAK, Vanessa. Danazol para dor pélvica associada à endometriose. **Cochrane Database of Systematic Reviews Review - Intervenção**, [s. l.], 17 out. 2007.

SALMAN, Ashfaq; AHMET, S. Can. Danazol. **StatPearls**, [s. l.], 29 nov. 2020.

MANAGEMENT, Carilion. Cápsula de Danazol. **Gestão de Materiais Carilion**, 2012. Disponível em: <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=35a21f89-cf5f-4e8b-8400-3ef7023bc49c&type=display>>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

MATHIAS, Francielle. Bula do Danazol. **Consulta Remédios**, 11 de jan. de 2020. Disponível em: <<https://consultaremedios.com.br/danazol/bula#:~:text=Os%20efeitos%20do%20Danazol%20s%C3%A3o,puls%C3%A1til%20da%20libera%C3%A7%C3%A3o%20de%20LH>>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

Danazol: Material Técnico. **Fagron Brasil**, 2018. Disponível em: <[https://br.fagron.com/sites/default/files/danazol\\_mt\\_set-18.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/danazol_mt_set-18.pdf)>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

DUQUE, A *et al.* Danazol y su efecto en el metabolismo óseo y lipídico de pacientes con endometriosis / Danazol and its effect in bone and lipidic metabolism in patients with endometriosis. **Portal Regional da BVS Informação e Conhecimento para a Saúde português español english français**, Biblioteca Virtual em Saúde, 1995.

**Ministério da Saúde**: Secretaria de atenção à saúde, 2010. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0109\\_10\\_03\\_2010.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0109_10_03_2010.html)>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

Danazol. **MedicinaNET**, 2014. Disponível em: <<https://www.medicinanet.com.br/conteudos/medicamentos/240/danazol.htm>>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

TAYLOR, Hugh S; DUN, Erica C; CHWALISZ, Kristof. Avaliação clínica do antagonista do hormônio liberador de gonadotropina oral elagolix para o tratamento da dor associada à endometriose. **TRATAMENTO DA DOR**, Future Medicine, 22 ago. 2019.

VERCELLINI, Paolo *et al.* Elagolix para endometriose: nem tudo que reluz é ouro. **Human Reproduction**, Eshre: Science Moving People Moving Science, 14 dez. 2018.

LAMB, Yvette N. Elagolix: Primeira aprovação global. **Relatório AdisInsight**, SpringerLink, 8 set. 2018.

Elagolix Sodium. **National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)**, 2018. Disponível em: <<https://drugs.ncats.io/drug/5948VUI423>>. Acesso em: 16 de maio de 2021.

MELIS, Gian Benedetto *et al.* Visão geral do elagolix para o tratamento da endometriose, **Opinião de especialista em metabolismo e toxicologia de drogas**, 12: 5, 581-588, DOI: [10.1517 / 17425255.2016.1171316](https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1171316)

CHEN, Chen *et al.* Descoberta de Sódio R - (+) - 4- {2- [5- (2-Fluoro-3-metoxifenil) -3- (2-fluoro-6- [trifluorometil] benzil) -4-metil-2,6- dioxo-3,6-di-hidro- 2H -pirimidin-1-il] -1-feniletilamino} butirato (Elagolix), um potente antagonista não peptídico disponível por via oral do receptor do hormônio liberador de gonadotropina humana. **Journal of Medicinal Chemistry**, ACS Publications: Most Trusted. Most City. Most Read., 12 nov. 2008.

PERRICOS, Alexandra; WENZL, René. Eficácia do elagolix no tratamento da endometriose. **Opinião de especialista em farmacoterapia**, Taylor e Francis Online, 28 jul. 2017.

PONTIS , Alessandro *et al.* Desenvolvimento de pesquisa de um novo antagonista de GnRH (Elagolix) para o tratamento da endometriose: uma revisão da literatura. **Arquivos de Ginecologia e Obstetrícia**, SpringerLink, 3 mar. 2017.

FREITAS , Alberto. Endometriose: novo tratamento oral aprovado. **Ginecologia Geral**, Dr. Alberto Freitas - Ginecologista Especialista, 24 jul. 2018.