Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Uso do dienogeste em mulheres com endometriose: uma revisão integrativa

Use of dienogest in women with endometriosis: an integrative review

Ana Luiza Amorim de Andrade*,
Ana Beatriz Tavares Santana**,
Patrícia de Moraes Soares Santana,***
Valda Lúcia Moreira Luna*,***
Pauliana Valéria Machado Galvão**,***
George Alessandro Maranhão Conrado******

RESUMO: Objetivo: O objetivo desta revisão é reunir e analisar os estudos mais recentes sobre as diversas formas de atuação do dienogeste (DNG) na endometriose. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura que utilizou artigos de 2018 a 2023, sem restrição de idioma, consultados nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Foram utilizados os descritores "*endometriosis*" e "*dienogest*", combinados através do operador boleano AND nas plataformas escolhidas. Foram captados 20 artigos inicialmente, sendo selecionados 13 estudos clínicos primários para compor a coleção final da revisão. **Resultados e discussão:** Com relação ao uso do DNG na endometriose, houve melhora nos sintomas clínicos referidos, na qualidade de vida, no aspecto social, físico e emocional, além de diminuição progressiva dos sangramentos e *spottings* referidos em alguns estudos, sendo observada redução dos episódios com o tratamento continuado. Ademais, esse progestagênio esteve associado a poucos efeitos colaterais e foi bem eficaz na redução de dor pélvica e dispareunia em mulheres com endometriose grave. As reações adversas mais comuns com o DNG incluíram aumento de peso, cefaleia, desconforto mamário, acne, náusea e sangramento uterino anormal (SUA), sendo esta a reação mais frequente. Com relação à terapia de reprodução assistida, não houve inferioridade em termos de resposta ovariana, resultados de gravidez e qualidade de vida na supressão da endometriose antes da estimulação ovariana com DNG em comparação ao agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa). **Conclusão:** O DNG tem sido uma opção válida, segura e bem tolerada no manejo da endometriose. No entanto, estudos mais específicos são necessários para que conclusões mais fidedignas sejam feitas acerca da atuação do DNG no manejo das diversas condições fisiopatológicas que compõem a endometriose.

Palavras-chave: Progestagênio, Dor pélvica, Dismenorreia, Infertilidade.

SUMMARY: Objective: The objective of this review is to gather and analyze the most recent studies on the different ways in which dienogest (DNG) acts on endometriosis. Methodology: This is an integrative literature review that used articles from 2018 to 2023, without language restrictions, consulted in the Scientific Electronic Library Online, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online and Latin American and Caribbean Literature databases. Information in Health Sciences. The descriptors "endometriosis" and "dienogest" were used, combined using the Boolean operator AND on the chosen platforms. 20 articles were initially captured, and 13 primary clinical studies were selected to compose the final collection of the review. Results and discussion: Regarding the use of DNG in endometriosis, there was an improvement in reported clinical symptoms, quality of life, social, physical and emotional aspects, in addition to a progressive reduction in bleeding and spotting reported in some studies, with a reduction in episodes with continued treatment. Furthermore, this progestin was associated with few side effects and was very effective in reducing pelvic pain and dyspareunia in women with severe endometriosis. The most common adverse reactions with DNG included weight gain, headache, breast discomfort, acne, nausea and abnormal uterine bleeding (AUB), which is the most

* Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: analuiza.andrade@upe.br
** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: beatriz.tsantana@upe.br
*** Especialista em Pediatria, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: patrícia.santana@upe.br
**** Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: valda.moreira@upe.br
***** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: pauliana.galvao@upe.br
****** Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Assistente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: george.maranhao@upe.br

common reaction. Regarding assisted reproductive therapy, there was no inferiority in terms of ovarian response, pregnancy outcomes and quality of life in suppressing endometriosis before ovarian stimulation with DNG compared to gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa). Conclusion: DNG has been a valid, safe and well-tolerated option in the management of endometriosis. However, more specific studies are necessary so that more reliable conclusions can be made about the role of DNG in the management of the various pathophysiological conditions that make up endometriosis
Keywords: Progestogen, Pelvic pain, Dysmenorrhea, Infertility

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença crônica estrogênio-dependente que se caracteriza pelo desenvolvimento de glândulas endometriais e estroma fora da cavidade uterina, de etiologia exata ainda desconhecida e curso natural altamente variável. Muitas mulheres que sofrem dessa condição inflamatória experimentam dor pélvica aguda e crônica, dismenorreia, dispareunia, disquezia e infertilidade. Embora a endometriose seja uma doença de caráter benigno, os sintomas clínicos acentuados da endometriose comprometem a qualidade de vida das mulheres em idade reprodutiva (BULUN *et al.,* 2019; MORALES-PRIETO *et al.,* 2018; SKEGRO *et al*., 2021; YU *et. al.,* 2019).

A prevalência da endometriose em mulheres férteis na população em geral varia de 10,0% a 15,0%. No entanto, a precisão dos dados não é conhecida devido a erros e atrasos no diagnóstico. Para a maioria das mulheres, a endometriose segue com curso progressivo que pode ter um impacto significativo na saúde física, sexual, psicológica e social, causada por diversos sintomas referentes à dor, infertilidade, complicações na gravidez e sofrimento psíquico, o que gera consequências na qualidade de vida da mulher (BECKER *et al.,* 2021).

Visto que a patogênese não é totalmente compreendida, o diagnóstico clínico e o tratamento conclusivo ainda permanecem imprecisos. Tradicionalmente, as opções cirúrgicas têm sido a base do tratamento por recomendações e diretrizes. No entanto, a terapia empírica medicamentosa tem se tornado uma opção atualmente bem empregada (BECKER *et al.,* 2021). Os tratamentos de escolha para a dor relacionada à endometriose incluem medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e terapia hormonal com contraceptivos orais combinados, progesterona, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa), danazol e antiprogesterona. O tratamento adequado para cada paciente deve ser determinado de acordo com a gravidade da doença, a situação individual do paciente e o desejo de engravidar (BECKER *et al.,* 2021; KASHI *et al*., 2022).

Ao avaliar o papel desempenhado pela progesterona na regulação do crescimento endometrial, progestagênios sintéticos têm sido desenvolvidos cada vez mais. O dienogeste (DNG) é um progestagênio de quarta geração altamente seletivo para o receptor de progesterona, tem ação inibitória direta do crescimento em lesões de endometriose e ação inibitória em citocinas, como a interleucina-8 (IL-8), além de, supostamente, ter efeitos citorredutores mais fortes nas lesões de endometriose do que o GnRHa (TAMURA *et al*., 2019). O DNG pertence ao grupo de progestagênios mais utilizados para o tratamento da endometriose devido ao seu perfil farmacocinético, às propriedades antiandrogênicas, à ação antigonadotrófica moderada e à inibição da reabsorção óssea. Estudos recentes demonstram que o ambiente hipoestrogênico criado pelo DNG inibe o crescimento da lesão endometriótica (MORALES-PRIETO *et al.*, 2018).

Quanto à forma de ação, ao regular os receptores de estrogênio e restringir a produção local de estradiol através da interferência com a enzima aromatase e a 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1, o DNG inibe a proliferação celular, inflamação, neovascularização e neurogênese. Esses efeitos, portanto, reduzem os sintomas dolorosos da endometriose, melhorando a qualidade de vida das pacientes afetadas (KASHI *et al*., 2022).

Logo, tendo em vista os potenciais efeitos benéficos no uso de DNG na fisiopatologia da endometriose, o objetivo desta revisão foi reunir os estudos mais recentes em relação às diversas formas de atuação desse progestagênio na doença, em busca de apontar e fomentar novos ensaios clínicos à respeito da temática em questão.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, do tipo integrativa, que tem por finalidade sintetizar os conhecimentos acerca da temática a partir da análise de pesquisas publicadas de 2018 a 2023. O desenvolvimento dessa investigação apresentou as seguintes etapas: 1. Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; 2. Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 3. Definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados e bases de dados a serem

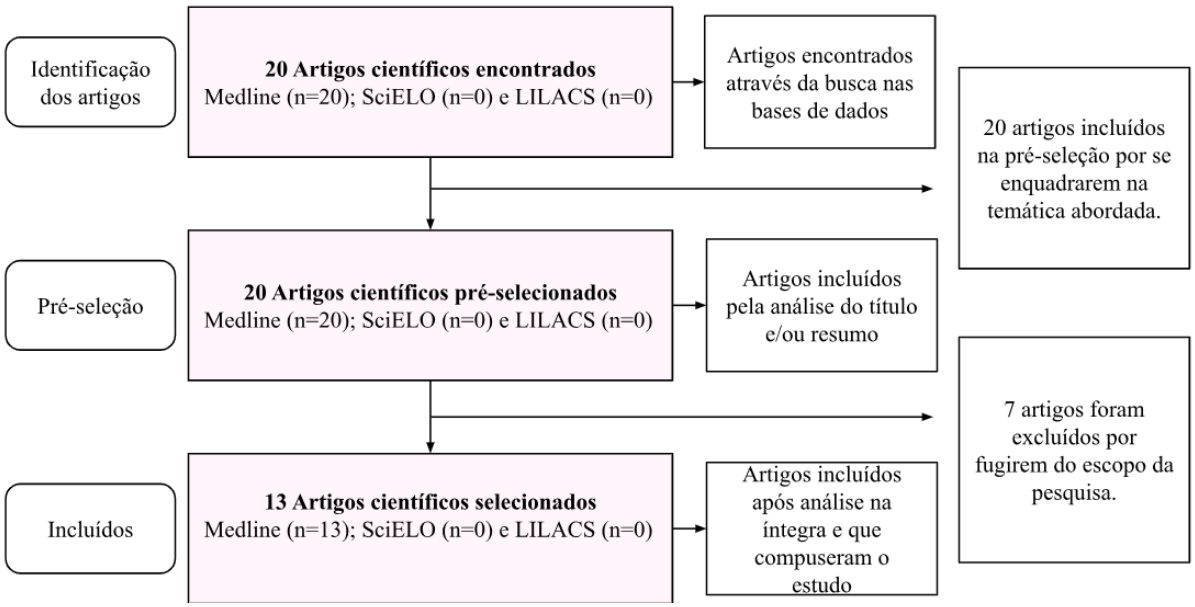
utilizadas; 4. Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5. Interpretação dos resultados; 6. Apresentação da revisão do conhecimento.

Foi elaborada a seguinte pergunta norteadora: "Quais as vertentes de atuação do dienogeste na endometriose?" Desse modo, a busca *online* das publicações indexadas foi realizada consultando as bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS). Para tanto, foram usados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) controlados: "*endometriosis*" e "*dienogest*", no idioma inglês, combinados entre si pelo operador booleano AND.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos primários que abordassem a temática pesquisada, sem restrição de idioma e dos últimos cinco anos. Foram excluídos artigos duplicados, capítulos de livros, editoriais, cartas, recomendações, notas técnicas, relatos de caso e experiência, teses e dissertações. Também foram desconsiderados estudos do tipo revisão sistemática e metanálise, uma vez que realizam a descrição de análise de uma evidência já sumarizada sistematicamente.

A elaboração da revisão ocorreu entre os meses de fevereiro e junho de 2023. Quando aplicados os filtros nas bases de dados mencionadas e realizados os cruzamentos possíveis dos descritores, foram captados 20 artigos. A leitura dos títulos e resumos e a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão manteve o mesmo número de estudos. Ao tentar avaliar os artigos completos, 7 fugiam ao escopo da investigação. Dessa forma, 13 artigos foram selecionados por responderem satisfatoriamente à questão norteadora e, portanto, para compor a elaboração dos resultados e da discussão desta revisão. A operacionalização das etapas de seleção dos estudos está descrita em fluxograma apresentado na Figura 1.

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



Fonte: Autores (2023).

A autoria e as citações de cada publicação foram devidamente respeitadas por meio de sua referenciação para garantir os aspectos éticos pertinentes a esse estudo. Destaca-se, ainda, que por se tratar de um estudo de revisão de literatura e, por conseguinte, sem o envolvimento de seres humanos, é dispensada a apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa segundo a Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Os artigos selecionados (n = 13) foram identificados e apresentados, para análise crítica dos dados, conforme a organização descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo autores/ano, objetivo, método e principais resultados.

Autor/ano	Objetivo	Metodologia	Principais resultados
CARUSO *et al.* (2022)	Avaliar os efeitos de 17β-estradiol (E2) e de acetato de nomegestrol e do dienogeste (DNG) na dor pélvica crônica (DPC) associada à endometriose, na qualidade de vida e na função sexual de mulheres.	Ensaio clínico randomizado (ECR) controlado por placebo, em mulheres afetadas por DPC, dismenorreia e dispareunia. 197 participantes receberam E2/Acetato de nomegestrol em um regime prolongado de 24 dias de pílula ativa e quatro dias de placebo, ou DNG 2 mg diário.	Uma porcentagem maior de mulheres do grupo E2/Acetato de nomegestrol descontinuaram devido a sangramento irregular comparado ao grupo DNG. Além disso, mulheres do grupo E2/Acetato de nomegestrol e DNG registraram efeitos adversos leves, que não provocaram descontinuação, ou seja, *spotting*, náusea ou sensibilidade mamária. Ao final dos 12 meses, 30,3% mulheres em E2/Acetato de nomegestrol, e 65,3% mulheres em DNG relataram amenorreia.
CECCARONI *et al.* (2021)	Comparar o DNG com o agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa) como terapia pós-operatória após a erradicação	ECR randomizado realizado com 146 mulheres submetidas à erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda com cirurgia intestinal e parametrial. As pacientes	O DNG foi tão eficaz quanto os agonistas de GnRH na prevenção da recorrência da dor pélvica após a cirurgia, além de apresentar segurança aceitável e boa tolerabilidade. O DNG foi relacionado a maiores queixas de *spotting*, maiores taxas de recidivas dos

* Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: analuiza.andrade@upe.br
** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: beatriz.tsantana@upe.br
*** Especialista em Pediatria, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: patrícia.santana@upe.br
**** Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: valda.moreira@upe.br
***** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: pauliana.galvao@upe.br
****** Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Assistente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: george.maranhao@upe.br

	laparoscópica da endometriose infiltrativa profunda.	foram randomizados em dois grupos: grupo A (*n* = 81) recebeu Triptorelina ou Leuprorrelina 3,75 mg a cada quatro semanas por seis meses; grupo B (*n* = 65) recebeu DNG 2 mg/dia por pelo menos seis meses.	sintomas aos 30 meses de uso, apesar de sem diferença estatisticamente significativa; maior recidiva de cistos ovarianos pela imagem, sem significância estatística, maiores taxas de *spotting* e menor taxa de nascidos vivos. Já o uso de GnRH relacionou-se à maior ocorrência de amenorreia e ondas de calor.
CHO *et al.* (2020)	Avaliar a segurança e eficácia do DNG para o tratamento da endometriose em mulheres coreanas com endometriose.	Estudo de coorte prospectivo envolvendo 3356 mulheres que foram tratadas com DNG 2 mg/dia.	As reações adversas mais comuns foram sangramento uterino anormal (SUA), aumento de peso, dor de cabeça, desconforto mamário, acne e náusea. A duração do uso leva a uma melhora incremental na eficácia em termos de resultados de sangramento uterino e controle da dor, sem piorar os resultados de segurança.
KASHI *et al.* (2022)	Comparar os efeitos do DNG e de uma pílula anticoncepcional oral combinada após cirurgia laparoscópica na dor e na qualidade de vida em mulheres com endometriose grave.	ECR controlado realizado em 108 mulheres com endometriose grave confirmada por cirurgia laparoscópica. Receberam DNG 2 mg, pílula anticoncepcional oral combinada (contendo 30μg de etinilestradiol e 0,3 mg de levonorgestrel) ou placebo diariamente por seis meses.	Não foram relatadas diferenças estatisticamente significativas na qualidade de vida entre os dois grupos de intervenção, sendo ambos os tratamentos igualmente eficazes nesse quesito. Além disso, apresentaram poucos efeitos adversos e serem eficazes na redução de dor pélvica e dispareunia em mulheres com endometriose grave.

KHALIF A *et al.* (2021)	Avaliar o papel do pré-tratamento com DNG para a supressão da endometriose em comparação com o GnRHa em pacientes com endometriose em tratamento de fertilização in vitro (FIV).	ECR controlado em que 134 mulheres com infertilidade relacionada à endometriose foram alocadas aleatoriamente para o grupo A (*n* = 67), que teve GnRHa de depósito mensal por três meses antes da estimulação ovariana no tratamento de FIV (protocolo ultra-longo) e Grupo B (*n* = 67), que receberam DNG 2 mg diariamente por três meses antes de iniciar o protocolo longo padrão para FIV.	O estudo mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à estimulação ovariana, parâmetros de resposta e resultados da gravidez (taxa de gravidez, taxa de gravidez clínica, taxa de aborto), o grupo DNG teve um custo de tratamento menor, efeitos colaterais mais baixos, qualidade de vida mais alta e pontuações mais altas de tolerabilidade. O DNG é um substituto adequado e seguro para o pré-tratamento em pacientes com endometriose.

E2 = 17β-estradiol; DNG = Dienogeste; DPC = dor pélvica crônica; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; GnRHa = hormônio liberador de gonadotrofina; SUA = sangramento uterino anormal; FIV = Fertilização in vitro

Continua...

Continuação: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo autores/ano, objetivo, método e principais resultados.

Autor/ano	**Objetivo**	**Metodologia**	**Principais resultados**
LANG *et*	Avaliar a eficácia e	Estudo de fase 3 de 24 semanas, duplo-cego,	O uso de medicação analgésica de suporte

al. (2018)	segurança do DNG em mulheres chinesas com endometriose diagnosticada por laparoscopia e escore de dor pélvica associada a endometriose.	randomizado e controlado por placebo. Envolveu 255 mulheres, sendo 129 alocadas para o placebo enquanto 126 foram alocadas para o DNG 2 mg durante 24 semanas. Ibuprofeno de 200 mg foi fornecido pelo estudo como medicação analgésica de suporte.	diminuiu nas mulheres no grupo de DNG e aumentou no placebo. A proporção de mulheres com redução de sintomas e de dor, melhoras nos níveis de saúde mental e física foi mais alta no grupo do DNG. Teve-se aumento no número de mulheres que nunca sangraram e passaram a apresentar sangramento e entre as que apresentavam sangramento antes do tratamento, a intensidade aumentou. No grupo placebo, esse critério não obteve significância estatística.
MABRO UK *et al.* (2018)	Avaliar os principais efeitos histopatológicos da terapia de curta duração com DNG em pacientes com endometriomas ovarianos agendadas para cirurgia.	Um estudo controlado prospectivo, não randomizado, incluindo 70 mulheres sintomáticas com cisto endometriótico ovariano único (diâmetro entre 30 e 50 mm) foi realizado. As mulheres agendadas para cirurgia foram divididas em dois grupos, dependendo do tratamento estabelecido na inscrição: 36 mulheres receberam terapia de progestagênio com DNG (grupo P) e 34 mulheres não receberam terapia (grupo C).	A terapia de curta duração com DNG teve eficácia na indução da decidualização. Não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos quanto à necrose, atrofia glandular e angiogênese. Quanto à inflamação aguda e crônica, apesar de ter sido menor no grupo DNG, não se obteve significância estatística. A leve diminuição da inflamação sugere que uma administração de longa duração pode ser necessária para observar outras variações significativas em nível histopatológico.

MORALES-PRIETO *et al.* (2018)	Investigar o efeito da combinação de DNG e Di-indol metano (DIM) em relação ao uso isolado do DNG para o tratamento da endometriose	ECR controlado realizado com pacientes entre 34 e 51 anos. Para a avaliação de casos clínicos, tiveram 8 mulheres divididas em dois grupos: 1) DNG isolado ou 2) DNG e DIM. As medicações foram administradas por via oral durante três meses na dose de 2 mg de DNG uma vez ao dia e 100 mg de DIM três vezes ao dia.	Houve uma melhora no padrão de sangramento e no *spotting*, os sangramentos foram mais frequentes, maior redução na viabilidade celular e na secreção do estradiol, bem como na redução da dor pélvica no grupo de terapia combinada. No entanto, esta combinação causou em alguns casos hipoestrogenismo geral, perda mineral óssea, sintomas vasomotores e atrofia de características sexuais secundárias. Os níveis altos induzem o crescimento das lesões endometrióticas.
MURAOKA *et al.* (2021)	Determinar se a terapia hormonal afeta a reserva ovariana após cistectomia para o manejo do endometrioma ovariano, focando em discernir qual tratamento hormonal é mais eficaz na preservação da reserva ovariana através da medição dos níveis séricos de hormônio anti mulleriano	Ensaio clínico controlado randomizado, envolvendo mulheres com idade entre 20 e 42 anos com ciclos menstruais regulares e pacientes que foram diagnosticadas com endometrioma ovariano maior que 4cm de diâmetro. Foram recrutadas 57 mulheres, das quais 22 foram tratadas com GnRHa, acetato de buserelina, com administrações totais de 1,8 mg/mês no pré e pós-operatório, e 27 com DNG a 2 mg/dia por dois meses no pré-operatório e dois meses nos pós-operatório, e	Na comparação dos níveis de HAM no momento da entrada e um ano após a cirurgia, os níveis séricos de HAM em um ano foram maiores no grupo DNG do que no grupo GnRHa. O tratamento perioperatório com DNG se mostrou mais benéfico do que o tratamento com GnRHa para a preservação da reserva ovariana em pacientes com endometriose indicadas para cistectomia de endometrioma, reduzindo a resposta inflamatória durante o período perioperatório.

(HAM).		as restantes foram excluídas do estudo.

DNG = Dienogeste; DIM = Di-indol metano; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; HAM = hormônio anti-mulleriano; GnRHa = hormônio liberador de gonadotrofina;

Continua...

Continuação: Tabela 1. Distribuição dos artigos incluídos na revisão integrativa segundo autores/ano, objetivo, método e principais resultados.

Autor/ano	**Objetivo**	**Metodologia**	**Principais resultados**
OSUGA; HAYASHI; KAND. (2020)	Investigar a segurança e eficácia do DNG administrado por 52 semanas em pacientes com dismenorreia primária e secundária.	Estudo de coorte prospectivo realizado com 147 pacientes com dismenorreia, que receberam 1 mg de DNG por via oral todos os dias durante 52 semanas. Foram avaliados eventos adversos e reações adversas a medicamentos.	Foi observada tolerabilidade favorável do uso a longo prazo de DNG para pacientes com dismenorreia e um efeito sustentável de alívio da dor. Os eventos adversos relatados ao DNG com frequência incluíram SUA, nasofaringite, gripe, mal-estar e menorragia, dor de cabeça, cistite, gastroenterite, náusea e desconforto mamário.
PIACENTI *et al.* (2021)	Comparar a eficácia de DNG em relação ao levonorgestrel/etinilestradiol (EE) oral contínuo em	Estudo de coorte prospectivo, no qual duas coortes de pacientes com endometriose, 50 em uso de DNG (grupo A) e 50 em uso contínuo de levonorgestrel/EE (grupo B), foram	Ambos os tratamentos se mostraram eficazes e seguros para pacientes com endometriose. A adesão e os efeitos colaterais foram semelhantes em ambos os grupos, no entanto, houve uma

	endometriomas ovarianos, endometriose infiltrativa profunda, dor pélvica crônica, dispareunia, uso de analgésicos, qualidade de vida, adesão e efeitos colaterais.	avaliadas no início da terapia (t0), após três (t3) e seis meses (t6). Tamanho dos endometriomas, endometriose infiltrativa profunda, qualidade de vida, sintomas de dor e efeitos colaterais foram avaliados.	redução significativamente maior nas lesões endometrióticas, sintomas de dor e melhora da qualidade de vida nas mulheres que tomaram DNG do que nas mulheres que tomaram anticoncepcional oral.
TAMURA *et al.* (2019)	Avaliar os resultados clínicos do tratamento com DNG seguido de fertilização in vitro com transferência de embriões (FIV-TE) em mulheres inférteis com endometriose.	Estudo prospectivo randomizado controlado com mulheres inférteis com endometriose que planejavam submeter-se a FIV-TE. Um total de 68 mulheres foram incluídas, sendo randomizadas 33 mulheres para o grupo DNG e 35 para o grupo controle com o GnRHa.	O número de folículos em crescimento, oócitos fertilizados, blastocistos foram significativamente menores no grupo DNG do que no grupo controle que utilizou o GnRHa. A taxa cumulativa de gravidez e a taxa de fertilização foram menores no grupo DNG. Quanto à taxa de implantação, não houve diferença significativa. Não foi mostrado que o DNG reduz os níveis de citocinas inflamatórias e o estresse oxidativo nos fluidos foliculares.
YU *et al.* (2019)	Investigar a eficácia e a segurança do uso contínuo de DNG, 2 mg uma vez ao dia, em mulheres chinesas com	Mulheres com diagnóstico de endometriose que completaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 24 semana foram elegíveis para	Obteve-se a melhora nos sintomas da endometriose, na qualidade de vida, função social, função física e emocional. As mulheres apresentaram diminuição progressiva dos

	endometriose.	estudo aberto de 28 semanas e recebeu DNG oral 2 mg por dia. A medicação analgésica de suporte na forma de cápsulas de ibuprofeno 0,2 g foi permitida durante o estudo.	sangramentos e *spottings.* Na avaliação de miomas, foi observado que houve aumento em ambos os grupos de tratamentos. O tratamento com DNG por até 52 semanas manteve o alívio da dor e dos sintomas com melhorias sustentadas, apresentando perfil de segurança adequado.

DNG = Dienogeste; SUA = sangramento uterino anormal; EE = etinilestradiol; FIV-ET = Fertilização in vitro com transferência de embriões; GnRHa = hormônio liberador de gonadotrofina;

Quanto ao desenho metodológico, os estudos demonstraram a seguinte disposição: três estudos foram coortes prospectivas (23,1%), um deles foi ensaio clínico controlado não randomizado (7,7%) e nove foram ensaios clínicos randomizados controlados (69,2%). Dos treze estudos, três foram publicados em 2018 (23,1%), dois em 2019 (15,4%), dois em 2020 (14,4%), quatro em 2021 (30,8%) e dois em 2022 (15,4%). Acerca dos países de origem, obteve-se a seguinte distribuição: Itália (30,7%), Japão (23,0%), China (15,3%), Alemanha (7,7%), Coreia do Sul (7,7%), Egito (7,7%) e Irã (7,7%). As publicações contemplaram dez periódicos diferentes, todos internacionais. Todos os estudos encontram-se no idioma inglês.

DISCUSSÃO

O estudo de Lang *et al.* (2018), ao avaliar a eficácia e segurança no uso de DNG durante 24 semanas, concluiu que a dor pélvica obteve redução importante em relação ao placebo, sendo estatisticamente e clinicamente significativo. A maior redução dos sintomas relacionados à endometriose foi alcançada nas primeiras 12 semanas, com um período de manutenção nas 12 semanas seguintes.

Em relação ao uso de medicação analgésica de suporte, como o ibuprofeno, as mulheres em uso de DNG diminuíram a ingestão de uma média de 1,5 desvios-padrão para 0,5 na semana 24, enquanto as mulheres em uso de placebo aumentaram o uso de 1,7 para 1,9. Considerando o período do estudo e a gravidade dos sintomas avaliados, a proporção de mulheres que passaram de sintomas mais graves para sintomas leves ou moderados, ou até sem sintomas, ao final das 24 semanas foi consistentemente mais alta no grupo do DNG. No que consiste à saúde mental e física no contexto da qualidade de vida, as mulheres em uso de DNG apresentaram uma melhora notável em ambos os componentes, além de uma redução na dor corporal, diferentemente do grupo placebo, em que a diferença foi mínima. Já no que diz respeito ao sangramento, houve um aumento substancial no número de mulheres que nunca sangraram e passaram a apresentar sangramento após o uso de DNG, sendo a hemorragia

* Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: analuiza.andrade@upe.br
** Discente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: beatriz.tsantana@upe.br
*** Especialista em Pediatria, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: patrícia.santana@upe.br
**** Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professora Auxiliar do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: valda.moreira@upe.br
***** Doutora em Epidemiologia em Saúde Pública, Professora Adjunto do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: pauliana.galvao@upe.br
****** Mestre em Educação Acadêmica e Clínica, Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, Professor Assistente do Curso de Bacharelado em Medicina – UPE/Campus Serra Talhada, Email: george.maranhao@upe.br

vaginal o efeito adverso mais comum em relação a esse progestagênio. Além disso, nas que já apresentavam sangramento antes do tratamento, a sua intensidade aumentou com o uso. Já no grupo placebo, esse critério permaneceu inalterado, sem significância estatística (LANG *et al.*, 2018).

Quanto aos endometriomas, nas mulheres em uso de DNG foi observada uma diminuição no ovário direito e no esquerdo, enquanto as mulheres em uso de placebo tiveram aumento no ovário direito e no esquerdo não obteve alterações. Quanto à avaliação dos miomas uterinos, estes aumentaram em ambos os grupos. Já os cistos e folículos ovarianos apresentaram resultados semelhantes tanto no grupo placebo quanto no DNG, não demonstrando alteração substancial ao final do estudo (LANG *et al.*, 2018).

Já o estudo de Yu *et al.* (2019) investigou a eficácia e segurança do tratamento com DNG na dose de 2 mg a longo prazo em mulheres com endometriose. Em 28 semanas de estudo, foi observada a melhora nos sintomas da doença e na qualidade de vida, incluindo melhorias notáveis na dor física, função social, função física, função emocional e percepções gerais de saúde durante o tratamento. O grupo que usou DNG apresentou diminuições progressivas no número de episódios de *spottings* (sangramentos de escape) e sangramentos, e com a continuação do tratamento apresentou também menor duração por episódio de sangramento.

Esse mesmo estudo também avaliou a distribuição relativa de miomas, os quais aumentaram em ambos os grupos de tratamento, tanto no controle quanto no placebo. Embora esse aumento tenha sido um pouco maior no grupo em uso de DNG (22,0%) do que no grupo placebo (10,0%), considerou-se que esse achado pode ser explicado pela execução e interpretação da ultrassonografia. No exame transvaginal/abdominal, a proporção de mulheres com achados anormais clinicamente significativos foi menor no grupo de DNG ao final do estudo. Já no grupo do placebo, a proporção de mulheres com achados anormais permaneceu quase inalterada. Ao seguir o tratamento por até 52 semanas, foi observado o alívio da dor e dos sintomas, com melhorias sustentadas na qualidade de vida (YU *et al.*, 2019).

O estudo de Cho *et al.* (2020) observou que as reações adversas mais comuns relacionados ao uso desse progestagênio foram sangramento uterino anormal (SUA), aumento de peso, cefaleia, desconforto mamário, acne, náusea e alergia. Foi visto que pacientes com maior tempo de tratamento com DNG apresentaram menor risco de efeitos adversos. Além disso, observou-se que a duração do uso leva a uma melhora na eficácia em termos de resultados de sangramento uterino e controle da dor sem piorar os resultados de segurança, ou

seja, este estudo confirma que, na prática clínica de rotina, o DNG é seguro e eficaz para o manejo da endometriose.

INFERTILIDADE

O estudo de Tamura *et al.* (2019) objetivou avaliar o uso de DNG antes de um ciclo convencional de fertilização in vitro com transferência de embriões (FIV-TE) comparado com o uso de GnRHa, a fim de observar os resultados clínicos relacionados à estimulação ovariana, taxas de fertilização, taxas de implantação e taxa de gravidez clínica em mulheres com endometriose. Além disso, foram medidas as concentrações de citocinas inflamatórias, marcadores de estresse oxidativo e antioxidantes em fluidos foliculares.

Foi observado que o número de folículos em crescimento, ovócitos fertilizados e blastocistos foram significativamente menores no grupo em uso de DNG, e as taxas de fertilização e de gravidez também foram menores. Já em relação à taxa de implantação, não houve diferença significativa. Os resultados não mostraram que o DNG reduz os níveis de citocinas inflamatórias e o estresse oxidativo nos fluidos foliculares. Ademais, a redução de folículos em crescimento no grupo em uso de DNG foi considerada uma das principais causas do declínio na taxa de gravidez observada. A razão para a diminuição com o tratamento com DNG antes da FIV-TE não é clara, mas a ação do DNG nos folículos pode estar envolvida. Outro mecanismo potencial é que o DNG impede o recrutamento de folículos primordiais em folículos em crescimento, contribuindo para a redução do número, além de induzir a atresia (TAMURA et al., 2019).

Ao avaliar o papel do pré-tratamento em outro ensaio com DNG para a supressão da endometriose em comparação com o GnRHa em pacientes com endometriose em tratamento de fertilização in vitro (FIV), com relação a resultados da gravidez e qualidade de vida, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à estimulação ovariana, parâmetros de resposta e resultados da gravidez (taxa de gravidez, taxa de gravidez clínica, taxa de aborto). O grupo DNG teve um custo de tratamento com efeitos colaterais mais baixos, melhor qualidade de vida, e maior tolerabilidade. O GnRHa esteve relacionado a taxas variáveis de efeitos colaterais como fogachos, dores no corpo, distúrbios do sono, mau humor, secura vaginal. Já com relação ao DNG, foi relatado efeitos colaterais de dor de cabeça e dor mamária. A diferença no relato desses efeitos adversos foi estatisticamente significativa, favorecendo o grupo DNG (KHALIFA et al., 2021).

Além disso, o DNG teve menor taxa de efeitos colaterais relatados, maior tolerabilidade e, com base no custo dos dois medicamentos, o pré-tratamento combinado com DNG e o regime de estimulação ovariana foram significativamente mais baratos do que o protocolo com GnRHa, indicando melhor custo-benefício. Quanto à diferença na resposta ovariana em termos do número de oócitos recuperados entre as duas terapias, não houve nenhuma diferença significativa. Portanto, suprimir a endometriose antes da estimulação ovariana em terapia de reprodução assistida com DNG é uma opção adequada em comparação ao GnRHa, não havendo inferioridade em termos de resposta ovariana, resultados da gravidez e qualidade de vida (KHALIFA et al., 2021).

EFEITOS HISTOPATOLÓGICOS EM ENDOMETRIOMAS

O estudo Mabrouk *et al.* (2018) avaliou os principais efeitos histopatológicos com o uso de DNG a curto prazo em mulheres com endometrioma submetidas à excisão laparoscópica, objetivando analisar necrose, inflamação, decidualização, atrofia glandular e angiogênese. Não houve diferenças significativas quanto à necrose, angiogênese e atrofia glandular. Apesar da inflamação aguda e crônica ter sido maior no grupo controle no estudo, não se obteve também significância estatística. Já a decidualização foi mais frequente no grupo em uso de DNG, sendo estatisticamente significativa.

Na medida em que a inflamação e a resposta ao estrogênio são achados comuns em tecidos endometrióticos, é provável que a alta taxa de decidualização observada com DNG e a tendência a reduzir a inflamação como resultado de seu efeito contribuam para sua eficácia terapêutica. No entanto, a falta de diferença significativa no efeito anti-inflamatório, bem como a falta de impacto histológico em termos de necrose, atrofia glandular e angiogênese, poderiam explicar o potencial de atraso na resposta clínica ao tratamento (MABROUK *et al.*, 2018).

DIENOGESTE E AGONISTA DE GNRH

Comparação do dienogeste com agonista de GnRH no manejo do endometrioma

Acerca dos tratamentos pré-operatórios com GnRHa e DNG, o estudo de Muraoka *et al.* (2021) focou em discernir qual desses seria mais eficaz na preservação da reserva ovariana após a cistectomia do endometrioma através da medição dos níveis séricos de hormônio anti-mulleriano (HAM) no momento da entrada e um ano após a cirurgia. Os níveis séricos de HAM em um ano foram maiores no grupo DNG do que no grupo GnRHa e, com relação à realização do procedimento cirúrgico, hemostasia, porcentagem de pacientes que tiveram complicações com ressecção de folículos e sutura, não houve diferenças significativas entre ambos.

Como a endometriose está associada a um ambiente peritoneal inflamatório, as citocinas e fatores de crescimento foram examinados em resposta ao seu tratamento hormonal, sendo seus níveis séricos comparados no momento da internação e dois meses após a cirurgia. Entre as 42 citocinas e fatores de crescimento, existem cinco citocinas comuns reguladas positivamente no grupo GnRHa e reguladas negativamente no grupo DNG. A IL-6 é uma citocina inflamatória significativamente correlacionada com as alterações do tratamento hormonal e observou-se que o grupo DNG apresentou níveis mais baixos após quatro meses de tratamento hormonal (MURAOKA et al., 2021).

Ademais, o DNG mantém maior secreção basal de hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise do que GnRHa, e pode ser eficaz no rearranjo de folículos derivados de folículos primordiais residuais após cistectomia ovariana. Sugere-se que o tratamento com DNG mantenha a secreção basal de FSH, promovendo o crescimento desses folículos, em seguida, aumenta os níveis de HAM após a medicação, mesmo antes da cirurgia. À vista disso, o tratamento perioperatório com DNG é mais benéfico do que o tratamento com GnRHa para preservação da reserva ovariana em pacientes com endometriose indicada para cistectomia de endometrioma, uma vez que o DNG reduz a resposta inflamatória durante o período perioperatório e outras reações inflamatórias relacionadas à endometriose (MURAOKA et al., 2021).

Dienogeste e agonista de GnRH na endometriose infiltrativa profunda

O estudo de Ceccaroni *et al.* (2021) comparou o uso de DNG com GnRHa como terapia pós-operatória após a erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda com relação à recorrência da dor, tolerabilidade do tratamento, efeitos colaterais, taxa de recidiva de imagem e taxa de gravidez. O DNG foi relacionado a maiores queixas de *spottings*, maiores taxas de recidivas dos sintomas aos 30 meses de uso e maior recidiva de cistos ovarianos pela imagem, apesar de sem diferença estatisticamente significativa, e menor taxa de nascidos vivos. Já o uso de GnRH relacionou-se à maior ocorrência de amenorreia e ondas de calor. Além disso, nenhuma diferença significativa foi encontrada quanto à cefaleia, distúrbios do humor, inchaço, alopecia, sensibilidade mamária, libido ou secura vaginal entre os dois tratamentos.

Sendo assim, o DNG é comparável à terapia padrão ouro que corresponde ao uso de GnRHa na redução altamente significativa da dor pélvica e na prevenção da recorrência da dor após a cirurgia, apresentando desfechos mais satisfatórios com relação à tolerabilidade ao tratamento. Como os GnRHa podem ser prescritos apenas por um tempo limitado, o DNG oferece um tratamento pós-operatório válido e bem tolerado, devendo-se recomendar às pacientes que continuem durante toda a sua idade reprodutiva, sendo interrompidas apenas por procurarem a gravidez (CECCARONI *et al.*, 2021).

DIENOGESTE E ANTICONCEPCIONAL ORAL

Por décadas, o consumo contínuo ou intermitente de anticoncepcionais orais tem sido considerado o tratamento de primeira linha para a dor da endometriose, pois promove uma melhora clínica da doença e ao longo da gravidez. Além disso, ao inibir a produção de estrogênio gonadal por meio de um mecanismo de feedback negativo e suprimir a atividade ovariana, também reduzem a produção de prostaglandinas induzidas pelo estrogênio e aliviam a inflamação relacionada à endometriose (KASHI et al., 2022).

Um estudo comparou os efeitos do uso de DNG com uma pílula anticoncepcional oral combinada (contendo 30μg de etinilestradiol e 0,3mg de levonorgestrel) por seis meses após cirurgia laparoscópica na dor e na qualidade de vida em mulheres com endometriose grave. As complicações mais comuns nos grupos DNG e anticoncepcional oral foram *spotting*, perda de cabelo, dor de cabeça, ondas de calor e náuseas. Não houve diferença estatisticamente

significativa na qualidade de vida entre os dois grupos de intervenção, uma vez que ambos os tratamentos apresentaram baixo perfil de efeitos adversos e foram eficazes na redução da dor pélvica e dispareunia em mulheres com endometriose grave, não havendo diferença entre as duas abordagens neste quesito (KASHI *et al*., 2022).

O estudo de Piacenti et al. (2021) buscou comparar a eficácia de DNG 2 mg e levonorgestrel/etinilestradiol (EE) oral contínuo (levonorgestrel 0,1 mg/etinilestradiol 0,02mg) em endometriomas ovarianos, endometriose infiltrativa profunda, dor pélvica crônica, dispareunia, uso de analgésicos, qualidade de vida, adesão e efeitos colaterais. Ao avaliar os resultados, foi visto que o DNG foi significativamente eficaz para dor pélvica crônica, dispareunia, endometriomas ovarianos e redução de lesões de endometriose infiltrativa profunda, já o levonorgestrel/EE foi significativamente eficaz na dispareunia. Ademais, houve diminuição significativa do consumo de analgésicos e melhora da qualidade de vida em ambos os tratamentos. O único efeito colateral nos dois grupos foi o sangramento vaginal, presente nos primeiros três meses de tratamento (PIACENTI et al., 2021).

Outrossim, a menor eficácia do levonorgestrel/EE a curto prazo pode estar relacionada ao efeito pró-inflamatório e antiapoptótico do EE nas células ectópicas endometriais. Nesse estudo, o uso de DNG resultou em uma prevalência reduzida de dispareunia profunda ao longo de seis meses, resultado não encontrado com levonorgestrel/EE. Contudo, ambos os tratamentos são eficazes e seguros para pacientes com endometriose, uma vez que a adesão das pacientes e os efeitos colaterais são semelhantes. No entanto, houve uma redução significativamente maior nas lesões endometrióticas, sintomas de dor e melhora da qualidade de vida nas mulheres que tomaram DNG do que nas mulheres que tomaram anticoncepcional contínuo (PIACENTI *et al.*, 2021).

Quanto à avaliação dos endometriomas com o uso do DNG ou do levonorgestrel/EE, foi visto que o DNG causa uma redução significativa do seu tamanho após três meses e uma melhora adicional após seis meses, enquanto o levonorgestrel/EE não foi significativamente eficaz no tamanho dos endometriomas nos seis meses considerados (PIACENTI *et al*., 2021).

O estudo de Caruso et al. (2022) avaliou o uso de 17β-estradiol (E2) e de acetato de nomegestrol comparado ao DNG na dor pélvica crônica associada à endometriose, além da qualidade de vida e função sexual, por um período de 12 meses. Foi observado ao longo do estudo que a taxa de abandono foi de 12,1% no grupo E2/Acetato de nomegestrol no acompanhamento de seis meses, enquanto no grupo de DNG 4,1%. Além disso, as mulheres em E2/Acetato de nomegestrol registraram em seu diário eventos adversos leves no seguimento de três meses, que não provocaram descontinuação, ou seja, spotting (17,9%),

náusea (13,5%) ou sensibilidade mamária (14,6%). Já algumas mulheres em DNG relataram eventos adversos leves no seguimento de três meses, que também não provocaram a descontinuação, como spotting (18,4%), náusea (11,9%) ou sensibilidade mamária (16,3%). Finalmente, 18,1% e 30,3% mulheres em E2/Acetato de nomegestrol, e 20,6% e 65,3% mulheres em DNG relataram amenorreia nos acompanhamentos de três e 12 meses, respectivamente. Nenhuma diferença foi observada pela análise intergrupo para dismenorreia, dispareunia ao final dos 12 meses, sendo nenhum método superior a outro de forma significativa.

DISMENORREIA

Ao investigar a segurança e eficácia do DNG administrado por 52 semanas em pacientes com dismenorreia, a reação adversa medicamentosa mais frequente foi SUA, sendo mais provável de ocorrer em indivíduos com dismenorreia secundária do que naqueles com dismenorreia primária, e em indivíduos com adenomiose do que naqueles com apenas endometriose. Em qualquer uma das categorizações, houve uma tendência a ter menos dias com sangramento genital à medida que o período de tratamento aumentava, e a maioria dos casos de sangramento genital era leve. O SUA, devido à ação progestacional do DNG no endométrio, é um evento adverso bem conhecido (OSUGA; HAYASHI; KANDA, 2020).

Os eventos adversos relatados com o uso do DNG nas 52 semanas de tratamento com frequência incluíram SUA, nasofaringite, gripe, mal-estar, menorragia, dor de cabeça, cistite, gastroenterite, náusea e desconforto mamário. Outros efeitos adversos foram labilidade do afeto, acne, erupção medicamentosa, desconforto mamário, palpitações, dispneia, dor abdominal e aumento de peso. O sangramento foi mais provável de ocorrer em pacientes com adenomiose do que naquelas com endometriose isolada, devido a vários fatores como aumento da área de superfície endometrial, hemostasia insuficiente devido à disfunção contrátil do miométrio e aumento do volume de sangue circulante no útero. Não houve diferença significativa no número de dias e gravidade do sangramento entre pacientes com endometriose isolada das pacientes com dismenorreia primária. No entanto, o número de dias com sangramento diminuiu à medida que o período de tratamento com DNG aumentou (OSUGA; HAYASHI; KANDA, 2020).

DIENOGESTE E DI-INDOL METANO

Morales-Prieto *et al.* (2018) buscou investigar o efeito de uma combinação de DNG e Di-indol metano (DIM), um fitoquímico, com o uso isolado do DNG, e o potencial uso clínico em pacientes com endometriose. Ao ser analisado o padrão de sangramento, considerando também o *spotting*, durante 84 dias, houve uma melhora em relação à duração dos sangramentos no grupo que fez a terapia combinada DNG-DIM em comparação ao uso isolado, apesar de não ter sido obtida significância estatística. No que concerne ao número de episódios, estes foram mais frequentes no grupo que fez o uso combinado, em contrapartida, os episódios foram significativamente menores do que no grupo em uso de DNG isolado.

O DNG não se mostrou eficaz na redução da secreção de estradiol, ao contrário do DIM, que evidenciou potencial em reverter especificamente os efeitos do estrogênio. A combinação de ambos resultou em uma maior redução na viabilidade celular e, portanto, na secreção do estradiol, o que sugere efeito potencializador na combinação DNG-DIM considerando tecidos com lesões endometrióticas. Ademais, a terapia combinada foi efetiva na redução da dor pélvica em comparação aos efeitos relatados com o uso do DNG sozinho, o qual exigiu um período de 24 a 52 semanas de tratamento para produzir alívio álgico contra oito semanas com o uso da terapia combinada (MORALES-PRIETO *et al.,* 2018).

No entanto, apesar de a combinação ser efetiva na redução do estradiol, esta é acentuada a ponto de levar a um hipoestrogenismo geral, sendo a principal desvantagem desta terapia, visto que níveis extremamente baixos de estradiol podem promover perda mineral óssea, sintomas vasomotores, além de atrofia de características sexuais secundárias. Já os níveis altos induzem o crescimento das lesões endometrióticas. Tendo em vista esses resultados obtidos, a janela terapêutica do nível de estradiol, o qual é reduzido a níveis em que as lesões endometrióticas não são estimuladas e a perda de massa óssea permanece mínima, é essencial para projetar a terapêutica mais adequada (MORALES-PRIETO *et al.,* 2018).

CONCLUSÃO

O presente estudo, através dos resultados verificados, revelou que o DNG tem sido uma opção válida, segura e bem tolerada no manejo da endometriose. Foi observada redução importante da dor pélvica e menor ingestão de medicação analgésica de suporte, como o ibuprofeno, em mulheres em uso de DNG. Houve melhora notável da saúde mental e física, da função social e emocional no contexto da qualidade de vida, bem como diminuição da dor corporal. No entanto, com 24 semanas em uso de DNG, foi observado um aumento no número de mulheres que passaram a apresentar sangramento e um aumento da intensidade nas que já tinham, sendo a hemorragia vaginal o efeito adverso mais observado. Com 28 semanas de uso, foi visto diminuições progressivas no número de episódios de sangramentos, bem como observou-se a tendência a apresentar menor duração por episódio.

Acerca dos endometriomas, foi observado que nas mulheres em uso de DNG teve-se uma diminuição tanto no ovário direito quanto no esquerdo. Já em relação aos miomas uterinos, estes aumentaram, porém, levantou-se a consideração de que esse achado poderia ser explicado pela execução e interpretação da ultrassonografia, sendo um obstáculo à interpretação do resultado.

Ademais, no que diz respeito à FIV-TE, o número de folículos em crescimento, ovócitos fertilizados e blastocistos foram significativamente menores nas mulheres em uso de DNG, e as taxas de fertilização e de gravidez foram menores também. A razão para a diminuição com o tratamento com DNG antes da FIV-TE não é clara, mas a ação do DNG nos folículos pode estar envolvida, o que ressalta a necessidade de mais estudos na área para melhor interpretação dos achados.

Já ao avaliar o papel do pré-tratamento com DNG para a supressão da endometriose em comparação com o GnRHa em pacientes com endometriose em tratamento de FIV, não foi observada diferença estatisticamente significativa em relação à estimulação ovariana, parâmetros de resposta e resultados da gravidez. O grupo DNG teve um menor custo de tratamento com efeitos colaterais mais baixos, melhor qualidade de vida, e maior tolerabilidade.

Quanto aos principais efeitos histopatológicos com o uso de DNG à curto prazo em mulheres com endometrioma submetidas à excisão laparoscópica, não houve diferenças significativas quanto à necrose, angiogênese e atrofia glandular. Apesar da inflamação aguda e crônica ter sido maior, não se obteve também significância estatística, já a decidualização foi mais frequente.

No que tange à eficácia dos tratamentos pré-operatórios com GnRHa e DNG na

preservação da reserva ovariana após a cistectomia do endometrioma, este mostrou-se mais benéfico. O grupo DNG apresentou níveis séricos de HAM em um ano maiores e níveis mais baixos da citocina inflamatória IL-6 após quatro meses de tratamento hormonal e manteve maior secreção basal de FSH pela hipófise do que no grupo GnRHa, Além disso, comparando o uso do DNG com o levonorgestrel/EE em mulheres com endometrioma, o DNG causou uma redução significativa do tamanho dos endometriomas após três meses e uma melhora adicional após seis meses, enquanto o levonorgestrel/EE não foi significativamente eficaz no tamanho dos endometriomas nos seis meses. Já comparando o uso de DNG com GnRHa como terapia pós-operatória após a erradicação laparoscópica de endometriose infiltrativa profunda, o DNG é comparável à terapia padrão ouro que corresponde ao uso de GnRHa na redução da dor pélvica e na prevenção da recorrência da dor após a cirurgia, apresentando desfechos mais satisfatórios com relação à tolerabilidade ao tratamento.

Quanto a comparação dos efeitos do uso de DNG com uma pílula anticoncepcional oral combinada (contendo 30 μg de etinilestradiol e 0,3 mg de levonorgestrel) na dor e na qualidade de vida em mulheres com endometriose grave, as complicações mais comuns em ambos foram *spottings*, perda de cabelo, dor de cabeça, ondas de calor e náuseas. Não houve diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida entre os dois grupos de intervenção. Já comparando a eficácia de DNG 2 mg e outra pílula anticoncepcional oral combinada (levonorgestrel 0,1 mg/etinilestradiol 0,02mg), o DNG foi significativamente eficaz para dor pélvica crônica, dispareunia, endometriomas ovarianos e redução de lesões de endometriose infiltrativa profunda e a pílula foi significativamente eficaz na dispareunia. Houve diminuição do consumo de analgésicos e melhora significativa da qualidade de vida em ambos os tratamentos e o único efeito colateral nos dois grupos foi sangramento vaginal, presente nos primeiros três meses de tratamento. Ademais, houve uma redução significativamente maior nas lesões endometrióticas, sintomas de dor e melhora na qualidade de vida nas mulheres que tomaram DNG do que nas mulheres que tomaram anticoncepcional contínuo.

Com relação à segurança e eficácia do DNG em pacientes com dismenorreia, a reação adversa medicamentosa mais frequente foi SUA, sendo mais provável de ocorrer em mulheres com dismenorreia secundária do que naquelas com dismenorreia primária, e em mulheres com adenomiose do que naquelas com apenas endometriose.

Quanto à terapia combinada DNG-DIM em comparação ao uso isolado do DNG, houve uma melhora em relação ao padrão de sangramento nas mulheres que fizeram uso da combinação, sendo o número de episódios mais frequente e em menor quantidade. O DNG

não foi eficaz em reduzir a secreção de estradiol, já o DIM evidenciou potencial em reverter especificamente os efeitos do estrogênio. A combinação de ambos resultou em uma maior redução na viabilidade celular e na secreção do estradiol, o que sugere efeito potencializador. Ademais, a terapia combinada foi efetiva em reduzir a dor pélvica em comparação aos efeitos relatados com o uso do DNG de forma isolada. Logo, conclui-se que estudos mais específicos com maior amostragem e tempo de acompanhamento são necessários para que mais variáveis sejam estudadas e desfechos mais fidedignos sejam feitos acerca da atuação do DNG no manejo das diversas condições fisiopatológicas que compõem a endometriose.

REFERÊNCIAS

BECKER, K. *et al.* Real world data on symptomology and diagnostic approaches of 27,840 women living with endometriosis. **Science Reproductive**, v. 11, n. 1, p. 20404, 2021.

BULUN, S. E. *et al.* Endometriosis. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 4, p. 1048-1079, 2019.

CARUSO, S. *et al*. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17β-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. **BMC Womens Health**, v. 22, n. 1, p. 146, 2022.

CECCARONI, M. *et al*. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 10, p. 930-933, 2021.

CHO, B. *et al.* Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. **Reproductive Sciences**, v. 27, n. 3, p. 905-915, 2020.

KASHI, A. M. *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 156, n. 1, p. 124-132, 2022.

KHALIFA, E. *et al*. Role of suppression of endometriosis with progestins before IVF-ET: a non-inferiority randomized controlled trial. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 264, 2021.

LANG, J. *et al.* Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. **Journal of Women's Health,** v. 27, n. 2, p. 148-155, 2018.

MABROUK, M. *et al.* Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial. **Gynecological endocrinology,** v. 34, n. 5, p. 399-403, 2018.

MORALES-PRIETO, D. M. *et al.* Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. **Reproductive biology,** v. 18, n. 3, p. 252-258, 2018.

MURAOKA, A. *et al.* Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 19, n. 1, p. 179, 2021.

OSUGA, Y.; HAYASHI, K.; KANDA, S. Long-term use of dienogest for the treatment of primary and secondary dysmenorrhea. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 46, n. 4, p. 606-617, 2020.

PIACENTI, I. *et al*. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n.5, p. 471-475, 2021.

SKEGRO, B. *et al*. Endometriosis, Pain and Mental Health. **Psychiatric Danub**, v. 33, n. 4, p. 632-636, 2021.

TAMURA, H. *et al.* The clinical outcome of Dienogest treatment followed by in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with endometriosis. **Journal of Ovarian Research,** v. 12, n. 1, p. 123, 2019.

YU, Q. *et al.* Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study. **Journal Women's Health,** v. 28, n. 2, p. 170-177, 2019.