

AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE COM DIENOGESTE, DESOGESTREL E SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

Palavras-Chave: DIENOGESTE; DESOGESTREL; SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

Autores(as):

GIOVANNA NINA UEDA, FCM – UNICAMP

VANESSA CABRAL ARAÚJO LIMA, CAISM – UNICAMP

Prof^a. Dr^a. DANIELA ANGERAME YELA GOMES (orientadora) FCM/CAISM – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Endometriose corresponde a uma doença ginecológica benigna, crônica, estrogênio-dependente caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, acometendo principalmente ovários, peritônio pélvico, ligamentos uterinos e septo retovaginal (1). A endometriose afeta especialmente mulheres em idade reprodutiva (cerca de 6 a 10%, com a estimativa de 176 milhões de mulheres afetadas mundialmente) e está comumente associada a um processo inflamatório crônico com manifestação de dismenorreia, dor pélvica cíclica ou acíclica, dispareunia de profundidade, alterações intestinais (constipação, distensão abdominal e sangramento nas fezes), alterações urinárias (disúria e hematúria) e infertilidade o que reduz a qualidade de vida das mulheres (2). É importante identificar tais sintomas característicos para o correto e precoce diagnóstico da doença. Entretanto, é lamentável que o tempo estimado entre o início dos sintomas relatados pelas mulheres até o definitivo diagnóstico é de, em média, sete anos (3).

Por se tratar de uma condição crônica, a endometriose requer tratamento adequado e acompanhamento durante toda a vida reprodutiva da mulher. O tratamento de escolha pode ser cirúrgico ou clínico. O tratamento clínico de eleição é a supressão das menstruações e gera alívio dos sintomas em grande parte dos casos. Algumas mulheres apresentam efeitos colaterais das medicações, contraindicações ao uso das mesmas ou apresentam desejo de gestação, o que atrapalha o tratamento clínico. O tratamento clínico é baseado na supressão de sintomas e não proporcionam a cura, além de estarem associadas a efeitos colaterais como sangramento irregular, ganho de peso, redução da libido e cefaleia e sua interrupção leva a recorrência (4,5). Ele é feito através do uso de anticoncepcionais orais combinados, danazol, agonistas do GnRH e progestagênios. Os progestagênios usados podem ser orais, injetáveis, dispositivos intrauterinos ou implantes (6).

O dienogeste, uma progesterona seletiva de quarta geração, atua nas lesões de endometriose ao inibir moderadamente a secreção de gonadotrofinas, reduzindo a produção endógena de estradiol com mínimo impacto metabólico. Tal indução a um estado de hipoestrogenismo leva à decidualização e subsequente atrofia dos implantes endometriais. Modelos exploratórios também demonstram que o dienogeste possui efeitos antiproliferativos, anti-inflamatórios e anti angiogênicos (7).

O desogestrel é um dos progestagênicos mais eficazes em métodos contraceptivos orais. Este pode afetar as lesões de endometriose, tanto diretamente por meio de receptores de progesterona no endométrio heterotópico, quanto indiretamente ao inibir a ovulação e, portanto, eliminando o pico ovulatório de estrogênio e reduzindo os níveis médios de estrogênio durante o ciclo menstrual. Dessa forma, há redução da dor pélvica e melhora a qualidade de vida das pacientes com endometriose (8).

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) possui benefícios comprovados para o tratamento da dismenorreia e dispareunia, reduzindo a dor pélvica e o sangramento uterino anormal. O SIU-LNG tem sido considerado um método com custo-benefício vantajoso, o qual acarreta a extensa decidualização das células do estroma do endométrio, na atrofia das glândulas e da superfície epitelial, bem como modifica a vascularização da região, gerando em uma significativa modificação na perda de sangue menstrual e na intensa e imediata supressão do endométrio (9).

Assim, entende-se que dienogeste, desogestrel e SIU-LNG podem ser utilizados no tratamento da endometriose. Entretanto, há escassos estudos na literatura que comparem a eficácia do dienogeste, desogestrel e SIU-LNG quanto ao nível de dor e tamanho de lesões provocadas pela endometriose, bem como existem poucos estudos sobre o uso do desogestrel no tratamento da endometriose. Nesse viés, objetiva-se a avaliação e comparação desses 3 progestagênicos no tratamento da endometriose, quanto a sintomatologia clínica, o tamanho das lesões, os efeitos colaterais e a taxa de amenorreia, a fim de possibilitar a escolha correta do medicamento a ser recomendado a mulher, ao levar-se em consideração a eficácia do medicamento testado, os hábitos e condições socioeconômicas da mulher e a disponibilidade dessas três medicações.

METODOLOGIA:

Estudo retrospectivo de 131 mulheres em idade reprodutiva (18 a 45 anos) que realizaram tratamento da endometriose com o uso de dienogeste, desogestrel ou SIU-LNG no Ambulatório de Endometriose do Departamento de Tocoginecologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A princípio, estimava-se um tamanho amostral de 50 pacientes para cada medicamento, totalizando 150 pacientes. Foram encontradas 131 pacientes, sendo 73 para o dienogeste, 46 para o desogestrel e 12 para o SIU-LNG. Entre os principais motivos para a exclusão de outros 255 prontuários analisados, pode-se citar, principalmente, o uso irregular dos medicamentos prescritos, não completando 1 ano de uso. Ademais, observou-se casos de preenchimento incorreto ou incompleto dos prontuários, dificultando a coleta de dados, bem como tratamento com outros medicamentos (ciclo 21, gestinol 28 e depoprovera) para a endometriose. É válido

relembrar, ainda, que o contexto pandêmico entre os anos de 2020 e 2021 dificultou a obtenção de prontuários do período, visto a perda de seguimento de grande número de mulheres.

A coleta de dados foi iniciada após a pesquisa ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição sob o número: 67579123.9.0000.5404 e autorização para utilização do Serviço de Arquivo Médico e Estatística. A fim de comparar a eficácia do tratamento da endometriose com o uso de dienogeste, desogestrel e SIU-LNG após 1 ano, tais variáveis descritivas foram registradas em fichas contendo número do HC, idade (18 a 45 anos), data de início do tratamento, data após 1 ano de tratamento, cor, escolaridade, profissão, estado civil, tabagismo, peso (kg), altura (m), IMC (kg/m²), gestação, tempo de diagnóstico, antecedentes cirúrgicos, comorbidades, medicamento utilizado e efeitos colaterais. Objetivando-se testar a hipótese de melhora da sintomatologia álgica, incluiu-se as seguintes comparações: dismenorreia, disporeunia de penetração e profundidade, dor ao evacuar, dor ao urinar, disúria e amenorreia. Assim, registrou-se tais dados em três tabelas pelo programa Microsoft Office Excel. Ademais, a fim de avaliar o tamanho das lesões de endometriose com o uso dos medicamentos sob a hipótese de não haver sua redução, adicionou-se tabelas detalhando os exames de ultrassonografia para Fundo de Saco Anterior e Posterior (FSA e FSP) em milímetros. Por fim, foi criada uma tabela única com todos os dados coletados para a análise estatística.

Iniciais	HC	Idade	Etnia	Estado civil	Tabagismo	IMC (kg/m ²)	Gestação	Tempo diagnóstico	Antecedentes cirúrgicos	Comorbidades	Medicação
MESGP	14094629	28	1	1	2	17,6	2	1	2	1	1
SAB	12257837	45	1	1	2	21,3	1	25	1	2	1
EROP	13879606	36	2	1	2	26,6	1	144	1	2	1
MEBP	11678151	41	1	1	2	29,1	1	7	1	1	1
KBSS	12195156	42	1	1	2	29,3	1	64	1	1	1
SAS	10690310	35	2	1	2	30,7	1	92	1	1	1
ASP	14426121	39	2	1	2	23,7	1	11	1	1	1
JLMA	12915051	30	1	1	2	29,3	1	10	2	2	1
RCRS	12969686	32	1	2	2	26,4	1	26	2	2	1

Tabela 1 - Parte da tabela de coleta de dados, contendo iniciais, HC, idade, cor (1: branca; 2: não branca), estado civil (1: com parceiro; 2: sem parceiro), tabagismo (1: sim; 2: não), IMC (kg/m²), gestação (1: sim; 2: não), tempo diagnóstico (meses), antecedentes cirúrgicos (1: sim; 2: não), comorbidades (1: sim; 2: não) e medicação (1: dienogeste; 2: desogestrel; 3: SIU-LNG).

Iniciais	HC	Sintomas iniciais						Sintomas finais						USG			
		Dismenorreia	Dor pélvica	Disporeunia	Dor ao evacuar	Disúria	Amenorreia	Dismenorreia	Dor pélvica	Disporeunia	Dor ao evacuar	Disúria	Amenorreia	Iniciais FSA (mm)	Iniciais FSP (mm)	Finais FSA (mm)	Finais FSP (mm)
MESGP	14094629	1	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	2	29	39		
SAB	12257837	2	2	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1	12	0	0	0
EROP	13879606	2	1	1	2	2	2	2	1	1	1	2	1	0	0	11	29
MEBP	11678151	1	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	0	43	38	55	55
KBSS	12195156	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2	2	2	0	0	0	30
SAS	10690310	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0	43			
ASP	14426121	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0				
JLMA	12915051	1	1	1	1	2	1	2	2	1	1	2	1	0	0	0	8
RCRS	12969686	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	1	29	42	0	0

Tabela 2 - Parte da tabela de coleta de dados, contendo a sintomatologia inicial e final (1: presente; 2: ausente) e dados da ultrassonografia pélvica (FSA: fundo de saco anterior em mm; FSP: fundo de saco posterior em mm)

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas, com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão. Para comparação das variáveis categóricas foram utilizados os testes Qui-Quadrado ou Fisher e para comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. Para comparar os escores entre grupos e tempos foi usada a análise de variância para

medidas repetidas, seguida dos testes de Tukey e de perfil por contrastes, com variáveis transformadas em postos/ranks devido à ausência de distribuição normal. Para comparar as variáveis categóricas entre antes e após o tratamento foi usado o teste de McNemar para amostras relacionadas para variáveis com 2 categorias e o teste de simetria de Bowker para 3 categorias. Para comparação das variáveis numéricas entre antes e após o tratamento foi usado o teste de Wilcoxon para amostras relacionadas, devido à ausência de distribuição normal das variáveis. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja, $p < 0.05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A análise descritiva geral revelou uma maior prevalência de mulheres entre 30 a 39 anos de idade (50,38%) – em consonância com a prevalência de mulheres em idade reprodutiva conforme a literatura - brancas (73.28%), com companheiros (64.13%), IMC entre 25.0 a 29.9 (sobrepeso), não tabagistas (97.71%), com gestação (51.91%) e comorbidades prévias (51.92%), bem como antecedentes cirúrgicos (69.23%). Entretanto, por meio da análise comparativa, verificou-se diferença significativa entre os 3 grupos para estado civil (maior frequência de “com companheiro” no dienogeste e SIU-LNG e de “sem companheiro” no desogestrel). É válido ressaltar, no entanto, a grande contribuição do grupo dienogeste para os resultados adquiridos, uma vez que houve maior facilidade em encontrar prontuários de mulheres em uso do dienogeste, o que corresponde à literatura encontrada, uma vez a maior utilização do dienogeste como padrão ouro para o tratamento da endometriose.

Ademais, os resultados da análise comparativa entre os grupos evidenciaram diferença significativa para dismenorreia inicial, com maior frequência de “não” no dienogeste (43.84%) e de “sim” no desogestrel (71.11%) e SIU-LNG (100.00%). Para amenorreia final, por sua vez, houve maior frequência de “não” no SIU-LNG (75%) e de “sim” no dienogeste (95.89%) e desogestrel (86.96%). Já para as variáveis FSA inicial, FSP inicial e FSA final percebeu-se maiores valores no dienogeste.

Além disso, ao comparar a sintomatologia inicial e final, verificou-se redução significativa da dismenorreia para o dienogeste (53.62% a 30.43%), desogestrel (72.73% a 25.00%) e SIU-LNG (100.00% a 42.86%). Tal redução também foi observada para a dispareunia no grupo do desogestrel (42.86% a 26.19%) e para a dor ao evacuar nos grupos do dienogeste (45.83% a 23.61%) e desogestrel (31.82% a 13.64%). Assim, confirma-se a hipótese de melhora da sintomatologia clínica com tais medicações, porém com efeito pouco significativo para dor pélvica e disúria. Entretanto, tal melhora não foi observada para o SIU-LNG. Notou-se ainda aumento da frequência da amenorreia entre inicial e final nos grupos do dienogeste (6.85% a 95.89%) e desogestrel (8.89% a 88.89%), o que condiz com o esperado, já que tais medicações tendem a interromper a menstruação. Por

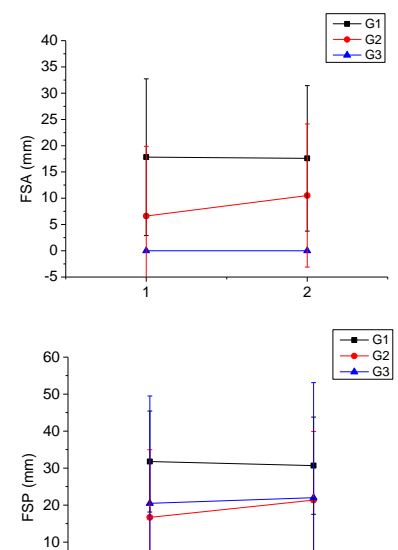


Figura 2 – Variação de FSA e FSP (mm) após 1 ano para dienogeste (G1), desogestrel (G2) e SIU-LNG (G3).

fim, as comparações das variáveis numéricas entre os 3 grupos e entre os tempos inicial e final demonstrou diferença significativa para FSA e FSP, com os maiores valores na data de início do tratamento com dienogeste. Os dados demonstram, assim como o esperado, que tais valores não apresentaram redução após 1 ano (Figura 1).

CONCLUSÕES:

Conclui-se que o estudo desenvolvido se mostra extremamente relevante para comparar a eficácia do dienogeste (medicamento padrão ouro), desogestrel e SIU-LNG quanto ao nível de dor e tamanho de lesões provocadas pela endometriose, dada a escassa existência de pesquisas que os comparem. Ademais, a análise de prontuários de pacientes em uso do desogestrel tem possibilitada a avaliação desse medicamento para o tratamento da endometriose, visto que apesar de menos estudos a seu respeito, possui menor custo, podendo ser a escolha certa para determinados casos, já que se demonstrou eficaz na redução da dismenorreia, dispareunia e dor ao evacuar.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Endometriose. São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
- 2 - El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267: 205-12.
- 3 - Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis – a case series. *Rev Assoc Med Bras.* 2010; 56(4):467-71.
- 4 - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101:927.
- 5 - Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2017; 35:38.
- 6 - Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(2):179–89.
- 7 - McClamrock HD, Adashi EY. Pharmacokinetics of desogestrel. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3):1021-8.
- 8 - Niu X, Luo Q, Wang C, Zhu L, Huang L. Effects of Etonogestrel implants on pelvic pain and menstrual flow in women suffering from adenomyosis or endometriosis: Results from a prospective, observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(6): e24597.
- 9 - Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;9(9).