

ARTIGO DE REVISÃO

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DO DIENOGESTE PARA O TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE: Uma Revisão Sistemática

Gabriel Rodrigues Martins de Freitas¹, Marta da Cunha Lobo Souto Maior²
Roberta Crevelário de Melo³, Éder Rodrigues Araújo⁴
Aline Martins Vieira⁵, Lays Pires Marra⁶

Destaques:

- (1) Dienogeste demonstrou eficácia superior ao placebo na redução da dor geral.
- (2) Evidências indicam não inferioridade do dienogeste frente à leuprorrelina.
- (3) Não houve diferenças significativas em eventos adversos entre dienogeste e comparadores.

RESUMO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e benigna que afeta mulheres em idade reprodutiva e prejudica sua qualidade de vida. *Objetivo:* investigar a eficácia, efetividade e segurança do uso de dienogeste no tratamento da endometriose comparado a placebo e medicamentos oferecidos no Sistema Único de Saúde (SUS). *Método:* Realizou-se uma revisão sistemática por meio de buscas em quatro bases de dados científicas, seguindo as recomendações da Cochrane *Handbook* e o relato conforme checklist do *The Prisma 2020 statement* (Prospero: CRD42023388774). *Resultados:* Foram incluídos 9 estudos, totalizando 1.625 participantes. Para dor geral e pélvica os resultados podem favorecer o dienogeste em relação ao placebo e à gosserelelina. Não houve diferença entre dienogeste e triptorrelina na dor geral e dienogeste parece ser superior à triptorrelina na dor pélvica. Dienogeste não foi inferior à leuprorrelina. Entre dienogeste e os demais comparadores, não houve diferença na dor lombar, dispareunia, taxa de gravidez, descontinuação do tratamento e eventos adversos totais. *Conclusão:* Dienogeste pode ser seguro quando comparado ao placebo e os fármacos disponíveis no SUS. Quanto à eficácia e efetividade, os resultados sugerem a superioridade de dienogeste comparado a placebo e gosserelelina; não inferioridade comparado à leuprorrelina e ausência de diferença entre dienogeste e triptorrelina e etinilestradiol+levonorgestrel, entretanto a confiança na evidência é incerta.

Palavras-chave: endometriose; dienogeste; estradiol; revisão sistemática

1 Universidade Federal da Paraíba – UFPB. João Pessoa/PB, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9938-3977>

2 Conitec, Ministério da Saúde – Brasília/DF, Brasil. <https://orcid.org/0000-0001-9457-9946>

3 Secretaria Estadual de Saúde – São Paulo/SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-2698-9211>

4 Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN. Natal/RN, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-8909-2110>

5 Secretaria Estadual de Saúde – Vitória/ES, Brasil. <https://orcid.org/0009-0008-0213-7381>

6 HAOC – Proadi/SUS, São Paulo/SP, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-6835-7749>

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e benigna, dependente de estrogênio, que afeta principalmente mulheres em idade fértil, apesar dos relatos em pacientes pré-menarca e da incidência de 2% a 5% entre mulheres pós-menopausa¹. Caracteriza-se pela presença de tecido funcional semelhante ao endométrio localizado fora da cavidade uterina^{2,3} e, embora não maligna, compartilha características semelhantes ao câncer, como resistência à apoptose, desenvolvimento de focos locais e distantes, invasão de outros tecidos e meio inflamatório crônico⁴.

Estima-se que aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva e 50% das mulheres inférteis vivam com endometriose no mundo^{3,5,6}. Irregularidades menstruais, dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia e infertilidade são sinais e sintomas que podem diminuir a qualidade de vida da paciente^{3,6,7}.

A terapia hormonal é geralmente iniciada quando há suspeita de endometriose em mulheres jovens antes da confirmação cirúrgica das lesões e quando os sintomas persistem ou retornam após a intervenção cirúrgica. O tratamento inclui medicamentos modificadores do ambiente hormonal, seja suprimindo a atividade ovariana ou agindo diretamente nos receptores de esteroides e enzimas encontradas nas lesões⁴.

Os anticoncepcionais combinados (estrogênio e progesterona) são o tratamento de primeira linha para a maioria das mulheres com dor relacionada à endometriose. Podem ser usados a longo prazo, são bem tolerados, são relativamente baratos e fáceis de usar e fornecem contracepção e benefícios adicionais, inclusive diminuindo o risco de câncer de ovário e de endométrio. Seu uso apresenta, contudo, um risco tromboembólico relacionado ao estrogênio, o que não ocorre com o uso de progestinas. O tratamento com altas doses de progestinas é mais barato e não está associado à perda óssea, como os análogos de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), além de elas serem mais bem toleradas, não ter efeitos colaterais androgênicos e ter um impacto menos prejudicial sobre os lipídios do que o danazol⁸.

O dienogeste faz parte da classe das progestinas, apresenta alta especificidade ao receptor da progesterona, afinidades de ligação insignificantes para receptores de estrogênio, andrógeno, glicocorticoide e mineralocorticoide e alta tolerabilidade pelas pacientes⁹. Também possui efeitos progestogênicos e antiestrogênicos no endométrio eutópico e ectópico, sem os efeitos androgênicos de outros derivados da 19-norprogestina. Por outro lado, mantém o efeito antiandrogênico típico dos derivados da progesterona e não causa desequilíbrios metabólicos. A terapia apenas com dienogeste tem contra-indicações semelhantes a outras progestinas.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Endometriose, publicado em 2016, além do tratamento cirúrgico estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) os seguintes medicamentos: anticoncepcionais combinados orais (etinilestradiol+levonorgestrel); medroxiprogesterona; danazol e análogos do GnRH (gosserelelina, leuprorrelina e triptorelina)¹⁰.

Assim, apesar de ser o único medicamento com indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para tratamento de endometriose no Brasil¹¹, o dienogeste não está incorporado ao SUS.

Considerando a possibilidade de disponibilizar, no SUS, uma alternativa terapêutica com maior eficácia, este estudo investigou a eficácia, efetividade e segurança do uso de dienogeste no tratamento da endometriose em mulheres, comparado ao placebo e aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática com base nas diretrizes metodológicas brasileiras para elaboração de revisão sistemática¹², seguindo as recomendações da Cochrane *Handbook*¹³ e o relato conforme checklist do *The Prisma 2020 statement*¹⁴. O protocolo da revisão foi elaborado previamente e registrado na plataforma Prospero: CRD42023388774.

Todo material suplementar relacionado a esta revisão sistemática pode ser encontrado em: https://osf.io/pkwu9/?view_only=e94073d21ac743dda33f7e453f26c768

Com base na pergunta de pesquisa “*O uso de dienogeste é eficaz e seguro para o tratamento da endometriose, comparado ao placebo e aos medicamentos atualmente disponíveis no SUS (etinilestradiol+levonorgestrel; acetato de medroxiprogesterona; danazol; gosserelelina; leuprorrelina ou triptorrelina)?*”, elaborou-se o acrônimo *Picos*, tendo como: P (população) mulheres com diagnóstico de endometriose; I (intervenção): dienogeste; C (comparadores): placebo; etinilestradiol+levonorgestrel; acetato de medroxiprogesterona; danazol; gosserelelina; leuprorrelina; triptorrelina; O (*outcomes/desfechos*): dor (mudança no escore total de dor pélvica associada à endometriose, escore de dor pélvica não menstrual, escore de dispareunia, escore de dismenorreia, dor lombar, dor em geral); recorrência da endometriose; eventos adversos (EA) totais e graves, melhora dos sintomas; qualidade de vida; taxa de gravidez; descontinuação do tratamento devido a EA; S (*study design/tipo de estudo*): ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais (coorte) e estudos de coorte com grupo comparador.

Foram incluídos ECRs e coortes que avaliaram a eficácia, a efetividade e a segurança do uso de dienogeste no tratamento de endometriose, independentemente da idade da paciente ou de realização prévia de procedimento cirúrgico.

Foram excluídos resumos de congresso, estudos terciários, pesquisas que avaliavam dienogeste combinado a outra terapia farmacológica, investigações que não comparavam o dienogeste a um dos medicamentos disponíveis no SUS, estudos sem comparador, pesquisas que identificaram apenas a classe medicamentosa sem especificar o medicamento, investigações que avaliavam a intervenção no contexto da fertilização *in vitro* e estudos que avaliavam dose-resposta, farmacodinâmica ou farmacocinética do medicamento.

Foram realizadas buscas em setembro de 2022 em cinco bases de dados de literatura científica: PubMed Central,; Medical Literature Analysis and Retrieval System Online/via PubMed (Medline); Embase (Elsevier); Cochrane Library; e Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe (Lilacs)/via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Além disso, foram consultadas as referências de revisões sistemáticas encontradas nas bases de dados e estudos primários que foram incluídos no processo de elegibilidade.

As estratégias de buscas foram elaboradas com base na combinação de palavras-chave, estruturadas a partir do acrônimo *Picos*, usando os termos MeSH na base PubMed e na Cochrane, DeCS na Lilacs, e Entree na Embase, combinados pelos operadores booleanos apropriados. Não houve restrição em relação ao ano e idioma de publicação. A estratégia de busca completa está descrita no material suplementar.

A seleção das evidências foi realizada em duplicatas por cinco revisores independentes, e eventuais discordâncias foram decididas por consenso. As publicações em duplicata foram identificadas por meio do *software* Rayyan¹⁵. Na etapa de triagem os estudos foram selecionados por intermédio da leitura do título e resumo, utilizando o *software* Rayyan¹⁵, mantendo-se aqueles estudos que preenchessem os critérios de elegibilidade (de acordo com a pergunta de pesquisa).

Em seguida realizou-se a leitura completa dos estudos inicialmente selecionados, mantendo-se aqueles que preenchessem os critérios de elegibilidade, relatando-se as razões de exclusão.

A extração dos dados foi feita, também, em duplicata por cinco revisores, de forma independente, e eventuais discordâncias foram decididas por consenso. A extração dos dados foi realizada em uma única planilha de Microsoft Office Excel®, validada por outras duas metodologistas.

Em relação às características dos estudos, foram extraídos dados de: autor/ano, desenho do estudo, países, participantes (total e por grupo), média de idade, gravidade da endometriose e instrumentos de medidas usados na mensuração dos desfechos. Na ausência de informação utilizou-se o termo “não informado”.

Foram extraídos dados a respeito dos desfechos primários: dor (dor geral, dor pélvica, dispareunia, dismenorreia, dor lombar e Escala de dor Biberoglu e Behrman – B&B), recorrência da endometriose, eventos adversos (EA) totais e graves; e desfechos secundários: melhora dos sintomas, qualidade de vida, taxa de gravidez e descontinuação do tratamento devido a EA.

Os dados de dor e qualidade de vida foram extraídos em formato de média e desvio-padrão, exceto nos resultados de dispareunia e escala B&B que apresentavam um escore específico. Para o desfecho descontinuação do tratamento por evento adverso, os dados foram extraídos por número absoluto. Para os estudos que não relataram eventos adversos totais, foi considerado o dado do evento adverso com maior prevalência entre os relatados nos estudos. Foram extraídos todos os tempos de seguimento (padronizados em semanas) dos desfechos relatados nos estudos.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi igualmente realizada por cinco revisores, de forma independente. Foi utilizado o Rob 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) para avaliação do risco de viés em ECR¹⁶ e a ferramenta ROBINS-I (*Risk of Bias of Non-randomized Studies of Interventions*) para ensaios não randomizados e estudos observacionais¹⁷. As discordâncias em cada avaliação metodológica também foram resolvidas por consenso.

Realizou-se uma análise narrativa com resultados de médias e proporções nos casos de estudos que não puderam ser agrupados estatisticamente. Na possibilidade de meta-análises para dados dicotômicos, os resultados foram apresentados como razões de risco (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%), e para dados de resultados contínuos os resultados foram mostrados como diferenças médias (DM) ou diferenças de médias padronizadas (SMD) e IC95%.

A análise foi realizada com intenção de tratar e para mensurar o impacto no caso de haver perdas de participantes antes da conclusão dos estudos.

Quando possível, os dados dos diferentes estudos foram sumarizados por meio de meta-análise, observando-se as características clínicas e metodológicas dos estudos incluídos. A heterogeneidade estatística foi testada em cada meta-análise usando as estatísticas Q de Cochrane, I² e Chi², calculados internamente no software Review Manager – RevMan¹⁸.

Os dados disponíveis foram utilizados para realizar análises estatísticas usando o software RevMan¹⁸ para diferença média padronizada, diferença média e risco relativo, e foi feito o gráfico de floresta neste *software*. Quando não houve alta heterogeneidade, os dados dos resultados dos ensaios individuais foram agrupados numa meta-análise. As análises foram realizadas por meio dos modelos de efeitos aleatórios. Nos casos em que não foi possível agrupar os dados ou apenas um estudo foi incluído na comparação, os resultados foram apresentados na forma narrativa.

O protocolo da revisão considerou a avaliação do viés de publicação, utilizando-se o teste de Egger e gráfico de funil, nos quais se realiza uma estimativa ponderada da regressão linear do efeito da intervenção e a assimetria é uma indicação de viés graficamente, caso fossem incluídos mais de dez estudos na meta-análise.

A qualidade geral da evidência para os desfechos primários mais relevantes (dor em geral, dor pélvica, dispareunia, dismenorreia e eventos adversos totais) foi avaliada por meio do sistema Grade – *Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*¹⁹ –, utilizando o *software* Gradepro. A importância dos desfechos foi classificada conforme Hirsch et al.²⁰, estudo identificado por meio do *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (Comet)*²¹.

Verificou-se que a diferença mínima clinicamente importante (DMCI) validada empiricamente para dor pélvica associada à endometriose, medida em uma VAS de zero a cem, é de dez pontos²². Em uma VAS de zero a dez, portanto, uma diferença de um ponto foi considerada significativa. Para os demais desfechos nenhuma DMCI relevante foi encontrada. Assim, para os desfechos relacionados à dor foi considerada DMCI uma DM superior a dez pontos em uma escala de cem pontos, de forma análoga à dor pélvica. Para os demais, a linha de nenhum efeito foi usada como uma DMCI para razões de risco e diferença de risco.

RESULTADOS

De 686 publicações identificadas nas bases de dados, após a retirada de duplicatas, 613 títulos e resumos foram avaliados após exclusão de duplicatas. Dos relatos elegíveis, 69 foram lidos na íntegra (Figura 1), dos quais 57 foram excluídos porque não atenderam aos critérios desta revisão sistemática. As publicações excluídas e o motivo de exclusão são apresentados no Material Suplementar. Desta forma, 12 publicações foram incluídas²³⁻³⁴, referentes a nove estudos.

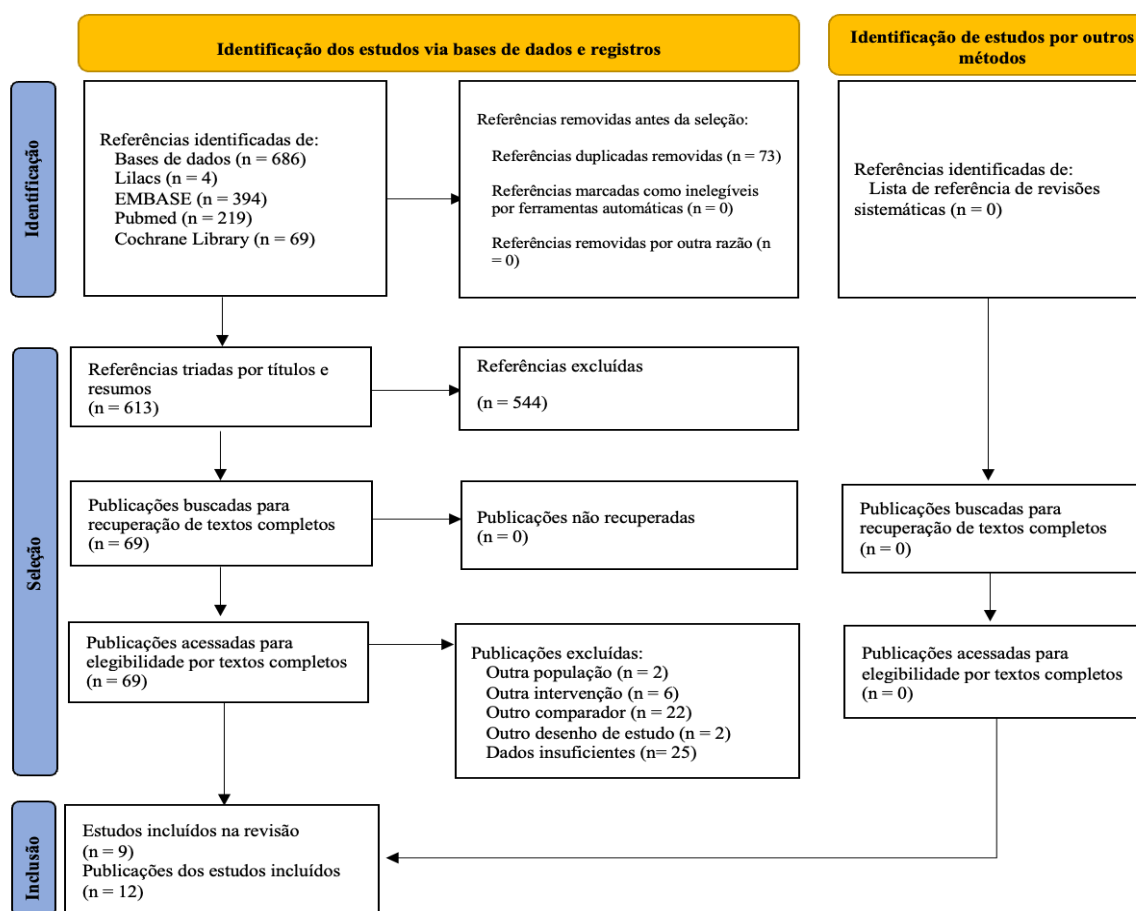


Figura 1 – Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Elaboração própria adaptada da recomendação Prisma 2020¹⁴.

As características detalhadas dos estudos incluídos estão no material suplementar. Dos delineamentos de estudos foram incluídos oito ECRs^{23-26,28,30,32,33} e 2 coortes prospectivas^{29,34}. Embora Takenaka et al.³⁴ tenham informado tratar-se de um estudo naturalístico, em conformidade com o método descrito, o delineamento da pesquisa foi categorizado pelos revisores como coorte. Da mesma forma, Takaesu et al.³³ informaram que o estudo consistia em uma coorte randomizada, e os autores desta revisão classificaram-no como ECR. Os estudos foram realizados principalmente em países europeus, como Alemanha, Áustria, Espanha, França, Itália, Polônia, Portugal e Ucrânia^{24,29,30,32}, seguido por países localizados na Ásia oriental, como China e Japão^{25,28,33,34}, Oriente Médio, representado pelo Irã²⁶, e África reproduzido no Egito²³. Quatro estudos foram relatados como multicêntricos^{24,25,30,32}.

No total foram incluídas 1.625 participantes, com média em torno de 159 por estudo, variando de 30³⁴ a 262 mulheres²⁵. O grupo dienogeste apresentou uma média de 73 participantes, variando entre 15³⁴ e 126 participantes²⁵. O grupo controle apresentou média de 70 participantes, variando entre 15³⁴ e 129 participantes³⁰. Todos os estudos utilizaram 2 mg de dienogeste diariamente, em dose única, com exceção de um estudo³⁴, cuja forma de administração foi de 1 mg duas vezes ao dia. Os comparadores identificados foram placebo (uma vez ao dia)^{25,26,30}, leuprorrelina (1,88 mg ou 3,75 mg, a cada 28 dias)^{23,32,34}, etinilestradiol + levonorgestrel (dose diária de 30 µg + 0,3 mg ou 0,1 mg + 0,02 mg)^{26,29}, goserrelina (1,8 mg a cada 28 dias)^{28,33} e triptorrelina (3,75 mg a cada 28 dias)²⁴. O tempo de acompanhamento variou de 12 a 24 semanas, com maior frequência de seguimento de 24 semanas^{25,26,29,32,33}.

Foram encontrados 15 desfechos: dor em geral^{24,25,28,30,32}, dor pélvica^{23,24,26,30,32-34}, dor lombar²³, dispareunia²⁴, dismenorreia²⁴, escore de dispareunia^{24,26}, escala de dor B&B^{30,32}, qualidade de vida^{25,26,30,32}, relato de melhora das pacientes^{25,30}, recorrência do endometrioma²⁸, eventos adversos totais^{24-26,32,33}, eventos adversos graves^{23-26,32,33}, taxa de gravidez^{24,25} e descontinuação do tratamento^{26,32}. Devido à quantidade de desfechos encontrados, este artigo apresenta apenas os resultados relativos à dor em geral, dor pélvica e eventos adversos totais. Todos os resultados gerados a partir da análise dos demais desfechos estão disponíveis no material suplementar.

Os autores relataram não possuir conflitos de interesse em seis estudos^{23,26,28,29,33,34}. A maioria dos estudos foi financiada. Apenas um relatou não ter recebido financiamento²³ e três estudos não apresentaram essa informação^{28,29,34}.

Foram incluídas mulheres de 18 a 45 anos, com idade média de 32 anos. As participantes apresentavam endometriose nos estágios I a IV de gravidade, classificados pela pontuação revisada da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (r-ASRM; *revised-American Society of Reproductive Medicine*) ou pela Sociedade Americana de Fertilidade (r-AFS; *revised-American Fertility Society*). Apenas quatro estudos^{28,29,33,34} não informaram a gravidade da endometriose ou não limitaram a inclusão das mulheres à gravidade.

Cinco estudos indicaram que o dienogeste foi usado depois da cirurgia laparoscópica^{23-26,33}, enquanto dois estudos^{28,34} expuseram que o uso ocorreu antes da cirurgia. Os demais estudos não informaram se o uso ocorreu antes ou após a cirurgia^{29,30,32}.

Para avaliação dos desfechos relacionados à dor, os estudos utilizaram a escala de dor visual analógica, com algumas diferenças na sua mensuração. Os eventos adversos foram identificados por meio de autorrelato, Sistema de Terminologia de Reações Adversas Hoechst (Harts) e questionários não especificados.

Devido à heterogeneidade dos relatos dos estudos, somente foi possível realizar a meta-análise dos estudos que relataram eventos adversos totais na comparação dienogeste e placebo. Os demais resultados dos estudos incluídos foram descritos de forma narrativa.

O julgamento do risco de viés de alguns desfechos é descrito na Figura 2. As penalizações envolveram: protocolo de estudo não ter sido identificado^{24,28}; lista de randomização gerada pela empresa financiadora³¹; ausência de informações sobre o método de coleta da informação^{24,26}; ausência de informações sobre a escala de dor utilizada²⁴; ausência de sigilo de alocação²⁹; ausência de informações sobre o cegamento dos pacientes^{28,34} e do avaliador³¹⁻³³; ausência de informações sobre o baseline³³ e sobre a forma de administração dos medicamentos³⁴; informações sobre o sigilo de alocação não apresentadas²⁸, perdas de seguimento²⁵ e sobre os critérios de análise dos desfechos³⁰. A avaliação dos demais desfechos secundários são apresentados no material suplementar.

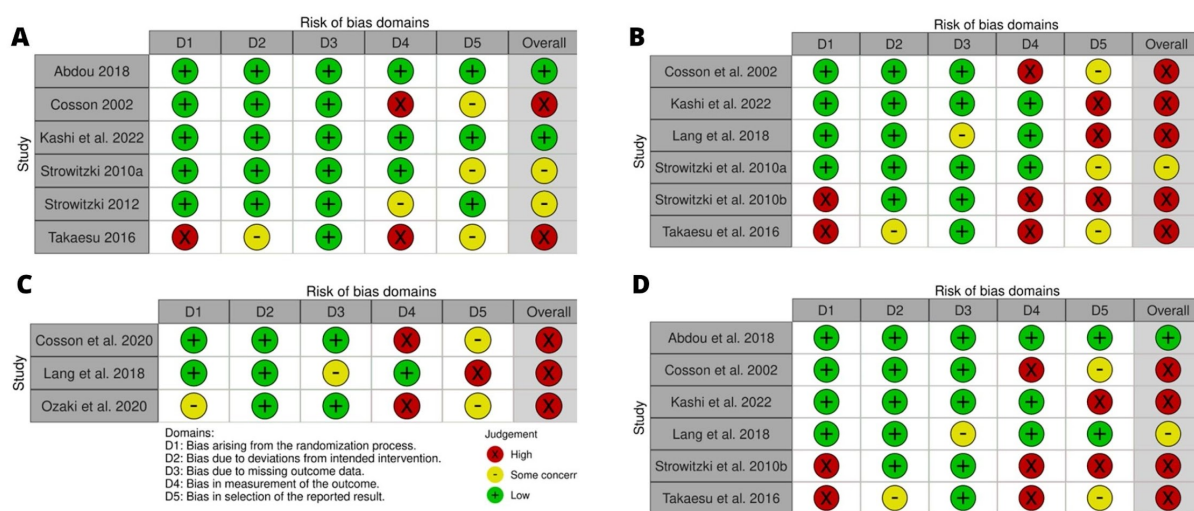


Figura 2 – Avaliação do risco de viés de ECR conforme ferramenta Rob2.0 para os desfechos: (A) dor pélvica; (B) eventos adversos totais; (C) dor geral; (D) eventos adversos graves.

Fonte: Elaboração própria por meio do RobVis.

Como foram incluídos estudos que compararam dienogeste a quatro medicamentos distintos e ao placebo, eles foram apresentados por desfecho e comparação para facilitar sua compreensão. Verificou-se diferenças nos desenhos de estudo, nas escalas utilizadas para mensuração dos desfechos e nos tempos de seguimento utilizados nos estudos, e, em algumas situações, os dados não foram apresentados de maneira consolidada. A descrição mais aprofundada dos *baselines* e dos resultados de outros desfechos está no material suplementar.

Dor em geral foi relatada para as comparações de dienogeste com placebo, triptorrelina e gosserelelina, em dois tempos de seguimento (16 e 24 semanas). Os resultados favoreceram o dienogeste em relação ao placebo e à gosserelelina, enquanto não houve diferença entre dienogeste e triptorrelina (Quadro 1).

Dor geral				
Comparador	Autor (ano)	Tempo de seguimento	Resultados	Grade (certeza da evidência)
Placebo	Lang et al. (2018)	24 semanas	Favorece dienogeste (DM: -25,80, IC95% -31,33 a -20,27; p<0,00001).	⊕⊕⊕○ Moderada
Triptorrelina	Cosson et al. (2002)	16 semanas	Não houve diferença de efeito (RR: 0,97, IC95% 0,83 a 1,14; p=0,74).	⊕⊕○○ Baixa
Gosserrelina	Ozaki et al. (2020)	16 semanas	Favorece dienogeste (DM: -2,60, IC95% -4,83 a -0,37; p=0,02).	⊕⊕○○ Baixa
Dor pélvica				
Comparador	Autor (ano)	Tempo de seguimento	Resultados	Grade (certeza da evidência)
Placebo	Niakan et al. (2021)	12 semanas	Favorece dienogeste (DM -1,96, IC95% -3.46 a -0.46; p=0,01).	⊕⊕○○ Baixa
	Strowitzki et al. (2010a)	24 semanas	Favorece dienogeste (DM: dienogeste -27,4 mm, placebo -15,1 mm).	⊕⊕○○ Baixa
Triptorrelina	Cosson et al. (2002)	16 semanas	Favorece dienogeste (RR: 0,71, IC95% 0,51 a 0,97; p=0,03).	⊕⊕○○ Baixa
	Ozaki et al. (2020)	16 semanas	Favorece dienogeste (os autores relataram que o escore de dor foi significativamente menor no grupo dienogeste do que no grupo gosserrelina [p=0,04]).	⊕⊕○○ Baixa
Gosserrelina	Takaesu et al. (2016)	24 semanas	Não é possível afirmar (os autores não informaram o desvio padrão. Dor pélvica média: dienogeste 1,36, gosserrelina 1,2).	⊕⊕○○ Baixa
		24 meses	Não é possível afirmar (os autores não informaram o desvio padrão. Dor pélvica média: dienogeste 2,92, gosserrelina 3,32).	⊕○○○ Muito baixa
Leuprorrelina	Abdou et al. (2018)	12 semanas	Não houve diferença de efeito (DM: -1,92, IC95% -4,63 a 0,79; p=0,17).	⊕⊕⊕○ Moderada

Quadro 1 – Resultados para dor geral e dor pélvica entre dienogeste e diferentes comparadores.

Fonte: Elaboração própria. Nota: DM – diferença de média; IC – intervalo de confiança; RR – risco relativo.

Lang et al.²⁵ mensuraram a dor por meio do instrumento EAPP (pontuação de dor pélvica associada à endometriose). Segundo os autores, o teste de média dos mínimos quadrados da diferença de dor entre os tratamentos no *baseline* e na semana 24 foi de -24,54 mm (IC 95% -29,93; -19,15), representando uma diferença clinicamente importante e favorecendo o uso de dienogeste.

O desfecho dor pélvica foi relatado para as comparações de dienogeste com placebo, triptorrelina, gosserrelina, leuprorrelina e etinilestradiol+levonorgestrel, nos tempos de seguimento de 12, 16 e

24 semanas, além de 24 meses. Os resultados favoreceram o dienogeste em relação ao placebo, goserrelina e triptorrelina. Na comparação com leuprorrelina os estudos apontaram a não inferioridade de dienogeste e a ausência de diferença. Ressalta-se que, em um deles, não foi possível avaliar a diferença entre as tecnologias devido à fragilidade de relato pelos autores, enquanto não houve diferença entre dienogeste e triptorrelina. Já em relação ao etinilestradiol+levonorgestrel, dois estudos mostraram que não havia diferença em relação ao dienogeste e um favoreceu o dienogeste (Quadro 1).

A meta-análise para eventos adversos totais revelou que não há diferença estatisticamente significativa entre dienogeste e placebo com relação ao risco de eventos adversos totais em 12 e 24 semanas (RR 1,46; IC95% 0,90-2,37).

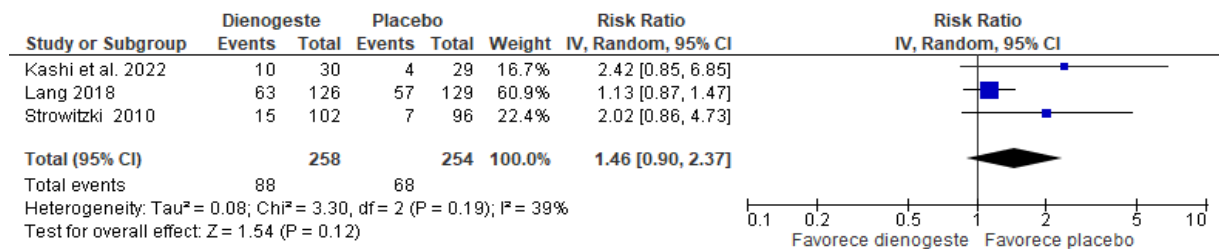


Figura 3 – Forest plot do desfecho evento adverso total na comparação dienogeste e placebo.

Fonte: Elaboração própria.

Os eventos adversos totais foram relatados para as comparações de dienogeste com placebo, triptorrelina, goserrelina, leuprorrelina e etinilestradiol+levonorgestrel, nos tempos de seguimento de 12, 16 e 24 semanas, além de 12 e 24 meses (Quadro 2). Na comparação de dienogeste com placebo, três estudos mostraram que não havia diferença. Ressalta-se que em um deles não foi possível avaliar a diferença entre as tecnologias, pois não foi relatada a proporção de eventos adversos no grupo placebo. Também não houve diferença entre dienogeste e triptorrelina.

Entre dienogeste e leuprorrelina um estudo apontou a ausência de diferença entre as tecnologias, e um estudo não apresentou dados consolidados, impossibilitando a comparação. O mesmo ocorreu na comparação com goserrelina. Já em relação ao etinilestradiol+levonorgestrel, dois estudos mostraram que não havia diferença em relação ao dienogeste, ambos com dois tempos de seguimento distintos.

Eventos adversos totais				
Comparador	Autor (ano)	Tempo de seguimento	Resultados	GRADE (certeza da evidência)
Placebo	Niakan et al. (2021)	12 semanas	Não houve diferença de efeito (RR: 2,50, IC95% 0,88 a 7,10; p=0,09).	⊕⊕⊕○ Moderada
	Strowitzki et al. (2010a)	12 semanas	Não houve diferença de efeito (RR: 2,02, IC95% 0,86 a 4,73; p=0,11).	⊕⊕⊕○ Moderada
	Niakan et al. (2021)	24 semanas	Não é possível afirmar (dienogeste: 46,7% (14/30). O dado do grupo placebo não foi apresentado).	NA
	Lang et al. (2018)	24 semanas	Não houve diferença de efeito (RR: 1,13, IC95% 0,87 a 1,47; p=0,35).	⊕⊕⊕○ Moderada
Triptorrelina	Cosson et al. (2002)	16 semanas	Não houve diferença (RR: 1,03, IC95% 0,90 a 1,19; p=0,64).	⊕⊕⊕○ Moderada
Gosserrelina	Ozaki et al. (2020)	12 meses	Não é possível afirmar (não foram apresentados dados consolidados).	NA
	Takaesu et al. (2016)	24 meses	Não houve diferença (RR: 1,06, IC95% 0,98 a 1,15; p=0,12).	⊕⊕○○ Baixa
Leuprorrelina	Abdou et al. (2018)	12 semanas	Não é possível afirmar (não foram apresentados dados consolidados).	NA
	Strowitzki et al. (2012)	24 semanas	Não houve diferença (RR: 0,64, IC95% 0,35 a 1,15; p=0,14).	⊕⊕○○ Baixa
Etinilestradiol + levonorgestrel	Niakan et al. (2021)	12 semanas	Não houve diferença (RR: 1,67, IC95% 0,69 a 4,00; p=0,25).	⊕⊕⊕○ Moderada
		24 semanas	Não houve diferença (RR: 0,93, IC95% 0,55 a 1,58; p=0,80).	⊕○○○ Muito baixa
	Piacenti et al. (2021)	12 semanas	Não houve diferença (OR: 1,10, IC95% 0,47 a 2,56; p=0,83).	⊕○○○ Muito baixa
	Piacenti et al. (2021)	24 semanas	Não houve diferença (OR: 1,11, IC95% 0,45 a 2,71; p=0,82).	⊕○○○ Muito baixa

Quadro 2 – Resultados para eventos adversos totais entre dienogeste e diferentes comparadores.

Fonte: Elaboração própria. Nota: NA – não se aplica; IC – intervalo de confiança; OR: razão de chances (*odds ratio*); RR – risco relativo.

Ozaki et al.²⁸, que compararam dienogeste e gosserrelina, relataram que as ondas de calor foram significativamente menores no grupo dienogeste ($p < 0,001$). Já os escores de dor no seio e metrorragia foram significativamente maiores no grupo dienogeste ($p = 0,04$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Na comparação entre dienogeste e leuprorrelina, Abdou et al.²³ relataram que não houve diferença estatisticamente significativa para o evento dor de cabeça ($p = 0,13$). Ganho de peso ($p = 0,020$) e sangramento vaginal ($p = 0,000$) foram significativamente mais frequentes no grupo dienogeste, en-

quanto ressecamento vaginal ($p=0,001$) e ondas de calor ($p=0,00$) foram significativamente mais frequentes no grupo leuprorrelina.

Já Niakan et al.²⁷, que compararam dienogeste, placebo e etinilestradiol+levonorgestrel, relataram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os efeitos adversos em ambos os tempos de seguimento. Apesar de a presente revisão ter incluído nove estudos, estes compararam dienogeste a placebo ou a quatro medicamentos distintos. Assim, não foi possível avaliar o viés de publicação.

Devido ao número de desfechos levados em conta no estudo, apenas aqueles considerados críticos (dor em geral, dor pélvica, dismenorrea, dispareunia) e importantes (eventos adversos) foram avaliados, atentando-se aos diferentes comparadores, tempos de seguimento e desenhos de estudo. Todas estas análises estão descritas no material suplementar.

Em relação ao desfecho dor em geral, a certeza da evidência foi considerada baixa nas comparações de dienogeste a placebo e à gosserelelina. As avaliações foram penalizadas pelo alto risco de viés dos estudos e pela evidência indireta.

A dor pélvica foi avaliada para duas comparações. Na comparação de dienogeste e placebo foi demonstrada baixa certeza da evidência para o desfecho em todos os tempos de seguimento. Já quando o dienogeste foi comparado à gosserelelina, a certeza da evidência foi considerada muito baixa no tempo de seguimento de 24 semanas.

Para o desfecho eventos adversos totais, a confiança na evidência foi baixa em duas comparações: dienogeste e placebo, devido à penalização no risco de viés e na evidência indireta; e dienogeste e leuprorrelina, em razão do risco de viés muito grave. Já na comparação de dienogeste e triptorrelina, a certeza da evidência foi classificada como moderada, com penalização no risco de viés (grave). A comparação de dienogeste e gosserelelina foi relatada por estudo observacional, sendo a certeza da evidência baixa, com penalização no risco de viés (muito grave). Quando o dienogeste foi comparado ao etinilestradiol+levonorgestrel, a certeza da evidência foi baixa, com penalizações no risco de viés (grave). Nos tempos de seguimento de 12 e 24 semanas, a certeza da evidência desta comparação foi muito baixa devido aos julgamentos no risco de viés (muito grave) e na evidência indireta (grave).

DISCUSSÃO

Essa revisão sistemática incluiu 12 publicações provenientes de 9 estudos que avaliaram a eficácia, a efetividade e a segurança de dienogeste no tratamento da endometriose comparado ao placebo e às opções disponíveis no SUS.

Para o desfecho dor em geral, o dienogeste pode ser superior ao placebo (certeza da evidência moderada) e à gosserelelina (certeza da evidência baixa) e parece não haver diferença entre dienogeste e triptorrelina (certeza da evidência baixa). Duas revisões sistemáticas, que compararam dienogeste aos análogos de GnRH, não identificaram diferença estatisticamente significativa na redução da dor^{40,41}. Os resultados também mostraram que o dienogeste foi superior a placebo no controle da dor⁴⁰. Considerando a DMCI de dez pontos em uma escala de cem pontos, pode-se afirmar que a diferença média na dor em geral na comparação dienogeste e placebo (-25,80) representou uma melhora clínica significativa na dor das pacientes. Alguns estudos revelaram que o dienogeste poderia ser mais efetivo que placebo na redução da dor, uma vez que a certeza dessa evidência era muito baixa⁴². Outra revisão mostrou que a leuprorrelina é tão efetiva quanto o dienogeste no alívio da dor relacionada à endometriose⁴³.

Em relação à dor pélvica, o dienogeste foi superior ao placebo (certeza da evidência baixa) e à triptorrelina (certeza da evidência baixa). Já referente à gosserelelina, não foi possível afirmar a sua

superioridade (certeza da evidência muito baixa). Os estudos apontaram a não inferioridade de dienogeste a leuprorrelina (certeza da evidência muito baixa) quanto à eficácia e, quanto à efetividade, não foi possível afirmar devido à ausência de dados. Não houve diferença entre a eficácia e a efetividade de dienogeste e etinilestradiol+levonorgestrel (certeza da evidência baixa). Corroborando o achado, uma revisão sistemática com meta-análise⁴⁴ classificou os medicamentos pela maior redução na severidade da dor pélvica após três meses de uso, e observou que não houve diferença significativa nos efeitos de dienogeste e análogos de GnRH.

Quanto aos eventos adversos totais, não houve diferença nas comparações de dienogeste ao placebo (certeza da evidência moderada) e triptorrelina (certeza da evidência moderada). Tanto para leuprorrelina quanto para gosserelelina, um estudo apontou a ausência de diferença entre as tecnologias, e um estudo não apresentou dados consolidados, impossibilitando a comparação (certeza da evidência baixa para ambos). Diferentemente, em outro estudo constatou-se eventos adversos mais frequentes em mulheres do grupo análogos de GnRH do que no grupo de dienogeste⁴⁵.

No Brasil o dienogeste é o único medicamento que possui indicação aprovada em bula pela Anvisa para tratamento de endometriose¹¹. Ele, contudo, não faz parte do elenco de medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento de endometriose e não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) para esta indicação. O medicamento, no entanto, é considerado uma opção de progestagênios de uso oral e contínuo por diretrizes nacionais e internacionais, a fim de reduzir a dor geral e pélvica associada à endometriose e devido ao seu bom perfil de tolerabilidade. A avaliação da certeza da evidência dessas diretrizes, todavia, é considerada de baixa a moderada^{4,46-50}.

Especificamente, a Diretriz Clínica Japonesa para endometriose afirma que a redução da dor utilizando anticoncepcionais orais com baixa dose de estrogênio, análogos de GnRH e progestinas, é equivalente (nível de evidência I, força da recomendação B)⁴⁹. Em contrapartida, a agência francesa (HAS – *Haute Autorité de Santé*) faz constar que nenhum benefício clínico real foi encontrado com o uso de dienogeste no tratamento de endometriose, recomendando seu uso em segunda linha após falha e/ou como um retransmissor para análogos de GnRH. O parecer da HAS considerou o efeito de dienogeste modesto, mas foi favorável ao ressarcimento do uso do medicamento em atendimentos hospitalares e em âmbito municipal^{51,52}.

Por fim, cabe ressaltar que a maior parte dos comparadores (análogos de GnRH) é administrada via intramuscular profunda no glúteo em doses únicas mensais/trimestrais, enquanto o dienogeste é de uso oral diário, o que poderia representar uma comodidade no uso de dienogeste ou etinilestradiol+levonorgestrel.

LIMITAÇÕES

A sumarização das evidências foi limitada pela variabilidade de: desfechos utilizados pelos estudos para mensurar a dor; instrumentos de mensuração dos desfechos; e tempos de seguimento considerados nos estudos. Ainda, em algumas situações, os dados não foram apresentados de maneira consolidada, limitando a comparação dos estudos. Também foi incluído um estudo de não inferioridade e outro que incluiu apenas mulheres com endometriose grave.

Não foram incluídas buscas em fontes de informação de literatura cinzenta, contudo outras revisões sistemáticas foram consultadas no intuito de identificar estudos primários elegíveis. Foram incluídos apenas estudos em inglês, espanhol e português, apesar de pouca evidência ter sido encontrada em outros idiomas. Não foi possível sumarizar os dados por meio de meta-análise devido aos diferentes desenhos de estudo, distintos medicamentos comparadores, ao uso de diferentes instrumentos para mensuração dos desfechos, além dos diferentes tempos de seguimento.

Devido à heterogeneidade dos dados, não foi possível avaliar a diferença de uso de dienogeste antes e após a cirurgia laparoscópica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão sugerem a superioridade do dienogeste quando comparado ao placebo e à gossrelina, a ausência de diferença entre dienogeste e triptorrelina e etinilestradiol+levonorgestrel e a não inferioridade na comparação de dienogeste e leuprorrelina para o tratamento de endometriose, considerando diferentes desfechos relacionados à dor. Dienogeste provavelmente resultou em redução da dor quando comparado ao placebo, e pode ter reduzido a dor pélvica em relação a placebo, à leuprorrelina e a etinilestradiol+levonorgestrel. Nos eventos adversos totais provavelmente não houve diferença entre dienogeste e placebo, triptorrelina e etinilestradiol+levonorgestrel.

Verifica-se que há evidências para que o medicamento seja considerado para o tratamento da endometriose no âmbito dos sistemas de saúde, desde que também sejam levadas em conta as evidências econômicas e seu impacto orçamentário.

REFERÊNCIAS

- 1 Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, Balint O, Pirtea P, Dorin G, et al. Endometriosis in Menopause-Renewed Attention on a Controversial Disease. *Diagn Basel Switz*. 29 fev 2020;10(3):134.
- 2 Nácul AP, Spritzer PM. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. *Rev Bras Ginecol e Obstet*; *Rev Fed Bras Soc Ginecol e Obstet*. jun 2010;32(6):298-307.
- 3 Schenken R. Endometriosis: Pathogenesis, epidemiology, and clinical impact. *UpToDate*. 2023.
- 4 European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology [Internet]. 2022 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>
- 5 Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1º ago 2018;51:1-15.
- 6 Techatraisak K, Hestiantoro A, Ruey S, Banal-Silao MJ, Kim MR, Seong SJ, et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVIStOEN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health*. 16 maio 2019;19(1):68.
- 7 Laganà AS, Vitale SG, Granese R, Palmara V, Ban Frangež H, Vrtačnik-Bokal E, et al. Clinical dynamics of Dienogest for the treatment of endometriosis: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. jun 2017;13(6):593-596.
- 8 Schenken R. Endometriosis: Treatment of pelvic pain. *UpToDate*. 2023.
- 9 Angioni S, Cofelice V, Pontis A, Tinelli R, Socolov R. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. nov 2014;30(11):769-773.
- 10 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 879, de 12 de julho de 2016 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2016 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_endometriose_2016.pdf
- 11 Bayer. Allurene® [bula de remédio] [Internet]. [citado 24 abr 2023]. Disponível em: <https://io.conwertiez.com.br/m/drogal/uploads/bulas/7891106906890/bula-allurene-paciente.pdf>
- 12 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálises de ensaios clínicos randomizados [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [citado 24 abr 2023] p. 93. Disponível em: https://rebrats.saude.gov.br/phocadownload/diretrizes/20210622_Diretriz_Revisao_Sistematica_2021.pdf
- 13 Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)* [Internet]. 2022 [citado 30 maio 2023]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- 14 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mar 2021;372:n71.

- ¹⁵ Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 5 dez 2016;5(1):210.
- ¹⁶ Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 ago 2019;366:l4898.
- ¹⁷ Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de out 2016;355:i4919.
- ¹⁸ The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [computer program]. 2020.
- ¹⁹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26 ab 2008;336(7650):924-926.
- ²⁰ Hirsch M, Duffy JMN, Kusznir JO, Davis CJ, Plana MN, Khan KS, et al. Variation in outcome reporting in endometriosis trials: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. abr 2016;214(4):452-464.
- ²¹ National Institute for Health Research. Core Outcome Measures in Effectiveness Trials (COMET) [Internet]. 2023 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/>
- ²² Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 24 nov 2010;8(1):138.
- ²³ Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest Versus Leuprolide Acetate for Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treatment of Endometriosis. *J Obstet Gynecol India*. 2018;68(4):306-313.
- ²⁴ Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2002;77(4):684-692.
- ²⁵ Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health* 2002. 2018;27(2):148-155.
- ²⁶ Kashi AM, Niakan G, Ebrahimpour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, 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. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2022;156(1):124-132.
- ²⁷ Niakan G, Rokhgireh S, Ebrahimpour M, Mehdizadeh Kashi A. Comparing the Effect of Dienogest and OCPS on Pain and Quality of Life in Women with Endometriosis: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arch Iran Med*. 2021;24(9):670-677.
- ²⁸ Ozaki R, Kumakiri J, Jinushi M, Ikuma S, Murakami K, Kawasaki Y, et al. Comparison of effect of preoperative dienogest and gonadotropin-releasing hormone agonist administration on laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 [citado 24 abr 2023]; Disponível em: <https://www.cochranefulltext.com/central/doi/10.1002/central/CN-02182522/full>
- ²⁹ Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, Sangiuliano C, Scaramuzzino S, Piccioni MG, et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):471-475.
- ³⁰ Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(2):193-198.
- ³¹ Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(3):633-641.
- ³² Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(3):228-233.
- ³³ Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, et al. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(9):1152-1158.
- ³⁴ Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, Shibata M, Hatano K, Yamamoto S, et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(8):1234-1239.
- ⁴⁰ Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. setembro de 2015;292(3):523-529.

- ⁴¹ Shohayeb A, Wahba A, Abousetta A, Al-inany H. Is dienogest effective in postoperative management of endometriosis compared to GnRH a. Em: Human Reproduction [Internet]. 10. ed 2013 [citado 24 abr 2023]. p. i206–226. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det211>
- ⁴² Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Bizzarri N. Endometriosis: the effects of dienogest. *BMJ Clin Evid.* 9 jun 2015;2015:0802.
- ⁴³ Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* abr 2014;15(6):767-773.
- ⁴⁴ Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* jan 2021;50(1):101798.
- ⁴⁵ Lin SC, Wang XY, Fu XL, Yang WH, Wu H, Bai Y, et al. Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of dienogest in treatment of endometriosis. *World J Meta-Anal.* 28 ago 2021;9(4):377-388.
- ⁴⁶ Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Endometriose Protocolos Febrasgo [Internet]. 2021 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/Endometriose-2021.pdf>
- ⁴⁷ Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, Brandes I, Brünahl C, Chvatal R, et al. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* abr 2021;81(4):422-446.
- ⁴⁸ Carvalho MJ, Barbosa A, Couto D, Galdes F, Vilhena I, Reis JL, et al. Endometriosis – medical treatment Portuguese consensus recommendation. *Rev Acta Obstet Ginecol Port.* 2016;10(3):257-267.
- ⁴⁹ Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, et al. Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(12):2993-3044.
- ⁵⁰ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Vianne for the treatment of endometriosis: A review of the clinical and cost-effectiveness. [Internet]. 2012 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Vianne_April-20-12.pdf
- ⁵¹ Haute Autorité de Santé. Vianne: Rapport d'évaluation [Internet]. 2012 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/vianne_ct_8792.pdf
- ⁵² Haute Autorité de Santé. Synthèse de la Commission de la Transparence – Vianne [Internet]. 2010 [citado 24 abr 2023]. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/synthese_davis_vianne_-_ct-8792.pdf

Submetido em: 28/2/2024

Aceito em: 12/12/2024

Publicado em: 26/5/2025

Contribuições dos autores	
Gabriel Rodrigues Martins de Freitas:	Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição.
Marta da Cunha Lobo Souto Maior:	Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição
Roberta Crevelário de Melo:	Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição
Éder Rodrigues Araújo:	Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição
Aline Martins Vieira:	Curadoria de dados, Análise Formal, Investigação, Metodologia, Redação do manuscrito original, Redação – revisão e edição
Lays Pires Marra	Conceituação, Supervisão, Validação de dados e experimentos, Redação – revisão e edição
Todos os autores aprovaram a versão final do texto.	
Conflito de interesse:	Não há conflito de interesse.
Financiamento:	Não possui financiamento.
Autor correspondente:	Gabriel Rodrigues Martins de Freitas Universidade Federal da Paraíba – UFPB João Pessoa/PB, Brasil. gabriel.freitas@academico.ufpb.br
Editora:	Dra. Christiane de Fátima Colet
Editora chefe:	Dra. Adriane Cristina Bernat Kolankiewicz

Este é um artigo de acesso aberto distribuído
sob os termos da licença Creative Commons.

