

**HOSPITAL DO SERVIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO**

**USO DE DIENOGEST NO TRATAMENTO DA DOR PÉLVICA  
CRÔNICA EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE**

**LISSETT CARIDAD GONZALEZ PEREZ**

**São Paulo**

**2015**

**HOSPITAL DO SERIDOR PÚBLICO MUNICIPAL DE SÃO PAULO**

**LISSETT CARIDAD GONZALEZ PEREZ**

**USO DE DIENOGEST NO TRATAMENTO DA DOR PÉLVICA  
CRÔNICA EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE**

**São Paulo**

**2015**

**LISSETT CARIDAD GONZALEZ PEREZ**

**USO DE DIENOGEST NO TRATAMENTO DA DOR PÉLVICA  
CRÔNICA EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Comissão de Residência Médica do Hospital do  
Servidor Público Municipal, para obter o título de  
Residência Médica

Área: Ginecologia e Obstetrícia

Orientador: Doutor Roberto Maluf Canttini Filho

**São Paulo**

**2015**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Perez, Lissett Caridad Gonzalez

Uso de Dienogest no tratamento da dor pélvica crônica em pacientes com endometriose / Lissett Caridad Gonzalez Perez. São Paulo: HSPM, 2015.

22 f.: il.

Orientador: Dr. Roberto Maluf Canttini Filho.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Comissão de Residência Médica do Hospital do Servidor Público Municipal, para obter o Título de Residência Médica, na área de Ginecologia e Obstetrícia.

1. Dienogest 2. Endometriose 3. Dor pélvica crônica I. Hospital do Servidor Público Municipal II. Título.

**AUTORIZO A DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.**

**São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_**

**Assinatura do Autor:**

---

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a meu orientador pela sugestão do tema deste trabalho e a todos os preceptores de Ginecologia e Obstetícia do HSPM que contribuíram para a minha formação.

## RESUMO

A endometriose é uma patologia ginecológica que acomete mulheres em idade reprodutiva com impacto negativo na qualidade de vida devido à sua sintomatologia, principalmente dor pélvica crônica e infertilidade. Entre as modalidades terapêuticas, podem-se enumerar o tratamento cirúrgico e medicamentoso, por exemplo, as progesteronas e análogos de GnRh, ambos com altas taxas de recidiva e sem controle definitivo da doença. O progestágeno dienogest tem demonstrado efetividade no alívio das queixas algícas, na redução dos implantes e boa tolerabilidade a longo prazo, com pouco impacto no metabolismo do estrogênio e na densidade mineral óssea, além de promover um período livre de sintomas de aproximadamente 6 semanas após a suspensão da medicação.

**Palavras-chaves:** dienogest, endometriose, dor pélvica crônica.

## **ABSTRACT**

Endometriosis is a gynecological pathology that affects women in reproductive age with negative impact in the quality of life due to its symptomatology, mainly chronic pelvic pain and infertility. Amid therapeutic modalities, we can enumerate surgical and drug treatments, for example, progestones and GnRh analogues, both presenting high recurrence rates and without a definitive disease control. The progestogen Dienogest has demonstrated effectiveness in relieving algic complaints, in reducing the implants and good tolerability in the long term, showing low impact in estrogen metabolism and mineral bone density, aside from promoting a 6-week period free of symptoms after drug interruption.

**Keywords:** Dienogest, endometriosis, chronic pelvic pain.



## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	9
2.	PROPOSIÇÃO	10
3.	DISCUSSÃO	10
3.1	Diagnóstico	10
3.2	Tratamento	11
3.2.1	Tratamento Cirúrgico	11
3.2.2	Tratamento Farmacológico	11
3.2.3	Dienogest	13
4.	CONCLUSÃO	19
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20

## 1. INTRODUÇÃO

A endometriose é um distúrbio benigno, hormônio-dependente caracterizado pela presença de glândulas endometriais e estroma em localizações ectópicas (SCHORGE, 2011). Afeta 10% das mulheres em idade reprodutiva com grande impacto na qualidade de vida devido a sintomas como dismenorreia, dispareunia, dor pélvica crônica e infertilidade (STROWITZKI, 2012).

A sua etiologia ainda é desconhecida porém existem algumas teorias para explicar o seu surgimento, entre elas, a teoria da menstruação retrógrada. A mesma sugere haver refluxo do sangue menstrual para a cavidade peritoneal associado a uma disfunção do sistema imune com redução da citotoxicidade de macrófagos e células natural-killer além da liberação de Interleucina 6 e 8, que promovem a expressão de fatores de crescimento endotelial e epitelial facilitando a implantação das células descamadas. A segunda teoria é da metaplasia celômica que sustenta haver potencialidade de diferenciação das células peritoneais, as quais passariam por processo de metaplasia quando expostas a algum estresse e se diferenciariam em células endometriais. A terceira teoria consiste na teoria da propagação linfática ou vascular, desenvolvida com o intuito de explicar a presença da endometriose em sítios distantes tomando como base a via de disseminação do câncer de endométrio (SCHORGE, 2011).

A enfermidade é encontrada em 70 – 90% das pacientes com dor pélvica crônica, cuja definição é dor em baixo ventre com duração superior a 6 meses, não necessariamente relacionada ao ciclo menstrual (NASIR, 2004).

É uma doença crônica sem tratamento definitivo, cujo objetivo terapêutico é o alívio da dor e outros sintomas, além de reduzir os focos de endometriose e melhoria da qualidade de vida (SCHINDLER, 2011).

Existem várias modalidades terapêuticas, entre elas, a cirurgia e a farmacoterapia como anticoncepcionais combinados, progesteronas, análogos de GnRh, entre outros.

Uma nova opção hormonal é o dienogest, um progestágeno com importante efeito progestogênico sem significativa atividade androgênica, glicocorticoide ou mineralocorticoide (STROWITZKI, 2015).

Foi realizada uma revisão na literatura de dezenove artigos científicos, contendo as palavras chaves dienogest, endometriose e dor pélvica crônica nos endereços eletrônicos Pubmed, Lilacs e Cochrane do ano 2002 a 2015.

## **2. PROPOSIÇÃO**

Este trabalho tem como objetivo demonstrar a utilidade do progestágeno Dienogest no tratamento da endometriose, através da evidência disponível e da comparação com outras drogas com efetividade comprovada.

## **3. DISCUSSÃO**

### **3.1 Diagnóstico**

O histórico de dor pélvica, dispareunia e infertilidade sugerem a presença de endometriose (NASIR, 2004). A partir da anamnese, um exame físico detalhado é necessário para determinar mobilidade e posição do útero além da presença de massas anexiais palpáveis. O exame retovaginal deve ser realizado na suspeita de infiltração profunda a fim de evidenciar nodulações na região dos ligamentos uterossacros e do septo retovaginal (ROWE, 2010).

Outra ferramenta na investigação diagnóstica corresponde à dosagem do antígeno cancerígeno 125 (Ca 125), corriqueiramente elevado em pacientes com endometriose e diretamente relacionado com a gravidade da doença (SCHORGE, 2011).

Os métodos de imagens também têm importância na propedêutica da endometriose. As ultrassonografias pélvica e transvaginal apresentam sensibilidade e especificidade de 64 – 90% e 22 – 100% respectivamente para o diagnóstico de endometriomas, no entanto, o seu valor na avaliação de endometriose superficial e aderências é limitado (SCHORGE, 2011).

A ultrassonografia com preparo intestinal é utilizada para avaliar o comprometimento do reto sigmoides e a profundidade da lesão (ROWE, 2010).

A ressonância magnética é útil na avaliação de massas pélvicas além de ser um importante método não invasivo para o diagnóstico de endometriose profunda (JARRELL, 2005).

O padrão ouro, no entanto, continua sendo a laparoscopia com visualização direta dos implantes e seu estudo histológico (ROWE, 2010).

## **3.2. Tratamento**

### **3.2.1 Tratamento Cirúrgico**

O princípio da cirurgia é a retirada do máximo possível das lesões macroscópicas e restabelecer a anatomia da pelve (NAVARRO, 2006), com alívio da dor pélvica a longo prazo em mais de 50% das pacientes. (ROWE, 2010).

Apesar da sua eficácia comprovada a taxa de recorrência após tratamento cirúrgico é elevada quando não associada ao tratamento hormonal podendo chegar a 40 – 50% após 5 anos. (SROWITZKI, 2015).

### **3.2.2 Tratamento Farmacológico**

O objetivo da terapia farmacológica é proporcionar um ambiente hipoestrogênico e anovulatório com consequente amenorreia e redução dos implantes (BAHAMONDES, 2012). O tratamento clínico é eficaz, com taxa de sucesso de 80 – 100%, cujo intervalo livre de sintomas pode chegar até 2 anos (NAVARRO, 2006).

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são utilizados no tratamento da dor pélvica crônica e dismenorreia por inibirem a função das enzimas pró-inflamatórias COX 1 e COX 2, ambas presentes na gênese da dor. Devem ser usados com cautela uma vez que podem provocar úlcera péptica quando administrados de forma indiscriminada (ZITO, 2014).

Entre os métodos hormonais, os anticoncepcionais orais combinados (ACO) são considerados tratamento de primeira linha devido à segurança a longo prazo, efeito contraceptivo e controle do ciclo menstrual, além do baixo custo. A administração de forma contínua está associada a maior redução na escala de dor (ZITO, 2014).

O seu mecanismo de ação é através da supressão da atividade ovariana e da inibição da produção de prostaglandinas, mediada por estrogênio, com efeito anti-inflamatório (ZITO, 2014).

Pacientes em uso de ACO têm maior risco de apresentarem fenômenos tromboembólicos principalmente quando associado ao tabagismo, além de se observar uma rápida recorrência da doença após a interrupção do medicamento (ZITO, 2014).

Apesar do uso corriqueiro na prática das duas classes supracitadas, não há evidência científica suficiente que suporte o seu efeito no tratamento da endometriose (SCHINDLER, 2011).

Os agonistas dos receptores de GnRH são comprovadamente eficazes na redução dos sintomas algícos e dos implantes, no entanto, os efeitos colaterais significativos limitam o seu uso a longo prazo (STROWITZKI, 2015). O mecanismo de ação ocorre a nível hipofisário com a sub-expressão dos receptores de GnRH, promovendo um estado de hipoestrogenismo (ZITO, 2014).

A privação de estrogênio é responsável pelos sintomas tais como ondas de calor, ressecamento vaginal, diminuição da libido, além da desmineralização óssea o que limita a terapia a 6 meses na ausência de add-back terapia com anticoncepcionais orais combinados (PETRAGLIA, 2012).

O esteróide androgênico danazol, apesar de eficaz por suprimir a liberação de gonadotrofinas, tem a restrição de importantes efeitos adversos, como acne, hirsutismo, ganho ponderal, alteração no timbre da voz e do metabolismo lipídico, motivos pelos quais a sua indicação na atualidade é restrita (NAVARRO, 2006).

Há descrição de teratogenicidade, por isso deve ser administrado com contracepção eficaz (SCHORGE, 2011).

As progesteronas oferecem eficácia a longo prazo, através da decidualização e atrofia do endométrio e dos implantes pela diminuição na síntese dos receptores de estrogênio (NAVARRO, 2006).

Há evidência de controle da dor com a administração de acetato de medroxiprogesterona de depósito, principalmente após 6 meses do início do tratamento (NAVARRO, 2006), no entanto o seu uso prolongado promove diminuição da densidade óssea, além de retenção hídrica, com consequente ganho ponderal (SCHINDLER, 2011).

Apesar de não haver indicação formal do sistema intrauterino liberador de levonogestrel (SIU-LNG) no tratamento contra endometriose (BAHAMONDES, 2012), o mesmo tem sido utilizado na prática para a endometriose retovaginal com efetividade na redução dos implantes e sintomas álgicos, como a dispareunia de profundidade e a dor pélvica (ZITO, 2014).

### **3.2.3 Dienogest**

O dienogest é um progestágeno derivado do C-19-Nortestosterona e é classificado no subgrupo dos estanos (BAHAMONDES, 2012). Liga-se ao receptor de progesterona com alta especificidade (SCHINDLER, 2011) com potente efeito de atrofia no endométrio (BAHAMONDES, 2012).

Apresenta alta biodisponibilidade com absorção rápida, distribuição de 10% na forma livre e 90% associada à proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG) (BAHAMONDES, 2012).

A meia-vida é de aproximadamente 10 horas e após 24 horas da administração, grande parte da dose é excretada pela urina (SCHINDLER, 2011).

Outra característica do dienogest é a sua propriedade anti-androgênica, sem atividade glicocorticóide com menor risco de tromboembolismo (BAHAMONDES, 2012) além de mudança mínima nos níveis lipídicos (SCHINDREL, 2011). Provoca moderada inibição da secreção de gonadotrofinas, com redução moderada na produção endógena de estrogênio (SCHINDREL, 2011).

O dienogest induz a inibição total da ovulação, no entanto sem a adição do estrógeno, não foi desenvolvido com o intuito contraceptivo, portanto não deve ser usado como monoterapia em paciente que não deseja gestar. A atividade ovariana é restaurada após 1 a 43 dias da suspensão da medicação (BAHAMONDES, 201).

A dose diária recomendada é de 2 mg ao dia, por via oral e de forma contínua (BAHAMONDES, 2012).

A posologia adequada foi descrita por Bahamondes e Camargos após avaliar o dienogest nas doses 1, 2 e 4 mg/dia. Foram estudadas mulheres com endometriose histologicamente confirmada por 24 semanas e a eficácia determinada com laparoscopia *second-look* e alívio dos sintomas. Evidenciou-se que o escore da endometriose reduziu de 11,4 para 3,6 (n= 29; p< 0,001) na dose de 2 mg/dia e de 9,7 para 3,9 (n= 35; p< 0,001) na dose de 4 mg, com melhoria dos sintomas em ambos os grupos. A posologia de 1 mg foi interrompida devido a sangramento incontrolável.

Um estudo descrito por Schindler ratificou a dose diária de 2 mg/dia como a ideal para o tratamento da endometriose. Foram administradas doses diárias de 1, 2 e 4 mg em 183 mulheres por 24 semanas. A dose de 1mg/dia foi suspensa devido aos padrões de sangramento. As doses de 2 e 4 mg ofereceram eficácia equivalente na redução dos sintomas e na melhora global, no entanto, a redução dos níveis de estrogênio foi maior em pacientes que tomaram 4 mg/dia, com maior potencial na redução de densidade óssea.

Foram desenvolvidos inúmeros estudos comparando o dienogest com análogos de GnRh, afim de comprovar a sua eficácia no tratamento da endometriose.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, prospectivo, fase III desenvolvido por Cosson *et al* foi evidenciado que o dienogest é tão efetivo quanto a triptorrelina no tratamento da endometriose após cirurgia laparoscópica. Foi administrado 1 mg de dienogest duas vezes ao dia e 3,75 mg de triptorrelina intramuscular a cada 4 semanas por um período de 16 semanas, num total de 120 mulheres, e realizado o controle laparoscópico pós-tratamento. A comparação do status dos implantes antes e após 4 meses do tratamento demonstrou uma melhora global em 20% das pacientes em ambos os grupos. A síndrome climatérica com fogachos foi reportada em 61% das mulheres tratadas com o análogo e em 11% das pacientes tratadas com a progesterona. O sangramento irregular foi a principal complicação observada com o uso de dienogest presente em 61,6% comparadas a 25,4% das tratadas com triptorrelina. Na totalidade, 85,5% das pacientes que fizeram uso da progesterona e 80%, em uso do análogo, sugeriram o tratamento realizado como satisfatório ou muito satisfatório, não havendo diferença estatística entre os dois tratamentos.

Em outro estudo comparativo entre o dienogest e o acetato de leuprolida desenvolvido por Strowitzki *et al*, a fim de determinar a eficácia e segurança do fármaco, foram avaliadas 252 mulheres, das quais 109 fizeram uso da progesterona 2 mg/dia e 120 mulheres do análogo 3,75mg a cada 4 semanas por um período de 24 semanas. Demonstrou-se que 60% das pacientes em ambos os grupos referiram alívio da dor pélvica. A proporção da ausência de dismenorreia foi de 82% no grupo do dienogest e de 90% no outro grupo. Não houve relevante mudança dos padrões laboratoriais hematológicos, lipídicos e hepáticos em ambos os grupos no decorrer das 24 semanas, exceto que o análogo foi associado ao decréscimo importante dos níveis séricos de estrogênio com sinais clínicos de hipoestrogenismo e diminuição da massa óssea. A irregularidade menstrual típica do uso de progestágenos foi maior no grupo do dienogest, no entanto, a frequência e intensidade do sangramento diminuiu com a terapia a



longo prazo, sendo um efeito adverso tolerável e com pouco impacto na aderência ao tratamento.

Schindler comparou a eficácia do tratamento com dienogest na dose de 2 mg por dia com placebo em um estudo randomizado de 12 semanas, usando como critérios, as mudanças nos sintomas e o impacto na qualidade de vida. O estudo incluiu 198 mulheres com estágio I – IV (mínima a severa) e dor pélvica na escala de no mínimo 30 mm ( na escala visual de 0 – 100 mm). Comprovou-se com significância estatística ( $p < 0,0001$ ) que o dienogest possui superioridade no controle da dor em comparação com o placebo. A melhora global nas pacientes com dienogest foi de 52,9% enquanto que no grupo placebo foi de 22,9% no término das 12 semanas. O progestágeno foi bem tolerado, não houve relato de importantes efeitos colaterais.

A segurança e tolerabilidade do seu uso a longo prazo foi estudada em quatro estudos europeus com um total de 514 mulheres com diagnóstico de endometriose , das quais 332 fizeram uso de dienogest 2 mg/dia por períodos entre 12 e 65 semanas e o restante foi tratada com acetato de leuprolida ou placebo. Foram avaliados vários parâmetros, tais como efeitos adversos, testes laboratoriais, peso, densidade óssea, entre outros. Cada efeito citado foi reportado em menos de 10% das pacientes em uso do progestágeno, sendo cefaléia o mais comum (9%), enquanto que 21,1% das paciente tratadas com leuprolida descreveram o mesmo sintoma. Novamente, os sintomas de hipoestrogenismo foram mais evidentes com o uso do análogo. O padrão de sangramento foi bem tolerado pela maioria das paciente e somente 2 mulheres o descreveram como a causa da suspensão da droga. O perfil lipídico de pacientes em uso de dienogest foi semelhante ao do grupo placebo. O estradiol sérico não demonstrou mudança significativa durante o período de 65 semanas, enquanto que em pacientes tratadas com o análogo de GnRh, houve uma diminuição do estradiol de 299 pmol/L para 68,5 pmol/L. Foi assim evidenciado que o dienogest apresenta segurança por um período estendido de 65 semanas, com melhora progressiva dos sintomas em uso contínuo, além disso pode ser associado ao estradiol para efeito contraceptivo (STROWITZKI, 2015).

Bahamondes e Camargos citaram um estudo com 168 mulheres em uso de dienogest por 53 semanas com redução significativa da dor ( $p < 0,001$ ) e frequência dos sangramentos, diminuindo progressivamente e sem alterações laboratoriais significativas. Demonstrou também que houve controle da dor até seis semanas após a suspensão da medicação.

Os mesmos autores descreveram o seu efeito a longo prazo em um estudo com 135 pacientes que receberam 2 mg ao dia de dienogest por 53 semanas. Com redução na densitometria óssea da espinha lombar de  $-1,6 \pm -2,4$  e  $-1,7 \pm 2,2\%$  nas semanas 24 e 52, demonstrando uma queda importante porém não cumulativa da densidade óssea. Também evidenciou que os efeitos adversos mais comuns foram metrorragia (71,9%), cefaléia (18,5%) e constipação (10,4%).

A eficácia no tratamento da endometriose intestinal foi descrito por Tamura, *et al* no relato de caso com administração cíclica de Dienogest na dose 2 mg/dia por 3 semanas com pausa de 1 semana, no total de quatro ciclos e demonstrou melhora considerável dos sintomas, dor pélvica e melena. O desaparecimento das lesões intestinais foi comprovado por colonoscopia após 16 semanas do tratamento, confirmando a sua eficácia tanto clínica quanto histológica.

É uma opção terapêutica menores complicações em relação a outros métodos como, por exemplo, o tratamento cirúrgico . A administração cíclica da droga diminuiu a presença de sangramento irregular.

Outro autor avaliou o efeito da medicação na localização extragenital da doença. Foram avaliadas quatro mulheres com endometriose no reto-sigmoide e uma na bexiga que receberam dienogest na dose de 2 mg/dia por 12 meses, em todos os casos houve redução do tamanho das lesões e melhora dos sintomas (BAHAMONDES E CAMARGOS, 2012).

**Tabela 1 – Características dos estudos com Dienogest**

ESTUDOS	OBJETIVO	AMOSTRA	AVALIAÇÃO	RESULTADO	OBSERVAÇÕES
Bahamondes e Camargos, 2012	Posologia ideal	64 pacientes por 24 semanas	Doses 1, 2 e 4 mg	Doses de 2 e 4 mg com melhora dos sintomas em ambos os grupos	Dose de 1 mg interrompida por sangramento irregular
Schindler, 2011	Posologia ideal	183 mulheres por 24 semanas	Doses 1,2 e 4 mg	Dose de 2 e 4 mg com eficácia equivalente	- Dose de 1 mg interrompida por sangramento. - Dose de 4 mg com maior potencial de redução de massa óssea
Cosson <i>et al.</i> , 2002	Comparação DNG x triptorelina	120 mulheres por 16 semanas	1mg 2x/dia X 3,75 mg IM 4/4 sem	Controle laparoscópico pós-tratamento com melhora global de 20% em ambos os grupos	- Sangramento irregular no grupo do DNG - Síndrome climatérica no grupo do análogo
Strowitzki <i>et al.</i> , 2012	Comparação DNG x LPD	252 pacientes por 24 semanas	2mg/dia X 3,75 mg IM 4/4 sem	Melhora clínica da dor pélvica em ambos os grupos	-Diminuição dos níveis de estrogênio com LPD com repercussão na massa óssea;
Schindler, 2011	Comparação DNG x placebo	98 mulheres com estágio I – IV e dor pélvica na escala de no mínimo 30 mm) por 12 semanas	2 mg/dia X placebo	Melhora global com DNG de 52%, com superioridade no controle da dor	Bem tolerado
Strowitzki <i>et al.</i> , 2015	Perfil de segurança + comparação DNG + LPD + placebo	514 pacientes por períodos de 12 e 65 semanas	2mg/dia X 3,75 mg IM 4/4 sem X placebo	Boa tolerabilidade com pouco impacto no perfil lipídico e de estrogênio sérico	- Menos efeitos colaterais do que o LPD;
Bahamondes e Camargos, 2012	Perfil de segurança	168 mulheres por 53 semanas	2 mg/dia	Controle da dor	-Sem alterações laboratoriais significativas; - Redução da densidade óssea
Bahamondes e Camargos, 2012	Endometriose extragenital	4 pacientes por 12 meses	2 mg/dia	Redução laparoscópica dos implantes e melhora clínica	-

#### 4. CONCLUSÃO

Conforme citado anteriormente, existem inúmeras alternativas de tratamento contra a endometriose, algumas invasivas e com múltiplos efeitos colaterais.

Os análogos de GnRh são corriqueiramente usados na prática com evidente efetividade no controle da dor e na redução dos implantes, no entanto, está associado a importantes efeitos adversos, com aumento do risco de osteoporose quando usados por um período superior a 6 meses sem a adição de anticoncepcionais orais combinados.

A progesterona de depósito e o sistema intrauterino liberador de levonogestrel também são usados no controle da dor com bons resultados.

A administração do dienogest na dose diária de 2 mg/dia e de forma contínua tem demonstrado eficácia comparável a outras drogas amplamente utilizadas. A boa tolerabilidade e os efeitos adversos discretos justificam o seu uso por períodos prolongados.

Em virtude da evidência descrita acima, conclui-se que o progestágeno dienogest é efetivo no tratamento da dor pélvica crônica secundária à endometriose, além de promover a redução dos implantes endometrióticos, justificando o seu uso na endometriose profunda e como tratamento hormonal adjuvante à intervenção cirúrgica.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COSSON, Michel. **Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study.** 2002. Disponível em: <[http://www.fertstert.org/article/S00150282\(01\)03270-8/pdf](http://www.fertstert.org/article/S00150282(01)03270-8/pdf)>. Acesso em: 06/05/2015.
2. NASIR, Laeth. **Management of pelvic pain from dysmenorrhea or endometriosis.** 2004. Disponível em: <[http://www.jabfm.org/content/17/suppl\\_1/S43.full.pdf](http://www.jabfm.org/content/17/suppl_1/S43.full.pdf)>. Acesso em: 06/05/2015.
3. JARRELL, John F. **Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain.** 2005. Disponível em: <<http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/164E-CPG1-August2005.pdf>>. Acesso em: 06/05/2015.
4. NAVARRO, Paula AAS. **Tratamento da Endometriose.** 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v28n10/a08v28n10.pdf>> Acesso em: 06/05/2015.
5. ROWE, Timothy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: Endometriosis Diagnosis and Managment.** 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21545757>>. Acesso em: 06/05/2015.
6. STROWITZKI, Thomas. **Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomize, multicenter, open-label trial.** 2010. Disponível em: <<http://humrep.oxfordjournals.org/content/25/3/633.full.pdf+html>>. Acesso em: 08/07/2015.

7. BANSAL, Kailash. **Development and Evaluation of Dienogest Vaginal Tablet for Treatment of Endometriosis**. 2011. Disponível em: <[http://www.researchgate.net/publication/215753793\\_Development\\_and\\_Evaluation\\_of\\_Dienogest\\_Vaginal\\_Tablet\\_for\\_Treatment\\_of\\_Endometriosis](http://www.researchgate.net/publication/215753793_Development_and_Evaluation_of_Dienogest_Vaginal_Tablet_for_Treatment_of_Endometriosis)>. Acesso em: 06/05/2015.
8. WONG, Wu SF. **Hormonal treatment for endometriosis associated pelvic pain**. 2011. Disponível em: <<http://www.bioline.org.br/pdf?rm11025> >. Acesso em: 10/07/2015.
9. SCHINDLER, Adolf E. **Dienogest in long-term treatment of endometriosis**. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3140813/pdf/ijwh-3-175.pdf>> . Acesso em: 10/05/2015.
10. SCHORGE, John O. **Ginecologia de Williams**. 1 ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
11. BAHAMONDES, Luis. **Dienogest: Uma nova opção terapêutica em endometriose**. 2012. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2012/v40n3/a3263.pdf>>. Acesso em: 06/05/2015.
12. STROWITZKI, Thomas. **Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis**. 2012. Disponível em: < <http://www.ijgo.org/article/S0020-292%2812%2900084-7/pdf>>. Acesso em: 10/05/2015.
13. HAYASHI, Atsushi. **Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis**. 2012. Disponível em: < <http://www.ovarianresearch.com/content/pdf/1757-2215-5-31.pdf>>. Acesso em: 10/05/2015.

14. GERLIGER, Christoph. **Treatment of endometriosis in different ethnic population: a meta-analysis of two clinical trials**. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3470994/pdf/1472-6874-12-9.pdf>>. Acesso em: 07/07/2015.
15. PETRAGLIA, Felice. **Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment**. 2012. Disponível em: <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249203/pdf/404\\_2011\\_Article\\_1941.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249203/pdf/404_2011_Article_1941.pdf)>. Acesso em: 08/07/2015.
16. TAKASA, Notutaka. **Therapeutic effect of dienogest on adenossarcoma arising from endometriosis: a case report**. 2013. Disponível em: <<http://www.springerplus.com/content/pdf/2193-1801-2-618.pdf>>. Acesso em: 10/05/2015.
17. TAMURA, Ryo. **Effectiveness of the cyclic administration of dienogest in a case of pathological disappearance of intestinal endometriosis**. 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718839/pdf/ijwh-5-421.pdf>> . Acesso em: 05/07/2015.
18. ZITO, Gabriella. **Medical Treatment for Endometriosis-Associated Plevic Pain**. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140197/pdf/BMRI2014-191967.pdf>>. Acesso em: 15/06/2015.
19. STROWITZKI, Thomas. **Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program**. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4403681/pdf/ijwh-7-393.pdf>>. Acesso em: 08/07/2015.