

**Comparação entre contraceptivos hormonais combinados e  
progestágenos isolados na efetividade do tratamento da endometriose:  
uma revisão de literatura**

**Comparison between combined hormonal contraceptives and  
progestogens in the effectiveness of the treatment of endometriosis: a  
literature review**

DOI:10.34119/bjhrv4n2-008

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 01/03/2021

**Ana Cláudia Costa Pereira**

Graduanda em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais –  
PUC-MG

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC-MG  
Endereço: Rua Weaver, 22, Lindeia – Belo Horizonte, MG, CEP: 30690-740  
E-mail: anaclaudiacepereira@gmail.com

**Matheus Moraes Alves Pereira**

Médico, formado pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC-MG

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais – PUC-MG  
Endereço: Rua Maria Resende do Prado, 158, Jardim Vera Cruz – Contagem, MG,  
CEP: 32265-170  
E-mail: matheusmoraesap@gmail.com

**Paula Melo Vale**

Graduanda em Medicina, pela Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais  
(FCMMG)

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG)  
Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Centro - Belo Horizonte, MG, CEP: 30130-110  
E-mail: paula.melovale1995@gmail.com

**Rayane Paula Silveira Silva**

Graduanda em Medicina, pela Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e  
Mucuri (UFVJM)

Instituição: Faculdade de Medicina do Mucuri (FAMMUC) – UFVJM  
Endereço: Rua do Cruzeiro, 01, Bairro Jardim São Paulo – Teófilo Otoni, MG, CEP:  
39803-371  
E-mail: rayane.silveira@ufvjm.edu.br

**Renzo Camara Arreguy**

Graduando em Medicina, pela Faculdade de Minas (Faminas-BH)

Instituição: Faculdade de Minas (Faminas-BH)  
Endereço: Avenida Álvares Cabral, 551, Lourdes- Belo Horizonte, MG, CEP: 30170-  
002  
E-mail: renzoarreguy@hotmail.com

**Sara Tamna Ventura Melo**

Graduanda em Medicina, pelo Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

Instituição: Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos (IMEPAC)

Endereço: Avenida Minas Gerais, 1889, Centro – Araguari, MG, CEP: 38444-128

E-mail: sara\_tamna@hotmail.com

**Taruany Melo Nogueira**

Graduanda em Medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG)

Endereço: Rua Rafael Veneroso, 80, Angola - Betim, MG, CEP: 32604-082

E-mail: taru\_mnogueira@hotmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A endometriose é uma condição ginecológica benigna crônica, hormônio-dependente e é definida pela presença ectópica de tecido endometrial. Dentre as opções de tratamento, o uso de contraceptivos hormonais combinados (CHC) e de progestágenos isolados (PR) é bastante prevalente nos consultórios. Diante disso, o objetivo do presente estudo é analisar e comparar os fármacos citados para avaliar sua efetividade no tratamento da endometriose. **METODOLOGIA:** Revisão de literatura realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, LILACS e SciELO, com o uso dos descritores “Combined hormonal”, “Hormonal Contraception”, “Progesterone” e “Endometriosis”, juntamente aos operadores lógicos de pesquisa “OR” e “AND”. Incluiu-se artigos em inglês, português, espanhol e francês, com recorte temporal de 2011 a 2021. **RESULTADOS:** Foram selecionados 22 artigos dos quais 9 analisavam PR, 4 analisavam CHC, 3 analisavam ambos (PR e CHC) e 6 analisavam mais de um tipo de terapia. **DISCUSSÃO:** Os PR e CHC apresentam eficácia no controle dos sintomas e aumento da qualidade de vida em mulheres com endometriose, portanto, estão indicados como opção terapêutica de primeira linha no tratamento clínico da endometriose. **CONCLUSÃO:** O presente estudo não foi capaz de elucidar se há superioridade de uma terapia em relação a outra. Diante disso, o tratamento deve ser individualizado.

**Palavras-chaves:** Contraceptivos hormonais combinados, Progestágenos, Endometriose.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Endometriosis is a chronic benign, hormone-dependent gynecological condition and is defined by the ectopic presence of endometrial tissue. Among the treatment options, the use of combined hormonal contraceptives (CHC) and isolated progestogens (PR) is quite prevalent in doctor's offices. Therefore, the objective of the present study is to analyze and compare the drugs mentioned to assess their effectiveness in the treatment of endometriosis. **METHODOLOGY:** Literature review carried out in the MEDLINE / Pubmed, LILACS and SciELO databases, using the descriptors "Combined hormonal", "Hormonal Contraception", "Progesterone" and "Endometriosis", together with the logical search operators "OR" and "AND". Articles in English, Portuguese, Spanish and French were included within the period of 2011 to 2021. **RESULTS:** 22 articles were selected, of which 9 analyzed PR, 4 analyzed CHC, 3 analyzed both (PR and CHC) and 3 analyzed more than one type of therapy. **DISCUSSION:** PR and CHC are effective in controlling symptoms and increasing quality of life in women with endometriosis, therefore, they are indicated as a first-line

therapeutic option in the clinical treatment of endometriosis. **CONCLUSION:** The present study was unable to elucidate whether there is superiority of one therapy over another. Therefore, treatment must be individualized.

**Keywords:** Combined hormonal contraceptives, Progestins, Endometriosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição ginecológica benigna crônica, hormônio-dependente e é definida pela presença ectópica de tecido endometrial. É uma das condições mais prevalentes na área da ginecologia, cuja incidência no mundo é de 5% a 10% em mulheres em idade fértil, podendo chegar a aproximadamente 50% naquelas com dor pélvica. Porém, apesar da doença ter forte presença nos consultórios, é difícil se fazer a sua epidemiologia exata. Isso ocorre principalmente pelo fato de a sua etiologia ser desconhecida, apesar de as evidências indicarem que a combinação de fatores genéticos, hormonais e imunológicos poderia contribuir para a formação e o desenvolvimento dos focos ectópicos de endometriose. (COSTA, et al., 2018).

Clinicamente, a endometriose pode ser manifestada por dismenorreia, dispareunia de profundidade, disquezia e é uma causa comum de infertilidade. (DE MARQUI A, et al., 2015) Sabe-se que essa doença pode ser classificada em três formas: a endometriose peritoneal superficial, a endometriose ovariana e endometriose infiltrativa profunda, sendo essa última mais comum na região retal e consiste na forma mais agressiva dessa condição, conhecida por ser de difícil manejo e tratamento. (NEME, et al., 2005)

O endométrio é um tecido composto por estroma e glândulas, sendo sua interação com certos hormônios necessária para a regulação e manutenção desse tecido. Os dois principais esteróides envolvidos nesses processos são o estrogênio e a progesterona. O tecido endometrial ectópico assim como o endométrio tópico respondem a esses hormônios, ocasionando os principais sintomas relatados por essas mulheres. Assim, é evidente que os principais tratamentos conservadores para a endometriose sejam de origem hormonal, de modo que esses esteróides inibam o tecido endometriótico, atrofiando-o. (NEME, et al., 2005)

O tratamento da doença pode ser cirúrgico, medicamentoso, ou ambos, sendo definido pelos sintomas da paciente, a extensão e localização da doença, desejo de gestação, idade e efeitos adversos aos medicamentos. (COSTA, et al., 2018). Assim, é evidente que existem inúmeros estudos sobre vários tipos de medicamentos e

combinações de hormônios para se tratar a endometriose, porém, é preciso considerar a particularidade de cada mulher, respeitando suas escolhas e priorizando seu bem estar.

Dentre as opções de tratamento, o uso da terapia combinada e o uso de progestágenos isolados é bastante prevalente nos consultórios. A terapia que envolve os anticoncepcionais combinados é um método bastante prático e de fácil administração para o tratamento da endometriose em pacientes com sintomas leves a moderados. (COSTA, et al., 2018). Porém há estudos controversos sobre sua eficácia em relação à dor pélvica em pacientes submetidas à laparoscopia previamente. (CHEN, et al.,2019)

Além disso, vê-se vários estudos abordando o uso de dispositivos e pílulas de progestágenos isolados, tais como o dispositivo uterino SIU-LNG (SIU-LNG) e dienogeste (DNG) por exemplo. Esses medicamentos agem através da intervenção no eixo neuroendócrino, interferindo no mecanismo de estimulação ovariana pelas gonadotrofinas, intervindo diretamente no mecanismo de feedback. Desse modo, promove-se o bloqueio gonadotrófico, em especial no pico de LH, impedindo por fim, a ovulação. (PIRES, et al, 2020) Sendo assim, o principal objetivo deste estudo é a análise e comparação entre os fármacos citados para avaliar os efeitos adversos, eficácia e aceitação destes pelas mulheres.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa pautado no principal objetivo do estudo que é a comparação entre o uso de contraceptivos hormonais combinados (CHC) e o uso de progestágenos isolados (PR) em relação à efetividade do tratamento da endometriose.

A realização da busca se deu nas seguintes bases de dados: Medical Literature and Retrieval System onLine (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando-se os descritores “Combined hormonal”, “Hormonal Contraception”, “Progesterone”, “Endometriosis”, selecionados previamente no Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). Durante o processo de busca foram usados os operadores lógicos de pesquisa "OR" e “AND”.

Como critérios de inclusão foram aplicados: ensaios clínicos randomizados e não randomizados, metanálises e revisões sistemáticas; nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, com recorte temporal entre os anos de 2011 a 2021, que se adequaram ao propósito da pesquisa. Foram excluídos os artigos que não estavam atrelados à

finalidade da pesquisa, por meio da leitura do título e do resumo. A busca bibliográfica foi realizada durante o mês de janeiro de 2021.

Diante do processo de seleção dos artigos foram aplicadas as etapas de identificação, triagem e elegibilidade, tendo em vista à leitura na íntegra dos artigos selecionados. Inicialmente, foram encontrados 111 artigos no total das três bases de dados escolhidas; após a seleção feita a partir dos critérios de inclusão restaram 22 artigos. Por fim, foi realizada a avaliação crítica dos estudos elegidos para posterior aplicação dos resultados e síntese das evidências.

### 3 RESULTADOS

Dos 22 artigos selecionados, 9 analisaram o uso de PR, 4 analisaram o uso de CHC, 3 analisaram o uso de ambos (PR e CHC) e 6 analisaram várias modalidades terapêuticas incluindo outros tipos de intervenção como agonistas ou antagonistas GnRH, andrógenos, danazol, entre outros. Ademais, dentre os artigos que analisaram o uso de PR, 4 eram sobre o SIU-LNG, 3 abordavam sobre o dienogeste, 1 discutia sobre o acetato de medroxiprogesterona (AM) e 1 abordava o SIU-LNG e AM.

O estudo de SAMY A, et al., 2020 abordou várias modalidades terapêuticas e realizou uma comparação sobre a dor pélvica, dismenorreia em 3 e em 6 meses, dor pélvica não menstrual em 3 e em 6 meses e dispareunia em 3 e em 6 meses, entre o placebo e outras modalidades, sendo estas: dienogeste, CHC, elagolix (análogo de GnRH), SIU-LNG, danazol e AM. Em relação à dor pélvica, os resultados mostraram que o dienogeste, CHC, elagolix 150 e 250mg foram associados a menor dor pélvica em 3 meses e além disso o dienogeste foi melhor que o elagolix 150 e 250mg na redução da dor pélvica, embora não houve diferença significativa ao comparar CHC versus elagolix 150 e 250mg. Já os análogos de GnRH, SIU-LNG e dienogeste, em comparação ao placebo, foram associados com redução da dor pélvica, enquanto não houve diferença significativa ao comparar o análogo de GnRH versus SIU-LNG, dienogeste. (SAMY A, et al., 2020).

Nesse mesmo estudo, foi comparado também o impacto dos medicamentos na dismenorreia em 3 e em 6 meses, dor pélvica não menstrual em 3 e em 6 meses e dispareunia em 3 e em 6 meses, em relação a dismenorreia em 3 meses o tratamento mais adequado foram os análogos de GnRH, seguido por danazol, elagolix 150 e 250mg e em relação à 6 meses foram os análogos de GnRH, em seguida por elagolix 150 e 250mg, desogestrel e AM. Em relação à dor pélvica não menstrual em 3 meses, o tratamento mais

adequado foram os análogos de GnRH, em seguida de elagolix 150mg, AM, placebo e danazol ao passo que em 6 meses foram o desogestrel em seguida dos análogos de GnRH, e danazol. Em relação à dispareunia em 3 meses, a terapêutica mais adequada foram os análogos de GnRH, seguidos por elagolix 150mg e danazol e em 6 meses foram o elagolix 250mg, seguido dos análogos de GnRH, desogestrel, placebo, dienogeste e danazol. (SAMY A, et al., 2020).

O estudo de PIRES M, et al., 2020 analisou 327 prontuários de mulheres que utilizaram o SIU-LNG demonstrou que 107 (32,7%) utilizaram esse método para a contracepção, 94 (28,7%) para o tratamento de mioma e/ou metrorragia, 73 (22,3%) devido endometriose associada à dor pélvica e 27 (8,3%) por doenças hematológicas. Entretanto, dentre 327 pacientes do estudo, 68 (20,8%) interromperam o uso do dispositivo, sendo as causas: expulsão em 30 (9,2%), sangramento em 8 (2,4%) e dor pélvica em 5 (1,5%) pacientes. (PIRES M, et al., 2020).

O dienogeste 2mg/dia em comparação ao placebo foi superior na redução da dor pélvica (27,4 versus 15,1 mm,  $P < 0,0001$ ) no controle dos sintomas associados à endometriose. Além disso, o dienogeste 2mg/dia foi eficaz também na redução das lesões endometrióticas ( $11,4 \pm 1,71$ - $3,6 \pm 0,95$ ,  $P < 0,001$ ). A terapia estendida com dienogeste 2mg/dia também mostrou uma melhora na dor pélvica após 24-52 semanas ( $-22,5 \pm 32,1$  e  $-28,4 \pm 29,9$ mm, respectivamente) com efeitos colaterais toleráveis. (ANDRES M, et al., 2015).

O AM (100 mg/dia) demonstrou ser mais eficaz na redução de todos os sintomas até 12 meses de acompanhamento (MD -0,70, IC 95% -8,61 a -5,39;  $P < 0,00001$ ) em comparação ao placebo. Houve evidência significativa de mais casos de acne (6 versus 1) e edema (11 versus 1) no grupo de AM em comparação ao placebo. Não houve evidência de benefício com a administração de progestágenos em comparação com outros tratamentos (anticoncepcional oral de baixo dosagem ou acetato de leuprolida), entretanto amenorreia e hemorragia foram notificadas com maior frequência no grupo de progestagênio. (BROWN J, et al., 2012).

Em completo à isso, o grupo de progestágenos de depósito também experimentaram significativamente mais efeitos adversos. Não houve evidência de benefício dos progestágenos orais sobre outros tratamentos médicos em 6 meses de acompanhamentos para eficácia autorrelatada. O análogo de GnRH (leuprorrelina) apresentou melhora significativa da dismenorreia em comparação com anti-progestagênio (gestrinona) (MD 0,82, IC de 95% 0,15 a 1,49;  $P = 0,02$ ) apesar de também ter sido

associado a maior insatisfação (OR 0,20, IC 95% 0,06 a -0,63; P = 0,006). (BROWN J, et al., 2012).

A CHC reduziu a dismenorreia em pacientes com dor pélvica relacionada à endometriose (diminuição da escala visual analógica de 3-9 pontos em 10) em comparação ao placebo. A contracepção oral com desogestrel demonstrou ser eficaz em satisfação do paciente e escores de dor (diminuição da escala visual analógica em 6 meses de pelo menos 2 pontos em 10) em pacientes com endometriose infiltrativa. O análogo de GnRH reduziu a dismenorreia e a dor pélvica em pacientes com endometriose (redução na escala visual analógica geral de 3-6 pontos em 10). (SAUVAN M, et al., 2018).

O estudo que comparou o flexibleMIB com o placebo compreendeu 311 pacientes que foram randomizadas. Na 24ª semana, o flexible apresentou superioridade ao placebo para o alívio da dor pélvica associada à endometriose (IC 95% -31,6 a -20,9; P<0,0001) e superioridade para todas as medidas de dor secundárias analisadas, além de apresentar redução do número de dias com dor em comparação ao placebo. Desde o início do tratamento até a semana 24ª houve uma leve redução do número de endometriomas no grupo que utilizou o flexibleMIB (2.0 1.5 vs 1.2 1.0), mas essa redução não foi encontrada no grupo do placebo (1,3 0,9 vs 1,4 0,8). Os efeitos colaterais provenientes do tratamento foram relatados em 102 de 130 pacientes (78,5%) no grupo flexibleMIB vs. 86 de 128 pacientes (67,2%) no grupo placebo, sendo a maioria dos efeitos colaterais considerados como leves (72,3% com flexibleMIB e 60,2% com placebo). (HARADA T, et al., 2017).

#### 4 DISCUSSÃO

O tratamento da endometriose busca a redução ou eliminação do estímulo estrogênico uma vez que esse é o principal agente responsável pelo crescimento e permanência dos focos endometrióticos. Dessa maneira, utiliza-se medicamentos que bloqueiam o efeito estrogênico, como os progestagênios, ou os que diminuem a produção de estrógeno, como os análogos do GnRH. Dentro da classe dos progestagênios, eles podem ser encontrados puros (isolados) ou associados a um estrogênio nos contraceptivos orais, injetáveis, adesivos e anel vaginal. Ressalta-se que o objetivo do tratamento é sintomático, ou seja, busca amenizar ou extinguir os sintomas provenientes da doença, promovendo melhor qualidade de vida. (PODGAEC S, et al., 2020).

O mecanismo pelo qual os anticoncepcionais reduzem a recorrência da endometriose ocorre pelo aumento da apoptose e pela diminuição da proliferação no

endométrio eutópico, além de inibir a ovulação, diminuindo o risco do desenvolvimento de endometrioma. (WU L, et al., 2013). Acredita-se também que o processo inflamatório esteja envolvido não apenas no desenvolvimento e progressão, mas também nos sintomas de dor provocados pela doença. (ENGEMISE S, et al., 2011).

O sistema intrauterino liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG) é um meio alternativo de administração de progestagênios e foi desenvolvido inicialmente com o intuito da anticoncepção, entretanto, devido a sua eficiência no tratamento da dismenorreia e menorragia ele se tornou uma possível escolha para o tratamento da endometriose, uma vez que ele promove redução do endométrio uterino e aumento da qualidade de vida. (PIRES M, et al., 2020).

Um dos exemplos do SIU-LNG é o dispositivo Mirena que apresentou eficácia no controle dos sintomas em mulheres com endometriose mínima a moderada e promoveu redução de mastócitos em tecido endometrial, ectópico e eutópico nessas pacientes que usaram este dispositivo durante 6 meses. A relação da redução dos mastócitos com a diminuição dos sintomas de dor na endometriose ocorre pela proximidade entre os mastócitos e alguns nervos que os cercam, tornando o Mirena, portanto, um dispositivo indicado para a endometriose. (ENGEMISE S, et al., 2011).

Em outro estudo publicado por Engemise, foi observado a regulação de alguns receptores, como o receptor de estrogênio a (RE-a), receptor de estrogênio b (RE-b) e receptor de progesterona (RP) A e B nos compartimentos glandular e no estroma do endométrio após 6 meses de tratamento com o SIU-LNG. Esse estudo sugeriu que o SIU-LNG melhora os sintomas em mulheres com endometriose leve ou moderada, provavelmente por meio da supressão dos RE-a e RE-b e expressão dos RP (A e B). (ENGEMISE S, et al., 2011).

O uso do SIU-LNG como terapia adjuvante após a cirurgia laparoscópica se mostrou eficaz já que parte das mulheres, mesmo após a cirurgia, ainda relataram sintomas de dor e, em comparação a outros tratamentos, como o danazol e o análogo GnRH, o SIU-LNG promoveu melhora da dor após a cirurgia, diminuiu sintomas relacionados à dor e possui a vantagem de poder ser utilizado por longos períodos. (ABOU-SETTA A, et al., 2013). Outrossim, o uso de anticoncepcionais orais após a cirurgia laparoscópica conservadora também promoveu melhora na remissão dessa condição, além de prevenir recaídas em um limitado intervalo de tempo, quando em comparação com a cirurgia sozinha. (WU L, et al., 2013).



Um estudo de Zakhari A, et al., 2020 demonstrou que quando o tratamento hormonal é iniciado dentro de 6 semanas após a cirurgia laparoscópica, seja utilizando contraceptivo hormonal combinado, progestágenos isolados, SIU-LNG ou agonistas GnRH, há uma significativa redução na recorrência de endometriose e da dor em até 1 ano pós-operatório. Dessa maneira, a terapia hormonal deve ser considerada e discutida com pacientes que não almejam por gravidez imediatamente, além disso, existem vários agentes hormonais que mostraram ser eficazes, por isso, a escolha do tratamento deve ser individualizada de acordo com a necessidade de cada mulher. (ZAKHARI A, et al., 2020).

O dienogeste, um progestágeno, é utilizado como tratamento de longo prazo para a endometriose pois cria um ambiente hipoestrogênico e promove um efeito anti-inflamatório nas células endometrióticas. Consequentemente, o DNG inibe o crescimento da lesão endometriótica, além de promover melhora na dor pélvica e apresentar efeitos colaterais toleráveis. (GRANDI G, et al., 2015; ANDRES M, et al., 2015). Em uma metanálise que comparou as melhores terapias para a redução da dor pélvica relacionada à endometriose, o dienogeste, elagolix e o CHC apresentaram redução da gravidade da dor pélvica em 3 meses; já o análogo de GnRH, dienogeste e o SIU-LNG apresentaram redução da gravidade da dor pélvica em 6 meses. Em relação à dor pélvica não menstrual, o desogestrel e o CHC apresentaram os melhores resultados. O estudo ressalta que o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia recomenda a partir de suas diretrizes que a primeira linha de terapia hormonal para o manejo de doenças relacionadas à endometriose seja por CHC ou SIU-LNG e para a redução da dor por meio do CHC, agonistas de GnRH, danazol e AINES, e em caso de recorrência, por meio do acetato de medroxiprogesterona, SIU-LNG, agonista de GnRH ou CHC. (SAMY A, et al., 2020).

O acetato de medroxiprogesterona de depósito é um progestágeno de uso intramuscular trimestral que também apresenta boa eficácia sobre a dor pélvica decorrente da endometriose. O AM inibe o aumento do hormônio luteinizante, prevenindo a ovulação e reduzindo os níveis de estradiol, o que acarreta a redução da dor relacionada aos sintomas. Dessa forma, em comparação ao placebo, o AM reduziu os sintomas dolorosos em até 12 meses de tratamento. Contudo, o AM apresentou mais casos de acne e de edema em comparação ao placebo e, em comparação ao anticoncepcional oral, apresentou desvantagens como sangramentos de mais difícil controle e o tratamento não poder ser descontinuado após a injeção intramuscular, por isso não deve ser o

tratamento de escolha para mulheres que tem o desejo de engravidar. Está associado também ao aumento de peso, depressão e diminuição de massa óssea proporcional ao tempo de uso. (CHEEWADHANARAKS S, et al., 2012; BROWN J, et al., 2012; PODGAEC S, et al., 2020).

A utilização dos CHC, seja de forma cíclica ou de forma contínua, apresentou reduções clinicamente importantes e estatisticamente significativas da dor relacionada à endometriose. Além disso, apresentou redução da dismenorreia, da dor pélvica não menstrual e melhora da qualidade de vida. Entretanto, nos ensaios clínicos randomizados (ECR) que compararam o CHC cíclico com o agonista do GnRH, demonstraram a superioridade do GnRH na redução da dor, devido à indução da amenorreia que promove melhora da dismenorreia. Já nos ECR que compararam o CHC contínuo com o agonista de GnRH, não houve diferença significativa. (JENSEN J, et al., 2018). Em comparação ao acetato de gosserrelina, o CHC não apresentou diferença significativa na redução da dismenorreia ou da dor pélvica não menstrual, além de ter sido associado a um aumento da dispareunia que desapareceu nos 6 meses seguintes; entretanto, evidenciou um benefício ao reduzir o risco de fluxos intensos. (BROWN J, et al., 2018).

Um estudo realizado no Japão comparou o FlexibleMIB, combinação de etinilestradiol 20 mcg associado a drospirenona 3 mg em um regime estendido, com o placebo e relatou melhorias estatisticamente significativas nos escores de dor pélvica associada à endometriose em 24 semanas. Além disso, o FlexibleMIB efetivamente melhorou os achados ginecológicos, reduziu o tamanho de endometriomas e foi associado a melhorias na atividade diária e sono com altos níveis de satisfação das pacientes. No entanto, como nenhuma análise estatística foi realizada, a relevância desses achados não é clara. Os eventos adversos foram maiores no grupo que utilizou o FlexibleMIB na 24<sup>a</sup> semana e semelhantes ao grupo placebo na 52<sup>a</sup> semana. A hemorragia genital foi considerada um efeito adverso específico para o FlexibleMIB nas 24<sup>a</sup> e 52<sup>a</sup> semanas. Outros efeitos adversos, também considerados específicos para FlexibleMIB, estavam relacionados com o sistema reprodutivo, fatores de coagulação ou náuseas (HARADA T, et al., 2017).

Os análogos de GnRH são muito utilizados na comparação da eficácia de diversos tratamentos para endometriose. Esses medicamentos atuam bloqueando os receptores de GnRH hipofisário, o que leva a um estado de hipoestrogenismo hipogonadotrófico desejado. Dois exemplos dessa classe medicamentosa são o acetato de gosserrelina e o acetato de leuprolide. O análogo de GnRH reduziu a dismenorreia e foi considerado eficaz

no tratamento da endometriose devido a melhora significativa no alívio da dor em relação ao placebo do grupo controle, entretanto esse medicamento apresenta efeitos adversos visto que seu uso a longo prazo pode levar a uma deterioração da qualidade de vida e uma diminuição na densidade mineral óssea. Diante disso, esses medicamentos devem ser utilizados pelo período máximo de 6 meses. (SAUVAN M, et al., 2018; CHEN Y, et al., 2019; PODGAEC S, et al., 2020).

O tratamento clínico da endometriose exige medicamentos para serem utilizados no longo prazo, uma vez que eles devem ser mantidos mesmo quando levam a paciente a uma boa qualidade de vida, com o intuito de evitar recidiva no quadro clínico. Nesse sentido, busca-se opções terapêuticas que tenham baixo custo, poucos efeitos colaterais e fácil utilização. Nesse contexto, os PR, assim como os CHC, ao serem comparados a outras modalidades terapêuticas (análogos GnRH, danazol, entre outras), evidenciaram efeitos similares em relação à melhora da dor pélvica, com menor incidência de efeitos colaterais e custo mais acessível. (PODGAEC S, et al., 2020).

## **5 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo não foi capaz de elucidar se há superioridade de uma modalidade terapêutica em relação a outra devido a insuficiência de estudos que comparam ambas as terapias, portanto, faz-se necessário mais estudos para comparação do uso de CHC e PR no tratamento de mulheres com endometriose. De modo geral, é notório que muitas mulheres conseguem melhora significativa da qualidade de vida com essas modalidades terapêuticas. Diante disso, a escolha do tratamento deve ser individualizada.

## REFERÊNCIAS

- ABOU-SETTA, A. M. et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 31, n 1. p. CD005072, 2013.
- ANDRES, M. de P. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.*, v. 292, n 3. p. 523-9, 2015.
- ANDRES, M. P. et al. Hormone treatment as first line therapy is safe and relieves pelvic pain in women with bowel endometriosis. *Einstein (São Paulo)*, v. 17, n. 2, eAO4583, 2019.
- BROWN, J. et al. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 22, n 5. p. CD001019, 2018.
- BROWN, J.; KIVES, S.; AKHTAR, M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 2012, n 3. p. CD002122, 2012.
- CHEEWADHANARAKS, S. et al. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest*, v. 74, n 2. p.151-6, 2012.
- CHEN, Y. et al. Efficacy of ten interventions for endometriosis: A network meta-analysis. *J Cell Biochem*, v.120, n 8. P. 13076-13084, 2019.
- CHO, B. et al. Safety and Effectiveness of Dienogest (Visanne®) for Treatment of Endometriosis: A Large Prospective Cohort Study. *Reprod Sci.*, v. 27, n 3. p. 905-915, 2020.
- COSTA, A. et al. Tratamento da endometriose pélvica: uma revisão sistemática. *Revista Científica Fagoc Saúde*, v. 3, p. 38-43, 2018.
- DRAGOMAN, M. V.; GAFFIELD, M.E. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104mg/0.65mL): A systematic review. *Contraception*, v. 94, n 3. p. 202-15, 2016.
- ENGEMISE, S. L. et al. Changes in glandular and stromal estrogen and progesterone receptor isoform expression in eutopic and ectopic endometrium following treatment with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, v. 157, n 1. p. 101-6, 2011.
- ENGEMISE, S. L. et al. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, Mirena® on mast cell numbers in women with endometriosis undergoing symptomatic treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, v.159, n 2. p. 439-42, 2011.
- GRANDI, G. et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*, v. 65, n 3. p. 183-92, 2016.

GRANDI, G. et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.*, v. 24, n 1. p. 61-70, 2019.

HARADA, T. et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.*, v. 108, n 5. p. 798-805, 2017.

JENSEN, J. T.; SCHLAFF, W.; GORDON, K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril.*, v. 110, n 1. p. 137-152, 2018.

MARQUI, A. B. Evaluation of endometriosis-associated pain and influence of conventional treatment: a systematic review. *Rev Assoc Med Bras (1992).*, v. 61, n 6. 507-18, 2015.

MIDDLETON, L. J. et al. Preventing recurrence of endometriosis by means of long-acting progestogen therapy (PRE-EMPT): report of an internal pilot, multi-arm, randomised controlled trial incorporating flexible entry design and adaption of design based on feasibility of recruitment. *Trials*, v.18, n 121, 2017.

NEME, R. M. et al. Avaliação do perfil epidemiológico e clínico de portadoras de endometriose pélvica e identificação dos principais fatores de risco relacionados à doença obtidos através de questionário interativo. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2005

PIRES, M. L. L. et al. Indications and reasons for discontinuing the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.*, v. 20, n. 2. p. 479-484, 2020.

PODGAEC, S.; SCHOR, E.; RIBEIRO, P. A. Endometriose. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Gen, 2020.

SAMY, A. 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.*, v. 50, n 1. p. 101798, 2021.

SAUVAN, M. et al. Traitement médical de l'endométriose douloureuse sans infertilité, RPC Endométriose CNGOF-HAS [Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.*, v. 46, n 3. p. 267-272, 2018.

WU, L.; WU, Q.; LIU, L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*, v. 29, n 10. p. 883-90, 2013.

ZAKHARI, A. et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, v. 27, n 1. p. 96-107, 2021.