



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

JOÃO PAULO LEONARDO PINTO

**DIENOGESTE NO TRATAMENTO A LONGO PRAZO PARA ENDOMETRIOSE
PROFUNDA: AVALIAÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA E DE
QUALIDADE DE VIDA.**

***DIENOGEST IN LONG-TERM TREATMENT FOR DEEP INFILTRATING
ENDOMETRIOSIS:***

***SYMPTOMS, QUALITY OF LIFE AND TRANSVAGINAL SONOGRAPHYC
EVALUATION***

**CAMPINAS
2016**

JOÃO PAULO LEONARDO PINTO

**DIENOGESTE NO TRATAMENTO A LONGO PRAZO PARA ENDOMETRIOSE
PROFUNDA: AVALIAÇÃO CLÍNICA, ULTRASSONOGRÁFICA E DE
QUALIDADE DE VIDA.**

***DIENOGEST IN LONG-TERM TREATMENT FOR DEEP INFILTRATING
ENDOMETRIOSIS: SYMPTOMS, QUALITY OF LIFE AND TRANSVAGINAL
SONOGRAPHYC EVALUATION***

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, para obtenção de Título de Mestre em Ciências da Saúde, Área de concentração Fisiopatologia Ginecológica.

Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology Graduate Program of the School of Medical Sciences, University of Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, in the Concentration Area of Gynecological Pathophysiology.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Daniela Angerame Yela Gomes

COORIENTADORA: Profa. Dra. Cristina Laguna Benetti Pinto

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELO ALUNO JOÃO PAULO LEONARDO PINTO E
ORIENTADO PELA PROFA. DRA. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

**CAMPINAS
2016**

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): Não se aplica.

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

L553d Leonardo-Pinto, João Paulo, 1980-
Dienogeste no tratamento em longo prazo para endometriose profunda : avaliação clínica, ultrassonográfica e de qualidade de vida / João Paulo Leonardo Pinto. – Campinas, SP : [s.n.], 2016.

Orientador: Daniela Angerame Yela.
Coorientador: Cristina Laguna Benetti-Pinto.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dienogeste. 2. Endometriose profunda. 3. Dor pélvica. 4. Qualidade de vida. I. Yela, Daniela Angerame. II. Pinto, Cristina Laguna Benetti, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Dienogest in long-term treatment for deep infiltrating endometriosis : evaluation of quality of life, symptoms and volume of endometriotic nodules by transvaginal sonography

Palavras-chave em inglês:

Dienogest
Deep infiltrating endometriosis
Pelvic pain
Quality of life

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestre em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Daniela Angerame Yela [Orientador]
Ilza Maria Urbano Monteiro
Sérgio Podgaec

Data de defesa: 29-07-2016

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

JOÃO PAULO LEONARDO PINTO

ORIENTADOR: DANIELA ANGERAME YELA GOMES

COORIENTADOR: CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

MEMBROS:

1. PROF. DR. DANIELA ANGERAME YELA GOMES

2. PROF. DR. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

3. PROF. DR. SERGIO PODGAEC

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: DATA DA DEFESA: 29/07/2016

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a quem me deu tudo na vida: minha querida mãe Nilce e minha querida tia Djanira que, por inúmeras vezes, fizeram o impossível para que meu sonho de ser médico se tornasse realidade.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Daniela, obrigado pela paciência e estímulo, sobretudo nessa reta final. Seu entusiasmo e apoio foram fundamentais para a concretização desse projeto. É uma honra ser seu primeiro aluno da pós-graduação.

À Dra. Cristina, presença marcante em minha vida acadêmica desde o internato. Desde as longas cirurgias para tratamento da endometriose até o longo percurso que foi o mestrado, obrigado por cada motivador puxão de orelha. Uma vez “lagunete”, sempre “lagunete”.

Ao Anderson, marido, companheiro, amigo, exemplo e maior inspiração. Obrigado por me apoiar, incentivar e acreditar em meu potencial, até mesmo mais do que eu. A você, todo o meu amor.

Aos meus irmãos Marcelo, Alexandre, Sidnei, que, mesmo distante, sei que torcem por mim. Sem vocês não teria chegado até aqui.

Aos queridos amigos, Carol Zold, Fernando e KK, obrigado por todo o incentivo e apoio durante essa jornada.

Aos queridos amigos, Regis, Renata e Patrícia, que compreenderam quando precisei me ausentar e me dedicar a este projeto. Obrigado por estarem sempre em meu caminho.

Às minhas queridas amigas de residência médica, Geórgia, Keila, Julia e Larissa, o sucesso de vocês é inspiração para o meu sucesso.

À querida amiga Lisa Brasil, que, desde a época da residência médica, além de me ensinar medicina também me ensina a ter juízo. Obrigado pela parceria e amizade.

Ao meu querido amigo Armando Antunes Jr, obrigado pela sincera amizade e por me apresentar ao mundo da endoscopia ginecológica.

Às minhas amigas Ana Maria e Juliana Yoko, obrigado pela amizade, apoio e companheirismo no dia a dia dessa nossa louca jornada. Agora somos todos mestres!

Aos meus amigos e mestres no mundo da laparoscopia, Claudio Severino Jr. e Mateus Rosin, a paixão que vocês incutiram em mim pela laparoscopia vai durar para sempre. Obrigado pela dedicação com que me ensinaram essa arte. Saudades das quintas de quinta!

Ao amigo Alessandro Scapinelli, que desde o início confiou em minha habilidade como cirurgião ginecológico. Obrigado pela oportunidade de poder operar com você e aprender mais e mais a cada cirurgia.

Aos meus professores do CAISM, toda minha gratidão.

Aos residentes do CAISM, obrigado por me permitirem compartilhar o pouco que sei com vocês.

Aos meus amigos do Hospital Estadual Sumaré, obrigado pela convivência diária. Poder aprender com vocês desde a residência médica até hoje é um privilégio.

Ao meu filhote Feijão, meu fiel companheirinho durante as madrugadas de estudo. Seus “lambeijos” aliviaram muito o estresse e as angústias do caminho.

Às parceiras de ambulatório, Helena, Mel (não consigo te chamar de Flavia) e Ticiane, obrigado por trilharmos juntos os caminhos da pós-graduação. Com certeza, tornaram esse percurso muito mais leve. Uma vez “lagunete”, sempre “lagunete”!

As pacientes que de bom grado participaram deste estudo e me permitiram não só aprender mais sobre endometriose mas também sobre o cuidar do próximo. Espero poder colaborar para que a convivência com a endometriose seja menos árdua.

Resumo:

Introdução: Endometriose profunda causa sintomas álgicos que influenciam negativamente na qualidade de vida (QV) das mulheres acometidas. Atualmente, exames de imagem, como o ultrassom transvaginal (USTV), oferecem acurácia diagnóstica o que permite instituir tratamento clínico adequado para o controle dos sintomas. O dienogeste induz atrofia do tecido endometriótico, promove melhora dos sintomas e em alguns casos, redução do tamanho das lesões. Questiona-se se a avaliação dos sintomas álgicos é suficiente para controle de resposta terapêutica ou se há necessidade de ocorrer atrofia das lesões. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do dienogeste no controle dos sintomas álgicos e na qualidade de vida (QV) de mulheres com endometriose profunda e o efeito do medicamento sobre o volume das lesões endometrióticas. **Sujeitos e métodos:** Coorte prospectiva com 30 mulheres com diagnóstico de endometriose profunda (intestino e fundo de saco posterior) tratadas com dienogeste 2 mg ao dia, por 12 meses no ambulatório de endometriose do departamento de Tocoginecologia na Universidade Estadual de Campinas. Foram avaliados sintomas álgicos através da escala visual analógica (EVA), QV com aplicação do questionário WHOQOL-Bref e o volume das lesões de endometriose com USTV antes e após 12 meses de tratamento. Para análise dos dados utilizou-se o teste de Wilcoxon pareado e a relação entre os dados foi testada através do índice de correlação de Spearman. **Resultados:** As mulheres tinham média etária de $36,13 \pm 6,24$ anos. Os sintomas álgicos referidos com maior frequência foram dispareunia (83,3%), dismenorréia (73,3%) e dor pélvica (66,7%). Após o uso do dienogeste verificou-se melhora significativa das diversas queixas álgicas (dispareunia $p=0,0093$; dismenorréia $p<0,0001$; dor pélvica $p=0,0007$ e dor à evacuação $p<0,0001$), sem apresentar

relação com a redução no volume das lesões. Houve também melhora significativa nos parâmetros que compõem a QV (físico $p < 0,0001$; psicológico $p = 0,0007$) e na auto avaliação de QV ($p = 0,0069$) e de saúde ($p = 0,0001$).

Conclusão: o dienogeste é uma medicação eficaz no controle dos sintomas algícos e este resultado independe da redução do volume das lesões da endometriose profunda.

Palavras-chave: dienogeste, endometriose profunda, qualidade de vida, volume da lesão, sintomatologia algíca.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of dienogest in controlling pain caused by deep infiltrating endometriosis (DIE), its influence on the quality of life (QoL) of women affected by the disease, and the effect of the drug on the volume of endometriotic lesions. **Subjects and Methods:** A prospective cohort study including 30 women with a sonographic diagnosis of DIE (intestinal and posterior fornix) treated with dienogest 2 mg per day for 12 months. We evaluated the nociceptive symptoms and the volume of the intestinal and posterior fornix lesions before and after 12 months of use of dienogest. To perform the statistical analysis, we used the Wilcoxon signed-rank test, and the relationship between the data was tested using the Spearman correlation coefficient. **Results:** Women were on average 36.13 ± 6.24 years old. Nociceptive symptoms most commonly reported were dyspareunia (83.3%), dysmenorrhea (73.3%), and pelvic pain (66.7%). After 12 months of treatment with dienogest, there was significant improvement of various symptoms (dyspareunia $p = 0.0093$, dysmenorrhea $p < 0.0001$; pelvic pain $p = 0.0007$; and bowel pain $p < 0.0001$), without a reduction in the volume of endometriotic nodules. There were significant improvements in the parameters that comprise the QoL (physical $p < 0.0001$; $p = 0.0007$ psychological) and the self-assessment of QoL ($p = 0.0069$) and health ($p = 0.0001$). **Conclusion:** Dienogest is an effective medication to control symptoms of pain related to DIE, even without reducing the volume of DIE nodules.

Key words: Dienogest, Deep infiltrating endometriosis, quality of life, pelvic pain, clinical treatment

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO – Anticoncepcional combinado oral

ANVISA – Agencia Nacional de Vigilância Sanitária

ASRM – American Society of Reproductive Medicine

CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

EHP-30 – Endometriosis Health Profile

EVA – Escala Visual Analógica

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FSP – Fundo de Saco Posterior

GnRH – Gonadotrophine Releasing Hormone

QV – Qualidade de vida

SHBG – Sexual hormone Binding Globuline

SIU-LNG – Sistema intra-uterino de Levonorgestrel

SF-36 – The short form health survey

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

USTV – Ultrassom Transvaginal

WHOQOL-100 – World Health Organization Quality of Life instrument

WHOQOL-Bref – World Health Organization Quality of Life Instrument

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS:	25
2.1. Objetivo Geral:.....	25
2.2. Objetivos específicos	25
3. SUJEITOS E MÉTODOS:.....	26
3.1. Desenho do estudo	26
3.2. Tamanho Amostral:.....	26
3.3. Seleção dos Sujeitos	27
3.4. Critérios de inclusão	27
3.6. Variáveis	28
3.6.1. Variável independente	28
3.6.2. Variáveis dependentes	28
3.7. Técnicas.....	30
3.8. Instrumentos para coleta de dados.....	31
3.9. Acompanhamento dos sujeitos.....	32
3.10. Critérios para descontinuação	33
3.11. Processamento e análise dos dados	34
3.12. Considerações éticas	34
4. RESULTADOS.....	35
4.1. Artigo 1	36
5. ANEXOS	68
5.1.- Anexo 1.- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
5.2. Anexo 2 - Ficha de caracterização dos sujeitos.....	70
5.3. Anexo 3 - Ficha fornecida aos sujeitos para anotação das queixas (uma para cada mês de acompanhamento).....	72
5.4.- Anexo 4.- Questionário para avaliação da qualidade de vida	73
5.5.- Anexo 5 – Parecer consubstanciado do CEP	77

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória estrogênio-dependente que se caracteriza pela presença de tecido endometrióide implantado em outros sítios que não a cavidade uterina. Tal implantação anômala de tecido acontece principalmente nos ovários, peritônio parietal e em outros órgãos pélvicos como ovários, trompas uterinas, órgãos do sistema urinário e intestino. (1)

A etiopatogênese da endometriose ainda é controversa com diversas teorias para explicar sua origem. A teoria da menstruação retrógrada, ou de Sampson, sugere que fragmentos de endométrio com células viáveis refluam, durante a menstruação, para a cavidade abdominal pelas tubas uterinas e posteriormente fixando-se no peritônio (2). A teoria da metaplasia celômica propõe que as células do mesotélio peritonal se diferenciem em tecido endometrióide devido a ação de hormônios sexuais, sobretudo o estrógeno (3). Já a hipótese de que haja células endometriais viáveis circulantes no sangue e vasos linfáticos dando origem à endometriose, semelhante ao mecanismo de metástases tumorais, constitui a teoria da disseminação hematogênica (3).

Nenhuma das diversas teorias foi totalmente confirmada até então, porém, há indícios de que o surgimento da doença seja causado por alterações no sistema imune que propiciariam a implantação de células endometrióides no peritônio e nos órgãos pélvicos. E entre tais alterações, pode-se ressaltar a modificação na expressão do HLA classe I, que é fundamental para o sistema de reconhecimento imune; a produção de citocinas, como prostaglandina E2 e Interleucina b, as quais facilitariam a implantação de células endometrióides na membrana peritoneal. (1)

Independentemente da origem, a endometriose é dividida, de uma forma didática, em peritonia, ovariana e endometriose profunda (4). Esta última é definida pela presença de tecido endometrióide com invasão abaixo do peritônio maior do que 5 milímetros acometendo, em ordem de frequência, o ligamento útero-sacro, o sigmoide, o septo retovaginal e bexiga. (5)

Cirurgicamente, a endometriose é estratificada de acordo com a escala elaborada e revisada pela American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Esta estratifica a doença em 4 grupos, classificados de I a IV, de acordo com os achados cirúrgicos que recebem a seguinte pontuação: estágio I (mínima) graduada de 1 a 5 pontos, estágio II (leve) de 6 a 15 pontos, estágio III (moderada) de 16 a 40 pontos e estágio IV (grave) maior que 40 pontos. Estes pontos são obtidos observando-se, por via laparoscópica, o tipo e o tamanho das lesões em peritônio e ovário, se há obliteração de fundo de saco posterior e pelo tipo e porcentagem de acometimento de aderências em trompas e ovários. (6)

Estágio I (mínima)		1-5		
Estágio II (leve)		6-15		
Estágio III (moderada)		16-40		
Estágio IV (severa)		> 40		
Endometriose		< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
Peritônio	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovário	D superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
	E superficial	1	2	4
	Profunda	4	16	20
Obliteração do fundo de saco posterior		Parcial 4	Completa 40	
Aderências		< 1/3 envolvido	1/3-2/3 envolvidos	> 2/3 envolvidos
Ovário	D velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
	E velamentosa	1	2	4
	Densa	4	8	16
Trompa	D velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16
	E velamentosa	1	2	4
	Densa	4*	8*	16

*Se as fimbrias tubárias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mudar o escore para 16.

Fonte: ASRM - (6).

Sabe-se que essa classificação não é um bom indicador de prognóstico de infertilidade, mas é excelente para definir o status da extensão, localização e natureza das lesões, assim, criando uma linguagem comum de descrição do diagnóstico, padronizando comparações e facilitando a aplicação em pesquisas (7). Também é útil para seguimento das pacientes em futuras reavaliações, principalmente em relação ao prognóstico reprodutivo e condição anatômica da pelve acometida pela patologia. (6,7)

A endometriose acomete em média 10% das mulheres em idade reprodutiva, com pico de incidência entre 20 e 25 anos. Também não há relação entre a severidade da doença e o tempo para o diagnóstico com os sintomas referidos pela paciente. Estima-se que a endometriose profunda afete 20% mulheres com endometriose. (8,9)

Alguns autores referem maior frequência de endometriose entre mulheres de nível social mais elevado e de raça branca, porém, a maioria dos estudos consideram tais dados enviesados, uma vez que mulher branca de nível socioeconômico mais elevado teria mais acesso à assistência médica, o que facilitaria o diagnóstico. (1,10)

Acredita-se que o aumento da prevalência da endometriose observado nos últimos anos seja devido às mudanças na população feminina e em seu hábito reprodutivo, com a primeira gestação em idade mais avançada e maior tempo entre gestações, propiciando maior exposição estrogênica. O aumento da prevalência pode ser explicado também, em parte, pelo aumento no número de diagnósticos, com um número maior de mulheres se submetendo a exames para

investigação de infertilidade, além de melhora da propedêutica e maior atenção dos médicos para o diagnóstico. (1,9)

Porém, ainda hoje, 5 a 10 anos são necessários entre o início dos sintomas e o diagnóstico de endometriose. (11,12) Pode-se questionar se a inespecificidade de algumas queixas álgicas as tornem subvalorizadas pelos médicos que realizam atenção básica e o primeiro atendimento. (13)

Tanto a história clínica quanto o exame físico são importantes para se aventar a hipótese da doença, mesmo considerando-se que os critérios sejam de baixa acurácia para o diagnóstico. (12,13) Sintomas como dismenorréia, dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade, alteração cíclica de hábito intestinal devem ser considerados para que se aprofunde a investigação, apesar de não ter valor preditivo confirmado. (14,15) O exame físico torna-se altamente sugestivo de endometriose quando sinais como espessamento de ligamento útero-sacro, nódulo em fundo de saco vaginal (palpável ou visível) ou massas em região de anexos uterinos são encontradas, reduzindo assim, a mobilidade dos órgãos pélvicos. (15)

Apesar do padrão-ouro para o diagnóstico definitivo de endometriose ser a associação entre laparoscopia e análise histológica, hoje, os exames de imagem como ultrassom transretal, ultrassom transvaginal e ressonância nuclear magnética, por serem de mais fácil acesso e menos invasivos, estão adquirindo papel de grande importância como facilitadores do diagnóstico. (15,16)

Os exames de imagem, mesmo sendo examinador-dependente, são de grande valia para mapeamento das lesões endometrióides na pelve, sobretudo as lesões profundas e com isso tornaram-se imprescindíveis no tratamento e

acompanhamento clínico, pois permitiram uma programação mais apropriada das táticas cirúrgicas a serem adotadas em cada caso e também para seguimento das lesões nos casos submetidos a tratamento não cirúrgico. (17,18)

Atualmente, pode-se considerar a ultrassonografia transvaginal – USTV- associada a preparo intestinal prévio, como exame de primeira linha na avaliação da endometriose profunda, pois tem sensibilidade de 91% e especificidade de 95% em relação ao padrão ouro que é achado cirúrgico (16,17) e quando comparada com a ressonância nuclear magnética, torna-se semelhante, se não superior, pois esta apresenta sensibilidade de 87% e especificidade de 92-98%, conforme mostrou estudo francês que acompanhou 50 mulheres que apresentavam sintomas gastro-intestinais sugestivos de endometriose profunda e foram submetidas aos dois exames, com uma taxa de concordância de 96%. (15,17,18)

A endometriose, apesar de ser considerada doença inflamatória crônica benigna, é uma doença com alto impacto na qualidade de vida (QV). (18,19) Estudos relacionam redução de aproximadamente 38% na produtividade dessas mulheres, atribuída principalmente à dor pélvica. (12,13) Além disso, cerca de 88% delas apresentam transtornos de ansiedade ou depressão. (19,20) A doença também tem grande relevância na área da reprodução humana, já que 50% das mulheres diagnosticadas com endometriose apresentam algum distúrbio da fertilidade devido à inflamação crônica e formação de aderências pélvicas. (20,21)

Definida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” a QV das mulheres com

endometriose é intensamente afetada, com impacto na saúde, afetando a produtividade no trabalho e as atividades sociais do dia a dia. (21–23)

A QV pode ainda ser descrita como um indicador nos julgamentos clínicos de doenças específicas, avaliando o impacto físico e psicossocial que as enfermidades, disfunções ou incapacidades podem acarretar nas pessoas acometidas, permitindo um melhor conhecimento da paciente e da sua adaptação a sua condição. (23–26)

Como existem diferentes definições de QV, uma análise dessas sugere que qualidade de vida é um constructo subjetivo, contemplando aspectos da existência e experiência individual. Por isso, questionários que avaliam qualidade de vida foram elaborados com o objetivo de produzir dados objetivos para realidades subjetivas (25,27,28) como por exemplo o SF-36, o Endometriosis Health Profile Questionnaire (EHP-30) específico para endometriose, validado para a língua portuguesa no ano de 2015 (29) e o WHOQOL-100 que é composto por quatro grandes dimensões ou fatores: (a) física: percepção do indivíduo sobre sua condição física; (b) psicológica: percepção do indivíduo sobre sua condição afetiva e cognitiva; (c) social: percepção do indivíduo sobre os relacionamentos sociais e os papéis sociais adotados na vida; (d) ambiental: percepção do indivíduo sobre aspectos diversos relacionados ao ambiente onde vive. Além dessas dimensões, obtém-se uma avaliação da QV percebida de modo global, mensurada por quatro itens específicos que foram computados em um único escore. As quatro dimensões mais os itens referentes à QV geral constituem o Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde. (30)

A necessidade de instrumentos curtos que demandassem pouco tempo para seu preenchimento, com características psicométricas satisfatórias e com perspectiva internacional de utilização, fez com que se desenvolvesse uma versão abreviada chamado de WHOQOL-bref. (31–33) No Brasil, o WHOQOL-bref foi validado por Fleck e colaboradores (31) sendo a qualidade de vida diretamente proporcional ao score obtido no questionário. (28,32,34)

Diversos estudos mostram o impacto negativo da endometriose na qualidade de vida das mulheres. (33–35) Os tratamentos cirúrgicos e/ou clínicos podem levar a melhora no quadro clínico das mulheres e assim, cursando com impacto positivo em sua qualidade de vida. (36,37)

Considerada uma doença crônica, a endometriose requer tratamento a longo prazo que seja eficaz e apresente poucos efeitos adversos para adiar e /ou evitar os procedimentos cirúrgicos, quer pela alta morbidade, quer pela alta taxa de recorrência da endometriose, que é de aproximadamente 40- 50% em cinco anos. (7,38,39)

Ainda considerados como padrão-ouro do tratamento clínico da endometriose, os análogos do GnRH, nas suas diversas apresentações, (intramuscular, subcutâneo e inalatório), têm comprovada eficácia no controle dos sintomas (37), porém, seu uso deve ser por tempo limitado de tratamento devido aos efeitos colaterais ligados ao hipoestrogenismo, como fogachos, secura vaginal e efeito na diminuição da massa óssea (36,40) que inviabilizam seu uso prolongado, sendo recomendado tratamento por não mais do que 6 meses. (36,41)

Outra opção também considerada eficaz no tratamento da endometriose é o danazol, um esteróide androgênico. Tem seu uso limitado por efeitos adversos

no metabolismo lipídico, ganho de peso, e efeitos androgênicos como acne, hirsutismo, toxicidade hepática, atrofia mamária. (36,42)

Anticoncepcionais orais combinados (ACO) são usualmente prescritos para controle dos sintomas da endometriose por longos períodos, tanto em ritmo cíclico quanto contínuo, visando, como mecanismo de ação, a decidualização e posterior atrofia do endométrio. Não são considerados tratamento de primeira linha da endometriose. (43,44)

Os progestagenos isolados, disponíveis em diferentes apresentações (oral, intramuscular, intrauterino, e implantes dérmicos), são comumente usados no tratamento da endometriose. Porém, existem poucos estudos na literatura comparando os benefícios entre estas diferentes apresentações mas são sabidamente bem tolerados, e com poucos efeitos adversos em comparação com o danazol e análogos GnRH, além de apresentarem custo menor e poderem ser usados por longo período. (44,45)

O acetato de medroxiprogesterona foi recentemente aprovado nos Estados Unidos pela Food and Drug Administration no tratamento da endometriose. Tem algumas reações adversas como perda de massa óssea e ganho de peso, porém, induz, além de atrofia endometrial, a supressão de metaloproteinases, classe de enzimas que tem papel importante na implantação e crescimento de endométrio ectópico. (46)

Há cerca de 10 anos, iniciaram-se estudos com o sistema intrauterino contendo levonorgestrel (SIU-LNG), um derivado potente da 19-nortestosterona, com liberação de 20 mcg/dia, que permite tratamento prolongado, sem necessidade da ingestão diária da droga e com ação loco-regional, com poucos efeitos colaterais. (36,45)

Fedele e colaboradores estudaram o uso do SIU-LNG em pacientes com endometriose de septo retovaginal e observaram que em 11 pacientes sintomáticas houve melhora completa ou parcial da dor pélvica crônica, dispareunia e dor ao evacuar (45). O controle das lesões do septo reto-vaginal através de ultrassonografia transretal encontrou uma discreta, mas significativa, diminuição das lesões após seis meses desta terapia. Em outro estudo com 20 mulheres com endometriose recorrente após cirurgia conservadora, após 1 ano do uso do SIU-LNG, observou que 75% delas estavam satisfeitas ou muito satisfeitas com o tratamento. (47) Além disso, mostrou que a inserção de SIU-LNG após cirurgia conservadora pode diminuir em 35% o risco de dismenorrea recorrente, comparando com um grupo com conduta expectante. (48)

Um estudo que envolveu 22 mulheres, comparando o tratamento da endometriose com análogo GnRH e SIU-LNG, encontrou resultados semelhantes entre os dois grupos, ambos com melhora dos sintomas e do grau de estadiamento da endometriose pós-tratamento, porém, o SIU-LNG teve a vantagem de poder ser mantido como tratamento prolongado, diferentemente do análogo de GnRH (47). Os principais efeitos colaterais do SIU-LNG são expulsão do dispositivo e distúrbios menstruais, mais comumente manifestos com pequenos sangramentos irregulares e menos frequentemente descritos como sangramento prolongado ou contínuo. Esses efeitos são mais comuns nos primeiros três meses após inserção. Após um ano a grande maioria das mulheres já não menstruam ou o fazem em pequena quantidade estão (47). Outros efeitos adversos relatados com menor frequência são cefaleia, dor mamária, alterações de humor, acne e ganho de peso (45). Apesar de alguns estudos terem demonstrado melhora dos sinais e sintomas da endometriose com SIU-LNG, as

evidências ainda são consideradas restritas devido a pequenas amostragens e relativo curto tempo de seguimento. (49)

Disponível no mercado nacional e aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em novembro de 2011 como droga eficaz para o tratamento da endometriose, o dienogeste derivado da C-19 noresterona, que no lugar do grupo etinil tem o grupo cianometil (CNCH₃), adquirindo assim, grande afinidade por receptores de progesterona, com capacidade de transformar um endométrio proliferativo induzido por estrógeno em um endométrio secretor, causando, em longo prazo, atrofia (50,51).

A farmacodinâmica do dienogeste é caracterizada por sua rápida absorção, em que concentrações séricas máximas de 47 ng/mL são alcançadas em aproximadamente 1,5 hora após ingestão de dose única. Tem meia-vida curta, cerca de 10 horas, e distribuição sistêmica ligada à albumina, diferentemente de outros progestagênios, que se ligam ao SHBG. (50,52)

O dienogeste é completamente metabolizado pelas vias conhecidas do metabolismo de esteroides, com a formação de metabólitos, em sua maior parte, endocrinologicamente inativos. Com base em estudos in vitro e in vivo, a citocromo P450 (CYP3A4) é a principal enzima envolvida no metabolismo do dienogeste. Os metabólitos são excretados muito rapidamente, de modo que a fração predominante no plasma seja a forma inalterada do dienogeste. A taxa de depuração metabólica sérica Cl/F é de 64 mL/min. Após administração oral, aproximadamente 86% da dose administrada é eliminada dentro de 6 dias, e a maior parte é excretada dentro das primeiras 24 horas, principalmente na urina. Tem propriedade anti-androgênica (1/3 da atividade da ciproterona) e pouca ação mineralocorticoide. (50,51,53)

O dienogeste pode reduzir lesões endometrióticas por vários mecanismos biológicos, associados com inibição relativa da secreção das gonadotropinas e com redução da produção do estradiol endógeno. Quando administrado continuamente, induz hipoestrogenismo causando decidualização do tecido endometrial seguido por atrofia das lesões endometrióticas. (51,53) Estudos em animais indicam que o dienogeste também pode reduzir níveis plasmáticos de estradiol diretamente, induzindo apoptose das células granulosas dos ovários (54). Entretanto, a atividade folicular restante mantém produção de estradiol suficiente para prevenir ondas de calor e perda de massa óssea (53,55). Estudos atuais demonstram a ausência de alterações significativas em perfil lipídico, hematológico e sobre a massa óssea. (51,53,55)

Estudos avaliando diferentes doses de dienogeste sugerem que a dose de 2 mg/dia parecer ser a menor dose para controle dos sintomas causados pela doença, além de comprovarem eficiência e segurança por longo tempo de tratamento. (44,51,56)

Em relação aos efeitos adversos, o principal é o sangramento vaginal irregular que parecer ser minimizado com a persistência do tratamento. Estudos recentes demonstram a eficácia da droga no controle dos sintomas e na melhora na qualidade de vida em relação ao placebo (52,57,58), bem como a não inferioridade do dienogeste em relação aos análogos do GnRH (50,58), destacando os menores efeitos colaterais, não causar perda de massa óssea e ser uma boa opção de tratamento com dienogeste.

Recentemente, Momoeda e colaboradores avaliaram o tratamento da endometriose, nos seus diversos estágios, com administração de dienogeste por

52 semanas e relataram melhora acentuada ou moderada dos sintomas em 90,6% das mulheres com baixa taxa de suspensão por efeitos colaterais e pouco impacto na densitometria óssea (59). Em outro estudo, duplo cego e controlado por placebo, incluindo 198 mulheres com diferentes estágios de endometriose por 12 semanas de seguimento, concluiu-se que o dienogeste foi significativamente mais eficaz que o placebo na redução da dor pélvica, com baixos índices de efeitos adversos. (60)

Todos estes estudos demonstram a eficácia do dienogeste no tratamento da endometriose sem diferenciar o grau de acometimento desta patologia nas mulheres. Não há estudos específicos que avaliem o uso do dienogeste para tratamento de mulheres com endometriose profunda. Em um estudo piloto que selecionou somente mulheres com endometriose profunda com acometimento intestinal mostrou bom controle dos sintomas álgicos como dispareunia, dismenorreia, dor pélvica e dor ao evacuar após o tratamento com dienogeste por 6 meses. (61)

Levando-se em consideração a severidade da endometriose profunda com implicação, muitas vezes, em tratamento cirúrgico com grande morbidade, este estudo teve o objetivo de avaliar o dienogeste, uma droga que atua no controle e na melhora dos sintomas, em relação ao controle da dor e a ação no volume das lesões, avaliando ainda a possibilidade de postergar ou até evitar procedimento cirúrgico.

2. OBJETIVOS:

2.1. Objetivo Geral:

Avaliar o tratamento clínico da endometriose profunda com dienogeste, comparando a intensidade e frequência de sintomas, o índice de qualidade de vida e o volume das lesões endometrióticas após 12 meses de tratamento.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Avaliar os sintomas clínicos dor pélvica, dismenorréia, dispareunia, dor à evacuação e ao urinar antes e após 12 meses de tratamento.

2.2.2. Avaliar a qualidade de vida das mulheres antes e após 12 meses de tratamento.

2.2.3. Avaliar o volume das lesões endometrióticas antes e após 12 meses de tratamento.

2.2.4. Avaliar a relação entre os sintomas clínicos e o volume das lesões de endometriose profunda após 12 meses de tratamento com dienogeste

3. SUJEITOS E MÉTODOS:

3.1. Desenho do estudo

Estudo de coorte prospectivo

3.2. Tamanho Amostral:

O tamanho da amostra foi baseado em estudos anteriores realizados com Dienogeste, levando em conta alguns parâmetros (sintomatologia presente ou ausente e escala visual analógica de dor para os sintomas) que também foram avaliados no estudo em questão, como mostra a tabela 1.

Tabela 1 – Estudos e parâmetros avaliados para o tamanho da amostra

Strowitzki T et al; Hum. Reprod. 2010.	Mudança em EVA Baseline X 24 semanas	4,75 ± 3,95	3
Strowitzki T et al; Hum Reprod 2010.	Ausência do sintoma: (melhora baseline)		
	Pelvic pain	57.8%	18
	Dysmenorrhea	82.2%	18
	Dyspareunia	70.0%	10
	Pelvic tenderness	56.7%	12
	Induration	62.2%	16

Assumindo-se que o tamanho da amostra deva contemplar todos os parâmetros avaliados, deverão estar presentes na amostra 18 sujeitos, totalizando então uma amostra mínima de $n = 18$. No entanto, considerando-se que o aumento da amostra pela perda de seguimento é recomendado, por exemplo, em 30%, o total da amostra do estudo deve ser de no mínimo de 24 sujeitos. Para todos os cálculos foi considerado um nível de significância de 5%,

um poder do teste de 80% e o teste pareado (T de Student ou qui-quadrado de McNemar).

3.3. Seleção dos Sujeitos

Foram incluídas mulheres entre 18 e 45 anos com diagnóstico de endometriose profunda por ecografia transvaginal realizada sempre pelo mesmo profissional especializado. Todas as mulheres incluídas deveriam apresentar sintomas álgicos como dor pélvica crônica, dismenorréia, dispareunia, dor para urinar ou evacuar. Foram acompanhadas no Ambulatório de Endometriose do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP no período de abril de 2013 a outubro de 2015.

3.4. Critérios de inclusão

- Mulheres entre 18 a 45 anos
- Mulheres com diagnóstico de endometriose profunda, apresentando lesões em intestino e fundo de saco posterior, com sintomas álgicos como dor pélvica crônica, dismenorréia, dispareunia, dor para urinar ou evacuar.
- Estar sem tratamento hormonal para endometriose no momento da inclusão.

3.5. Critérios de exclusão

- Mulheres com procedimento cirúrgico terapêutico para endometriose a menos de 6 meses
- Ter desejo reprodutivo imediato
- Diagnóstico de câncer de qualquer etiologia
- Mulheres com sangramento menstrual anormal sem investigação diagnóstica.
- Mulheres com doenças crônicas graves (hepáticas, cardíacas, renais).

3.6. Variáveis

3.6.1. Variável independente

- Tratamento com dienogeste: Todas as participantes foram orientadas a administrar a dose de 2mg/dia de dienogeste, por via oral, de preferência no mesmo horário, diariamente por 12 meses para tratamento da endometriose profunda.

3.6.2. Variáveis dependentes

- Dismenorréia – caracterizada por dor pélvica no período menstrual ou perimenstrual, quantificada pela escala visual analógica de dor, de 0 a 10, sendo 0 considerado ausência de dor, 1 a 3 dor leve, 4 a 7 dor moderada e 8 a 10 dor intensa.
- Dispareunia – caracterizada por dor durante ato sexual; sendo valorizada a dispareunia de profundidade e quantificada pela escala visual analógica de

dor, de 0 a 10, sendo 0 considerado ausência de dor, 1 a 3 dor leve, 4 a 7 dor moderada e 8 a 10 dor intensa.

- Dor ao evacuar – dor durante a evacuação ou durante o esforço evacuatório, conforme relato da mulher, quantificada pela escala visual analógica de dor, de 0 a 10, sendo 0 considerado ausência de dor, 1 a 3 dor leve, 4 a 7 dor moderada e 8 a 10 dor intensa.
- Dor ao urinar – dor durante a micção, relatada pela mulher, quantificada pela escala visual analógica de dor, de 0 a 10, sendo 0 considerado ausência de dor, 1 a 3 dor leve, 4 a 7 dor moderada e 8 a 10 dor intensa.
- Qualidade de vida: percepção do indivíduo de sua posição na vida, no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações (The WHOQOL Group, 1994) e avaliada pelo questionário de qualidade de vida WHOQOL-BREF, com pontuação de 0 a 100 pontos, onde quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida.
- Tamanho das lesões endometrióticas: avaliadas pela ecografia transvaginal com preparo intestinal das mulheres, sempre pelo mesmo profissional especializado, que dará a medida das lesões em milímetros, bem como a descrição anatômica da localização das lesões.

3.6.3. Variáveis de controle

- Idade: número de anos completos referido pela mulher no momento da admissão ao estudo.

- Peso: em quilogramas, aferido em balança antropométrica no momento da admissão ao estudo e após 12 meses de tratamento
- Índice de massa corpórea (IMC): calculado pela relação entre o peso em quilogramas e o quadrado da altura, no momento da admissão ao estudo e após 12 meses de tratamento
- Efeitos colaterais: efeitos apresentados com o uso do dienogeste descritos como sangramento irregular, cefaleia, dor mamária e acne. Estes sintomas foram relatados pelas mulheres durante seu acompanhamento.

3.7. Técnicas

A avaliação das lesões endometrióticas foi feita por ultrassonografia pélvica transvaginal após preparo intestinal adequado, sempre pelo mesmo avaliador. Foram usados os aparelhos Toshiba X-ario ou Volusson E8. Para tal exame, é realizado preparo intestinal (uso domiciliar) com bisacodil na dose de 4 comprimidos um dia antes do exame. As lesões foram descritas pela sua localização anatômica e pelo seu tamanho em milímetros. Foi calculado o volume das lesões multiplicando suas dimensões e aplicando fator de correção de 0,52.

3.8. Instrumentos para coleta de dados

Foi utilizado uma ficha de caracterização dos sujeitos (apêndice 1) preenchida pelo pesquisador onde constam dados demográficos como nome, endereço, telefone, registro hospitalar; dados clínicos como idade, paridade, peso altura e pressão arterial no momento da inclusão da pesquisa; antecedentes como idade menarca, medicações usadas, ciclo menstrual; data, método e classificação da endometriose, bem como órgão acometido (intestino, urinário, parede abdominal), data do início dos sintomas algícos e data a iniciar uso da medicação. Nesta mesma ficha consta tabela que foi preenchida com escala de dor referida pela paciente nas consultas, efeitos colaterais e queixas decorrentes do tratamento, registro dos laudos de ecografia e anotação de peso e IMC.

Ficha fornecida aos sujeitos para anotação das queixas (apêndice 2) composta por duas tabelas para preenchimento domiciliar. Na primeira, tipo calendário, onde era registrada a dor de acordo com Escala Visual Analógica, sendo que a participante anotava diariamente uma nota para dor ao dia. Na segunda tabela, de sangramento, a participante anotava a quantidade de sangramento vaginal apresentado ao dia com as notas: 0 - sem sangramento; 1- sangramento pouco e escuro; 2-sangramento pouco e vermelho; 3- sangramento de média quantidade (até dois absorventes cheios por dia); 4- sangramento em grande quantidade (mais que 2 absorventes cheios por dia).

O WHOQOL-bref (anexo 1) desenvolvido por The WHOQOL Group (1998) e validado no Brasil por Fleck e colaboradores. (2000), contém 26 questões, sendo duas gerais sobre qualidade de vida, e as demais 24 representam cada

uma das 24 facetas que compõem o instrumento original (WHOQOL-100). Aborda quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. Os escores dos domínios para o WHOQOL-bref são calculados multiplicando-se por quatro a média de todos os itens calculados dentro do domínio. A avaliação dos resultados é feita mediante a atribuição de escores para cada questão, os quais podem ser transformados numa escala de zero a 100, onde zero corresponde a uma pior qualidade de vida, e 100, a uma melhor qualidade de vida. Cada domínio é analisado separadamente.

3.9. *Acompanhamento dos sujeitos*

Os dados foram coletados utilizando-se uma ficha especificamente elaborada para a pesquisa. As mulheres incluídas foram acompanhadas em consultas ambulatoriais trimestrais, sempre no Ambulatório de Endometriose do Departamento de Tocoginecologia da FCM-Unicamp. Durante a primeira consulta, a paciente assinou o Termo de Consentimento Esclarecido após ser devidamente orientada sobre os objetivos do estudo (Apêndice 3). Foram coletados dados clínicos como peso, IMC, aplicada escala visual analógica de dor para os sintomas dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, dor ao evacuar e dor ao urinar pré-tratamento e aplicado o questionário de qualidade de vida WHOQOL-Bref (anexo 1) pelo pesquisador na sala do ambulatório, que durou por volta de 30 minutos.

As mulheres incluídas no estudo foram atendidas, sempre no ambulatório de endometriose, trimestralmente até completar 12 meses de tratamento, sempre

pelo mesmo pesquisador que recolhia as fichas de sintomas, avaliava as pacientes e reforçava adesão ao tratamento.

Foram fornecidos os comprimidos de dienogeste 2 mg para tratamento da endometriose. A paciente foi orientada a preencher diariamente em seu domicílio uma ficha contendo calendário menstrual e de dor adaptados com adição de espaço para registrar possíveis efeitos colaterais.

Após 6 meses foi aplicado o questionário de qualidade de vida WHOQOL-Bref pelo pesquisador. Após 12 meses de tratamento, além do USTV foram novamente avaliados os sintomas álgicos segundo a escala visual analógica de dor, aplicado o questionário de qualidade de vida WHOQOL-Bref pelo pesquisador e recolhidas as fichas para preenchimento domiciliar.

3.10. Critérios para descontinuação

Seriam descontinuadas as pacientes que deixassem de utilizar a medicação ou não comparecessem aos retornos por quaisquer razões. Também seriam descontinuadas as mulheres que manifestassem intenção de interromper o tratamento, as quais seriam então orientadas a retornar ao acompanhamento rotineiro no ambulatório de endometriose, sem nenhum prejuízo para seu acompanhamento.

Porem, em nosso estudo, não tivemos casos de descontinuidade dos sujeitos.

3.11. *Processamento e análise dos dados*

Todos os dados foram compilados em banco de dados próprios, sendo realizada dupla digitação dos dados para controle de consistência. Para análise dos dados de natureza quantitativa, bem como média e desvio-padrão, utilizou-se o teste de Wilcoxon pareado. A relação entre os dados coletados foi testada através do Índice de correlação de Spearman. Assumiu-se um nível de significância de 5% e o software utilizado para análise foi o SAS versão 9.4.

3.12. *Considerações éticas*

Os sujeitos da pesquisa foram convidados a participar de maneira voluntária, de acordo com o que determina a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde de 2012. Receberam esclarecimentos sobre os objetivos do estudo, sobre a possibilidade de interromperem sua participação no momento em que desejassem sem prejuízo para seu atendimento na instituição e sobre o sigilo em relação à sua identidade. Receberam informações de que esta medicação está liberada para o tratamento da endometriose pela Agência Nacional de Saúde, ANVISA, desde novembro de 2011 e que durante seu uso poderia ocorrer alguns efeitos colaterais como: sangramento vaginal irregular, dor de cabeça, acne, ganho de peso, dor nas mamas.

Os sujeitos tiveram conhecimento de que na análise dos dados seriam identificados por números, garantindo assim o sigilo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi lido por cada um dos sujeitos da pesquisa e assinado tanto pelo pesquisador quanto pelo sujeito.

4. RESULTADOS

Artigo 1- Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission

Submetido a Fertility and Sterility Editorial Office

4.1. Artigo 1

yela

Gmail

Mover para a Caixa de Entrada

ingles portugues traduzir mensagem

ESCREVER

Entrada
Com estrela
Importante
Enviados
Rascunhos
Categorias
Círculos

Joao Paulo

Profa Dra Daniela Angerame Yela Gomes
Departamento de Tocoginecologia
Faculdade de Ciências Médicas - Unicamp
Fone/fax: 35219306

----- Forwarded message -----
From: **Fertil Steril** <Fertsteril@asrm.org>
Date: 2016-06-10 11:23 GMT-03:00
Subject: Fertility and Sterility - Submission Confirmation
To: yeladaniela12@gmail.com

Dear Prof. yela,

Your submission entitled "Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The impact of endometriosis nodule remission" has been received by Fertility and Sterility.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier author. The URL is <http://ees.elsevier.com/fns/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Fertility and Sterility Editorial Office

<https://mail.google.com/mail/u/0/#search/yela/1553ab44ebb77ba1>

Página 1 de 1

Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission

Joao Paulo Leonardo Pinto¹, Cristina Laguna Benetti-Pinto², Kleber Cursino³, Daniela Angerame Yela².

Department of Gynecology and Obstetrics of University of Campinas

1 – M.D. Department of Gynecology and Obstetrics of University of Campinas

2 – M.D.-Ph.D. Department of Gynecology and Obstetrics of University of Campinas

3 - M.D. Department of Gynecology and Obstetrics of University of Campinas

Corresponding author:

Daniela Angerame Yela

Department of Gynecology and Obstetrics

University of Campinas – UNICAMP

Rua Alexander Fleming nº101

CEP: 13083-970, Campinas, SP, Brazil

Phone/fax: 55-19-3521-9306

E-mail: yela@unicamp.br

Abstract

Objective: To evaluate the effectiveness of dienogest in controlling pain caused by deep infiltrating endometriosis (DIE), its influence on the quality of life (QoL) of women affected by the disease, and the effect of the drug on the volume of endometriotic lesions. **Subjects and Methods:** A prospective cohort study including 30 women with a sonographic diagnosis of DIE (intestinal and posterior fornix) treated with dienogest 2 mg per day for 12 months. We evaluated the nociceptive symptoms and the volume of the intestinal and posterior fornix lesions before and after 12 months of use of dienogest. To perform the statistical analysis, we used the Wilcoxon signed-rank test, and the relationship between the data was tested using the Spearman correlation coefficient. **Results:** Women were on average 36.13 ± 6.24 years old. Nociceptive symptoms most commonly reported were dyspareunia (83.3%), dysmenorrhea (73.3%), and pelvic pain (66.7%). After 12 months of treatment with dienogest, there was significant improvement of various symptoms (dyspareunia $p = 0.0093$, dysmenorrhea $p < 0.0001$; pelvic pain $p = 0.0007$; and bowel pain $p < 0.0001$), without a reduction in the volume of endometriotic nodules. There were significant improvements in the parameters that comprise the QoL (physical $p < 0.0001$; $p = 0.0007$ psychological) and the self-assessment of QoL ($p = 0.0069$) and health ($p = 0.0001$). **Conclusion:** Dienogest is an effective medication to control symptoms of pain related to DIE, even without reducing the volume of DIE nodules.

Keywords: Dienogest, Deep infiltrating endometriosis, quality of life, pelvic pain, clinical treatment

Introduction:

Endometriosis is an estrogen-dependent inflammatory disease defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus. In its severe form, deep infiltrating endometriosis (DIE), which is marked by endometrial implants below the peritoneum, can affect the rectosigmoid colon, rectovaginal septum, uterosacral ligament, bladder, and ureters. (1)

On average, 10% of women of reproductive age are affected by endometriosis. It is estimated that 20% of these are stricken by DIE (2,3) and may experience symptoms such as dysmenorrhea, chronic pelvic pain, dyspareunia, cyclic changes in bowel habits as well as infertility. (4)

DIE can have a negative influence on quality of life (QOL), affecting physical and psychological health as well as jeopardizing social relationships (5,6). Studies have reported a reduction of approximately 38% in the productivity of women with DIE, mainly due to chronic pelvic pain (7). In addition, about 88% of them have anxiety disorders and depression (8) and 50% have some disorder of fertility. (9)

Although the gold standard for diagnosis is histological, various types of imaging, such as rectal endoscopic sonography, transvaginal sonography (TVS), and magnetic resonance imaging, are acquiring an important role to diagnose DIE, allowing the mapping of pelvic injuries and the monitoring of clinical treatment (10). Currently, in association with bowel preparation, TVS is considered a first-line test in the assessment of DIE with 91% sensitivity and 95% specificity (2,11,12).

There is no definitive treatment for endometriosis, which implies the need for long-term therapeutics to control and reduce pain symptoms and, if possible,

postpone or even avoid recurrent surgical procedures (13–15). Dienogest is a therapeutic option in the treatment of pain complaints of endometriosis acting through the inhibition of gonadotropin secretion, inducing estrogen deprivation and causing decidualization of endometrial tissue followed by the atrophy of endometriotic lesions (16–18). Several authors have reported its effectiveness in controlling the symptoms with few side effects; however, there are still scarce specific studies for DIE showing the action of the drug on the regression of the lesions (19–21).

Subjects and Methods

This longitudinal study, approved by the Research Ethics Committee of the institution (number 302817), involved 30 women diagnosed with DIE (intestinal and posterior fornix) at the Endometriosis Clinic of the Department of obstetrics and gynecology at University of Campinas (UNICAMP), between April 2013 and October 2015.

Inclusion criteria were between 18 and 45 years of age, a diagnosis of deep endometriosis, and the presence of at least one of the pain symptoms of endometriosis: chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and urinary and/or intestinal pain. Women who had undergone a therapeutic surgical procedure in the past 6 months, abnormal menstrual bleeding that was undiagnosed, chronic diseases such as cancer, liver, heart, and/or kidney disease, as well as pregnant women or those with a desire for immediate pregnancy were excluded.

All women included had been referred to our clinic for the evaluation of surgical treatment for expressing persistent pain complaints despite medical

treatment with other progestin for at least 6 months. Treatment with dienogest was proposed to them prior to surgery. The inclusion was sequential, according to standard attendance until the statistically determined sample size was achieved.

The diagnosis of deep endometriosis, as well as control after 12 months of treatment, was established by transvaginal sonography with bowel preparation performed always by the same expert on such diagnosis.

Participating patients were instructed to take a daily dose of 2mg dienogest in tablet form. All of the women underwent outpatient visits at the beginning, and after 3, 6, 9, and 12 months of treatment. In all inquiries, adherence to treatment, side effects, and symptoms of the disease, such as chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and urinary and intestinal pain, were evaluated according to the visual analog scale (VAS) of pain on a scale of 0 to 10, where 0 represented the absence of pain and 10 maximum pain. A QoL questionnaire was administered before 6 months and after 12 months of treatment.

There was also a daily evaluation of the intensity of nonspecific pelvic pain according to the VAS of pain on a scale of 0 to 10. Every 3 months these daily reports were added and, considering the number of days, the mean $\pm$ standard deviation was calculated. Women also wrote down the presence of bleeding and side effects on a daily basis. For this, specific calendar-type cards were provided, which had been filled out at home with pain intensity (values 0–10) and the amount of vaginal bleeding per day, assigning the following values: 0 - no bleeding; 1-2 spotting or 3-4 bleeding average large amount.

DIE was diagnosed and monitored by transvaginal sonography performed after bowel preparation using Toshiba X (Aryan, Spain) or Voluson E8 (GE

Healthcare, Austria) appliances, providing a description of the injuries in millimeters, allowing the calculation of the lesion volume by multiplying 3 measurements (depth, length, extension) and then multiplying the result by a correction factor (0.52). An anatomical description of the location of the injury was also provided.

The instrument used to assess QoL was the brief version of the World Health Organization QoL measure (WHOQOL-BREF) (22), developed by the WHOQOL Group and validated in Brazil (23). It contains 26 questions, of which 2 are general, regarding the woman's impression of her QoL and health, and the other 24 represent each of the facets that make up the original instrument (the WHOQOL-100), which includes 4 domains: physical, psychological, social relationships, and environment. The assessment of the domains is carried out through the attribution of scores to each question, which are converted into a score from 0 to 100, with the highest score indicating improvement in the different aspects of QoL. (24)

Statistical analysis

The sample size calculation was based on previous studies with dienogest in the treatment of endometriosis (19–21), taking into account improvements in complaints of pain assessed by the VAS and calculated using a sample size of at least 24 subjects.

Quantitative data analysis was performed with the Wilcoxon signed-rank test, and the relationship between the data was tested using the Spearman correlation coefficient Wilcoxon test. The relationship between the variables pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, urinary and intestinal pain, and the volume of

the lesions was tested using the Spearman correlation index. A significance level of 5% was assumed. The software used for analysis was SAS version 9.4.

Results

The 30 women diagnosed with DIE had a mean age of 36.13 ± 6.24 years, and reported an onset of symptoms at 29.24 ± 7.82 years. Of these, 60% were nulliparous. The average volumes of the larger bag and intestinal bottom of injury were, respectively, 2.21 ± 1.46 and 2.18 ± 2.99 cm³. No woman had endometriotic lesions involving the urinary tract.

The symptoms reported included dysmenorrhea in 73.3% (initial EVA 5.07 ± 3.8), pelvic pain in 66.7% (initial EVA 4.0 ± 3.6), dyspareunia in 83.3% (initial EVA 5.3 ± 3.1), bowel movement pain in 63.3% (initial EVA 3.8 ± 3.4), and dysuria in 13.3% (initial EVA 0.6 ± 1.9).

The use of dienogest for 12 months was found to significantly reduce the pain symptoms of dysmenorrhea ($p < 0.0001$), pelvic pain ($p = 0.0007$), dyspareunia ($p = 0.0093$), and the bowel movement pain ($p < 0.0001$) (Table 1). At baseline, the women reported pain on average 6 days of the month, with moderate pain (VAS 4–6) or severe (VAS 7–10) in 4.59 ± 5.42 days. At the end of 12 months, there was a reduction in the number of days of intense pain to 0.73 ± 1.17 ($p < 0.0001$) (Table 1)

In the present literature, spotting is a very frequent side effect related by women during the use of dienogest; however, in our study, this side effect was infrequently observed and at the very first month of dienogest use, women showed 24.9 ± 5.6 days without bleeding and with continuous administration of the drug,

consistent with previous studies, we obtained a significant improvement in this side effect: 29.4 ± 2.1 days without abnormal bleeding at the end of 12 months of treatment ($p = 0.0003$).

Side effects, such as headaches 63.3%, breast pain 43.3%, reduced desire 43.3% and nausea/vomiting 23.3%, presented by our patients do not motivate the discontinuation of treatment and during the 12 months did not necessitate a surgical procedure in any case.

Treatment with dienogest for 12 months positively affected several domains of QoL, with significant improvement in the physical (53.58 ± 8.47 , 60.00 ± 8.04 , $p < 0.0001$), psychological (49.25 ± 7.71 , 53.75 ± 12.03 ; $p = 0.0007$), as well as a self-assessment of QoL (73.33 ± 27.65 , 87.50 ± 23.44 , $p = 0.0069$) and health (61.67 ± 27.65 , 85.83 ± 22.44 , $p < 0.0001$) (Table 2).

There was no significant change in the volume of endometriotic lesions in bowel (before = $2.18 \pm 2.99 \text{ mm}^3$; after = $2.21 \pm 4.06 \text{ mm}^3$, $p = 0.23$) or posterior fornix (before = $2.21 \pm 1.46 \text{ mm}^3$ and after = $2.34 \pm 1.90 \text{ mm}^3$, $p = 0.77$) after treatment for 12 months with dienogest. The improvement of pain symptoms was not related to the reduction of the volume of DIE lesions (Table 3)

Discussion:

DIE is a chronic and serious disease that often requires surgical treatment, which is not free of complications, and recurrence rates can reach 25%.

The use of dienogest for 12 months in women with DIE with intestinal involvement proved to be an effective therapeutic alternative in significantly

reducing pain symptoms, preventing a surgical procedure with high morbidity. Several studies in the literature evaluating the clinical treatment of endometriosis in all its stages also show similar results regarding pain control in women who used dienogest; however, there are no specific studies investigating the treatment of DIE (19–21,25). One study involving only patients with deep endometriosis with intestinal involvement treated with dienogest for 6 months showed good control of pain symptoms, such as dyspareunia, dysmenorrhea, pelvic pain, and bowel pain. (26)

A systematic review with 9 randomized trials of the use of dienogest versus placebo or GnRH analogue in the period of 2002–2011 showed that, regardless of the dose, dienogest is an effective drug for controlling pain in women with DIE with no major side effects, such as bone mass reduction, as happens with GnRH analogue, a fact that contraindicates long-term treatment. (27)

In the present study, all the participating women had to have pain symptoms; however, it is important to note that most of them had a combination of different types of pain complaints. The most frequent association was dysmenorrhea, dyspareunia, and bowel pain, similar to other studies; a single pain symptom complaint is not typical in the presence of DIE (28). As we observed, although there was a significant reduction in the intensity of different types of pain, these symptoms remained present in lower frequency after 12 months of treatment.

Spotting is a very common side effect during the use of progestagens, including dienogest, and it is highly associated with discontinuation of treatment (29,30). In our study, this adverse effect was rare. Most women had little irregular

bleeding since the beginning of the administration of the medication, and at the end of 12 months of treatment we observed a significant decrease in the frequency of this adverse event. There was no discontinuation in the use of dienogest due to spotting (31). The complete adherence to treatment with dienogest was probably due to significant pain symptoms' control with fewer side effects and low intensity when present.

As in prior literature, there was a significant improvement in the QoL of women with DIE, which can be explained by the reduction of pain symptomatology. The control of pain symptomatology was reflected in the improvement of physical and psychological domains and the self-assessment of quality of life and health. (32)

We found no significant reduction in the volume of endometriotic lesions. In the literature, there are few studies showing the reduction of endometriosis lesions with clinical treatment, and all these studies are case reports (33). Cohort studies that indicates reduction of endometriotic lesions make this assessment inferring that there was a decrease in lesion volume due to decreased score according to ASRM without carrying out specific measures of injuries in bowel and posterior fornix as we did in our study (27).

The non-response of the lesions after treatment may be due to the structural feature of the DIE lesions that are described as being composed of large fiber components and a lower percentage of endometrial tissue (34). We believe that is possible to assume that the improvement of pain symptoms may be related not only to the atrophy of ectopic endometrium, but mainly to the anti-inflammatory action or regulatory immune attributed to dienogest. (30,35)

A limitation of our study is the fact that we did not use the specific questionnaire for women with endometriosis (The Endometriosis Health Profile - 30), as this study was designed and started before the validation of this instrument in Portuguese (36). In addition, there was no comparison with a control group with the gold standard already established as an effective treatment. However, there was long-term monitoring for 12 months, and it included only women with DIE affecting the rectosigmoid and also held the volume calculation of intestinal endometriosis lesions by transvaginal sonography.

Our results indicate that dienogest is a good alternative to the clinical management of pain symptoms in women with deep endometriosis, regardless of the change in volume of the lesions, thus avoiding surgical procedures of high complexity in all women studied.

Dienogest is effective for the treatment of the pain symptomatology of deep endometriosis regardless of cause size reduction of the lesions.

References

1. Lazzeri L, Giovanni A Di, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, et al. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci* 2014; 21: 1027-1033
2. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92(6):1825–33.

3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364(9447):1789–99.
4. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564–71.
5. Bellelis P, Dias JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev da Assoc Médica Bras*. 2015;56(4):467–71
6. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med*. 2004;49(2):115–20.
7. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1292–9.
8. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–73.e8.
9. Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(1):53–6.
10. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):429–38.

11. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Nov [cited 2016 Feb 11];86(5):1296–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070183>
12. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(2):180–5.
13. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, et al. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2014;102(1):143–50.e2.
14. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cédrin-Durnerin I, Sonigo C, et al. Endometriosis Fertility Index, or classification of the American Society of Reproductive Medicine for postoperative endometriosis patients with infertility: Which is more relevant?. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015
15. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*;2009;15(4):441–61
16. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daginati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):275–306.
17. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*. 2010;70(16):2073–88.
18. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet*

Gynaecol Res. 2015.

19. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health*. 2010;6(1):27–35.
20. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35(6):1069–76.
21. 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):193–8.
22. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998; 28(3):551–8.
23. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev saúde pública*. 2000;34(2):178–83.
24. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569–85.
25. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817–21.
26. Yela DA, Kajikawa P, Donati L, Cursino K, Giraldo H, Benetti-Pinto CL. Deep infiltrating endometriosis treatment with dienogest: a pilot study. *J Endometr*. 2015;7(1):33–7.

27. Andres M de P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(3):523–9.
28. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538–45.
29. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(1):167–73
30. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3:175–84.
31. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108(1):21–5.
32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(11):1211–8.
33. Agarwal S, Fraser MA, Chen I, Singh SS. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):309–13.
34. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril.* 1990;53(6):978–83.

35. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane database Syst Rev. 2012;3:CD002122.
36. Nogueira-Silva C, Costa P, Martins C, Barata S, Alho C, Calhaz-Jorge C, et al. Validation of the Portuguese Version of EHP-30 (The Endometriosis Health Profile-30). Acta médica Port. 2015; 28(3):347–56.

Table 1. Evaluation of pain symptoms in women with DIE treated with dienogest for 12 months (n=30)

	beginning		6 months		12 months		0-12 months
	Mean	± sd	Mean	± sd	Mean	± sd	p-value*
AVS – Dysmenorrhea	5,7	± 3,8	1,2	± 2,3	0,7	± 1,6	<0,0001
AVS – pelvic pain	4,0	± 3,6	1,7	± 2,5	1,2	± 2,1	<0,0001
EVA – Dyspareunia	5,3	± 3,1	3,0	± 3,2	3,7	± 3,3	0,0093
EVA – intestinal pain	3,8	± 3,4	2,2	± 3,2	1,4	± 2,4	<0,0001
EVA – urinary pain	0,6	± 1,9	0,4	± 1,5	0,4	± 1,3	0,250

* Wilcoxon signed-rank test; AVS- analogic visual pain scale; sd – standart deviation

Table 2. Quality of life (QoL) of women with DIE treated with dienogest for 12 months (n=30).

	Beginning		6 months		12 months		0 – 12 months p- value*
	Mean	± sd	Mean	± sd	Mean	± sd	
QoL_physical	53,58	±8,48	57,00	±8,79	60,00	±8,04	< 0,0001
QoL_psycho	49,25	±7,72	50,58	±8,27	53,75	±1,20	0,0007
QoL_relationship	25,17	±4,10	24,17	±4,48	27,08	±4,16	0,0547
QoL_environment	68,08	±9,69	68,34	±6,34	68,08	±7,51	0,9061
QoL_life	73,30	±2,36	73,30	±21,7	87,50	±23,4	0,0069
QoL_health	61,70	±2,77	65,8	±22,3	85,80	±22,4	0,0001

* Wilcoxon signed-rank test

Table 3. Correlation between volume of endometriotic nodule and pain symptoms after 12 months of treatment with dienogest (n=30)

	Posterior fornix	Rectosigmoid
Dysmenorrhea	R – 0,25551	R – 0,16982
	p = 0,1730	p = 0,3696
Pelvic pain	R – 0,03216	R – 0,4807
	P = 0,8660	P = 0,8009
Dyspareunia	R 0,18286	R 0,24095
	P = 0,3334	P = 0,2744
Intestinal pain	R 0,05045	R 0,20616
	P = 0,7912	P = 0,2744
Urinary pain	R – 0,13232	R – 0,49953
	P = 0,4858	P = 0,0049

Spearman correlation index

Discussão

O uso do dienogeste por 12 meses em mulheres com endometriose profunda mostrou uma redução significativa nos sintomas álgicos. Vários estudos na literatura também apresentam resultados semelhantes quanto ao controle da dor em mulheres que usaram dienogeste. (62) Esses achados sugerem que essa medicação representa um tratamento eficaz para ser usado a longo prazo em mulheres com endometriose, embora a maioria dos estudos avaliem a endometriose em todos os seus estádios não sendo específicos para endometriose profunda. (6)

Recentemente, um estudo avaliou o tratamento da endometriose com administração de dienogeste por 52 semanas e relatou melhora acentuada ou moderada dos sintomas em 90,6% das pacientes, com baixa taxa de suspensão por efeitos colaterais e pouco impacto na densitometria óssea das pacientes. (59) Em outro estudo, duplo cego e controlado por placebo, incluiu 198 mulheres com endometriose por 12 semanas de seguimento, concluiu que dienogeste foi significativamente mais eficaz que o placebo na redução da dor pélvica com baixos índices de efeitos adversos. (60)

Um estudo de revisão sistemática que analisou nove trials randomizados do uso do dienogeste versus placebo ou análogo de GnRH no período de 2002 a 2011 mostrou que independente da dose o dienogeste é um medicamento eficaz para redução da dor em mulheres com endometriose. Em todos esses estudos semelhantes ao nosso, a dor foi avaliada de acordo com a escala visual analógica (EVA). (63)

Neste estudo, todas as mulheres incluídas tinham que ter dor, mas é clinicamente importante ressaltar que a maioria delas apresentou uma associação de diferentes tipos de queixas de dor. A associação mais frequente foi a dismenorréia, dispareunia e dor a evacuar. Da mesma forma que estudos na literatura, mostram que uma única queixa dolorosa não é frequente na presença de endometriose profunda. (62)

Em nosso estudo, nenhuma mulher apresentava lesão endometriótica comprometendo aparelho urinário isto explica o fato da dor urinária referida pelas mulheres ser a única que não apresentou redução significativa em seu escore.

Progestagenos incluindo o dienogeste, estão associados com sangramento uterino anormal e este evento geralmente está associado com a interrupção do tratamento. (44,63) Em nosso estudo, diferente do que é apresentado pela literatura, a maioria das mulheres apresentaram inicialmente pouco sangramento irregular com o uso da medicação. Assim como na literatura, ao longo dos 12 meses de tratamento observamos uma redução da frequência desse evento adverso e também não houve nenhuma descontinuação do uso do dienogeste devido ao sangramento. (64) A não descontinuação do uso do dienogeste se deve ao importante controle da dor, mesmo que o sangramento irregular seja efeito adverso desconfortável para as mulheres.

Houve uma melhora significativa na QV das mulheres com endometriose. Isso pode ser explicado pela redução da sintomatologia algica.

Nosso estudo apresenta como diferencial um seguimento mais prolongado do que os encontrados na literatura. (65) O único domínio que não apresentou

melhora foi o do meio ambiente, pois este avalia as condições de moradia, transporte, lazer e acesso a serviço de saúde, fatores que não são modificados mesmo com a melhora da sintomatologia dessas mulheres.

Um estudo usando dienogeste para o tratamento de diferentes graus de endometriose, mostrou uma pequena melhora na avaliação da qualidade de vida em seus aspectos mentais e físicos. (63) Por outro lado, Strowitzki e colaboradores relatam grande impacto sobre a dor física e aspecto emocional (56,60). Acreditamos que esta diversidade pode ser explicada pela gravidade da endometriose avaliada (em outros estudos, a endometriose profunda é encontrada em menor percentagem nas mulheres incluídas). Talvez essa diferença também esteja relacionada ao fato de que foi utilizado um questionário de análise de qualidade de vida, que não é específico para endometriose. (66)

Uma limitação de nosso estudo em relação a avaliação da QV e que não foi utilizado o questionário específico para mulheres com endometriose (The Endometriosis Health Profile - 30) isto porque este estudo foi planejado e executado antes da validação deste instrumento para língua portuguesa. (29)

Estudos recentes demonstram a eficácia da droga no controle dos sintomas e na melhora na qualidade de vida em relação ao placebo (52,57,58), bem como a não inferioridade do dienogeste em relação aos análogos do GnRH (50,58), destacando os menores efeitos colaterais e a possibilidade de tempo maior de tratamento com dienogeste.

Não encontramos redução significativa no tamanho das lesões de endometriose. Na literatura existem poucos estudos que demonstram redução das lesões de endometriose e todos esses estudos são relatos de casos. Um

desses estudos acompanhou por 12 meses uma mulher com endometriose vesical com sintomas de incontinência urinária e, ao fim desse período verificou-se remissão dos sintomas e regressão da lesão (67). Em outro estudo, uma mulher também com diagnóstico de nódulo endometriótico em bexiga, após 16 meses de tratamento, teve redução de quase 50% do volume da lesão e melhora dos sintomas de hematúria e disúria. (68)

Estudos de coorte que apontam redução de lesão endometriótica fazem essa avaliação inferindo que houve diminuição do tamanho da lesão devido a diminuição do score e não medindo especificamente as lesões. (69)

A não alteração no volume de lesões após o tratamento parece estar de acordo com o conhecimento que as lesões da endometriose profunda têm grande componente fibroso e uma menor percentagem de tecido endometrial (69). Acreditamos que é possível supor que a melhora na dor pode ser relacionada não só à atrofia do endométrio ectópico, mas principalmente para a ação regulamentar anti-inflamatória ou imune atribuída a progesterona. (44,70)

A endometriose profunda é uma doença crônica e grave onde muitas vezes requer tratamento cirúrgico. O tratamento cirúrgico não é isento de complicações e taxa de recorrência da endometriose pode chegar a 25%. Nossos resultados indicam que dienogeste é uma boa alternativa para o controle da dor clínica em mulheres com endometriose profunda, mesmo sem alteração no tamanho das lesões, evitando assim procedimentos cirúrgicos.

Assim, podemos concluir que o dienogeste é eficaz para o tratamento da sintomatologia álgica da endometriose profunda independentemente de atuar na redução do tamanho das lesões.

Conclusão

Após 12 meses de tratamento com dienogeste, verificou-se melhora significativa dos sintomas álgicos, com redução da dismenorréia, dor pélvica, dispareunia e dor à evacuação nas mulheres com endometriose profunda.

Com o uso do dienogeste como tratamento para endometriose, foi observado melhora significativa nos domínios físico, psicológico, auto-avaliação da qualidade de vida e saúde, que compõem a avaliação de qualidade de vida.

Não houve redução das lesões endometrióticas em fundo de saco posterior e intestino após 12 meses de uso do dienogeste.

Não houve correlação entre a melhora da sintomatologia álgica e diferença no volume das lesões endometrióticas, embora tenha havido melhora da sintomatologia álgica.

Referencias

1. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):177–200.
2. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268–79.
3. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci*. 2015;22(9):1053–9
4. Lazzeri L, Giovanni A Di, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, et al. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyosis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis.

Reprod Sci 2014; 21: 1027-1033

5. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009 ;92(6):1825–33.
6. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817–21.
7. Boujenah J, Hugues JN, Sifer C, Bricou A, Cédric-Durnerin I, Sonigo C, et al. Endometriosis Fertility Index, or classification of the American Society of Reproductive Medicine for postoperative endometriosis patients with infertility: Which is more relevant?. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015
8. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364(9447):1789–99.
9. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012;98(3):564–71
10. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):1–19, vii.
11. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1296–301.
12. Fritzer N, Tammaa A, Salzer H, Hudelist G. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:1–6.
13. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011;96(2):366–73.e8.
14. Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, Tokushige N, Luscombe GM, Markham R, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in

- an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod.* 2009 ;24(12):3019–24.
15. Bellelis P, Dias JA, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev da Assoc Médica Bras.* 2015;56(4):467–71.
 16. Philip C-A, Bisch C, Coulon A, de Saint-Hilaire P, Rudigoz R-C, Dubernard G. Correlation between three-dimensional rectosonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: a preliminary study on the first fifty cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:35–40.
 17. Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, et al. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2761–5.
 18. Abrão MS, Neme RM, Averbach M, Petta CA, Aldrighi JM. Rectal endoscopic ultrasound with a radial probe in the assessment of rectovaginal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):50–4.
 19. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med.* 2004;49(2):115–20.
 20. Sepulcri R de P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;142(1):53–6.
 21. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and infertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):429–38.
 22. Saxena S, Orley J. Quality of life assessment: The world health organization perspective. *Eur Psychiatry.* 1997;12 Suppl 3:263s – 6s.
 23. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1292–9.

24. Minson FP, Abrão MS, Sardá Júnior J, Kraychete DC, Podgaec S, Assis FD. Importance of quality of life assessment in patients with endometriosis. *Rev Bras Ginecol e Obstet Rev da Fed Bras das Soc Ginecol e Obstet*. 2012;34(1):11–5.
25. Jones G, Kennedy S, Barnard A, Wong J, Jenkinson C. Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):258–64.
26. Vaz AF, Pinto-Neto AM, Conde DM, Costa-Paiva L, Morais SS, Esteves SB. Quality of life of women with gynecologic cancer: associated factors. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(6):583–9.
27. Morris J, Perez D, McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Qual Life Res*. 1998 ;7(1):85–91.
28. Seidl EMF, Zannon CML da C. Quality of life and health: conceptual and methodological issues. *Cad saúde pública*.;20(2):580–8.
29. Nogueira-Silva C, Costa P, Martins C, Barata S, Alho C, Calhaz-Jorge C, et al. Validation of the Portuguese Version of EHP-30 (The Endometriosis Health Profile-30). *Acta médica Port*. 2015;28(3):347–56.
30. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998;46(12):1569–85.
31. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev saúde pública*. 2000;34(2):178–83.
32. De Lorenzi DRS, Baracat EC, Saciloto B, Padilha I. Factors related to quality of life in post-menopause. *Rev da Assoc Médica Bras*;52(5):312–7.
33. De Graaff AA, D’Hooghe TM, Dunselman GAJ, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677–85.

34. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–12.
35. Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril*. 2011;96(1):107–12
36. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril*. 2015;104(4):771–92.
37. Koninckx PR, Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994;6(3):231–41.
38. Guo S-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009;15(4):441–61
39. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Dagupati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):275–306.
40. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297.
41. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S260–9.
42. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068.
43. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraceptives. *Minerva Ginecol*. 2010;62(4):319–29
44. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175–84
45. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a

- levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485–8.
46. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(2):137–62.
 47. Viganò P, Somigliana E, Vercellini P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of endometriosis: biological and clinical evidence. *Womens Health*. 2007; 3(2):207–14.
 48. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003; 80(2):305–9.
 49. Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod*. 2009;24(10):2504–14.
 50. McCormack PL. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. *Drugs*. 2010;70(16):2073–88.
 51. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015
 52. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. The pharmacology of dienogest. *Maturitas*. 2012;71(4):337–44.
 53. Bizzarri N, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U, Scala C, Tafi E, Ghirardi V, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(13):1889–902.
 54. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, Tokado H, Imada K, Mizuguchi K. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(7):636–41.

55. Harada T, Taniguchi F. Dienogest: a new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health*. 2010;6(1):27–35.
56. 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, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633–41.
57. Schindler AE, Henkel A, Moore C, Oettel M. Effect and safety of high-dose dienogest (20 mg/day) in the treatment of women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(5):507–14.
58. Angioni S, Nappi L, Pontis A, Sedda F, Luisi S, Mais V, et al. Dienogest. A possible conservative approach in bladder endometriosis. Results of a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):406–8
59. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1069–76.
60. 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):193–8
61. Yela DA, Kajikawa P, Donati L, Cursino K, Giraldo H, Benetti-Pinto CL. Deep infiltrating endometriosis treatment with dienogest: a pilot study. *J Endometr*. 2015;7(1):33–7.
62. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108(1):21–5.
63. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):167–73.
64. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis

- based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89(3):538–45.
65. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(11):1211–8.
 66. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551–8.
 67. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Salvatore S. Urinary incontinence and bladder endometriosis: conservative management. *Int Urogynecol J* 2015;26(1):159–62
 68. Agarwal S, Fraser MA, Chen I, Singh SS. Dienogest for the treatment of deep endometriosis: case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(2):309–13.
 69. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978–83.
 70. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012; 3:CD002122.

5. ANEXOS

5.1.- Anexo 1.- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Dienogeste no tratamento da endometriose estadio III e IV –estudo prospectivo”

Prezada Senhora:

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “Dienogeste no tratamento da endometriose estadio III e IV –estudo prospectivo”, realizada no “Ambulatório de Endometriose do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP. O objetivo da pesquisa é avaliar o tratamento da endometriose estadio III e IV utilizando dienogeste, com relação à melhora dos sintomas e com relação à presença de efeitos colaterais, isto é, queixas em relação a estes tratamentos. A sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: será prescrito um tratamento que será realizado por no mínimo 6 meses, sem nenhum custo financeiro, utilizando uma medicação já aprovada para tratamento da endometriose, dienogeste 2 mg, 1 comprimido ao dia. Você responderá diversas perguntas sobre os sintomas da endometriose e um questionário de qualidade de vida e de sexualidade, se tiver relação sexual durante o tratamento. Serão também realizados ultrassonografia transvaginal antes do tratamento e seis meses depois. Este exame consiste na introdução de um aparelho pela sua vagina que ira visualizar dentro de seu corpo as lesões da doença. A senhora deverá realizar um exame antes do inicio de medicação e outro após 6 meses de uso da medicação em datas que serão agendadas. Deverá ainda preencher uma ficha em sua casa durante a vigência do uso da medicação com suas queixas(sangramento e dor) que lhe serão fornecidas a cada retorno, e que a senhora entregará à pesquisadora nos retornos agendados no ambulatório.

Lembramos que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Os benefícios esperados são melhoras graduais dos seus sintomas da endometriose: diminuição da dor pélvica durante menstruação, nas relações sexuais, para urinar ou evacuar, porém você deve saber que nem todas as mulheres respondem da mesma forma ao tratamento. Com isso, esperamos também melhorar a sua qualidade de vida. Os possíveis malefícios são os efeitos

colaterais do tratamento: sangramento vaginal irregular, dor de cabeça, acne, ganho de peso, dor nas mamas.

Informamos que a senhora não pagará nem será remunerado por sua participação.

Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar: João Paulo Leonardo Pinto pelo email: j.leonardopinto@gmail.com.br ou pelo telefone: 3521-9306, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa DTG/CAISM. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Campinas, ____ de _____ de 2013.

Pesquisador Responsável:

RG: _____

Ass: _____

Eu _____, tendo sido devidamente esclarecida sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

5.2. Anexo 2 - Ficha de caracterização dos sujeitos

“Dienogeste no tratamento da endometriose estadio III e IV –estudo prospectivo”

FICHA _____

Nome _____

Endereço _____

Telefone _____ HC _____ Nend _____

“Dienogeste no tratamento da endometriose estadio III e IV –estudo prospectivo”

FICHA _____

Idade _____ G P A (C)

Peso _____ altura _____ IMC _____

PAS _____ PAD _____ idade menarca _____

Endometriose () III () IV\ septo retovaginal

() intestino---cm () urinário---cm() parede abdominal

Diagnóstico () US () cirúrgico

Medicaçõesjá utilizadas _____ tempo _____

_____ tempo _____

_____ tempo _____

Ciclo menstrual(sem medicação) _____

Idade inicio sintomas _____

DATA INICIO USO DIENOGESTE _____

	INICIO		2M		4M		6M	
Sintomas	N	SVA	N	SVA	N	SVA	N	SVA
Dismenorreia								
Dor pélvica crônica								
Dispaurenia								
Dor intestinal								
Dor urinaria								
Esterelidade								

EFEITOS COLATERAIS

	Se SIM, anotar número de dias no ciclo			Não
	2 meses	4 meses	6 meses	
Cefaleia				
Náusea – vômito				
Mastalgia				
Inchaço				
Flatulência				
Depressão				
Diminuição da libido				
Secura vaginal				
Acne				
Hirsutismo				
Queda de cabelo				
Outros				

EXAMES

US INICIAL

US 12 MESES

5.3. Anexo 3 - Ficha fornecida aos sujeitos para anotação das queixas (uma para cada mês de acompanhamento)

HC _____ N endometriose _____ N caso _____ mês de tratamento _____

TABELA DE DOR

Se dor circular o dia do ciclo e dar nota de 0-10 para esta dor

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

TABELA DE SANGRAMENTO

Se sangramento circular o dia do ciclo e dar nota de:

1 – sangramento pouco e escuro 2 – sangramento pouco e vermelho

3 – sangramento de média quantidade 4- sangramento em grande quantidade

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

5.4.- Anexo 4.- Questionário para avaliação da qualidade de vida

WHOQOL-bref

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões** . Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas** . Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	Nada	muito pouco	médio	muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	Completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule no número e lhe parece a melhor resposta.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre **o quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	Completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	boa	muito boa
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos,	1	2	3	4	5

	parentes, conhecidos, colegas)?					
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se **acom que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	Algumas vezes	frequentemente	muito frequentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

5.5.- Anexo 5 – Parecer consubstanciado do CEP

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Tratamento da Endometriose estágio III e IV com Dienogeste - Estudo Prospectivo

Pesquisador: PATRICIA KAJIKAWA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15356013.9.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 302.817

Data da Relatoria: 14/06/2013

Apresentação do Projeto:

A endometriose é uma doença crônica benigna, com alta prevalência na população feminina e com grande impacto em qualidade de vida. A endometriose em estágio III e IV requer, muitas vezes, tratamento cirúrgico de alta complexidade. Mesmo assim, existe elevadas taxas de morbimortalidade e possibilidade de recorrência da doença. O tratamento para tal disfunção é medicamentoso e, nesse sentido, há uma nova opção terapêutica no mercado brasileiro, que será avaliada em estudo de coorte prospectivo. Serão recrutadas mulheres com diagnóstico de endometriose, estágio III e IV, atendidas no ambulatório de endometriose, no período de abril a setembro de 2013. O tamanho amostral mínimo será de 18 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o tratamento clínico utilizando Dienogeste no tratamento da endometriose estágio III e IV. Serão avaliadas as ações do dienogeste, uma nova opção terapêutica do mercado brasileiro, no controle dos sintomas, tamanho das lesões, qualidade de vida e sexualidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Possíveis efeitos colaterais do tratamento: sangramento vaginal irregular, dor de cabeça, acne, ganho de peso, dor nas mamas.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 302.817

BENEFÍCIOS esperados: melhoras graduais nos sintomas da endometriose, como diminuição da dor pélvica durante menstruação, relações sexuais, evacuação e micção, redução das lesões características, melhora da sexualidade e qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão comparados sintomas clínicos de dismenorréia, dispareunia, dor à evacuação ou micção, qualidade de vida, sexualidade, tamanho das lesões avaliadas ecograficamente antes e após seis meses do tratamento. Serão aplicados questionários para avaliar qualidade de vida (WHOQOL-bref) e sexualidade (Índice de Função Sexual Feminina - IFSF). As mulheres serão acompanhadas ambulatorialmente 2,4 e 6 meses após início do tratamento.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta os seguintes documentos anexados:

- Orçamentos: R\$ 2.827,30 a ser custeado pelo pesquisador.
- Folha de rosto: devidamente preenchida.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- Carta de aprovação do projeto pela Comissão de Pesquisa do DTG/CAISM.

Recomendações:

Ver quadros abaixo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram esclarecidas e atendidas. Todos os documentos, incluindo TCLE, estão adequados e em conformidade com a Resolução 196/96- CNS/MS.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Lembramos que o TCLE deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador (resolução 196/96 CNS/MS, artigo IV.2 c.d.).
2. Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 302.617

caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS).

3.O pesquisador deverá desenvolver o projeto conforme delineado no protocolo de pesquisa, elaborar e apresentar os relatórios do estudo (parcial e final), bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 196/96 CNS/MS, artigo IX.2 letras *¿b¿*, *¿d¿* e *¿f¿*).

CAMPINAS, 12 de Junho de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)