



Efficacy of Dienogest in the therapeutic approach to endometrial hyperplasia
without atypia from randomized clinical trials

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 1 | Ano 2024

Justo Reynaldo Padilla Bustamante Júnior¹, Ana Lucia Persch Bressan²,
Milena Bernardes Freire³, Camila Pereira Reis dos Santos⁴, Ana Paula Alves de Andrade Ramos⁴,
Bárbara dos Santos Tayt-Sohn⁴, Rafaella Rocha Sá Freire⁵, Eliane Ferreira Ghidini⁶,
Cristiane Ferreira Ataíde⁷, Andrew Pereira da Silva⁸

RESUMO

A hiperplasia endometrial é caracterizada como a proliferação desordenada das glândulas endometriais, sendo uma lesão precursora do adenocarcinoma endometrióide, o qual representa a malignidade ginecológica mais prevalente em países desenvolvidos. Nesse contexto, o dienogeste é uma progestina oral de quarta classe de uma nova geração, o qual é marcado por potentes impactos progestogênicos sem apresentar atividades androgênicas, mineralocorticoides ou glicocorticoides, e que pode ser útil para o tratamento da hiperplasia endometrial. O presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia do dienogeste em pacientes com hiperplasia endometrial sem atipias, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de uma pesquisa de revisão integrativa, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: artigos com texto completo disponível, ensaios clínicos randomizados, publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso do dienogeste em pacientes com hiperplasia endometrial sem atipias. Ficou constatado que o dienogeste é uma medicação eficaz no tratamento de pacientes com hiperplasia endometrial sem atipias. Quando comparado com o acetato de noretisterona, o 17-acetato de medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, o dienogeste possibilitou uma melhor taxa de regressão e uma menor incidência de histerectomia em pacientes com hiperplasia endometrial. Assim, o dienogeste pode ser considerado uma opção de tratamento efetiva em doenças endometriais pré-cancerosas, como a hiperplasia endometrial com ou sem atipias.

Palavras-chave: Dienogeste; Hiperplasia Endometrial; Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

Endometrial hyperplasia is characterized as the disordered proliferation of endometrial glands, being a precursor lesion of endometrioid adenocarcinoma, which represents the most prevalent gynecological malignancy in developed countries. In this context, dienogest is a fourth-class oral progestin of a new generation, which is marked by potent progestogenic impacts without presenting androgenic, mineralocorticoid or glucocorticoid activities, and which may be useful for the treatment of endometrial hyperplasia. The present review study sought to evaluate new studies on the efficacy of dienogest in patients with endometrial hyperplasia without atypia, based on randomized clinical trials published in current medical literature. This is an integrative review research, which took into account the following inclusion criteria: articles with full text available, randomized clinical trials, published in the last 10 years (2014-2024), in English, Portuguese or Spanish and that addressed the use of dienogest in patients with endometrial hyperplasia without atypia. It was found that dienogest is an effective medication in the treatment of patients with endometrial hyperplasia without atypia. When compared with norethisterone acetate, medroxyprogesterone 17-acetate and micronized progesterone, dienogest provided a better regression rate and a lower incidence of hysterectomy in patients with endometrial hyperplasia. Thus, dienogest can be considered an effective treatment option in precancerous endometrial diseases, such as endometrial hyperplasia with or without atypia.

Keywords: Dienogest; Endometrial Hyperplasia; Randomized Clinical Trial.

- 1- Hospital Geral Universitário de Cuiabá
- 2- Universidade de Cuiabá - UNIC
- 3- Universidade de Franca - UNIFRAN
- 4- Faculdade Nova Iguaçu - UNIG
- 5- Unigranrio - Campus Barra da Tijuca
- 6- Faculdade Unicesumar de Corumbá
- 7- UASS - Universidad Autonoma de San Sebastian
- 8- Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Justo Reynaldo Padilla Bustamante Júnior

justobustamante4@gmail.com

INTRODUÇÃO

A hiperplasia endometrial é caracterizada como a proliferação desordenada das glândulas endometriais, a qual resulta da estimulação estrogênica do tecido endometrial com uma deficiência relativa dos efeitos de contrapeso da progesterona. Tal desequilíbrio pode ocorrer em pacientes que apresentam obesidade, anovulação crônica, menarca precoce, menopausa tardia, além de pacientes com tumores secretores de estrogênio.¹⁻³

Verifica-se que a hiperplasia endometrial é a lesão precursora do adenocarcinoma endometriode, o qual representa a malignidade ginecológica mais prevalente em países desenvolvidos. Nesse caso, a detecção da hiperplasia endometrial oferece oportunidades de prevenção, além de que o diagnóstico e o tratamento imediatos podem reduzir, de forma efetiva, o número de casos de malignidade endometrial.⁴⁻⁶

Nesse sentido, é importante destacar que o câncer de endométrio é a quarta principal causa de câncer e a sexta causa de morte por câncer entre a população feminina. Este tipo de câncer vem apresentando aumento nos Estados Unidos, com uma incidência estimada de 66.200 casos e 13.030 mortes em 2023. Ademais, a incidência do câncer de endométrio aumentou em muitos países nas últimas décadas, o que parece estar associado à crescente prevalência de obesidade, bem como às mudanças no retardo das gestações.⁴⁻⁶

Em relação ao quadro clínico, a maioria das pacientes com diagnóstico de hiperplasia endometrial apresenta sangramento uterino anormal, como sangramento pós-menopausa anormal, sangramento uterino persistente ou recorrente. Este sintoma leva a maioria dos pacientes a procurar atendimento médico de forma imediata, o que acaba contribuindo para a detecção do câncer endometrial em um estágio inicial e, conseqüentemente, para um prognóstico relativamente favorável quando diagnosticado e devidamente tratado.^{7,8}

Nesse contexto, tal resultado favorável contrasta com outros tipos de câncer, como o câncer de ovário, uma vez que os sintomas são mais vagos e podem permanecer indolentes durante muitos anos, o que contribui para sua progressão e metástase. Destaca-se que a confirmação do diagnóstico de hiperplasia endometrial e posterior distinção entre hiperplasia endometrial com e sem atipia necessita de um exame histológico do tecido endometrial, o que pode ser obtido por amostragem endometrial de forma ambulatorial ou hospitalar.⁹⁻¹¹

A hiperplasia endometrial, além de cânceres endometrioides de baixo grau, podem ser abordados de forma conservadora a partir de terapias com progestógenos, sejam progestagênios orais ou intrauterinos, em especial quando utilizados entre mulheres que desejam manter a fertilidade. A resolução espontânea pode ocorrer ao passo que as causas reversíveis do excesso de estrogênio são corrigidas. Uma

destas progestinas orais utilizadas é o dienogeste, definida como uma progestina oral de quarta classe de uma nova geração, a qual combina as características farmacológicas dos derivados da progestina com as das 19-norprogestinas.¹²⁻¹⁴

O dienogeste é marcado por potentes impactos progestogênicos sem apresentar atividades androgênicas, mineralocorticoides ou glicocorticoides, o que lhe torna útil para o tratamento da endometriose, sendo proposta a hipótese de que o mesmo possa ser utilizado para tratar a hiperplasia endometrial.¹⁵⁻¹⁷ Diante disso, o presente estudo de revisão buscou avaliar novos estudos acerca da eficácia do dienogeste em pacientes com hiperplasia endometrial sem atípias, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

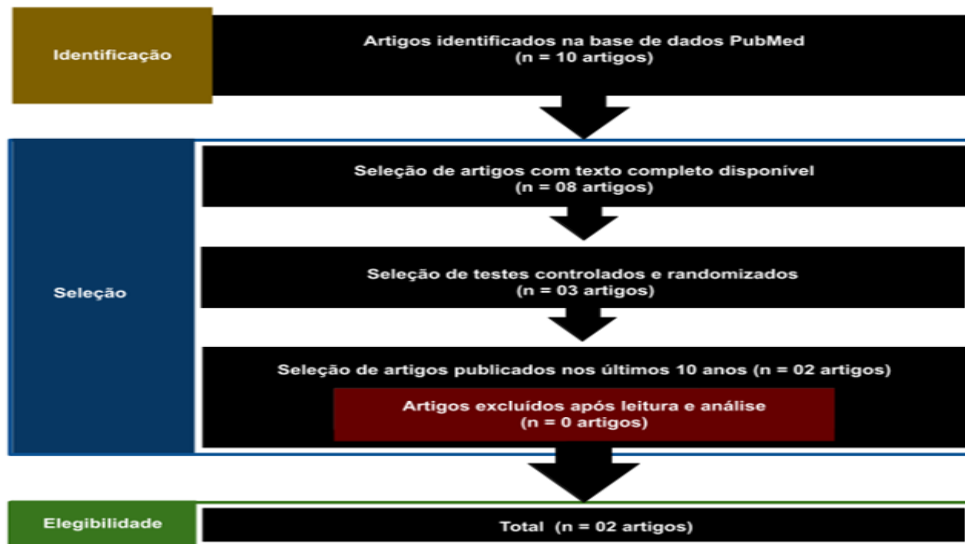
O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em junho de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Dienogest” e “Endometrial hyperplasia”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Dienogeste” e “Hiperplasia endometrial”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024); que possuíssem texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso do dienogeste em pacientes com hiperplasia endometrial sem atípias. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 10 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 08 artigos; ao serem selecionados ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 03 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados nos últimos 10 anos (2014-2024), foram encontrados 02 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados os 02 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	GIRBASH et al., 2023	UYSAL et al., 2018
Título	<i>Dienogest versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia</i>	<i>The Efficacy of Dienogest in the Treatment of Simple Endometrial Hyperplasia without Atypia</i>
Objetivos	Comparar a eficácia dos regimes de dienogeste (DIE) e acetato de noretisterona no tratamento da hiperplasia endometrial (HE) sem atipias.	Comparar a eficácia dos regimes de dienogeste (DIE), 17-acetato de medroxiprogesterona (MPA) e progesterona micronizada (MP) para o tratamento de hiperplasia endometrial simples (HE) sem atipias.
Tipo de Estudo	Ensaio clínico randomizado, prospectivo e controlado.	Ensaio clínico randomizado, prospectivo e controlado.
Método/Amostra	Os pacientes inscritos foram alocados aleatoriamente em dois grupos: grupo I recebeu DIE 2 mg/dia (por via oral) por 14 dias (10 ^o ao 25 ^o dia do ciclo) enquanto o grupo II recebeu entre o 16 ^o e 25 ^o dia do ciclo, acetato de noretisterona 15 mg/d (por via oral) foi administrado durante 10 dias. Ambos os grupos continuaram a terapia por seis meses.	Cento e vinte pacientes na pré-menopausa com idade entre 35 e 55 anos, com HE simples sem atipias, receberam três tipos de progestágenos (MPA, MP e DIE) e foram randomizados para um deles. Após 6 meses de tratamento, os pacientes foram reavaliados. A eficácia de diferentes progestágenos no tratamento da HE foi comparada em relação às taxas de resolução e regressão.
Principais Resultados	O Dienogeste produz uma melhor taxa de regressão e uma menor incidência de histerectomia do que o acetato de noretisterona quando utilizado na HE sem atipias, quando utilizado como tratamento de primeira linha.	A taxa de resolução de resposta completa foi de 93,5% no grupo MP, 88,5% no MPA e 96,9% no grupo DIE, sendo o Dienogeste um método eficaz e conveniente para afinar o endométrio em HE simples sem atipias.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

DISCUSSÃO

Sabe-se que as progestinas, uma forma sintética do hormônio progesterona, aceleram as vias de sinalização que impedem as células endometriais de desenvolverem câncer no âmbito da hiperplasia endometrial. Entretanto, ainda existem divergências acerca da melhor forma de progesterona a ser utilizada. Além disso, o mecanismo do efeito anticâncer da progestina está atraindo cada vez mais atenção dos estudos focados na área da saúde feminina.¹⁸

Nesse contexto, um recente ensaio clínico randomizado prospectivo buscou comparar a eficácia dos regimes de dienogeste e acetato de noretisterona na abordagem terapêutica da hiperplasia endometrial sem atipias. Participaram da pesquisa citada mulheres na pré-menopausa com sangramento uterino irregular e hiperplasia endometrial sem atipias diagnosticadas por biópsia endometrial. A partir disso, as participantes foram divididas, de forma aleatória, em dois grupos: o grupo I fez uso de dienogeste 2 mg/dia, por via oral, por 14 dias, enquanto o grupo II fez uso de acetato de noretisterona 15 mg/d, por via oral, sendo administrado durante 10 dias. O tratamento foi realizado durante seis meses em ambos os grupos.¹⁸

O estudo constatou que o grupo que fez uso de dienogeste apresentou maior taxa de resolução (38,5%) e regressão (57,7%) da hiperplasia endometrial do que o grupo que fez uso de acetato de noretisterona (31% e 37,9%,

respectivamente). Além disso, nenhuma das pacientes apresentou progressão da lesão no grupo que recebeu dienogeste, enquanto 4 (6,9%) mulheres no grupo que recebeu acetato de noretisterona foram registradas sem significância.¹⁸

Outro fato verificado foi a presença de uma taxa de persistência significativa maior (22,5%) no grupo que recebeu acetato de noretisterona do que o grupo que recebeu dienogeste. Assim, além de atuar como progestina, o dienogeste também suprime a expressão da aromatase e a síntese de prostaglandina-2 nas células epiteliais do endométrio humano, além de apresentar impacto supressivo nos níveis de ciclina D1, o que auxilia a limitar o crescimento de células epiteliais endometriais humanas imortalizadas.¹⁸

Dessa forma, é verificada uma melhor taxa de regressão e uma menor incidência de histerectomia em pacientes com hiperplasia endometrial em uso de dienogeste no tratamento de primeira linha do que o acetato de noretisterona quando se trata do afinamento do endométrio na hiperplasia endometrial sem atipias.¹⁸

Outro importante estudo clínico randomizado prospectivo buscou comparar a efetividade dos regimes de dienogeste (DIE), 17-acetato de medroxiprogesterona (MPA) e progesterona micronizada (MP) no tratamento da hiperplasia endometrial simples sem atipias.

Neste estudo, 120 pacientes com idade entre 35 e 55 anos em estado de pré-menopausa, o qual é definido pela dosagem sérica do hormônio folículo estimulante menor que 40 UI/L, foram incluídas, além de todas apresentarem hiperplasia endometrial simples sem atipias documentado histologicamente.¹⁹

No estudo citado, as pacientes com hiperplasia endometrial simples receberam MP por via oral de 200 mg/dia durante 14 dias por ciclo, DIE por via oral de 2 mg/dia durante 2 semanas por ciclo e MPA como injeção intramuscular de 150 mg por 3 meses, com duração de tratamento de todos os grupos por 6 meses.¹⁹

A partir disso, foi verificado que, por mais que não tenha sido apresentada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em tratamento, a maior taxa de resolução e regressão com resposta completa da lesão foi no grupo tratado com dienogeste.¹⁹

Nesse âmbito, o dienogeste demonstrou ser um método eficaz e conveniente na promoção do afinamento do endométrio em pacientes com hiperplasia endometrial simples sem atipias. Assim, o dienogeste pode ser considerado uma opção de tratamento efetiva em doenças endometriais pré-cancerosas, como a hiperplasia endometrial com ou sem atipias.¹⁹

CONCLUSÃO

A partir do presente estudo de revisão, ficou constatado que o dienogeste é uma medicação eficaz no tratamento de pacientes com hiperplasia endometrial sem atipias. Quando comparado com o acetato de noretisterona, o 17-acetato de medroxiprogesterona e a progesterona micronizada, o dienogeste possibilitou uma melhor taxa de regressão e uma menor incidência de histerectomia em pacientes com hiperplasia endometrial. Assim, o dienogeste pode ser considerado uma opção de tratamento efetiva em doenças endometriais pré-cancerosas, como a hiperplasia endometrial com ou sem atipias.

REFERÊNCIAS

1. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julia C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 25;23(5).
2. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Aug;306(2):407-421.
3. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 01;23(2):232-254.
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7-33.
5. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet*. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108.
7. Shen Y, Yang W, Liu J, Zhang Y. Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. *Mol Cancer*. 2023 Mar 17;22(1):53.
8. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, Oaknin A. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec 09;7(1):88.
9. Giri SK, Nayak BL, Mohapatra J. Thickened Endometrium: When to Intervene? A Clinical Conundrum. *J Obstet Gynaecol India*. 2021 Jun;71(3):216-225.
10. Vitale SG, Buzzaccarini G, Riemma G, Pacheco LA, Di

Spiezio Sardo A, Lagana AS. Endometrial biopsy: Indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023 Jun;52(6):102588.

11. Smith-Bindman R, Weiss E, Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Oct;24(5):558-65.

12. Vitale SG, Riemma G, Carugno J, Chiofalo B, Vilos GA, Cianci S, Budak MS, Lasmar BP, Raffone A, Kahramanoglu I. Hysteroscopy in the management of endometrial hyperplasia and cancer in reproductive aged women: new developments and current perspectives. *Transl Cancer Res*. 2020 Dec;9(12):7767-7777.

13. Fang F, Xu H, Wu L, Hu L, Liu Y, Li Y, Zhang C. LNG-IUS combined with progesterone ameliorates endometrial thickness and pregnancy outcomes of patients with early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):5412-5419.

14. 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;35:1069-1076.

15. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011;76:60-67.

16. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008;73:222-231.

17. Kodama M, Onoue M, Otsuka H, YadaHashimoto N, Saeiki N, Kodama T, et al. Efficacy of dienogest in thinning the endometrium before hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20:790-795.

18. Girbashi EF, Sherif HE, Radwan AM, Abdeldayem HM. Dienogest versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2023;308(3):947-952.

19. Uysal G, Acmaz G, Madendag Y, Cagli F, Akkaya H, Madendag I, Karakilic EU. The efficacy of dienogest in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2018;83(2):151-155.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.