

Endometriose

Portaria SAS/MS nº 144, de 31 de março de 2010. (Retificada em 27.08.10)



1 METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

Da pesquisa realizada no Medline/PubMed, usando-se a estratégia de busca “endometriose” e “terapia medicamentosa”, a partir da Consulta Pública MS de 2003, e restringindo-se a metanálises e ensaios clínicos randomizados (ECR): (“1999” [Publication Date]: “3000” [Publication Date]) AND (“Endometriosis/ drug therapy”[Mesh]), foram encontradas 4 metanálises e 82 ECRs. Como a sintomatologia relacionada à endometriose é dor pélvica e infertilidade e como pacientes somente com infertilidade serão consideradas Casos Especiais, foram incluídos nesta atualização 4 metanálises e 44 ECRs em que pelo menos um dos desfechos avaliados fosse melhora da dor com o tratamento. Foram excluídos 27 estudos nos quais o desfecho avaliado não incluía análise de sintomatologia dolorosa e 12 ECRs em outros idiomas que não inglês, português ou espanhol.

2 INTRODUÇÃO

Endometriose é uma doença ginecológica definida pelo desenvolvimento e crescimento de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade uterina, o que resulta numa reação inflamatória crônica¹. É diagnosticada quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva; mulheres pós-menopáusicas representam somente 2% - 4% de todos os casos submetidos a laparoscopia por suspeita de endometriose². Como não há correlação entre sintomatologia e grau da doença e como para confirmação diagnóstica é necessária a realização de procedimento invasivo – laparoscopia –, a determinação da prevalência é difícil^{3,4}. Estima-se uma taxa de prevalência em torno de 10%. Em mulheres inférteis, estes valores podem chegar a índices altos (30% - 60%)⁵. As localizações mais comumente envolvidas são ovários, fundo de saco posterior e anterior, folheto posterior do ligamento largo, ligamentos uterossacros, útero, tubas uterinas, cólon sigmoide, apêndice e ligamentos redondos⁶.

A patogênese da endometriose tem sido explicada por diversas teorias que apontam para a multicausalidade, associando fatores genéticos, anormalidades imunológicas e disfunção endometrial^{4,6}.

Na teoria da implantação, o tecido endometrial, por meio da menstruação retrógrada, teria acesso a estruturas pélvicas através das tubas uterinas implantando-se na superfície peritoneal, estabelecendo fluxo sanguíneo e gerando resposta inflamatória⁷. A teoria da metaplasia celômica propõe que células indiferenciadas do peritônio pélvico teriam capacidade de se diferenciar em tecido endometrial. A teoria do transplante direto explicaria o desenvolvimento de endometriose em episiotomia, em cicatriz de cesariana e em outras cicatrizes cirúrgicas. Disseminação de células ou tecido endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos explicaria as localizações fora da cavidade pélvica.

As apresentações clínicas mais comuns são infertilidade e dor pélvica – dismenorreia, dispareunia, dor pélvica cíclica^{8,9}. Podem ser encontrados sintomas relacionados a localizações atípicas do tecido endometrial – dor pleurítica, hemoptise, cefaleias ou convulsões, lesões dolorosas em cicatrizes cirúrgicas com dor, edema e sangramento local². O exame físico pouco auxilia no diagnóstico, por não haver achado patognomônico. Dor à palpação de fundo de saco e de ligamentos uterossacros, palpação de nódulos ou massas anexiais, útero ou anexos fixos em posição retrovertida podem ser alguns dos achados ao exame físico^{1,2}.

O estadiamento mais comumente usado é a classificação revisada da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM)^{10,11} que leva em consideração tamanho, profundidade, localização dos

Consultores: Cláudia Vieira Mengarda, João Sabino Cunha Filho, Bárbara Corrêa Krug e Karine Medeiros Amaral

Edição final: Paulo Dornelles Picon, Maria Inez Pordeus Gadelha e Alberto Beltrame

Os autores declararam ausência de conflito de interesses.

implantes endometrióticos e gravidade das aderências. Consiste de 4 estágios:

- estágio 1 (doença mínima) – implantes isolados e sem aderências significativas;
- estágio 2 (doença leve) – implantes superficiais com menos de 5 cm, sem aderências significativas;
- estágio 3 (doença moderada) – múltiplos implantes, aderências peritubárias e periovarianas evidentes;
- estágio 4 (doença grave) – múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas e aderências densas e firmes.

O estágio 4 é o de doença mais extensa. Não há, entretanto, correlação entre o estágio da doença com prognóstico e nível de dor^{3,4}. A dor é influenciada pela profundidade do implante endometriótico e por sua localização em áreas com maior inervação^{12,13}.

3 CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- N80.0 Endometriose do útero
- N80.1 Endometriose do ovário
- N80.2 Endometriose da trompa de Falópio
- N80.3 Endometriose do peritônio pélvico
- N80.4 Endometriose do septo retovaginal e da vagina
- N80.5 Endometriose do intestino
- N80.8 Outra endometriose

4 DIAGNÓSTICO

Segundo consenso da *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) e da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), o padrão-ouro para diagnóstico de endometriose é laparoscopia com inspeção direta da cavidade e visualização dos implantes, não necessitando de biópsia para confirmação histopatológica^{1,11}. Embora alguns autores recomendem que todas as áreas de lesões suspeitas devam ser biopsiadas para correlação histológica, outros mostram que as correlações dos achados laparoscópicos com os histológicos são extremamente altas (97% - 99%)¹⁴ não necessitando de comprovação histológica, o que oneraria de maneira desnecessária a investigação das pacientes. A discrepância entre os estudos resulta dos diferentes delineamentos e do número de casos avaliados. Pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado¹⁵.

5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídas neste protocolo de tratamento com danazol ou com análogos do GnRH as pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ou recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose;
- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia/laparotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou com resultado de exame anatomopatológico de biópsia peritoneal.

6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídas deste protocolo de tratamento as pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo:

- gravidez (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- amamentação;
- sangramento genital de origem desconhecida (exclusivamente para tratamento com danazol);
- disfunção hepática grave (exclusivamente para tratamento com danazol);
- hipersensibilidade ao fármaco.

7 CASOS ESPECIAIS

• Uso de danazol por pacientes com porfiria (por causar exacerbações da doença) ou com história de evento tromboembólico

- Uso de anticoncepcionais orais por mulher tabagista com mais de 35 anos de idade (maior risco de tromboembolia)
- Indicação de retratamento ou de tratamento por período mais prolongado

8 TRATAMENTO

A escolha do tratamento dependerá da gravidade dos sintomas, da extensão e localização da doença, do desejo de engravidar e da idade da paciente. Pode ser medicamentoso, cirúrgico ou, ainda, a combinação de ambos⁵. A eficácia dos tratamentos tem sido medida por avaliações da melhora da dor e das taxas de fertilidade⁵. Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose quando comparados com placebo e são igualmente efetivos quando comparados entre eles⁹.

O principal foco do tratamento medicamentoso é a manipulação hormonal com intenção de produzir pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica, criando um ambiente inadequado para o crescimento e a manutenção dos implantes da endometriose⁴.

Para o grupo de mulheres com infertilidade, não se justifica o tratamento hormonal com supressão da ovulação⁴. Não há indicação de tratamento clínico para pacientes com infertilidade relacionada à endometriose, pois estudos demonstram que nenhum dos medicamentos comumente usados é efetivo^{16,17}. A consulta cirúrgica, com cauterização dos focos, mostrou-se eficaz para o tratamento de infertilidade secundária à endometriose nos estadiamentos 1 e 2. Um estudo multicêntrico que avaliou 241 mulheres inférteis com endometriose mínima a moderada mostrou taxas de gravidez significativamente mais altas no grupo em que foi realizada laparoscopia com ressecção/ablação dos focos de endometriose¹⁸. Desta forma, após a cauterização dos focos, este grupo poderá ser submetido ao tratamento da infertilidade.

Várias condutas clínicas e cirúrgicas foram testadas até o momento para tratamento da endometriose. Na escolha do tratamento, deve-se levar em conta apresentação clínica – se dor ou infertilidade –, idade e história reprodutiva da paciente e localização e extensão da doença. Para os casos em que a laparoscopia está indicada, devem ser feitas durante o ato cirúrgico excisão e ablação da maior quantidade de focos possível de endometriose¹⁹.

8.1 TRATAMENTO CLÍNICO

Anticoncepcionais orais (ACO)

Devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas e exame físico sugestivos já descartadas outras doenças relacionadas à dor pélvica¹. Este tratamento produz retardo na progressão da doença além de proteção no caso de não haver desejo de engravidar²⁰. Em estudo comparando ACO (0,035 mg de etinilestradiol + 1 mg de noretisterona) com placebo²¹, houve diminuição significativa dos escores de dismenorreia e dor não menstrual avaliados por escala verbal e escala análogo-visual (EAV) em ambos os grupos, no entanto a redução foi significativamente mais alta no grupo ACO (-2) de que no grupo placebo (-0,6). O volume dos endometriomas diminuiu de maneira significativa no grupo ACO, mas não no grupo placebo. Não foram observados efeitos adversos graves no grupo tratamento, mas houve maior incidência de náuseas e sangramento irregular. Um importante potencial viés nesse estudo é que somente 10 mulheres do grupo ACO e 7 do grupo placebo tinham diagnóstico laparoscópico. Diagnóstico ultrassonográfico não tem valor para endometriose peritoneal¹, podendo ter havido mais pacientes com endometriose peritoneal profunda e permanência de dor no grupo placebo.

Os ACOs, usados de maneira cíclica, foram comparados com agonistas do GnRH. Os agonistas foram mais efetivos para o alívio da dismenorreia, mas ACOs e agonistas apresentaram resultados semelhantes em relação à diminuição da dispáreunia e ao alívio de dor pélvica não específica²². Um ensaio clínico randomizado que comparou ACOs com goserrelina mostrou que os ACOs obtiveram melhor resposta no controle da dismenorreia e que a goserrelina foi superior na melhora da dispáreunia²³. Ensaio clínico multicêntrico aberto demonstrou que ambos os tratamentos melhoram dismenorreia e dor pélvica não menstrual, sem diferença de resposta entre eles²⁴.

Danazol

Produz pseudomenopausa, inibe a liberação de GnRH e o pico de LH²⁵, aumenta os níveis dos androgênios (testosterona livre) e diminui os de estrogênios (inibe produção de esteroides no ovário com diminuição de produção de estrogênios), o que causa atrofia dos implantes endometrióticos²⁶. Metanálise realizada em 2007 demonstrou diminuição significativa de dor pélvica, dor lombar, dor para evacuar e do escore total de dor em relação ao placebo em 3 e 6 meses de tratamento e também manutenção da melhora por até 6 meses após descontinuação do tratamento²⁶. Nessa metanálise, não houve melhora da dispareunia nas pacientes tratadas com danazol em relação ao placebo. Não foi demonstrada melhora nas taxas de fertilidade.

Ensaio clínico randomizado avaliando medroxiprogesterona (100 mg/dia) e danazol (600 mg/dia) mostrou que ambos os medicamentos reduziram de forma semelhante os escores de dor em relação ao placebo, mantendo o efeito até 6 meses após a descontinuação do tratamento⁴. Estudo comparando danazol (800 mg/dia) e vários análogos do GnRH demonstrou vantagem estatisticamente significativa para o grupo danazol ao avaliar tempo de recorrência após tratamento²⁷.

Em ensaio clínico aberto, comparando danazol (200 mg, 3 vezes ao dia) e triptorelina (3,75 mg, de 6 em 6 semanas), houve diminuição dos escores de dor em ambos os tratamentos, sem diferença significativa entre os grupos. Maior número de pacientes do grupo danazol abandonou o estudo devido aos efeitos adversos, sendo os mais comuns ganho de peso, acne, rouquidão e edema. No grupo triptorelina, as queixas mais comuns foram sintomas vasomotores, alterações de humor, insônia e pesadelos²⁸. Danazol associou-se a efeitos androgênicos (alguns irreversíveis), alterações lipídicas, dano hepático⁵, diminuição de volume das mamas, câibras, aumento do apetite²⁹, acne, edema²⁶.

Progestágenos

Causam inibição do crescimento do tecido endometriótico diretamente através de decidualização e atrofia. Também inibem a secreção de gonadotropina hipofisária e produção de hormônios ovarianos. Acetato de medroxiprogesterona (AMP) propicia melhora da dor e resolução dos implantes em comparação com danazol e superior a placebo, com efeitos adversos que se resolvem após a descontinuação do medicamento³⁰. Um estudo comparando AMP (150 mg, por via intramuscular, a cada 90 dias) com ACO de baixa dosagem associado a danazol mostrou que AMP foi melhor na redução da dismenorreia em período de 12 meses de observação e teve o benefício da amenorreia³⁰.

Ensaio clínico randomizado multicêntrico³¹, com “avaliador cego”, envolvendo 274 mulheres com endometriose sintomática, comparando AMP (104 mg, por via subcutânea) com leuprorrelina (11,25 mg, por via intramuscular), demonstrou que AMP obteve melhora equivalente à da leuprorrelina na redução de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica e sensibilidade pélvica. Em relação à densitometria óssea (DO), o grupo leuprorrelina mostrou diminuições significativas no fêmur e na coluna vertebral, enquanto o grupo AMP apresentou redução apenas na coluna, em 6 meses. No seguimento de 12 meses, o grupo leuprorrelina continuou com redução significativa à DO do fêmur (-1,3%) e da coluna (-1,7%), enquanto o grupo AMP (104 mg) não demonstrou redução significativa nestes locais (respectivamente 0% e 0,2%). Resultados semelhantes foram encontrados em outro ensaio clínico³² com 300 mulheres com endometriose sintomática em que o uso de AMP (104 mg) ou de leuprorrelina provocou reduções equivalentes em pelo menos 4 categorias de avaliação de dor ($p < 0,02$) e melhora em escore composto no 6º e no 18º mês. Reduções à DO no fêmur e na coluna no 6º mês foram significativamente menores com AMP (104 mg) em relação a leuprorrelina. Houve retorno da densidade mineral óssea aos níveis pré-tratamento após 12 meses no grupo AMP, mas não no grupo leuprorrelina. A produtividade total melhorou em ambos os grupos no 6º e no 18º mês.

Ensaio clínico randomizado comparando progestágeno desogestrel (75 mg) com ACO (etinilestradiol 20 mg + desogestrel 150 mg)³³ em uso contínuo por 6 meses, em pacientes com dismenorreia ou dor pélvica após cirurgia conservadora para endometriose, demonstrou melhora tanto da dismenorreia quanto da dor pélvica com ambos os tratamentos. O uso do progestágeno desogestrel foi associado a sangramento de escape em 20% das pacientes; nas usuárias de ACO ocorreu aumento de peso significativo em 15%. Outro ensaio clínico randomizado aberto em mulheres com dor pélvica recorrente após cirurgia conservadora para endometriose em que as lesões de septo retovaginal não foram excisadas, o uso de ACO (etinilestradiol 0,01 mg + acetato de ciproterona 3 mg) ou acetato de noretindrona (2,5 mg/dia, por 12 meses) demonstrou redução semelhante entre os grupos nos escores de dismenorreia, dispareunia profunda e dor não menstrual.

Na análise por intenção de tratar, 62% das pacientes do grupo ACO estavam satisfeitas ou muito satisfeitas após 12 meses de tratamento quando comparadas com 73% do grupo noretindrona³⁴.

Análogos do GnRH

Proporcionam mecanismo de *feedback* negativo na hipófise, gerando hipogonadismo hipogonadotrófico que leva a amenorreia e anovulação, de onde se tem o seu efeito terapêutico. Este efeito inibitório é reversível^{35,36}. Não podem ser administrados por via oral por serem imediatamente destruídos pelo processo digestivo, sendo indicado seu uso por via parenteral – subcutâneo, intramuscular, *spray* nasal ou intravaginal³⁵. Promovem regressão dos implantes e melhora da dor equivalentes às obtidas com danazol, porém com menos efeitos adversos³⁶. Um estudo que avaliou dor e qualidade de vida durante a fase estimulatória do análogo do GnRH demonstrou que, em 2 semanas, os escores da EAV de dor para o grupo tratamento foram maiores. Em 4 semanas, houve melhora significativa da dor no grupo tratado com leuprorrelina. Em relação à qualidade de vida avaliada pelo SF-36 em 4 semanas, não houve diferença significativa entre os grupos³⁷.

• Leuprorrelina

Comparada contra placebo, mostrou diferença significativa no alívio da dismenorreia, da dor e da sensibilidade pélvica e da dispareunia^{38,39}. Ensaio clínico comparando nafarelina, leuprorrelina e placebo mostrou que os medicamentos foram melhores do que o placebo no alívio da dor, sem diferença entre os grupo de tratamentos ativos^{40,41}. O tratamento com leuprorrelina (3,75 mg) comparado com o manejo expectante por 3 meses em 89 mulheres com endometriose estágios III e IV sintomáticas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com GnRH e o grupo controle em relação a taxas de gestação (33% *versus* 40%), recorrência de dor moderada a grave (23% *versus* 24%) e recorrência total de dor em 18 meses (23% *versus* 29%)⁴².

Em estudo aberto comparando acetato de leuprorrelina (3,75 mg, a cada 28 dias) com danazol (200 mg, 3 vezes ao dia, por 24 semanas), houve melhora significativa dos sintomas de endometriose em ambos os tratamentos. Efeitos adversos devido a hipoestrogenismo (fogachos) foram os mais comuns no grupo leuprorrelina, e efeitos anabólicos e androgênicos (ganho de peso e acne) foram os mais frequentes com danazol⁴³.

• Gosserrelina

Estudo comparando gosserrelina (3,6 mg, por via subcutânea, a cada 28 dias) e danazol (200 mg, 3 vezes ao dia) mostrou que ambos os tratamentos diminuíram de maneira semelhante os escores da AFS (aderências, implantes), sintomas pélvicos e achados do exame físico⁴⁴⁻⁴⁶. A melhora foi observada mesmo após 6 meses⁴⁵.

• Triptorrelina

Ensaio clínico randomizado comparando triptorrelina (3,75 mg, por via intramuscular, a cada 28 dias) e placebo demonstrou superioridade do tratamento ativo nas escalas de dor e redução da extensão da endometriose (redução de 50% no grupo triptorrelina comparado a aumento de 17% no grupo placebo)⁴⁷. Em ensaio clínico randomizado aberto de tamanho amostral pequeno⁴⁸, não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à persistência ou recorrência de dor pélvica avaliada por escala verbal, recorrência de endometrioma ou taxas de gestação. Seguimento de 5 anos nas curvas de recorrência de dor e gestação não indicou diferença significativa entre o grupo tratamento e o intervenção.

Quanto à comparação entre os diferentes análogos do GnRH para tratamento da endometriose, são poucos os ensaios clínicos. Os resultados mostraram não haver diferença entre estes fármacos em relação à melhora sintomática das pacientes. Outro ensaio clínico randomizado comparando nafarelina e leuprorrelina verificou não haver diferença significativa na melhora do escore da qualidade de vida em 3 e 6 meses⁴¹.

Um estudo randomizado, duplo-cego⁴⁹, com triptorrelina (T) e leuprorrelina (L) na comparação de 3 meses de tratamento, não mostrou diferenças significativas em padrões bioquímicos de LH, FSH

e estradiol, testes de função hepática e perfil lipídico. Também não houve diferença no surgimento de sintomas de hipoestrogenismo e de sangramento vaginal. Nesse mesmo estudo, houve uma etapa de *cross-over*, e os medicamentos foram avaliados por mais 3 meses. Após 8 semanas da última dose do análogo, mais pacientes do grupo L/T (80%) do que do grupo T/L (51,9%) tinham níveis de estradiol e LH anormalmente baixos. O tempo para retorno das menstruações foi significativamente mais longo no grupo L/T do que no grupo T/L, porém, como houve alteração da sequência dos medicamentos, não se pode concluir se o prolongamento de ação foi pelo último medicamento em uso ou se foi pela sequência adotada.

Comparação de goserrelina e nafarrelina em ensaio clínico randomizado, aberto⁵⁰, mostrou que ambos os tratamentos reduzem significativamente os escores de dor em relação ao início de tratamento, porém sem diferença significativa entre eles. Não foi observada nenhuma diferença significativa nos escores de dor e nos efeitos adversos (fogachos, cefaleia, sudorese, ressecamento vaginal, padrão de sangramento vaginal).

Em resumo, os análogos do GnRH apresentam eficácia e efetividade similares. A nafarrelina, embora apresente eficácia semelhante à dos demais análogos do GnRH, não agrega efetividade e tem posologia que dificulta a adesão ao tratamento, razão por que não se inclui entre os fármacos deste protocolo.

Tratamento combinado

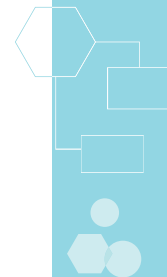
Add-back therapy (associação de tratamentos hormonais ou não hormonais com análogos do GnRH) está indicada para diminuir os efeitos adversos dos análogos do GnRH – hipoestrogenismo, sintomas vasomotores e perda óssea. Os tratamentos hormonais geralmente usados incluem progestágenos, estrógenos ou combinação de progestágenos e estrógenos.

Estudo comparando goserrelina com ou sem TH (17-beta estradiol 2 mg e acetato de noretisterona 1 mg) demonstrou que o acréscimo de TH ocasionou menos fogachos e menor alteração da libido e da secreção vaginal. O tratamento combinado não causa perda da eficácia (melhora da dor e diminuição dos implantes endometrióticos) e apresenta melhora substancial dos sintomas hipoestrogênicos⁵¹ e da qualidade de vida⁵². Metanálise que comparou tibolona e acetato de medroxiprogesterona (100 mg/dia) e noretisterona, associação de estradiol (2 mg) e noretisterona (1 mg/dia) como tratamento combinado não mostrou diferença entre os diversos esquemas em relação à melhora da dor. Ocorreu importante melhora dos efeitos adversos – fogachos, secreção vaginal e diminuição de perda óssea⁵³⁻⁵⁷.

Já outro estudo observou retorno mais rápido de dismenorreia, dor pélvica e nodularidades pélvicas aos valores iniciais no grupo de tratamento combinado com estrogênio em dose mais alta (acetato de noretindrona 5 mg/dia + estrogênios conjugados 1,25 mg/dia) do que nos demais grupos (placebo, acetato de noretindrona 5 mg/dia e acetato de noretindrona 5 mg/dia + estrogênios conjugados 0,625 mg/dia)⁵⁸. Da mesma maneira, um ensaio clínico randomizado pequeno comparando o uso de análogo do GnRH com o de placebo ou associado a etinilestradiol (20 mg) e desogestrel (0,15 mg) verificou melhora significativa de dismenorreia e dor pélvica em ambos os grupos. No grupo GnRH associado a placebo, os níveis séricos de cálcio foram significativamente mais altos e ocorreu maior perda de massa óssea⁵⁹.

Em um ensaio clínico⁶⁰, 133 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose e com recorrência de dor pélvica, dismenorreia ou dispareunia foram randomizadas para 3 grupos de tratamento: grupo A) acetato de leuprorrelina (11,25 mg, de 3/3 meses) associado a estrogênio transdérmico e noretindrona (5 mg por via oral); grupo B) acetato de leuprorrelina (11,25 mg, de 3/3 meses); e grupo C) ACO E/P (etinilestradiol 0,03 mg + gestodeno 0,75 mg). As pacientes tratadas apenas com análogo do GnRH ou análogo do GnRH associado a tratamento combinado apontaram maior redução de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia do que as tratadas com contraceptivo oral. As pacientes que receberam tratamento combinado obtiveram melhores escores da qualidade de vida, medido pelo SF-36, menor taxa de perda óssea, menos episódios de fogachos em relação ao grupo em uso apenas de análogo do GnRH e semelhante aos escores do contraceptivo oral.

Em uma metanálise⁶¹ que incluiu 15 estudos e 910 mulheres com endometriose diagnosticada por laparoscopia, o uso de tratamento combinado apenas com progestágenos não demonstrou melhora de massa óssea em seguimento de 6 meses (IC 95% -0,21 a 0,52). Quando adotado tratamento combinado com estrógenos ou estrógenos associados a progestágenos, houve aumento significativo de massa óssea em 6 meses (IC 95% -0,77 a -0,21) e em 12 meses (IC 95% -1,02 a -0,10). Este resultado também foi demonstrado em ensaio clínico randomizado duplo-cego⁶² comparando acetato de leuprorrelina (3,75 mg, mensal) e, após a terceira injeção, associado a promegestona (0,5 mg + placebo (PP)) com acetato de leuprorrelina (3,75 mg, mensal) e, após a



terceira injeção, associado a estradiol (2 mg + promegestona 0,5 mg (EP)). Transcorridos 12 meses de tratamento, as alterações à DO foram maiores no grupo com progestágenos e foram prevenidas no grupo com estrógenos. Em outro estudo⁶³ com tamanho amostral pequeno, também se observou que o número de implantes endometrióticos diminuiu significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. À DO, no grupo que recebeu goserrelina e placebo houve redução em 5,02%, e no grupo com TH, aumento de 0,18%. O escore de Kupperman diminuiu em 75%, 129% e 113% no grupo placebo, em 4, 12 e 24 meses, respectivamente, sendo que a diferença entre os grupos no final do tratamento foi significativa.

Em um estudo em que o acetato de goserrelina mensal sem tratamento combinado foi comparado com estradiol (2 mg/dia associados a acetato de noretisterona 1 mg/dia, ambos por via oral, por 2 anos), não houve diferença entre os grupos à DO ao final do tratamento. Após 6 anos de acompanhamento, à DO a média foi de 87,2% no grupo com TH e de 86,8% no grupo sem TH. No entanto, o estudo tinha tamanho amostral pequeno e baixo poder para detectar diferença⁶⁴.

Somente um pequeno estudo com 13 pacientes em que estradiol (1 mg ao dia, por via oral, em 6 pacientes) foi associado a acetato de leuprorrelina apontou uma tendência de os escores de dor serem maiores no grupo em que foi associado estrogênio. Os fogachos foram mais leves no grupo com estradiol. Entretanto, estas diferenças não foram estatisticamente significativas⁶⁵.

Outros tratamentos, como dispositivo intrauterino com levonorgestrel⁶⁶⁻⁶⁹, pentoxifilina^{70,71}, dienogest^{72,73}, anastrozol⁷⁴ e linestrol⁷⁵, medicina chinesa com ervas^{76,77}, infliximab⁷⁸, implante de etonogestrel⁷⁹ e raloxifeno⁸⁰, foram testados para endometriose, mas as evidências são limitadas e não justificam sua recomendação até o presente momento.

8.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

Tratamento cirúrgico está indicado quando os sintomas são graves, incapacitantes, quando não houve melhora com tratamento empírico com contraceptivos orais ou progestágenos, em casos de endometriomas, de distorção da anatomia das estruturas pélvicas, de aderências, de obstrução do trato intestinal ou urinário e em pacientes com infertilidade associada à endometriose^{1,25}. A cirurgia pode ser classificada como conservadora ou definitiva.

Cirurgia conservadora

Envolve destruição dos focos de endometriose e remoção de aderências com consequente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas pacientes com endometriose mínima, leve ou moderada submetidas à laparoscopia em comparação ao manejo expectante (OR 4,97; IC 95%-1,85 a 13,39)⁸¹.

Cirurgia definitiva

Envolve histerectomia com ou sem ooforectomia (de acordo com a idade da paciente). Está indicada quando há doença grave, persistência de sintomas incapacitantes após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora, outras doenças pélvicas com indicação de histerectomia e ausência de desejo de engravidar. Histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90% (estudos não controlados)².

Um ensaio clínico randomizado constatou superioridade da laparoscopia cirúrgica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro) quando comparada com a laparoscopia diagnóstica, verificando-se importante diminuição da dor por período de 1 ano em até 90% das pacientes⁸². Em relação à infertilidade associada a endometriose mínima ou leve, um estudo com 341 pacientes mostrou aumento da taxas cumulativas de gravidez com a laparoscopia cirúrgica (ressecção ou ablação cirúrgica dos implantes)¹⁸. Tais resultados não se reproduziram em um estudo com menor número de pacientes⁸³.

8.3 TRATAMENTO COMBINADO

O uso de supressão hormonal previamente à cirurgia pode diminuir a necessidade de dissecação cirúrgica, porém não prolonga o intervalo livre de doença, não aumenta as taxas de fertilidade nem reduz as taxas de recorrência²⁰.



O acréscimo de danazol em dose baixa (100 mg/dia) em esquema de tratamento cirúrgico associado a análogo do GnRH mostrou melhora dos sintomas dolorosos e manteve controle da dor por 12 e 24 meses⁸⁴. Porém seu uso a curto prazo (3 meses) não evidenciou benefício em outro estudo com pacientes em estágios 3 e 4 da AFS⁸⁵. Estudo prospectivo não controlado usando ACO pós-tratamento cirúrgico não verificou diferença nas taxas de recorrência de sintomas de endometriose ou formação de endometriomas⁸⁶. Dois estudos com análogos do GnRH após cirurgia para endometriose demonstraram melhor controle da dor e retardo na recorrência em período de acompanhamento de mais de 12 meses em relação ao placebo, porém sem alteração das taxas de fecundidade^{17,87}. Outros ensaios clínicos, com pequeno tamanho amostral, testando análogos por período curto (3 meses) após cirurgia, não apontaram benefício na melhora da dor nem nas taxas de fecundidade^{16,42,48}. Assim sendo, as evidências de benefício do tratamento combinado não são inequívocas, ficando o tratamento medicamentoso reservado para pacientes sintomáticas após o tratamento cirúrgico.

Uma metanálise⁸⁸ incluiu 11 estudos que avaliaram a efetividade do tratamento clínico antes e após cirurgia em mulheres com endometriose. Em um ensaio clínico randomizado comparando somente tratamento cirúrgico com tratamento clínico pré-cirúrgico, houve melhora significativa de escores AFS no grupo que associou medicamento. Em relação ao tratamento pós-cirúrgico, foram incluídos 8 ensaios clínicos randomizados os quais não demonstraram benefício na melhora da dor ou nas taxas de gestação, porém verificaram diminuição de recorrência da doença. Na comparação de tratamento clínico pré-cirúrgico com tratamento pós-cirúrgico, um ensaio clínico randomizado não verificou diferenças significativas entre os grupos em relação à dor pélvica, a nodularidades pélvicas e à dispareunia. Comparando tratamento clínico pré-cirúrgico associado a tratamento pós-cirúrgico com somente tratamento pós-cirúrgico, um ensaio clínico randomizado não encontrou diferença entre os grupos em relação aos escores AFS e às taxas de gestação. Nessa metanálise há evidências insuficientes para concluir que a combinação de supressão hormonal com cirurgia ofereça algum ganho significativo.

8.4 FÁRMACOS

- Anticoncepcionais orais: apresentações disponíveis no SUS
- Danazol: cápsulas de 50 mg, 100 mg e 200 mg
- Análogos do GnRH
 - Goserrelina: seringa com dose única de 3,6 mg ou de 10,8 mg
 - Leuprorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou de 11,25 mg
 - Triptorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou de 11,25 mg

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

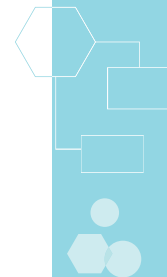
- Anticoncepcionais orais: uso de acordo com apresentações disponíveis no SUS
- Danazol: 200 mg, por via oral, 2 vezes ao dia, podendo a dose ser aumentada até 400 mg, 2 vezes ao dia²
- Análogos do GnRH
 - Goserrelina: 3,6 mg, por via subcutânea, mensalmente, ou 10,8 mg, a cada 3 meses
 - Leuprorrelina: 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg, a cada 3 meses
 - Triptorrelina: 3,75 mg, por via intramuscular, mensalmente, ou 11,25 mg, a cada 3 meses

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

- Diminuição da dor (em geral em torno de 3 semanas)
- Regressão de nódulos endometrióticos (em cerca de 6 semanas)

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO – CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO

A maior parte dos estudos^{26,40,41,45,51,89,90} tratou as pacientes por um período de 6 meses. A duração do tratamento recomendada é de 3-6 meses. Pacientes que já fizeram uso de análogos do GnRH por período de 6 meses e que permaneceram sintomáticas ou com recidiva de dor relacionada à endometriose devem ser encaminhadas para serviços especializados.



9 MONITORIZAÇÃO

- Danazol: contagem de plaquetas a cada 4-6 meses (trombocitose/ trombocitopenia foram observadas). Em pacientes fazendo uso de danazol e carbamazepina, podem ocorrer significativos aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade.
- Análogos do GnRH: pacientes que forem encaminhadas aos serviços especializados e fizerem uso de análogos do GnRH por período superior a 6 meses devem ser avaliadas quanto ao risco de osteoporose.
- Medroxiprogesterona: como há inibição central da liberação de FSH, é também necessária a realização de DO a cada 2 anos para descartar osteoporose.

10 ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

As pacientes devem ser reavaliadas a cada 6 meses para liberação do tratamento com danazol e análogos do GnRH. Solicitações de retratamento ou por períodos mais prolongados incluem-se nos Casos Especiais deste protocolo. Pacientes que fizeram uso dos medicamentos de maneira escalonada (contraceptivos orais, progestágenos, análogos do GnRH) e permaneceram sintomáticas ou tiveram recidiva da sintomatologia dolorosa para reavaliação de retratamento devem ser encaminhadas para serviços especializados. Elas poderão repetir o tratamento sem necessidade de novos exames diagnósticos, requerendo-se apenas o laudo médico com a sintomatologia que ateste a ausência de resposta terapêutica.

11 REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Pacientes com endometriose devem ser atendidas em serviços especializados em Ginecologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas, a adequação de uso do medicamento e o acompanhamento pós-tratamento.

A liberação de uso de danazol ou de análogos do GnRH para o tratamento da endometriose depende de comprovação por laudo médico de que a paciente foi tratada anteriormente com ACO ou progestágenos, sem resposta clínica, e de comprovação diagnóstica, conforme os itens Diagnóstico e Critérios de Inclusão.

12 TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

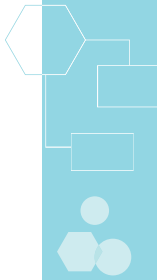
É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). The ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis [Internet]. Grimbergen: ESHRE; [updated 2007 Jun 30; cited 2009 Oct 9]. Available from: <http://guidelines.endometriosis.org>.
2. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. N Engl J Med. 1993;328(24):1759-69.
3. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. Hum Reprod. 2001;16(12):2668-71.
4. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. N Engl J Med. 2001;345(4):266-75.
5. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. Clin Obstet Gynecol. 1999;42(3):620-32.
6. Schenken RS. Pathogenesis, clinical features, and diagnosis of endometriosis [Internet]. Waltham (MA):UpToDate; 2009 [cited 2010 May17]. Available from:<http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ZtfKKr4dLaTYds/&selectedTitle=1~150>.
7. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004;364(9447):1789-99.
8. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2005;11(6):595-606. Epub 2005 Sep 19.

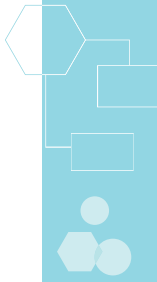


9. Farquhar C. Endometriosis. *Clin Evid.* 2002;(7):1654-62.
10. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril.* 1985;43(3):351-2.
11. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
12. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science.* 2005;308(5728):1587-9.
13. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Bréart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod.* 2003;18(4):760-6.
14. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989;51(1):63-7.
15. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1407-13.
16. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(5):1205-7.
17. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(7):672-7.
18. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337(4):217-22.
19. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002;78(5):961-72.
20. Schenken RS. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2009 [cited 2010 May 17]. Available from: http://www.uptodate.com/patients/content/topic.do?topicKey=~ie7xLcpH_GU9HJi&selectedTitle=1~150.
21. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-8. Epub 2007 Dec 27.
22. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1541-7. Epub 2007 Apr 16.
23. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-9.
24. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardivino I, Struzziero E, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):11-4.
25. Reddy S, Rock JA. Treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(2):387-92.
26. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD000068.
27. Miller JD, Shaw RW, Casper RF, Rock JA, Thomas EJ, Dmowski WP, et al. Historical prospective cohort study of the recurrence of pain after discontinuation of treatment with danazol or a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 1998;70(2):293-6.
28. Wong AY, Tang L. An open and randomized study comparing the efficacy of standard danazol and modified triptorelin regimens for postoperative disease management of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1522-7.
29. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002122.
30. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):396-401.
31. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot



- medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006;85(2):314-25.
32. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248-56. Epub 2005 Sep 21.
 33. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;135(2):188-90. Epub 2006 Sep 11.
 34. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1375-87.
 35. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health*. 2000;5(1):5.
 36. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000346.
 37. Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1483-8.
 38. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril*. 1990;54(3):419-27.
 39. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol*. 1999;93(1):51-8.
 40. Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. *Nafarelin Study Group. J Reprod Med*. 1997;42(7):413-23.
 41. Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med*. 1999;44(12):1000-6.
 42. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2399-402.
 43. Rotondi M, Labriola D, Rotondi M, Ammaturo FP, Amato G, Carella C, et al. Depot leuprorelin acetate versus danazol in the treatment of infertile women with symptomatic endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(6):523-6.
 44. Goserelin depot versus danazol in the treatment of endometriosis the Australian/New Zealand experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1996;36(1):55-60.
 45. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. *Zoladex Endometriosis Study Team. Fertil Steril*. 1992;58(2):265-72.
 46. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. *The Zoladex Endometriosis Study Group. Obstet Gynecol*. 1993;82(2):198-205.
 47. Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(4):702-8.
 48. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(2):194-8. Epub 2006 Dec 18.
 49. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuprorelin acetate. *Fertil Steril*. 2000;74(2):299-305.
 50. Bergqvist A; SCANDET Group. A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2000;14(6):425-32.
 51. Kiilholma P, Tuimala R, Kivinen S, Korhonen M, Hagman E. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestogen

- add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64(5):903-8.
52. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(7):628-37.
 53. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group*. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):16-24.
 54. Mäkräinen L, Rönnerberg L, Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;65(1):29-34.
 55. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1056-62.
 56. Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A, Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67(1):40-5.
 57. Cheung TH, Lo KW, Yim SF, Lam C, Lau E, Haines C. Dose effects of progesterone in add-back therapy during GnRHa treatment. *J Reprod Med*. 2005;50(1):35-40.
 58. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):709-19.
 59. Gnoth CH, Gödtke K, Freundl G, Godehardt E, Kienle E. Effects of add-back therapy on bone mineral density and pyridinium crosslinks in patients with endometriosis treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(1):37-41.
 60. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1303-8.
 61. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD001297.
 62. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1465-71. Epub 2004 Apr 22.
 63. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril*. 2000;74(3):534-9.
 64. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril*. 2000;74(5):964-8.
 65. Hurst BS, Gardner SC, Tucker KE, Awoniyi CA, Schlaff WD. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain. *JSLs*. 2000;4(2):97-101.
 66. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005072.
 67. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-8. Epub 2005 Mar 24.
 68. 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.
 69. Fedele L, Bianchi S, Zanonato 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.
 70. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):62-6.
 71. Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007677.
 72. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91(3):675-81.
 73. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as



- effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*. 2002;77(4):684-92.
74. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2004;19(1):160-7.
 75. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lübken G, Förtig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuporelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(3):202-9.
 76. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD006568.
 77. Yang DX, Ma WG, Qu F, Ma BZ. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for post-operational treatment of stage III endometriosis. *Chin J Integr Med*. 2006;12(3):218-20.
 78. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-alpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2017-23. Epub 2008 Jun 12.
 79. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34. Epub 2008 Sep 25.
 80. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Kozioł D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):88-96.
 81. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD001300.
 82. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1070-4.
 83. Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1332-4.
 84. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(9):2371-4.
 85. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod*. 1999;14(5):1335-7.
 86. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):588-92.
 87. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(5):860-4.
 88. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD003678.
 89. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):570-4.
 90. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):574-6



Termo de Esclarecimento e Responsabilidade Danazol, Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

Eu, _____ (nome da paciente), declaro ter sido informada claramente sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso de **danazol, gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina**, indicados para o tratamento de **endometriose**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram resolvidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhoras:

- diminuição da dor;
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos do uso dos medicamentos:

- contraindicados para gestantes ou para mulheres que planejam engravidar;
- contraindicados para mulheres que estão amamentando;
- efeitos adversos do danazol – frequentes: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões; menos frequentes: inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, queda de cabelo, alteração da voz, crescimento do clitóris; raros: adenoma, catarata, eosinofilia, disfunção hepática, pancreatite, hipertensão intracraniana manifestada por dor de cabeça, náuseas e vômitos, leucocitose, pancreatite, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, fotossensibilidade;
- efeitos adversos do gosserrelina – frequentes: calorões, distúrbios menstruais; menos frequentes: visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náuseas, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros: angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas;
- efeitos adversos do leuprorrelina – frequentes: calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos frequentes: arritmias cardíacas, palpitações; raros: boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, dificuldade para dormir, delírios, dor no corpo, queda de cabelo e distúrbios oftalmológicos;
- efeitos adversos do triptorrelina – frequentes: calorões, dores nos ossos, dor no local da injeção, hipertensão, dor de cabeça; menos frequentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido;
- contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia);
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendida, inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

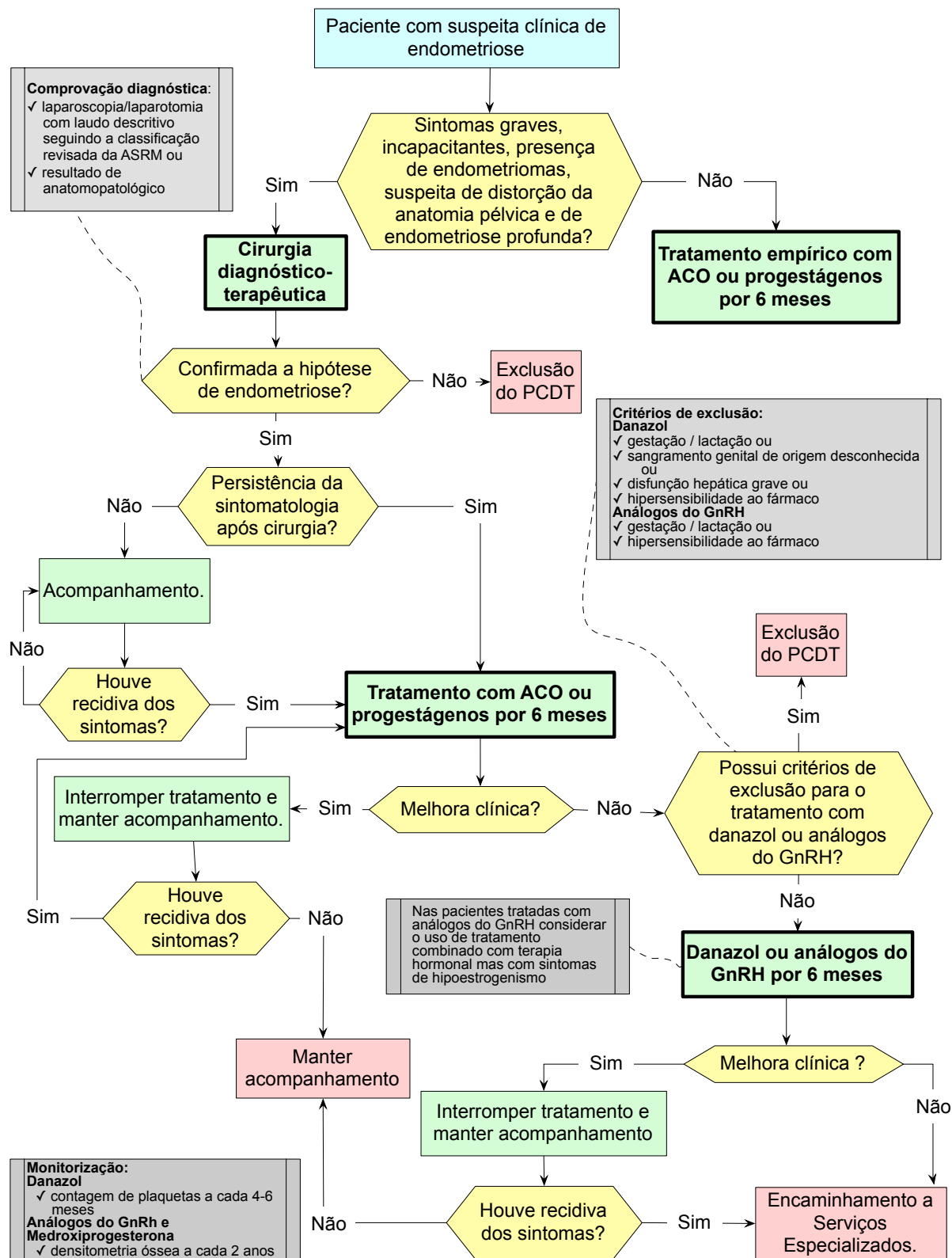
Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

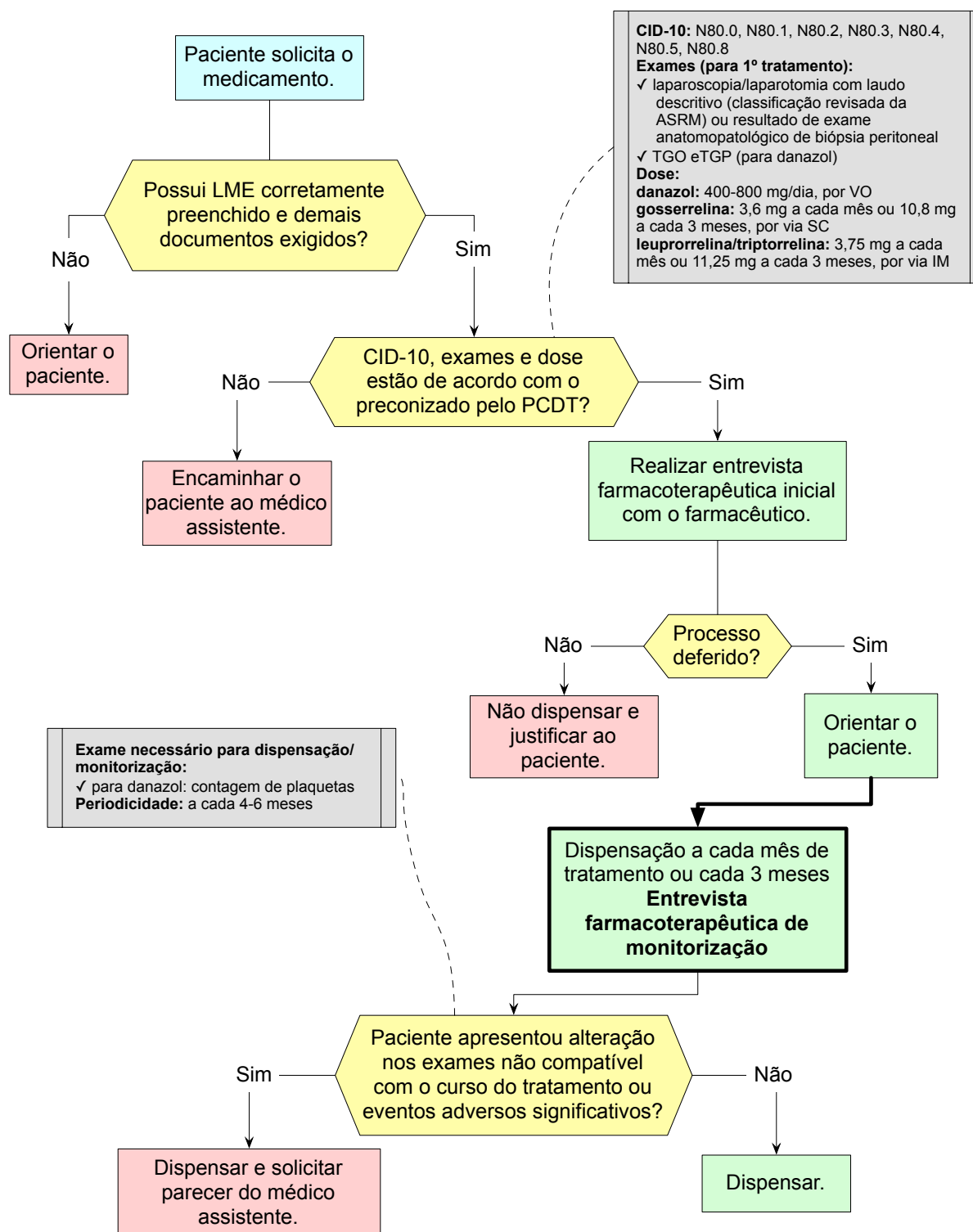
- ☐ danazol
- ☐ gosserrelina
- ☐ leuprorrelina
- ☐ triptorrelina

Observação: Este Termo é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF) e deverá ser preenchido em duas vias: uma será arquivada na farmácia, e a outra, entregue ao usuário ou a seu responsável legal.

Fluxograma de Tratamento Endometriose



Fluxograma de Dispensação de Danazol, Goserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina



Ficha Farmacoterapêutica

Endometriose

1 DADOS DO PACIENTE

Nome: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Nome do cuidador: _____
 Cartão Nacional de Saúde: _____ RG: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino DN: ____/____/____ Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____
 Endereço: _____
 Telefones: _____
 Médico assistente: _____ CRM: _____
 Telefones: _____

2 AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

2.1 Quais os tratamentos já realizados para endometriose? Quando?

2.2 Possui outras doenças diagnosticadas?

☐ não

☐ sim → Quais? _____

2.3 Faz uso de outros medicamentos*? ☐ não ☐ sim → Quais?

Nome comercial	Nome genérico	Dose total/dia e via	Data de início	Prescrito
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim
				☐ não ☐ sim

* Uso concomitante de danazol e carbamazepina pode ocasionar toxicidade da carbamazepina.

2.4 Já apresentou reações alérgicas a medicamentos?

☐ não

☐ sim → Quais? A que medicamentos? _____

3 MONITORIZAÇÃO DO TRATAMENTO

Exames Laboratoriais para Uso de Danazol

	Inicial	6º mês	12º mês
Data prevista			
Data			
Plaquetas			

3.1 Apresentou contagem de plaquetas fora da normalidade?

não → Dispensar

sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

sim → Passar para a pergunta 3.3

sim → Dispensar e encaminhar a paciente ao médico assistente

TABELA DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

[illegible]

Principais reações adversas já relatadas:

Danazol: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões, inchaço, escurecimento da urina, fadiga, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e da pele, alopecia, alteração da voz, crescimento do clitóris, cefaleia, náuseas e vômitos, *rash* cutâneo, fotossensibilidade

Gosserrelina: calorões, distúrbios menstruais, visão borrada, diminuição da libido, fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, insônia, ganho de peso, vaginite, dor no peito, dor nas pernas

Leuprorrelina: calorões, diarreia, distúrbios menstruais, arritmias cardíacas, palpitações, boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náuseas, vômitos, desordens de personalidade, desordens da memória, diminuição da libido, ganho de peso, insônia, delírios, mialgias, alopecia e distúrbios oftalmológicos

Triptorrelina: calorões, dores nos ossos, dor no local da injeção, hipertensão, cefaleia, dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia, tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido

* **Intensidade:** (L) leve; (M) moderada; (A) acentuada

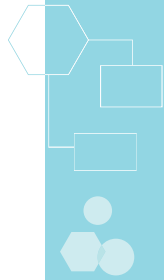
♦ **Conduta:** (F) farmacológica (indicação de medicamento de venda livre); (NF) não farmacológica (nutrição, ingestão de água, exercício, outros); (EM) encaminhamento ao médico assistente; (OU) outro (descrever)

TABELA DE REGISTRO DA DISPENSAÇÃO

	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Data						
Nome comercial						
Lote/Validade						
Dose prescrita						
Quantidade dispensada						
Próxima dispensação (Necessita de parecer médico: sim/não)						
Farmacêutico/CRF						
Observações						

* A dispensação dos análogos de GnRH pode ser feita a cada 3 meses (para as apresentações trimestrais dos medicamentos).



Guia de Orientação ao Paciente

Danazol, Gosserrelina, Leuprorrelina e Triptorrelina

ESTE É UM GUIA SOBRE O MEDICAMENTO QUE VOCÊ ESTÁ RECEBENDO GRATUITAMENTE PELO SUS.

SEGUINDO SUAS ORIENTAÇÕES, VOCÊ TERÁ MAIS CHANCE DE SE BENEFICIAR COM O TRATAMENTO.

O MEDICAMENTO É UTILIZADO NO TRATAMENTO DE **ENDOMETRIOSE**.

1 DOENÇA

- A camada de tecido que recobre o útero internamente e que sangra durante a menstruação é o endométrio. Endometriose é uma doença na qual este tecido se desenvolve fora do útero causando inflamação. O sintoma mais comum é dor no baixo ventre.

2 MEDICAMENTO

- Este medicamento não cura a doença, mas melhora a dor e proporciona às mulheres a chance de engravidar.

3 GUARDA DO MEDICAMENTO

Danazol:

- Guarde o medicamento protegido do calor, ou seja, evite lugares onde exista variação de temperatura (cozinha e banheiro). Conserve as cápsulas na embalagem original.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Guarde estes medicamentos em locais com temperatura inferior a 25°C.

4 ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Danazol:

- Tome as cápsulas (sem mastigar ou abrir) com um copo de água. Procure tomar o medicamento sempre no mesmo horário estabelecido no início do tratamento.
- Tome exatamente a dose que o médico indicou.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Os medicamentos deverão ser administrados por injeção subcutânea ou intramuscular.
- Procure saber com clareza todos os passos para a aplicação do medicamento que você está recebendo com o médico ou profissional de enfermagem, bem como sua forma de preparo. Não prepare ou aplique o medicamento até que esteja bem treinada.
- Procure orientação com o farmacêutico sobre como descartar de forma adequada as seringas e agulhas após o uso.

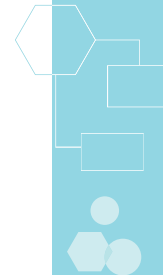
5 REAÇÕES DESAGRADÁVEIS

Danazol:

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, nervosismo, desorientação, fraqueza, convulsões, ganho de peso, inchaço, alterações do paladar, aumento da pressão arterial, aparecimento de espinhas, crescimento de pelos, engrossamento da voz.

Gosserrelina, leuprorrelina, triptorrelina:

- Apesar dos benefícios que o medicamento pode trazer, é possível que apareçam algumas reações desagradáveis, tais como dor ou inchaço no local de aplicação da injeção, ondas de calor, dores nos ossos, alergias na pele, dor de cabeça, náuseas, vômitos, queda de cabelo.



- Se houver algum destes ou outros sinais/sintomas, comunique-se com o médico ou farmacêutico.
- Maiores informações sobre reações adversas constam no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, documento assinado por você ou pelo responsável legal e pelo médico.

6 USO DE OUTROS MEDICAMENTOS

- Não faça uso de outros medicamentos sem o conhecimento do médico ou orientação de um profissional de saúde.

7 OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

- Gosserrelina, leuprorrelina e triptorrelina podem ser usados 1 vez por mês ou a cada 3 meses. Portanto, verifique a apresentação recebida para não correr o risco de usar o medicamento em intervalos diferentes do recomendado. Em caso de dúvida, procure orientação com o profissional de saúde (médico, enfermeiro ou farmacêutico do SUS).

8 REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE LABORATÓRIO

- A realização dos exames garante uma correta avaliação sobre a ação do medicamento no seu organismo. Em alguns casos, pode ser necessário ajustar a dose ou até suspender o tratamento.

9 PARA SEGUIR RECEBENDO O MEDICAMENTO

- Retorne à farmácia a cada mês, com os seguintes documentos:
 - Receita médica atual
 - Cartão Nacional de Saúde ou RG
 - **Exame para danazol:** contagem de plaquetas a cada 4-6 meses

10 EM CASO DE DÚVIDA

- Se você tiver qualquer dúvida que não esteja esclarecida neste guia, antes de tomar qualquer atitude, procure orientação com o médico ou farmacêutico do SUS.

11 OUTRAS INFORMAÇÕES

SE, POR ALGUM MOTIVO, NÃO USAR O MEDICAMENTO,
DEVOLVA-O À FARMÁCIA DO SUS.



