

PORTARIA Nº 144, DE 31 DE MARÇO DE 2010

O Secretário de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecer parâmetros sobre a endometriose no Brasil e de diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade, precisão de indicação e posologia;

Considerando a necessidade de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose, estabelecido pela Portaria SCTIE/MS Nº 69, de 06 de novembro de 2006;

Considerando as sugestões dadas à Consulta Pública SAS Nº 15, de 23 de dezembro de 2009;

Considerando a Portaria SAS/MS Nº 375, de 10 de novembro de 2009, que aprova o roteiro a ser utilizado na elaboração de PCDT, no âmbito da Secretaria de Atenção à Saúde - SAS; e

Considerando a avaliação do Departamento de Atenção Especializada - Secretaria de Atenção à Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - ENDOMETRIOSE.

§ 1º O Protocolo, objeto deste Artigo, que contém o conceito geral da endometriose, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes;

§ 2º É obrigatória a observância desse Protocolo para fins de dispensação do medicamento nele previsto;

§ 3º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso do medicamento preconizado para o tratamento da endometriose, o que deverá ser formalizado por meio da assinatura do respectivo Termo de Esclarecimento e Responsabilidade, conforme o modelo integrante do Protocolo.

§ 4º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 2º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ALBERTO BELTRAME

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ENDOMETRIOSE

1. METODOLOGIA DE BUSCA DA LITERATURA

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

2. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica definida pelo desenvolvimento e crescimento de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade uterina (1) que induzem uma reação inflamatória crônica.(1) É diagnosticada quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva, mulheres pós-menopáusicas representam somente 2% a 4% de todos os casos que vão à laparoscopia por suspeita de endometriose.(2) Como não há correlação entre sintomatologia e grau de doença, e como para confirmação diagnóstica é necessário a realização de um procedimento invasivo - laparoscopia - a determinação da prevalência é difícil.(3,4) Estima-se uma prevalência em torno de 10%, sendo que em mulheres inférteis estes valores podem chegar a índices tão altos quanto 30% a 60%.5 As localizações mais comumente envolvidas são os ovários, fundo de saco posterior e anterior, folheto posterior do ligamento largo, ligamentos uterossacros,útero, tubas uterinas, cólon sigmóide, apêndice e ligamentos redondos.(6)

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)

- teoria da implantação: através de menstruação retrógrada, tecido endometrial ganharia acesso a estruturas pélvicas através das tubas uterinas implantando-se na superfície peritoneal, estabelecendo fluxo sanguíneo e gerando resposta inflamatória; (7)

- teoria da metaplasia celômica: propõe que células indiferenciadas do peritônio pélvico teriam capacidade de se diferenciar em tecido endometrial;

- teoria do transplante direto explicaria o desenvolvimento de endometriose em episiotomia, cicatriz de cesareana e em outras cicatrizes cirúrgicas;

- disseminação de células ou tecido endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos explica as localizações fora da cavidade pélvica.

As apresentações clínicas mais comuns são infertilidade e dor pélvica - dismenorréia, dispareunia, dor pélvica cíclica.(8,9) Podem ser encontrados sintomas relacionados a localizações atípicas do tecido endometrial - dor pleurítica, hemoptise, cefaléias ou convulsões, lesões em cicatrizes cirúrgicas com dor, edema e sangramento local.(2) O exame físico proporciona pouco auxílio ao diagnóstico não havendo nenhum achado patognomônico. Dor a 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 o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometrióticos e gravidade das aderências. Consiste de quatro estágios, sendo o estágio 4 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 sua localização em áreas com maior inervação.(12,13)

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

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 a 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 discordam, mostrando que as correlações dos achados laparoscópicos com histológicos são extremamente altas (97-99%)¹⁴ não necessitando de comprovação histológica, o que oneraria de maneira desnecessária a investigação destas pacientes. A discrepância entre os estudos ocorre devido aos diferentes delineamentos e número de casos estudados. Paciente com peritônio visualmente normal pode ter o diagnóstico descartado.¹⁵

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para tratamento com danazol ou análogos de GnRH serão incluídas pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo:

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- tratamento prévio com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento por 6 meses ou com recidiva de sintomatologia de dor relacionada a endometriose;

- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia/laparotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou resultado de anatomopatológico de biópsia peritoneal.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

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

Para tratamento com Danazol:

- gestação (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- lactação;
- sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção hepática grave;
- hipersensibilidade ao fármaco.

Para tratamento com análogos do GnRH:

- gestação;
- lactação;
- hipersensibilidade ao fármaco.

7. CASOS ESPECIAIS

- Uso de danazol por doentes de porfiria (por causar exacerbações desta doença) ou por doente com história de evento tromboembólico.

- Uso de anticoncepcionais orais por mulher tabagista com mais de 35 anos de idade (maior risco de tromboembolismo).

- Indicação de retratamento ou de tratamento por período mais prolongado.

8. TRATAMENTO

O foco principal do tratamento medicamentoso é a manipulação hormonal com intenção de produzir uma pseudogravidez, pseudomenopausa ou anovulação crônica, criando um ambiente inadequado para o crescimento e manutenção dos implantes da endometriose.(4)

A escolha do tratamento vai depender da gravidade dos sintomas, da extensão e localização da doença, do desejo de gravidez e da idade da paciente. Pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ou ainda a combinação destes.(5) A eficácia dos tratamentos tem sido medida por avaliações de melhora da dor e taxas de fertilidade.(5) Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída a endometriose comparados com placebo e são igualmente efetivos quando comparados entre eles.(9)

Para o grupo de mulheres com infertilidade não se justifica o tratamento hormonal com supressão da ovulação.(4) Não há indicação para uso de tratamento clínico na paciente com infertilidade relacionada a endometriose pois os estudos demonstram que nenhum dos medicamentos comumente usadas para o tratamento da endometriose são efetivos no tratamento da infertilidade.(16,17) O tratamento cirúrgico, com cauterização dos focos mostrou-se eficaz para o tratamento de infertilidade secundária à endometriose nos estadiamentos I e II. Um estudo multicêntrico que avaliou 241 mulheres inférteis com endometriose mínima a moderada, mostrou taxas de gravidez significativamente mais altas

no grupo onde foi realizada a laparoscopia com ressecção/ablação dos focos de endometriose.(18) Desta forma, após a cauterização dos focos este grupo de mulheres poderá ser submetido ao tratamento de sua infertilidade.

Várias condutas clínicas e cirúrgicas foram testadas até o momento para tratamento da endometriose. Na escolha do tratamento deve-se levar em conta a apresentação clínica - se dor ou infertilidade -, idade e história reprodutiva da doente e localização e extensão da doença. Sendo que nos casos em que a laparoscopia for indicada, durante o ato cirúrgico deve ser feita excisão e ablação da maior quantidade de focos possível de endometriose.(19)

8.1 TRATAMENTO CLÍNICO

ANTICONCEPCIONAIS ORAIS (ACO) devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas e exame físico sugestivos onde foram descartadas outras doenças relacionadas à dor pélvica.(1) Este tratamento produz retardo na progressão da doença além da proteção nos casos de não haver desejo de gravidez.(20) Em estudo comparando ACO (etinilestradiol, 0.035 mg + noretisterona 1mg) com placebo (21) houve diminuição significativa dos escores de dismenorréia e dor não menstrual avaliados por escala verbal e EAV em ambos os grupos, no entanto, a redução foi significativamente mais alta no grupo ACO (-2) 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 onde ocorreu maior incidência de náuseas e sangramento irregular. Um importante potencial viés neste estudo é que somente 10 das mulheres no grupo ACO e 7 no grupo placebo tinham diagnóstico por laparoscopia. Diagnóstico por ultrassonografia não tem valor para endometriose peritoneal,(1) podendo ter acontecido mais paciente com endometriose peritoneal profunda no grupo placebo e permanência de dor.

Os ACO, usados de maneira cíclica, foram comparados com agonistas do GnRH, sendo os agonistas do GnRH mais efetivos para o alívio da dismenorréia; ambos os medicamentos foram semelhantes em relação à diminuição da dispareunia e igualmente eficazes no alívio de dor pélvica não específica.(22) Um ensaio clínico randomizado comparando ACO com goserrelina mostrou esta ser superior na melhora da dispareunia e os ACO obtiveram melhor resposta no controle da dismenorréia.(23) Ensaio clínico multicêntrico aberto demonstrou que ambos os tratamentos melhoram dismenorréia e dor pélvica não menstrual sem diferença de resposta entre eles.(24)

DANAZOL produz uma pseudomenopausa, inibe a liberação de GnRH e o pico de LH, (25) aumenta os níveis androgênicos (testosterona livre) e diminui os estrogênicos (inibe produção de esteróides no ovário com diminuição de produção de estrogênicos) o que causa atrofia dos implantes endometrióticos.(26) Uma meta-análise de 2007 demonstrou diminuição significativa de dor pélvica, dor lombar, dor para evacuar e no escore total de dor em relação ao placebo em 3 e 6 meses de tratamento e também manutenção da melhora por até seis meses após descontinuação do tratamento.(26) Nesta meta-análise não houve melhora da dispareunia nas pacientes tratadas com danazol em relação ao placebo. Não demonstraram, entretanto, melhora nas taxas de fertilidade. Ensaio clínico randomizado avaliando medroxiprogesterona 100mg/dia e danazol 600mg/dia, mostrou que ambos os medicamentos reduziram de forma semelhante escores de dor em relação ao placebo, mantendo efeito até seis meses após a descontinuação do tratamento. (4) Estudo comparando danazol 800mg/dia e análogos do GnRH (vários representantes), demonstrou vantagem estatisticamente significativa para o grupo do danazol ao avaliar tempo de recorrência após tratamento.(27) Em ensaio clínico aberto comparando danazol 200mg 3 vezes ao dia comparado a triptorrelina 3,75mg de 6 em 6 semanas houve diminuição de escores de dor em ambos os tratamentos, sem diferença significativa entre o grupo danazol e o grupo tratado com triptorrelina. Mais pacientes no grupo do danazol não terminaram o estudo devido a efeitos adversos, sendo os mais comuns ganho de peso, acne, seguido por rouquidão e edema. No grupo triptorrelina as queixa mais comuns foram sintomas vasomotores, alterações de humor, insônia e pesadelos.(28) O danazol associou-se a efeitos androgênicos, alguns irreversíveis, alterações lipídicas, dano hepático,(5) diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite,(29) acne, edema.(26)

PROGESTÁGENOS causam inibição do crescimento do tecido endometriótico diretamente através de decidualização e atrofia. Também inibem secreção de gonadotropina hipofisária e produção de hormônios ovarianos. O acetato de medroxiprogesterona (AMP) ocasiona melhora da dor e

resolução dos implantes de maneira comparável ao danazol e superior ao placebo, com efeitos adversos que se resolvem após a descontinuação do medicamento.(30) Um estudo comparando AMP 150mg IM a cada 90 dias com ACO de baixa dosagem associado a danazol, mostrou que o AMP foi melhor na redução da dismenorréia em período de 12 meses de observação e teve o benefício da amenorréia.(30) Ensaio clínico randomizado multicêntrico,(31) com "avaliador cego" envolvendo 274 mulheres com endometriose sintomática comparando AMP 104mg por via subcutânea com leuprorrelina 11,25mg por via intramuscular, demonstrou que o AMP obteve melhora equivalente a leuprorrelina na redução de dismenorréia, dispareunia, dor pélvica e sensibilidade pélvica. Em relação a DMO, o grupo leuprorrelina teve diminuições significativas na DMO em fêmur e coluna, enquanto que no grupo AMP esta redução ocorreu apenas na coluna, em 6 meses. No seguimento de 12 meses o grupo leuprorrelina continuou com redução significativa na DMO de fêmur (-1,3%) e coluna (-1,7%), enquanto que no grupo AMP 104 mg não se demonstrou redução significativa em ambos os sítios, respectivamente 0% e 0,2%. Resultados semelhantes foram encontrados em outro ensaio clínico(32) com 300 mulheres com endometriose sintomática onde o uso de AMP 104 mg ou de leuprorrelina obtiveram reduções equivalentes em pelo menos 4 categorias de avaliação de dor ($p < 0,02$) e melhora em escore composto nos meses 6 e 18. Reduções na DMO do fêmur e coluna no mês 6 foram significativamente menores com AMP 104mg em relação a leuprorrelina. Houve retorno da densidade mineral óssea a níveis pré-tratamento após 12 meses no grupo AMP mas não no grupo da leuprorrelina. A produtividade total melhorou em ambos os grupos em 6 e 18 meses.

ECR comparando progestágeno desogestrel (75mcg) com ACO (etinilestradiol 20mcg + desogestrel 150mcg)(33) em uso contínuo por 6 meses, em pacientes com dismenorréia ou dor pélvica após cirurgia conservadora para endometriose, demonstrou melhora tanto da dismenorréia quanto da dor pélvica com ambos os tratamentos. O uso do progestágeno desogestrel foi associado com sangramento de escape em 20% das pacientes, enquanto que, nas usuárias de ACO ocorreu aumento de peso significativo em 15%. Outro ECR 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 0,01mg + acetato de ciproterona 3mg) ou acetato de noretindrona 2,5mg/dia por 12 meses demonstrou redução semelhante entre os grupos dos escores de dismenorréia, dispareunia profunda, dor não menstrual. Na análise por intenção de tratar 62% das pacientes no grupo ACO estavam satisfeitas ou muito satisfeitas após 12 meses de tratamento, comparado com 73% no grupo da noretindrona.(34)

ANÁLOGOS DO GNRH proporcionam mecanismo de feedback negativo na hipófise gerando um hipogonadismo hipogonadotrófico; este leva a amenorréia e anovulação, de onde se tem o seu efeito terapêutico, este efeito inibitório é reversível.(35,36) Não podem ser administrados por via oral porque são imediatamente destruídos pelo processo digestivo, sendo indicado seu uso por via parenteral-subcutâneo, intramuscular, spray nasal ou intravaginal.(35) Causam regressão dos implantes e melhora da dor equivalente ao danazol, porém com menos efeitos adversos.(36) Um estudo avaliou dor e qualidade de vida durante fase estimulatória do análogo do GnRH. Demonstrou em 2 semanas os escores da escala análogo visual (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 grupos.(37)

- LEUPRORRELINA: comparada contra placebo, mostrou diferença significativa no alívio da dismenorréia, da dor e sensibilidade pélvica e dispareunia.(38,39) Ensaio clínico comparando nafarrelina, leuprorrelina e placebo mostrou que ambos os medicamentos foram melhores que o placebo no alívio da dor, sem diferença entre os grupos de tratamentos ativos. (40,41) O tratamento com leuprorrelina 3,75 mg comparando com manejo expectante por 3 meses em 89 mulheres com endometriose estágio III e IV sintomáticas não mostrou diferença estatisticamente significativa entre o grupo tratado com GnRH e grupo controle em relação a taxas de gestação (33% X 40%), recorrência de dor moderada a grave (23% X 24%) e recorrência total de dor em 18 meses (23% X 29%).(42) Em estudo aberto comparando acetato de leuprorrelina 3,75 mg ao cada 28 dias com danazol 200 mg 3 vezes ao dia por 24 semanas, houve melhora significativa em ambos os tratamentos dos sintomas de endometriose. Efeitos adversos devido a hipoestrogenismo (fogachos) foram os mais comuns no grupo leuprorrelina, enquanto que com danazol os efeitos anabólicos e androgênicos (ganho de peso e acne) foram mais frequentes.(43)

- GOSERRELINA: estudo comparando goserrelina (3,6mg, via subcutânea, a cada 28 dias) e danazol (200mg, 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 físico.(44-46) A melhora foi observada mesmo após 6 meses.(45)

- TRIPTORRELINA: ensaio clínico randomizado comparando triptorrelina (3,75mg, via intramuscular, a cada 28 dias) e placebo demonstrou superioridade do tratamento ativo em escalas de dor e redução na extensão da endometriose (-50% no grupo triptorrelina comparado a aumento de 17% no grupo placebo).(47) Em ensaio clínico randomizado aberto de tamanho amostral pequeno(48) 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 diferiu de maneira significativa entre o grupo tratamento e intervenção.

Quanto a comparação entre os diferentes análogos do GnRH para tratamento da endometriose existem poucos ensaios clínicos, os resultados destes estudos mostram que não há diferença entre estes fármacos em relação a melhora sintomática das pacientes. Outro ensaio clínico randomizado comparando nafarrelina e leuprorrelina mostrou não haver diferença significativa na melhora de escore de qualidade de vida em 3 e 6 meses.(41)

Um estudo randomizado, duplo-cego,(49) com triptorrelina (T) e leuprorrelina (L) na comparação de três meses de tratamento, não mostrou diferenças significativas em padrões bioquímicos de LH, FSH e estradiol, testes de função hepática perfil lipídico. Também não houve diferença no surgimento de sintomas de hipoestrogenismo e de sangramento vaginal. Neste mesmo estudo houve uma etapa de crossover e os medicamentos foram avaliados por mais 3 meses, as pacientes foram avaliadas após 8 semanas da última dose do análogo, mais pacientes no grupo L/T (80 %) que no 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 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 sua sequência usada.

Comparação de goserrelina e nafarrelina em ensaio clínico randomizado, aberto(50) mostrou que ambos os tratamentos reduzem escores de dor significativamente em relação ao início de tratamento, porém sem diferença significativa entre eles. Não foi observada nenhuma diferença significativa em escore de dor e em efeitos adversos (fogachos, cefaléia, sudorese, ressecamento vaginal, padrão de sangramento vaginal).

Em resumo, os análogos GnRH apresentam eficácia e efetividade similares. E a nafarrelina, embora apresente eficácia semelhante aos demais análogos GnRH, não agrega efetividade e tem posologia que dificulta a aderência 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) é indicada para diminuir os efeitos adversos dos análogos do GnRH - hipoestrogenismo, sintomas vasomotores e perda óssea. Os tratamentos hormonais geralmente usados são os progestágenos, estrógenos ou combinação de progestágenos e estrógenos.

Estudo comparando goserrelina com ou sem TH (17-beta estradiol 2mg e acetato de noretisterona 1mg) demonstrou que o acréscimo de TH ocasionou menos fogachos, 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 hipoestrogênicos(51) e de qualidade de vida.(52) Meta-análise que comparou tibolona, acetato de medroxiprogesterona 100mg/dia, noretisterona, associação de estradiol 2mg com noretisterona 1mg/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 óssea.(53-57) Já outro estudo mostrou um retorno mais rápido da dismenorréia, dor pélvica e nodularidades pélvicas aos valores iniciais no grupo de tratamento combinado com estrogênio em dose mais alta (acetato de noretindrona 5mg/dia + estrogênios conjugados 1,25mg/dia) que nos demais grupos (placebo, acetato de noretindrona 5mg/dia e acetato de noretindrona 5 mg/dia + estrogênios conjugados

0,625mg/dia).(58) Da mesma maneira um ECR pequeno comparando uso de análogo do GnRH com placebo ou associado a etinilestradiol 20mcg + desogestrel 0,15mg demonstrou melhora significativa da dismenorréia e dor pélvica em ambos os grupos, No grupo GnRH + placebo os níveis séricos de cálcio foram significativamente mais altos e ocorreu maior perda de massa óssea.(59)

Ensaio clínico(60) envolvendo 133 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose e com recorrência de dor pélvica, dismenorréia ou dispareunia foram randomizadas para 3 grupos de tratamento: grupo A) Acetato de leuprorrelina 11,25mg de 3/3 meses associado a estrogênio transdérmico e noretindrona via oral 5mg; grupo B) Acetato de leuprorrelina 11,25 mg de 3/3 meses e grupo C) ACO E/P (etinilestradiol, 0,03mg + gestodeno 0,75 mg). Nas pacientes tratadas apenas com análogo do GnRH ou análogo do GnRH + tratamento combinado mostraram maior redução de dor pélvica, dismenorréia e dispareunia que as pacientes tratadas com contraceptivo oral. As pacientes tratadas com tratamento combinado obtiveram melhores escores de 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 de GnRH e semelhante aos escores do contraceptivo oral.

Em meta-análise(61) 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 foi usado 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 12 meses (IC 95% -1,02 a-0,10). Este resultado também foi demonstrado em ECR duplocego(62) 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 3,75mg mensal e após a terceira injeção associado a estradiol 2mg + promegestona 0,5mg (EP). Após 12 meses de tratamento as alterações da DMO foram maiores no grupo com progestágenos e foi previnida no grupo com estrógenos. Em outro estudo(63) com tamanho amostral pequeno também se observou que o número de implantes endometrióticos diminuiu significativamente em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles. No grupo que recebeu goserrelina + placebo a DMO diminuiu em 5,02% e no grupo com TH houve um aumento de 0,18%. O escore de Kupperman diminuiu em 75%, 129% e 113% no grupo com placebo, em 4, 12 e 24 meses, respectivamente, sendo que a diferença entre os grupos no final do tratamento foi significativa.

Em estudo onde o acetato de goserrelina mensal sem tratamento combinado foi comparado com uso de estradiol 2 mg/dia associado a acetato de noretisterona 1 mg/dia, ambos por via oral por 2 anos, não houve diferença entre os grupos na DMO ao final do tratamento. Após os 6 anos de acompanhamento a média da DMO foi de 87,2% no grupo com TH e de 86,8% no grupo sem TH. No entanto, este estudo tinha tamanho amostral pequeno e poder baixo para detectar diferença.(64)

Somente um pequeno estudo com 13 pacientes em que foi associado ao acetato de leuprorrelina estradiol 1mg ao dia via oral em 6 pacientes demonstrou uma tendência dos escores de dor serem maiores no grupo onde foi associado estrogênio. Os fogachos foram mais leves no grupo com estradiol. Entretanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas.(65)

Outros tratamentos como dispositivo intrauterino com levonorgestrel,(66-69) pentoxifilina,(70,71) dienogest,(72,73) anastrozol,(74) linestrol,(75) medicina chinesa com ervas,(76,77) infliximab,(78) implante de etonogestrel(79) e raloxifeno(80) foram testados no tratamento da endometriose, no entanto as evidências são limitadas e não justificam sua recomendação até o presente momento.

8.2 TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico é 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 nas pacientes com infertilidade associada a endometriose.(1,25) Pode ser classificada em conservadora ou definitiva:

- CONSERVADORA: envolve destruição dos focos de endometriose, remoção de aderências com conseqüente restauração da anatomia pélvica. Ocorre significativa redução da dor em 6 meses nas

pacientes submetidas a laparoscopia em comparação ao manejo expectante, tanto para endometriose mínima, leve ou moderada (OR 4,97; IC 95% 1,85 a 13,39). (81)

- DEFINITIVA: envolve histerectomia com ou sem ooforectomia (de acordo com a idade da paciente). Indicada quando há doença grave, persistência de sintomas incapacitantes após terapia medicamentosa ou cirúrgica conservadora, existência de outras doenças pélvicas com indicação de histerectomia e não havendo mais o desejo de gestação. A 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 demonstrou superioridade da laparoscopia cirúrgica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro) quando comparada com a laparoscopia diagnóstica, demonstrando importante diminuição da dor por período de um ano em até 90% das pacientes.⁽⁸²⁾ 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 pacientes.⁽⁸³⁾

8.3 TRATAMENTO COMBINADO

O uso de supressão hormonal prévia a cirurgia pode diminuir a necessidade de dissecação cirúrgica, porém não prolonga intervalo livre de doença, não aumenta taxas de fertilidade e nem reduz taxas de recorrência.⁽²⁰⁾

O acréscimo de danazol em dose baixa (100mg/dia) em esquema de tratamento cirúrgico mais análogo do GnRH mostrou melhora dos sintomas dolorosos e manteve controle da dor por 12 e 24 meses.⁽⁸⁴⁾ Porém, o uso a curto prazo de danazol por 3 meses não mostrou benefício em outro estudo com pacientes em estágio III e IV da AFS.⁽⁸⁵⁾ Outro estudo prospectivo não controlado usando ACO pós-tratamento cirúrgico não mostrou diferença nas taxas de recorrência de sintomas de endometriose ou formação de endometriomas.⁽⁸⁶⁾ Dois estudos usando 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 em taxas de fecundidade.^(17,87) Outros ensaios clínicos, com pequeno tamanho amostral, testando análogos por período curto - 3 meses - após cirurgia não mostrou benefício em melhora da dor e taxas de fecundidade.^(16,42,88) Assim sendo, as evidências do benefício do tratamento combinado não são inequívocas, ficando o tratamento medicamentoso reservado para pacientes sintomáticas após o tratamento cirúrgico.

Uma meta-análise⁽⁸⁹⁾ incluiu 11 estudos que avaliaram a efetividade de tratamento clínico antes e após cirurgia em mulheres com endometriose. Foi encontrado um ECR comparando somente tratamento cirúrgico com tratamento clínico pré-cirúrgico mostrando melhora significativa de escores AFS no grupo que associou medicamento. Em relação a tratamento pós-cirúrgico foram incluídos 8 ECR que não demonstraram benefício em melhora de dor ou taxas de gestação, porém ocorreu diminuição de recorrência da doença. Na comparação de tratamento clínico pré-cirúrgico comparado com tratamento pós-cirúrgico 1 ECR não mostrou diferença entre os grupos em relação a dor pélvica. Em relação a nódulos pélvicos e dispareunia também não ocorreram diferenças significativas. Comparando tratamento clínico pré-cirúrgico associado a tratamento pós-cirúrgico com somente tratamento pós-cirúrgico, um ECR não encontrou diferença entre os grupos em relação aos escores AFS e taxas de gestação. Esta meta-análise conclui por evidências insuficientes para concluir que combinação de supressão hormonal com a cirurgia da endometriose se associe a algum ganho significativo.

8.4 FÁRMACOS

a) Danazol: cápsulas de 50mg, 100mg e 200mg;

b) Análogos do GnRH

Goserrelina: seringa com dose única de 3,6mg ou de 10,8mg;

Leuprorrelina: frasco-ampola com 3,75mg ou de 11,25mg;

Triptorrelina: frasco-ampola com 3,75mg ou de 11,25mg;

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

a) Danazol: 200mg via oral 2 vezes ao dia, podendo a dose ser aumentada até 400mg via oral 2 vezes ao dia.²

b) Análogos do GnRH

- Goserrelina: 3,6mg por via subcutânea, mensalmente; ou 10,8mg por via subcutânea a cada 3 meses;

- Leuprorrelina: 3,75mg por via intramuscular, mensalmente; ou 11,25mg intramuscular a cada 3 meses;

- Triptorrelina: 3,75mg por via intramuscular, mensalmente ou 11,25mg intramuscular a cada 3 meses;

8.6 BENEFÍCIOS ESPERADOS COM O TRATAMENTO CLÍNICO

- Diminuição da dor (em geral dentro de 3 semanas)

- Regressão de nódulos endometrióticos (dentro de 6 semanas).

8.7 TEMPO DE TRATAMENTO

A maior parte dos estudos(26,40,41,45,51,90,91) tratou os pacientes por um período de 6 meses, desta forma, a duração do tratamento recomendada é de 3 meses a 6 meses. Pacientes que já fizeram uso de análogos do GnRH por período de 6 meses e que permanecerem sintomáticas ou com recidiva de dor relacionada a endometriose podem ser encaminhadas para serviços especializados.

9. MONITORIZAÇÃO

Danazol - contagem de plaquetas a cada 4-6 meses (trombocitose/trombocitopenia foram observadas). Em pacientes usando danazol e carbamazepina podem ocorrer significantes aumentos dos níveis de carbamazepina com resultante toxicidade.

Análogos do GnRH - em pacientes que forem encaminhadas aos serviços especializados e fizerem uso de análogos de GnRH por período maior que 6 meses deve ser avaliadas quanto ao risco de osteoporose.

Medroxiprogesterona: como há inibição central da liberação de FSH, fica necessária a realização, também de densitometria óssea 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 análogos do GnRH e danazol. Solicitações de retratamento ou por períodos mais prolongados entram no critério do item 7-Casos Especiais: Pacientes que fizeram uso dos medicamentos de maneira escalonada (contraceptivos orais, progestágenos, análogos do GnRH) e permanecem sintomáticas ou tiveram recidiva da sintomatologia dolorosa para reavaliação de retratamento devem ser encaminhadas para serviço especializado. Poderão repetir o tratamento sem necessidade de novos exames diagnósticos,

requerendo- se apenas o laudo médico descrevendo a sintomatologia e atestando a ausência de resposta terapêutica.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Doentes de endometriose devem ser atendidas em serviços especializados em ginecologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão no protocolo de tratamento.

Há de se observar os critérios de inclusão e exclusão de doentes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas, e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento.

A liberação de uso análogos do GnRH ou de danazol para tratamento da endometriose depende da comprovação por laudo médico de que a paciente foi tratada anteriormente com ACO ou progestágenos, sem resposta clínica, e ter apresentado anteriormente comprovação diagnóstica conforme solicitado nos itens 4 e 5 deste protocolo.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

É obrigatória a cientificação do paciente ou de seu responsável legal dos potenciais riscos, benefícios e efeitos colaterais ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. <http://guidelines.endometriosis.org/> 2008 [cited 2009 Oct 9];
2. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. N Engl J Med. 1993;328(24):1759-69.
3. 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. In: Rose BD, editor. UpToDate. 17.1 ed. Waltham, MA: UpToDate; 2009.
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.
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, Breart 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 ZR, 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, Berube 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. 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. In: Rose BD, editor. *UpToDate*. 17.1 ed. Waltham, MA: Up- ToDate; 2009.
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.
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.
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 CE, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino 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 antiprogestagens 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.
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.
34. Vercellini P, Pietropaolo G, De GO, 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 Review). *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, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold 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.
49. Cheung TK, Lo KW, Lam CW, Lau W, Lam PK. A crossover study of triptorelin and leuporelin acetate. *Fertil Steril*. 2000;74(2):299-305.
50. Bergqvist A. 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. Makarainen L, Ronnberg 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 followup. *Obstet Gynecol*. 2002;99(5 Pt 1):709-19.
59. Gnoth CH, Godtke 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.
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. *JSL.* 2000;4(2):97-101.
66. bou-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.
68. Vercellini P, Frontino G, De GO, 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, 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.
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, Lubben G, Fortig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH agonist leuprorelin 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.
79. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van TM, 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.
80. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol 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 L, 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. 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.
89. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD003678.
90. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):570-4.
91. 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

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA, DANAZOL.

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contra-indicações e principais efeitos

adversos relacionados ao uso do (s) medicamento (s) goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina e danazol indicados para o tratamento da endometriose.

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

Assim declaro que:

Fui claramente informado(a), de que o medicamento que passo a receber pode trazer as seguintes melhorias:

- diminuição da dor;
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contra-indicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos contra-indicados em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamentos contra-indicados em mulheres que estão amamentando (lactantes);
- os efeitos colaterais já relatados são:
 - goserrelina: freqüentes: calorões, distúrbios menstruais, menos freqüentes: 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.
 - leuprorrelina: freqüentes: calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos freqüentes: 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, dificuldades para dormir, delírios, dor no corpo, perda de cabelo e distúrbios oftalmológicos.
 - triptorrelina: freqüentes: calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos freqüentes: dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros: tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido.
 - danazol: freqüentes: distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões; menos freqüentes: inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e pele, perda de cabelo, alteração da voz, crescimento do clitóris ou atrofia testicular 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.

- medicamentos contra-indicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos;
- o risco de ocorrência de efeitos adversos aumenta com a superdosagem.

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

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

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- () goserrelina
- () leuprorrelina
- () triptorrelina
- () danazol

Local: Data:		
Nome do paciente:		
Cartão Nacional de Saúde:		
Nome do responsável legal:		
Documento de identificação do responsável legal:		
Assinatura do paciente ou do responsável legal		
Médico Responsável:	CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico		
Data:		

Observação:

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