

## ENDOMETRIOSE

### Resumo

*Endometriose é definida como o crescimento de glândulas do endométrio (membrana que reveste a parede do útero) e de estroma (tecido de sustentação de um órgão) para fora da cavidade uterina, geralmente na região da pelve (bacia), mas que também pode ocorrer em outras partes do corpo. Trata-se de uma doença comum, benigna, crônica e estrógeno-dependente. Ocorre quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva, de 25 a 35 anos, com prevalência estimada em 10% nessa população. É incomum em mulheres pré ou pós-menarca (primeiro ciclo da menstruação) e rara após a menopausa. As manifestações clínicas recaem em três categorias gerais: dor pélvica (na região da bacia), infertilidade e massa na região pélvica. O objetivo da terapia é o alívio desses sintomas e, para tanto, são utilizados anticoncepcionais orais, progestágenos, danazol e análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH). Os análogos de GnRH têm seu uso consolidado como segunda linha de tratamento, e não há evidência de superioridade entre eles. No entanto, foi encontrada uma diferença de custo de tratamento semestral de até 40% entre os tratamentos da leuprorelina, goserrelina e triptorrelina.<sup>1</sup>*



### A doença

A endometriose é uma doença ginecológica caracterizada pelo desenvolvimento e crescimento de estroma (tecido de sustentação dos órgãos) e de glândulas do endométrio (membrana que reveste a parede do útero) para fora da cavidade uterina, que induzem a uma reação inflamatória crônica<sup>2</sup>. A forma profunda infiltrativa (EPI) da doença corresponde àquela lesão que infiltra a superfície peritoneal (membrana que cobre as paredes do abdômen e as vísceras) em mais do que 5 mm de profundidade, podendo haver acometimento de órgãos adjacentes, como os ligamentos uterinos, o intestino, a bexiga e/ou os ureteres<sup>3</sup>. A causa da endometriose tem sido explicada por diversas teorias, que apontam para a multicausalidade, associando fatores genéticos, anormalidades imunológicas e disfunção endometrial<sup>2</sup>.

O crescimento e a manutenção de im-

plantes de endometriose são dependentes da presença de hormônios esteróides ovarianos<sup>1</sup>. Por isso, a doença acomete quase que exclusivamente mulheres em idade reprodutiva<sup>1</sup>. Sua prevalência nessa população é estimada em 10%<sup>2</sup>. Em mulheres com dor pélvica crônica, pode chegar a até 82% e, naquelas submetidas à investigação por infertilidade, a até 20 a 50%<sup>1</sup>. A incidência estimada de EPI é de 20% do total de mulheres portadoras de endometriose<sup>3</sup>.

A doença pode estar associada a muitos sintomas estressantes e debilitantes, como dor pélvica, dismenorreia severa, dispareunia e infertilidade, ou ser assintomática<sup>1</sup>. A forma de classificação da endometriose mais utilizada é a da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (American Society for Reproductive Medicine - ASRM), que leva em consideração o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometrióticos (crescimento de células endometriais fora do útero), bem como

a gravidade das aderências<sup>2</sup>. Tal classificação vai do estágio 1 (doença mínima – implantes isolados e sem aderências significantes) ao 4 (doença grave – múltiplos implantes superficiais e profundos, incluindo endometriomas, aderências densas e firmes)<sup>2</sup>. O nível de dor não está relacionado ao estágio da doença e sim à profundidade do implante endometriótico e à sua localização em áreas com maior presença de nervos<sup>2</sup>.

No diagnóstico da endometriose são considerados:

**Histórico do paciente:** elucidação do histórico geral dos sintomas de endometriose (dor pélvica, infertilidade e outros) e aqueles especificamente associados à endometriose retrovaginal e intestinal (exemplos: constipação, sangramento). A severidade e a frequência dos sintomas e sua relação com o ciclo menstrual devem ser avaliados.<sup>1</sup>

Os sintomas mais prevalentes de endometriose são:<sup>1</sup>

- Dismenorreia: dor menstrual (79%)
- Dor pélvica (69%)
- Dispareunia: dor genital durante o ato sexual (45%)
- Intestino irritado, como constipação e diarreia (36%)
- Dor intestinal (29%)
- Infertilidade (26%)
- Massa ovariana/tumor (20%)
- Micção dolorosa (10%)
- Outros problemas urinários (6%)

A endometriose pode se manifestar por meio de vários sinais, mas muitas mulheres são assintomáticas e as lesões podem ser um achado incidental de cirurgia. Aquelas mulheres com dor resultante da endometriose geralmente vivem com a condição, que é considerada crônica, progressiva e recidivante.<sup>1</sup>

**Exame físico:** inclui uma avaliação para determinar a posição, tamanho e mobilidade do útero: um útero fixo, retrovertido, pode sugerir doença adesiva grave. Um exame retrovaginal pode revelar nódulos sugestivos de EPI. Massas associadas podem sugerir endometriomas ovarianos. Exames durante o período menstrual podem aumentar as chances de detectar nódulos de infiltração profunda e de avaliação da dor.<sup>4</sup>

**Exames de Imagem:** a ultrassonografia é a ferramenta investigativa de primeira li-

nha para a suspeita de endometriose. Há poucas evidências que suportam o exame de sangue e outras pesquisas de imagem na investigação primária desses casos. Quando se cogita que a endometriose tem um componente invasivo (como invasão para o intestino e bexiga), testes auxiliares podem ser solicitados.<sup>4</sup>

**Laparoscopia:** é o padrão ouro para o diagnóstico da endometriose<sup>1,2,4</sup>. Deve ser realizada quando for necessário um diagnóstico definitivo para a escolha da terapia ou tratamento cirúrgico.<sup>1</sup>

## Tratamento

A escolha do tratamento da endometriose deve levar em conta a apresentação clínica (dor ou infertilidade), a idade e a história reprodutiva da paciente, além da localização e da extensão da doença.<sup>2</sup>

Tabela 1. Estratégias medicamentosas utilizadas no tratamento da endometriose.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO	AÇÕES	LIMITAÇÕES
ANTICONCEPCIONAIS ORAIS (ACO)	Retardam a progressão da doença, além de protegerem nos casos de não haver desejo de gravidez. <sup>2</sup> Duração: tratamento contínuo. <sup>1</sup>	Embora sejam usados há anos, existem apenas poucos estudos clínicos controlados randomizados comparando seu uso com outras estratégias medicamentosas. <sup>4</sup>
DANAZOL	Produz uma pseudomenopausa, inibe a liberação de GnRH (hormônio liberador de gonadotropina) e o pico de LH (hormônio luteinizante), aumenta os níveis de androgênios (testosterona livre) e diminui os estrogênios (inibe a produção de esteróides no ovário, com diminuição de produção de estrogênios), o que causa atrofia dos implantes endometrióticos. <sup>2</sup> Duração: geralmente seis meses. <sup>1,2</sup>	Seu uso é associado a alguns efeitos adversos androgênicos, tais como ganho de peso, acne, hirsutismo (aumento de quantidade de pelos na mulher em locais em que estes são usuais no homem), atrofia da mama e, raramente, virilização (desenvolvimento de características masculinas na mulher). Consequentemente, muitas pacientes não o toleram por muito tempo. <sup>4</sup>
PROGESTÁGENOS (exemplos: acetato de medroxiprogesterona, desogestrel, acetato de noretindrona)	Causam inibição do crescimento do tecido endometriótico, bem como inibem a secreção de gonadotropina hipofisária e produção de hormônios ovarianos. <sup>2</sup> Duração do tratamento: a maioria dos estudos durou de seis a 12 meses, mas na prática clínica esse tempo pode se estender se o tratamento for bem tolerado. <sup>1</sup>	Altas doses de acetato de medroxiprogesterona podem causar perda de densidade mineral óssea (DMO), principalmente em pacientes com fatores de risco para osteoporose, mas essa densidade geralmente melhora quando a função ovulatória e a produção de estrógenos voltam ao normal. Já o uso prolongado de acetato de noretindrona pode levar a uma redução significativa nos níveis de colesterol HDL, aumento de colesterol LDL e triglicérides. Assim, a DMO e os níveis lipídicos devem ser monitorados. <sup>1,2</sup>
ANÁLOGOS DO GNRH (leuprorrelina, goserrelina e triptorrelina)	Induzem a um estado hipoestrogênico (baixa de estrogênio), com redução da secreção dos hormônios LH e FSH. Assim, observa-se supressão da menstruação e da ovulação. Este efeito inibitório é reversível. Causam regressão dos implantes e melhora da dor equivalente ao danazol, porém com menos efeitos adversos. <sup>2</sup> Duração do tratamento: geralmente seis meses. <sup>1,2</sup>	O uso isolado de análogos de GNRH pode provocar sintomas próprios de deficiência de estrogênio como fogachos, insônia, secura vaginal, perda de libido, perda de DMO, o que não é sempre reversível. Por isso, é recomendável que os análogos de GnRH sejam usados associados à terapia hormonal (add-back therapy), geralmente progestágenos, estrógenos ou combinação de progestágenos e estrógenos. <sup>2,4</sup>

O uso combinado de contraceptivos orais, que combinam estrógenos e progestágenos, é considerado a primeira linha de tratamento de endometriose, enquanto a terapia com análogos de GnRH, associada à terapia de adição hormonal, é considerada a segunda linha.<sup>4</sup>

Segundo o protocolo clínico do Ministério da Saúde (MS), estão aptas a receberem o tratamento com danazol ou análogos de GnRH as pacientes que apresentarem todos os seguintes critérios: dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada; tratamento prévio com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento por seis 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 biópsia peritoneal.<sup>2</sup>

Recomendações para o tratamento medicamentoso de endometriose:<sup>4</sup>

1. Combinações de contraceptivos orais, preferencialmente administradas continuamente, devem ser consideradas a primeira linha de tratamento;
2. Os análogos de GnRH associados à terapia hormonal (add-back therapy) devem ser considerados segunda linha de tratamento;
3. Os análogos de GnRH devem ser combinados à terapia hormonal desde o início da terapia e devem ser considerados para uso prolongado (no mínimo seis meses).

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.<sup>2</sup>

## Evidências

O foco deste boletim é a comparação en-

tre os análogos de GnRH, uma vez que seu lugar no tratamento da endometriose está consolidado, seu uso é prolongado, são medicamentos vendidos em farmácias e drogarias e demandam um custo de tratamento elevado para as pacientes.

Os análogos do GnRH registrados no Brasil são: acetato de nafarelina, acetato de leuprorrelina, acetato de goserrelina e acetato de triptorrelina.

A nafarelina tem eficácia semelhante aos demais análogos de GnRH, mas tem posologia que dificulta a aderência ao tratamento (uma pulverização da solução nasal em cada narina, duas vezes por dia), razão pela qual não está incluída no protocolo clínico do MS e não será incluída neste boletim. Os demais medicamentos são soluções injetáveis que podem ser administradas mensalmente ou a cada três meses, por um período de tratamento de seis meses.<sup>2</sup>

Revisões sistemáticas de estudos clínicos que comparassem os análogos de GnRH utilizados para o tratamento da endometriose foram buscadas nas bases de dados do PubMed e da Cochrane Library. Não foi encontrada revisão sistemática que atendesse a esse critério.

Existem poucos ensaios clínicos que comparam os diferentes análogos de GnRH para tratamento da endometriose. Os resultados destes estudos mostram que não há diferença entre estes fármacos, em relação à melhora sintomática das pacientes. Portanto, haja vista que não há fortes evidências científicas que comprovem a superioridade entre os análogos do GnRH, este boletim apresenta o custo de tratamento comparativo com os seguintes princípios ativos utilizados no tratamento da endometriose: leuprorrelina, goserrelina e triptorrelina.

## Custos de tratamento por semestre

De acordo com a posologia dos análogos de GnRH, a medicação pode ser administrada mensalmente ou trimestralmente, por um período de seis meses. Observou-se uma diferença maior entre os custos do tratamento quando os medicamentos são administrados mensalmente. Dessa forma, optou-se por fazer o cálculo, para fins de comparação do custo do tratamento neste boletim, considerando a posologia de uma injeção a cada mês, por um período de seis meses. Para tanto, foram levantados os preços máximos ao consumidor (PMC), na alíquota de ICMS de 18%, dos análogos de GnRH injetáveis mencionados no item "Evidências" deste boletim, quais sejam, acetato de leuprorrelina, acetato de goserrelina e acetato de triptorrelina. Os medicamentos identificados, com as suas respectivas doses, estão listados a seguir:

- 1) Zoladex (goserrelina): 3,6 mg
- 2) Lupron Depot (leuprorrelina): 3,75 mg
- 3) Lorelin Depot (leuprorrelina): 3,75 mg
- 4) Gonapeptyl Depot (triptorrelina): 3,75 mg

Após a apuração dos custos de tratamento por semestre, verificou-se que, para o princípio ativo acetato de leuprorrelina, a diferença entre o medicamento mais caro (referência) e o mais barato (similar) é de 11%. Em relação aos outros dois medicamentos avaliados, só existe o medicamento de marca. Dentre todos os medicamentos analisados, a diferença entre os custos de tratamento por semestre chega a 40%.

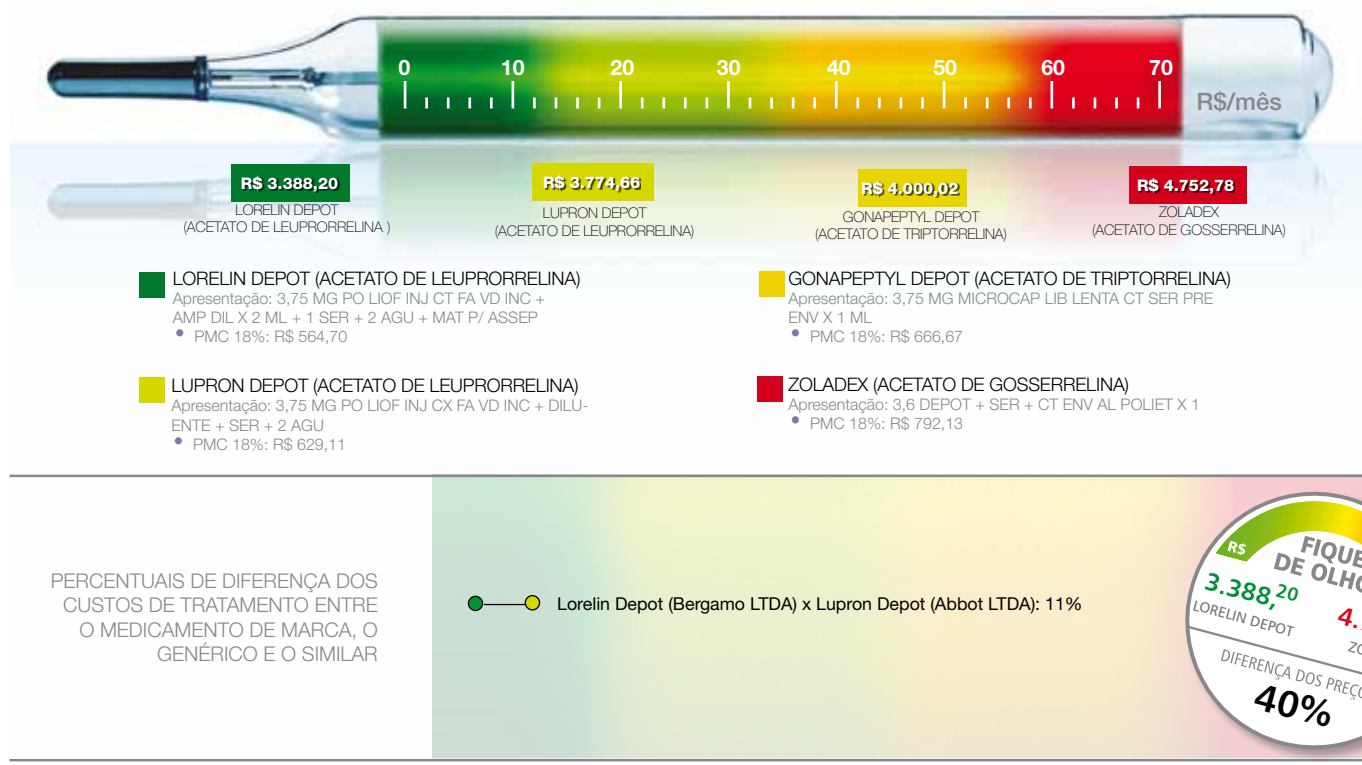
Consulte seu médico e sempre confira os preços dos medicamentos no site da Anvisa.

Acesse: <http://anvisa.gov.br> > Listas de Preços de Medicamentos

(Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor)



## Custos de tratamento

Glossário: <sup>5</sup>

**Dispareunia:** dor genital recorrente que ocorre (no macho ou na fêmea) antes, durante ou depois de uma relação sexual.

**Laparoscopia:** procedimento em que um laparoscópio é inserido através de uma pequena incisão próxima ao umbigo, para examinar os órgãos abdominais e pélvicos na cavidade peritoneal. Se necessário, pode ser realizada biópsia ou cirurgia durante a laparoscopia).

**Hirsutismo:** afecção observada em mulheres e crianças quando há um excesso de pelo corporal em locais em que estes são usuais ao homem, como queixo, buço, abdome inferior, ao redor dose mamilos, entre os seios, glúteos e parte interna das coxas. É resultante de altos níveis de androgênios dos ovários, glândulas suprarrenais ou de fontes exógenas.

**Virilização:** desenvolvimento de caracteres sexuais secundários masculinos na fêmea, que se deve aos efeitos de metabólitos androgênicos. Estes são precursores de origem endógena ou exógena, como as glândulas suprarrenais, ou de drogas terapêuticas.

**Colesterol HDL (colesterol de lipoproteína de alta densidade):** colesterol que está contido em ou ligado a lipoproteínas de densidade alta (HDL), incluindo os ésteres do colesterol e colesterol livre.

**Colesterol LDL:** colesterol que está contido em ou ligado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), incluindo os ésteres do colesterol e colesterol livre.

**Amenorreia:** ausência de menstruação.

## Referência:

1. Citado em UpToDate. Disponível em: [http://www.uptodate.com/contents/search?search=endometriose&sp=0&searchType=PLAIN\\_TEXT&source=USER\\_INPUT&searchControl=TOP\\_PULLDOWN&searchOffset=](http://www.uptodate.com/contents/search?search=endometriose&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=)
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 144, de 31 de março de 2010. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Endometriose.
3. Kondo, W.; Ribeiro, R.; Trippia, C.; Zomer, M. T. Endometriose profunda infiltrativa: distribuição anatômica e tratamento cirúrgico. Rev Bras Ginecol Obstet, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 278-84, 2012.
4. Leyland, N.; Casper, R.; Laberge, P.; Singh, S. S. Endometriosis: Diagnosis and Management. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, Vancouver, v. 32, n. 7, July 2010.
5. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

## Saúde &amp; Economia

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
 GGAI - Gerência-Geral de Análise de Impacto Regulatório e Acompanhamento de Mercados  
 CMERC - Coordenação de Informações Econômicas e Acompanhamento de Mercados

**Texto e pesquisa:** Giselle Silva Pereira Calais, Fernando de Moraes Rêgo e Symone Oliveira Lima  
**Revisão do texto:** Cristiane Oliveira de Sena Bernardes, Telma Rodrigues Caldeira e Renata Faria Pereira  
**Coordenação:** Renata Faria Pereira

[saude.economia@anvisa.gov.br](mailto:saude.economia@anvisa.gov.br)

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, 71.205-050, Brasília/DF