



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 879, DE 12 DE JULHO DE 2016

Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas
da Endometriose.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO À SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a endometriose no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento das mulheres com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAS/MS), resolve:

Art. 1º Ficam aprovados, na forma do Anexo, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose.

Parágrafo único. O Protocolo de que trata este artigo, que contém o conceito geral da endometriose, critérios de diagnóstico, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, Distrito Federal e Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da endometriose.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital 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 a esta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria no 144/SAS/MS, de 31 de março de 2010, publicada no Diário Oficial da União nº 62, de 1º de abril de 2010, seção 1, páginas 55-59.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

ENDOMETRIOSE

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Na busca conduzida em 2009, foram utilizados os termos endometriose e terapia medicamentosa ("Endometriosis/drug therapy"[Mesh]), na base de dados MEDLINE, restringindo-se a busca para meta-análises e ensaios clínicos randomizados (ECRs) publicados a partir de 1999. Foram encontradas quatro meta-análises e 82 ECRs. Como os sintomas da endometriose são dor pélvica e infertilidade, foram incluídas quatro meta-análises e 44 ECRs nos quais pelo menos um dos desfechos avaliados foi melhora de dor. Foram excluídos 27 estudos nos quais o desfecho avaliado não incluía avaliação da dor e 12 ECRs em outros idiomas que não inglês, português e espanhol.

Com a finalidade de atualizar o presente Protocolo, em 10/11/2014 foi realizada nova busca na literatura.

Na base de dados MEDLINE/PubMed utilizando-se a estratégia ("Endometriosis"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh], com os filtros "Meta-Analysis, Systematic Reviews, Randomized Controlled Trial, From 2010/01/01, Humans, English, Portuguese, Spanish", foram localizados 75 estudos, dos quais 25 foram selecionados para leitura na íntegra.

A busca na base de dados EMBASE utilizou a estratégia "'endometriosis'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py". Foram obtidos 187 resultados, dos quais 27 foram selecionados.

Na biblioteca Cochrane foi utilizada a estratégia "'Endometriosis in Title, Abstract, Keywords, Publication Year from 2010 to 2014 in Cochrane Reviews'", sendo identificadas 19 revisões sistemáticas. Destas, 11 foram selecionadas.

Foram também consultados os capítulos sobre o tema da publicação eletrônica UpToDate® versão 19.3 e incluídos artigos de conhecimento dos elaboradores.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Além dos critérios de exclusão utilizados na busca original, foram excluídos estudos comparando técnicas cirúrgicas, estudos avaliando intervenções não registradas no Brasil, estudos sobre métodos alternativos e estudos com desfechos não clínicos.

A atualização da revisão da literatura, a partir da versão publicada em 2010, resultou na inclusão de 11 referências.

2. INTRODUÇÃO

A 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 crônica (1,2). 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 sigmoide, apêndice e ligamentos redondos (3).

É diagnosticada quase que exclusivamente em mulheres em idade reprodutiva. Mulheres pós-menopáusicas representam somente 2% a 4% de todos os casos submetidos à laparoscopia por suspeita de endometriose (4). Como não há correlação entre sintomas e gravidade de doença, e como para confirmação diagnóstica é necessária a realização de um procedimento invasivo – laparoscopia – a determinação da prevalência é difícil (5, 6). Estima-se uma taxa de prevalência em torno de 10% (7), sendo que, em mulheres inférteis, esses valores podem chegar a índices tão altos quanto 30% a 60% (8-10), já em adolescentes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica, houve prevalência de 62% (11).

Diversas teorias sobre a patogênese da endometriose apontam para um processo multicausal, envolvendo fatores genéticos, anormalidades imunológicas e disfunção endometrial (3,6).

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 inflamatória (12). 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, cicatriz de cesariana e em outras cicatrizes cirúrgicas. Disseminação de células ou tecido endometriais através de vasos sanguíneos e linfáticos explica as localizações fora da cavidade pélvica (3).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

As apresentações clínicas mais comuns são infertilidade e dor pélvica – dismenorreia, dispareunia, dor pélvica cíclica (13,14). Podem ser encontrados sintomas relacionados a localizações atípicas do tecido endometrial – dor pleurítica, hemoptise, cefaleias ou convulsões, lesões em cicatrizes cirúrgicas com dor, edema e sangramento local (4). 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 (1,4).

O estadiamento mais comumente usado é a classificação revisada da *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) (15, 16), que leva em consideração o tamanho, a profundidade e a localização dos implantes endometrióticos e a 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 (5,6). A dor é influenciada pela profundidade do implante endometriótico e sua localização em áreas com maior inervação (17,18).

- 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, aderências densas e firmes.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

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



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- 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 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 (1,2,16,19). Diante da alta correlação entre achados laparoscópicos e histológicos (97%-99%) (20), a comprovação histológica mediante biópsia oneraria de maneira desnecessária a investigação.

Dessa forma, este Protocolo preconiza a utilização da laparoscopia com inspeção direta da cavidade para confirmação diagnóstica. Pacientes com peritônio visualmente normal podem ter o diagnóstico descartado (21).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes que apresentarem todos os critérios abaixo serão incluídas neste Protocolo:

- dor pélvica como manifestação clínica a ser tratada;
- comprovação diagnóstica de endometriose por laparoscopia/laparotomia com laudo descritivo seguindo a classificação revisada da ASRM ou com resultado anatomopatológico de biópsia peritoneal;

Para tratamento com danazol ou análogos do GnRH, também é necessário apresentar:

- tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento ou com recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose após o tratamento com contraceptivos orais ou progestágenos.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentarem pelo menos um dos critérios abaixo serão excluídas deste Protocolo.

Para tratamento com danazol:

- gestação (possibilidade de efeitos androgênicos no feto de sexo feminino);
- lactação;



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- sangramento genital de origem desconhecida;
- disfunção hepática, renal ou cardíaca grave;
- doença tromboembólica ativa ou histórico de trombose;
- hipersensibilidade ao fármaco.

Para tratamento com análogos do GnRH:

- gestação;
- lactação;
- sangramento genital de origem desconhecida;
- hipersensibilidade ao fármaco.

7. CASOS ESPECIAIS

- Recomenda-se evitar o uso de danazol em doentes com porfiria (por causar exacerbações dessa doença);
- Deve ser evitado o uso de anticoncepcionais orais (ACOs) por mulher tabagista com mais de 35 anos de idade (maior risco de doença tromboembólica);
- Indicação de retratamento ou de tratamento acima de 6 meses: encaminhar para serviço especializado que definirá a conduta.

8. TRATAMENTO

A escolha do tratamento deve levar em consideração a gravidade dos sintomas, a extensão e localização da doença, o desejo de gravidez, a idade da paciente, efeitos adversos dos medicamentos, taxas de complicações cirúrgicas e custos (22). O tratamento pode ser medicamentoso ou cirúrgico, ou ainda a combinação desses. A eficácia dos tratamentos tem sido medida por avaliações de melhora da dor e taxas de fertilidade (8).

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 (6). Todos os tratamentos hormonais reduzem a dor atribuída à endometriose, quando comparados ao placebo, e são igualmente efetivos quando comparados entre eles (14,23).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Para o grupo de mulheres com infertilidade, não se justifica o tratamento hormonal com supressão da ovulação (6). Nesses casos, quando a infertilidade é secundária à endometriose em estágios I e II, o tratamento cirúrgico, com cauterização dos focos, mostrou-se eficaz (1,24).

Estudo multicêntrico que avaliou 241 mulheres inférteis com endometriose mínima a moderada (estágio 1 a 3) mostrou taxas de gravidez significativamente mais altas no grupo em que foi realizada a laparoscopia com ressecção/ablação dos focos de endometriose (24). Após a cauterização dos focos, poderá ocorrer a continuidade do tratamento da infertilidade, contudo sem a utilização de tratamento hormonal com supressão de ovulação.

A eficácia e a efetividade de diferentes condutas clínicas e cirúrgicas, bem como suas indicações no tratamento da dor relacionada à endometriose, serão descritas abaixo.

8.1. TRATAMENTO CLÍNICO

ACOs devem ser considerados no tratamento empírico da endometriose em mulheres com sintomas mínimos ou leves e exame físico sugestivos nas quais foram descartadas outras doenças relacionadas à dor pélvica (1). Esse tratamento produz retardo na progressão da doença, além de anticoncepção nos casos em que a gravidez não é desejada (25).

ACOs comparados a placebo

O uso de ACOs combinados (associação de estrogênio e progestágeno) comparado a placebo demonstrou diminuição significativa em escores de dismenorreia, avaliados por escala verbal e escala visual analógica (EVA), e de dor pélvica não menstrual, demonstrada na EVA. Também demonstrou benefício na redução do volume dos endometriomas. Em relação a efeitos adversos, houve maior ocorrência de náusea e sangramento irregular (26).

ACOs comparados com agonistas do *gonadotropin-releasing hormone* (hormônio liberador de gonadotrofina, GnRH)

Os agonistas do GnRH comparados aos ACOs demonstraram resultados semelhantes em relação a melhora de dismenorreia, dor pélvica não menstrual e dispareunia profunda, ambos sendo mais efetivos que o placebo. Ambos são semelhantes em relação à diminuição da dispareunia e igualmente eficazes no alívio de dor pélvica não específica (27).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Em ensaio clínico randomizado, a gossereлина mostrou-se superior aos ACOs na melhora da dispareunia profunda, enquanto que os ACOs obtiveram melhor resposta no controle da dismenorreia (28). Outro ensaio clínico multicêntrico aberto demonstrou que gossereлина e ACO foram igualmente eficazes em relação à melhora de dismenorreia e dor pélvica não menstrual (29).

O uso de ACO deve ser considerado em pacientes com sintomas mínimos ou leves de endometriose e que necessitam de medidas contraceptivas, por apresentar um perfil de poucos efeitos adversos e ser adequado para uso em longo prazo (1,22).

Danazol comparado ao placebo

Danazol demonstrou ser capaz de reduzir dor pélvica, dor para evacuar e dor lombar em pacientes com endometriose em relação ao placebo, de maneira semelhante à medroxiprogesterona, com benefício mantido mesmo após 6 meses da descontinuação do tratamento (30,31). Para o desfecho dispareunia, não foi demonstrado benefício com o uso de danazol (31).

Danazol comparado ao GnRH

A comparação entre danazol e agonistas do GnRH, em meta-análise de 2010 (32), não demonstrou diferença significativa entre os grupos na efetividade para alívio de dor ou dismenorreia, dispareunia e dor pélvica.

Os efeitos adversos mais comuns com agonistas do GnRH foram sintomas vasomotores, alterações de humor, insônia e pesadelos (33), ressecamento vaginal, fogachos (32). O danazol associou-se a efeitos androgênicos, alguns irreversíveis, alterações lipídicas, dano hepático (8), diminuição de volume das mamas, câimbras, aumento do apetite (34), ganho de peso, rouquidão (33), acne e edema (31).

O uso do danazol pode ser considerado em pacientes com dor leve a moderada, pela efetividade demonstrada em torno de 90% no alívio da dor relacionada à endometriose (30,35). Cuidados devem ser observados em relação ao uso da menor dose possível para atingir alívio da dor, devido aos efeitos adversos.

Progestágenos



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

Progestágenos são eficazes no tratamento da dor relacionada à endometriose, com melhora de até 80% nos escores de dor (22). Acetato de medroxiprogesterona (AMP) intramuscular é superior ao placebo e semelhante ao ACO associado ao danazol no controle de sintomas dolorosos, com benefício da dismenorreia até no seguimento de 12 meses (32,36). Pacientes em uso de AMP de depósito apresentaram reações no local da aplicação, inchaço, sangramento intermenstrual, amenorreia e náusea (32).

Quando comparado com agonistas do GnRH, o AMP 104 mg por via subcutânea demonstrou redução equivalente de dismenorreia, dispareunia, dor pélvica e sensibilidade pélvica em 6 e 18 meses. Houve diferença entre os dois medicamentos com relação a efeitos adversos, sendo que no grupo em uso de agonista do GnRH houve diminuição significativa de densidade mineral óssea em fêmur e coluna, tanto em 6 quanto em 12 meses (37,38).

Progestágenos de uso oral também demonstraram benefício semelhante aos ACOs nos desfechos dismenorreia e dor pélvica em um estudo (39) e dispareunia profunda e dor não menstrual em outro (40). Em relação a efeitos adversos, houve mais sangramento de escape com progestágenos e mais ganho de peso com ACOs.

Os progestágenos, assim como os ACOs, podem ser usados como tratamento inicial da dor relacionada à endometriose, sendo efetivos com evidências de alta qualidade (1) e podendo ser usados em longo prazo com boa tolerância (22).

Análogos do GnRH

Análogos do GnRH proporcionam mecanismo de *feedback* negativo na hipófise, gerando um hipogonadismo hipogonadotrófico; este leva a amenorreia e anovulação, do qual se tem o seu efeito terapêutico e inibitório, que é reversível (41,42).

Meta-análise da Cochrane incluindo 41 estudos verificou que os análogos do GnRH foram mais eficazes no controle da dor do que nenhum tratamento ou com placebo e tiveram eficácia semelhante ao danazol no alívio de dor, todavia com mais efeitos adversos. Entretanto, foram excluídos estudos com reposição hormonal associada ao tratamento com GnRH (*add back therapy*) (32,42).

- Leuprorrelina: demonstrou alívio da dismenorreia, da dor, da sensibilidade pélvica e da dispareunia em relação ao placebo (43-45) e efeito semelhante à nafarelina no alívio da dor (46,47). Em estudo em que foi comparada com danazol, não demonstrou diferença entre os



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

grupos, com ambos apresentando melhora dos sintomas, diferindo apenas no perfil de efeitos adversos (48). Um estudo, entretanto, não demonstrou benefício em relação a taxas de gestação, recorrência de dor moderada a grave e recorrência total de dor em 18 meses comparando leuprorrelina com conduta expectante (49).

- Gosserrelina: estudo comparando gosserrelina e danazol mostrou que ambos os tratamentos diminuíram de maneira semelhante os escores da classificação da *American Fertility Society* (AFS) (aderências, implantes), sintomas pélvicos e achados do exame físico (50-52). A melhora foi observada mesmo após 6 meses (51).

- Triptorrelina: ensaio clínico randomizado comparando triptorrelina e placebo demonstrou superioridade do tratamento ativo em escalas de dor e redução na extensão da endometriose (53). Em relação ao uso de triptorrelina comparado a conduta expectante após tratamento cirúrgico (54), não houve diferença em relação à persistência ou recorrência de dor pélvica, recorrência de endometrioma ou taxas de gestação em seguimento de até 5 anos.

Há poucos ensaios clínicos comparando diretamente os diferentes análogos do GnRH para tratamento da endometriose, e os resultados desses estudos não mostram diferença em relação a melhora sintomática (1,47,55-57) e a efeitos adversos (56).

Em resumo, os análogos do GnRH apresentam eficácia e efetividade similares. Têm indicação de uso na endometriose com sintomas moderados a graves (1) em mulheres que não obtiveram melhora da dor com outros tratamentos (progestágenos, ACO, danazol).

A nafarrelina, embora apresente eficácia semelhante aos demais análogos do GnRH, não agrega efetividade e tem posologia que dificulta a aderência ao tratamento, razão pela qual não se inclui entre os fármacos preconizados neste Protocolo.

Análogos do GnRH com tratamento hormonal combinado

O uso de análogos do GnRH associado a tratamento hormonal (progestágenos, estrógenos ou ambos) é denominado *add-back therapy* e tem por objetivo minimizar os efeitos adversos dos análogos do GnRH. Vários ensaios clínicos testaram várias combinações, sendo que a maioria deles demonstrou os mesmos resultados quanto à eficácia da *add-back*, com redução dos sintomas de hipostrogenismo (fogachos, sintomas vasomotores, secura vaginal, alteração de libido), menor perda de massa óssea, melhor tolerabilidade e melhor qualidade de vida com o uso dessa terapia em relação ao uso isolado de análogos do GnRH (55,58-71).



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

O uso da *add back therapy* tem indicação em mulheres que apresentam efeitos adversos de hipostrogenismo com o uso de análogos do GnRH, ou naquelas mulheres com indicação de uso de análogos de GnRH por período maior que 6 meses.

Outros tratamentos clínicos, como dispositivo intrauterino com levonorgestrel (72-75), pentoxifilina (76,77), dienogeste (78,79), anastrozol (80), linestrol (81), medicina chinesa com ervas (82,83), infliximabe (84), implante de etonogestrel (85) e raloxifeno (86), foram testados no tratamento da endometriose; no entanto, as evidências são limitadas e não justificam sua recomendação até o presente momento (23,82).

Os estudos disponíveis não demonstraram melhora nas taxas de fertilidade com supressão da ovulação, quer seja com o uso de ACO, progestágenos, danazol ou análogos do GnRH. Assim, em vista da inexistência de eficácia, mulheres inférteis devido à endometriose não devem receber tratamentos para supressão da ovulação (1).

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 (22,87).

A cirurgia para tratamento da endometriose pode ser classificada em 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 submetidas a laparoscopia terapêutica, em comparação àquelas que são apenas acompanhadas em relação aos sintomas, sem intervenção tanto para endometriose mínima, leve ou moderada (88).

Um ensaio clínico randomizado demonstrou superioridade da laparoscopia terapêutica (ablação dos implantes, lise de aderências e ablação do nervo uterossacro) quando comparada com a laparoscopia diagnóstica, demonstrando importante diminuição da dor pelo período de 1 ano em até 90% das pacientes (89).

Em relação à infertilidade associada a endometriose mínima ou leve, um estudo com 341 pacientes mostrou aumento das taxas cumulativas de gravidez com a laparoscopia terapêutica



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

(ressecação ou ablação cirúrgica dos implantes) comparada à laparoscopia diagnóstica (24). Tais resultados não se reproduziram em um estudo com menor número de pacientes (90).

Nos casos em que a laparoscopia terapêutica for indicada, durante o procedimento devem ser realizadas excisão e ablação da maior quantidade possível de focos de endometriose (91).

- Cirurgia definitiva: envolve histerectomia com ou sem ooforectomia (de acordo com a idade da paciente). A histerectomia com salpingooforectomia bilateral com excisão de todos os focos de endometriose mostrou taxas de cura de 90% (estudos não controlados) (4), sendo 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 há mais o desejo de gestação (1,22).

8.3. TRATAMENTO CLÍNICO-CIRÚRGICO

O tratamento clínico associado ao cirúrgico pode ser feito antes da cirurgia ou após esta. O uso de supressão hormonal prévia à cirurgia pode diminuir o tamanho dos implantes de endometriose; no entanto, não há evidência que essa estratégia diminua a extensão da dissecação cirúrgica, prolongue tempo sem dor, aumente taxas de fertilidade ou reduza as taxas de recorrência (92).

Em relação ao tratamento clínico após o tratamento cirúrgico, os dados da literatura são controversos, com alguns estudos demonstrando melhora dos sintomas dolorosos (93,94) enquanto outros não demonstraram diferenças nas taxas de recorrência de dor, formação de endometriomas e taxas de gravidez (21,49,54,95,96). A avaliação de uma meta-análise foi que as evidências são insuficientes para concluir que a combinação de tratamento clínico pós-cirurgia da endometriose se associe a algum ganho significativo (97).

Meta-análise publicada em 2014 avaliou o benefício de ACOs após cirurgia conservadora, observando redução significativa da taxa de recorrência e maior taxa de remissão em relação a cirurgia apenas, com menos efeitos adversos em relação aos outros tratamentos hormonais (98).

Dessa forma, devido às evidências limitadas de benefício, com potencial para efeitos adversos, aconselha-se que o tratamento medicamentoso pós-cirúrgico seja recomendado para pacientes que permaneçam sintomáticas após a cirurgia. As opções de medicamentos para tratamento pós-cirúrgico são as mesmas usadas para o tratamento da dor, ou seja, primeira linha com ACOs ou progestágenos por serem bem tolerados e custo-efetivos.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

8.4. FÁRMACOS

ACOs:

- etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: comprimidos ou drágeas.

Acetato de medroxiprogesterona: comprimidos de 10 mg; suspensão injetável de 50 e 150 mg/mL.

Danazol: cápsulas de 100 e 200 mg.

Análogos do GnRH:

- Goserrelina: seringa preenchida com dose única de 3,6 mg ou 10,8 mg.

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

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

8.5. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

ACOs:

- etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: os comprimidos ou drágeas devem ser ingeridos diariamente no mesmo horário por 21 dias. Nos casos em que a paciente não tenha utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a administração deve ser iniciada no 1º dia do ciclo (1º dia de sangramento menstrual). Para os casos em que a paciente já esteja em uso do medicamento, a cartela seguinte deve ser iniciada após um intervalo de 7 dias sem a ingestão dos comprimidos ou drágeas, ou seja, no 8º dia após o término da cartela anterior.

Acetato de medroxiprogesterona:

- 10 mg via oral três vezes ao dia, uso contínuo sem intervalos.

- 150 mg, por via intramuscular, iniciando a primeira injeção até o 5º dia do ciclo menstrual e as injeções subsequentes com intervalo de 12 a 13 semanas (intervalo máximo entre as aplicações é de 91 dias).

Danazol: 400mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias, podendo-se aumentar para 800mg, por via oral, divididos em duas administrações diárias.

Análogos do GnRH:



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

- Gosserrrelina: 3,6 mg por via subcutânea, mensalmente; ou 10,8 mg por via subcutânea a cada 3 meses.
- Leuprorrelina: 3,75 mg por via intramuscular, mensalmente; ou 11,25 mg intramuscular a cada 3 meses.
- Triptorrelina: 3,75 mg por via intramuscular, mensalmente ou 11,25 mg intramuscular a cada 3 meses.

8.6. TEMPO DE TRATAMENTO

Na maior parte dos estudos (31,46,47,51,58,99,100) tratou-se as pacientes por um período de 6 meses. Dessa forma, a duração do tratamento preconizada é de 3 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 à endometriose devem ser encaminhadas para serviços especializados.

8.7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

- Diminuição da dor
- Regressão de nódulos endometrióticos

9. MONITORIZAÇÃO

Danazol: contagem de plaquetas e testes de função renal e hepática a cada 4 a 6 meses; na presença de alterações importantes, o medicamento deve ser suspenso. Avaliar risco de interações medicamentosas com uso de anticonvulsivantes, anticoagulantes, imunossuppressores, hipolipemiantes e outros.

Análogos do GnRH e medroxiprogesterona: pacientes que forem encaminhadas aos serviços especializados e fizerem uso por período maior que 6 meses devem ser avaliadas quanto ao risco de osteoporose, e acompanhadas de acordo com o PCDT para 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 tratamento por mais de 6 meses entram no



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

critério do item de casos especiais. Pacientes que fizeram uso dos medicamentos referidos no PCDT (ACOs, progestágenos, danazol, análogos do GnRH) e permaneceram sintomáticas ou tiveram recidiva de dor devem ser encaminhadas para serviço especializado. Nesse caso, 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

Pacientes com endometriose devem ser atendidas em serviços especializados em ginecologia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste Protocolo.

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

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra os medicamentos preconizados neste Protocolo.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

13. REFERÊNCIAS

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reprod.* 2014;29(3):400-12.
2. European Society for Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis [Internet]. Updated; 2007 [acesso em 09/10/2009]. Disponível em: <http://guidelines.endometriosis.org/>.
3. Schenken RS. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 17/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis>



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

4. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med.* 1993;328(24):1759-69.
5. 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.
6. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med.* 2001;345(4):266-75.
7. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160(1):79-83.
8. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):620-32.
9. Tanmahasamut P, Noothong S, Sanga-Areekul N, Silprasit K, Dangrat C. Prevalence of endometriosis in women undergoing surgery for benign gynecologic diseases. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(2):147-52.
10. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011;96(2):360-5.
11. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):570-82.
12. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
13. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6):595-606.
14. Farquhar C. Endometriosis. *Clin Evid.* 2002;(7):1654-62.
15. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril.* 1985;43(3):351-2.
16. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
17. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science.* 2005;308(5728):1587-9.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

18. 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.
19. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989;51(1):63-7.
20. 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):1407-11; discussion 1411-3.
21. 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.
22. Schenken R. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
23. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009590.
24. 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.
25. Schenken, RS. Overview of the treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2009 [acesso em 17/05/2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-endometriosis>.
26. 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.
27. 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.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

28. 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.
29. Parazzini F, Di Cintio E, 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.
30. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1987;1(1):13-23.
31. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000068.
32. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):CD008475.
33. 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.
34. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD002122.
35. Barbieri RL, Evans S, Kistner RW. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril*. 1982;37(6):737-46.
36. 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.
37. 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.
38. 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.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

39. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M. 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.
40. 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.
41. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health.* 2000;5(1):5.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Hornstein MD, Gibbons WE. Gonadotropin releasing hormones agonists for long-term treatment of endometriosis [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/gonadotropin-releasing-hormone-agonists-for-long-term-treatment-of-endometriosis>.
56. Bergqvist A. A comparative study of the acceptability and effect of goserelin and nafarelin on endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(6):425-32.
57. 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.
58. 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.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

59. Mäkäräinen 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.
60. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(7):628-37.
61. 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
62. 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 Jun;69(6):1056-62.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001297.
69. Fernandez H, Lucas C, Hédon 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.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

70. 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.
71. 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.
72. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD005072.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008;15(1):62-6.
77. 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.
78. 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.
79. 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.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

80. 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.
81. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Förtig 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.
82. Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G, Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD006568.
83. 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.
84. 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.
85. 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;79:29-34.
86. 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.
87. Reddy S, Rock JA. Treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(2):387-92.
88. Jacobson TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001300.
89. 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.
90. 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.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

91. 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.
92. Lebovic DI. Surgical management of pelvic pain [Internet]. UpToDate; 2014 [acesso em 10/11/2014]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/endometriosis-surgical-management-of-pelvic-pain>
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD003678.
98. Wu L, Wu Q, Liu L. Oral contraceptive pills for endometriosis after conservative surgery: A systematic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinol*. 2013;29(10):883-90.
99. Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):570-4.
100. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):574-6.



Ministério da Saúde Secretaria de Atenção à Saúde

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

GOSSERRELINA, LEUPRORRELINA, TRIPTORRELINA E DANAZOL.

Eu, _____ (nome d) paciente), declaro ter sido informada claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do(s) medicamento(s) gosserrrelina, 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 informada de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- diminuição da dor;
- redução dos nódulos endometrióticos.

Fui também claramente informada a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos colaterais e riscos:

- medicamentos contraindicados em gestantes ou em mulheres planejando engravidar;
- medicamentos contraindicados em mulheres que estão amamentando (lactantes);
- os efeitos colaterais já relatados são:
 - gosserrrelina: frequentes – calorões, distúrbios menstruais; menos frequentes – visão borrada, diminuição da libido, cansaço, dor de cabeça, náusea, vômitos, dificuldade para dormir, ganho de peso, vaginite; raros – angina ou infarto do miocárdio, tromboflebitas.
 - leuprorrelina: frequentes – calorões, diarreia, distúrbios menstruais; menos frequentes – arritmias cardíacas, palpitações; raros – boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, náusea, 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: frequentes – calorões, dores nos ossos, impotência, dor no local da injeção, hipertensão, dores de cabeça; menos frequentes – dores nas pernas, fadiga, vômitos, insônia; raros – tonturas, diarreia, retenção urinária, infecção do trato urinário, anemia, prurido.
 - danazol: frequentes – distúrbios da menstruação, ganho de peso, calorões; menos frequentes – inchaço, escurecimento da urina, cansaço, sonolência, acne, aumento da oleosidade do cabelo e



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

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, náusea e vômitos, leucocitose, pancreatite, *rash* cutâneo, síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, fotossensibilidade.

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

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

Sim Não

O meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- gosserelelina
- leuprorelelina
- triptorelelina
- danazol

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