



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose

Cheila Margarida Rodrigues Pereira

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose

Cheila Margarida Rodrigues Pereira

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição

2023

Declaração de Autoria de Trabalho

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

Faro, setembro de 2023

(Cheila Margarida Rodrigues Pereira)

Copyright© 2023 Cheila Margarida Rodrigues Pereira

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose

“Foi o tempo que dedicaste à tua rosa que fez a tua rosa tão importante”

Livro do príncipezinho, Antoine de Saint-Exupéry

“Algo só é impossível até que alguém duvide e prove o contrário”

Albert Einstein

“Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem mesmo lições de amor às pessoas.

*Aliás para o Farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto que se aprende
a conjugar, nas escolas.*

Amar é ação, a ação de servir, a qualquer hora de qualquer dia e em qualquer lugar.

É cuidar, é promover a saúde, é salvar vidas!”

Carlos Drummond de Andrade

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose

AGRADECIMENTOS

Há cinco anos escolhi este curso para fazer parte da minha vida, e mal sabia eu que seria a Universidade do Algarve, “Estudar onde é bom viver”, a concretizar os meus sonhos. Foi uma fase muito difícil e desafiante de adaptação, onde estive de estar a mais de 300 km de casa. Foi difícil ir para uma cidade onde não conhecia ninguém, onde me senti perdida e ansiosa por todos os desafios que se adivinhavam. Mas, hoje, eu sei que a menina de há cinco anos estará orgulhosa do meu percurso. Foram cinco anos que fizeram parte da minha jornada, que moldou a minha vida de maneiras inimagináveis; foram cinco anos de aventuras, experiências, aprendizagens e crescimento, de que guardo memórias inesquecíveis. Esta jornada não podia ser feita sozinha e encontrei amigos que levo para a vida.

Começo por agradecer à cidade que me recebeu de braços abertos, **Faro**, por me teres acolhido, por seres o cenário de momentos incríveis na minha vida. Hoje considero-te a minha segunda casa, porque serás sempre especial para mim e vais deixar saudades.

Obrigada ao **professor Doutor Jaime Conceição** por me ter aceitado como sua orientanda, ter feito parte do meu percurso, pela amizade e por me acompanhar na reta final desta jornada.

Agradeço em especial à **professora Ana Grenha**, à **professora Ana Serralheiro**, à **professora Isabel Ramalinho**, à **professora Isabel Júlio**, à **professora Mónica Condinho** e ao **professor Pedro Fonte**.

A todo o **corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**, obrigada!

Um agradecimento especial ao **Dr. Vasco Rodrigues** pela oportunidade de ter estagiado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, da Amadora. Aos farmacêuticos, agradeço a paciência, a orientação, a disponibilidade, a aprendizagem, a amabilidade, a dedicação e o incentivo. Agradeço de coração a experiência que me proporcionaram e o impacto significativo que tiveram no meu crescimento.

Expresso a minha profunda gratidão à **Dra. Lara Nicolau** pela oportunidade de ter estagiado na Farmácia Quintans, onde fui recebida de braços abertos. Senti-me parte da equipa e tive a possibilidade de conhecer excelentes profissionais, com paciência para me ensinar mais um pouco todos os dias. Foi uma experiência enriquecedora que contribuiu para a minha aprendizagem, para o meu crescimento e desenvolvimento pessoal e profissional. Gostava de expressar a minha sincera gratidão aos meus colegas pelo suporte e orientação. Obrigada à **Beatriz** por ser quem é, por ser paciente e me ajudar em tudo o que eu precisava, a sua amizade e apoio foram fundamentais para a minha aprendizagem. Obrigada à **Dra. Susan** por ser uma inspiração e motivação, pelas orientações e me incentivar a sair da minha zona de conforto. Obrigada à **Dra. Catarina Jesus** por ser um exemplo, pela dedicação, profissionalismo, pelos conselhos e me desafiar a ser melhor todos os dias. Obrigada à **Dra. Catarina Fragata** por ser um modelo a seguir, por partilhar comigo o seu conhecimento e experiência. Obrigada ao **Dr. Edgar** por toda a aprendizagem e disponibilidade em ajudar. Obrigada à **Dra. Vera**, mesmo não tendo estado tão presente, pelo profissionalismo, por partilhar comigo os seus conhecimentos e me encorajar a ser melhor. Obrigada à **Eva** pelo companheirismo, pela partilha de experiências, lições e histórias que enriqueceram o meu estágio. Obrigada ao **Jorge**, pela boa disposição, pela paixão contagiante pelo trabalho, pela aprendizagem e me deixar sempre à vontade. Obrigada à **Cristina**, pela amizade e pela motivação de ser proativa e criativa a resolver desafios. Obrigada à **Carolina**, por ser muito prestável, estar sempre disposta a ensinar-me, pelo apoio e me impulsionar a aprender mais. Obrigada à **Teresa**, pela paciência e por estar sempre disposta a esclarecer dúvidas. Foi um privilégio ter estagiado ao lado destes excelentes profissionais.

Quero também agradecer ao meu **pai** e à minha **mãe** por tudo o que me ensinaram, por estarem presentes, por serem quem são, pelo apoio, pela motivação, pelo carinho, pela compreensão e por me acompanharem neste percurso. Obrigada, também por sempre me impulsionarem a ser melhor versão de mim mesma e a nunca desistir. É graças a eles que sou quem sou hoje.

Não poderei também deixar de agradecer às melhores irmãs do mundo **Cátia** e **Eliana**, por serem minhas amigas, confidentes, um exemplo a seguir, por encherem a minha vida de alegria, por me apoiarem, pelos conselhos e por serem o meu porto seguro. Obrigada, também pela inspiração, pelo amor incondicional e por estarem sempre lá para mim. Sem vocês a minha vida não era a mesma coisa. Um especial agradecimento à **Cátia**

por se demonstrar sempre disponível nesta reta final para me ouvir, pela inspiração, atenção e compreensão, mesmo tendo sido recém-mamã da minha querida sobrinha Júlia e enfrentando todos os desafios da maternidade encontrou a energia e disposição necessárias para me apoiar. Ao meu cunhado **Dionísio**, agradeço a amizade, o apoio, as palavras de incentivo e o encorajamento.

Agradeço ao homem da minha vida, meu confidente, ao meu namorado **Guilherme** por ser o meu companheiro e o meu melhor amigo. Agradeço-lhe o amor, a paciência, a inspiração, a cumplicidade e o apoio incondicional. Obrigada pelos melhores abraços do mundo. Por estar sempre a meu lado e ter-me acompanhado nas minhas conquistas e me ajudar nas adversidades.

Às minhas amigas **Rita, Beatriz, Inês e Daniela** por terem acreditado sempre em mim e nas minhas capacidades.

Obrigada aos **amigos** incríveis que a Universidade me deu, a família de que eu escolhi fazer parte nestes anos, e que foram raios de sol em dias nublados. Agradeço-lhes as memórias, a amizade, o apoio e o carinho.

Obrigada à minha amiga **Laura** por ser a minha dupla na vida, por ser o meu “mata” da minha “esfola”, por me acompanhar em tudo e por me motivar a ser cada vez melhor.

Obrigada à **Filipa**, amiga do coração, por estar sempre presente, pelas aventuras, gargalhadas, conselhos e ser a “Rachel” da minha “Mónica”.

Obrigada à minha amiga **Andreea**, por estar nos momentos que mais precisei e fazer parte dos momentos mais incríveis, que nos permitem ter histórias para contar.

Obrigada à minha querida amiga **Jéssica** por estar sempre presente nesta jornada repleta de risos, lágrimas, aventuras e momentos inesquecíveis.

Obrigada ao meu amigo **João** por ser o meu melhor amigo, ser bom ouvinte e estar presente nos bons e maus momentos.

Um obrigada não chega por terem entrado na minha vida e a terem tornado melhor.

Obrigada às minhas madrinhas **Ana e Mariana** que me acompanharam nesta etapa da minha vida.

Às minhas afilhadas **Beatriz, Izabela e Patrícia** pela amizade, por me darem a honra de ser vossa madrinha, por me permitirem estar presente no vosso percurso, por tornarem a minha experiência de universidade única e por serem a minha inspiração e orgulho.

Aos meus netos **Afonso e David** que são dos melhores amigos que alguém pode pedir, pelo apoio e cumplicidade. Às minhas netas **Maria, Daniela, Isabel, Carolina e Sofia** e à minha mentoranda **Bruna** pelo suporte e carinho especial.

A todos aqueles que estiveram presentes ou que se cruzaram comigo neste longo percurso, muito obrigada!

RESUMO

A endometriose é uma patologia ginecológica, em que o tecido do útero, o endométrio, cresce fora da cavidade uterina, podendo haver inflamação pelo efeito hormonal do estrogénio. Uma vez que a sua etiologia é desconhecida, trata-se de uma doença enigmática, em que a qualidade de vida das doentes se encontra comprometida predominantemente pela dor pélvica intensa e pela infertilidade.

A prevalência da endometriose é de 10% em todo o mundo. O seu diagnóstico é baseado no historial clínico, na análise dos sintomas, no exame vaginal e em exames imagiológicos como a ecografia transvaginal e a ressonância magnética. Dado que o atraso no diagnóstico é de 4 a 11 anos, atualmente inicia-se o tratamento sem confirmação histológica de endometriose. Até ao momento não foram encontrados biomarcadores que permitam um diagnóstico mais precoce.

O tratamento da endometriose foca-se no alívio dos principais sintomas, nomeadamente a dor e a infertilidade.

Presentemente, o tratamento da endometriose é uma área que permanece em constante inovação científica. Para as mulheres adultas, inclui como primeira linha progestagénios e contraceptivos orais combinados; como segunda linha agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas com ou sem contraceptivos orais combinados; como terceira linha os inibidores da aromatase; e por último o tratamento cirúrgico.

Em caso de dor persistente, refratária e crónica pode associar-se terapêutica não hormonal, como os anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos não opioides e opioides, assim como antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina e anticonvulsivantes.

Salienta-se que é necessária uma maior consciencialização da população e dos profissionais de saúde para esta doença, devendo o farmacêutico ter um papel ativo neste processo pela sua formação técnico-científica e proximidade à comunidade.

Palavras-chave: Endometriose; Dor pélvica; Progestagénios; Análogos de GnRH; Infertilidade; Farmacêutico.

ABSTRACT

Endometriosis is a gynaecological pathology, in which the tissue of the uterus, the endometrium, grows outside the uterine cavity, causing inflammation due to the hormonal effect of oestrogen. Since its aetiology is unknown, it is an enigmatic disease, in which the quality of life of patients is compromised predominantly by intense pelvic pain and infertility.

The prevalence of endometriosis is 10% worldwide. Its diagnosis is based on clinical history, analysis of symptoms, vaginal examination, and imaging tests such as transvaginal ultrasound and magnetic resonance imaging. Given that the delay in diagnosis is 4 to 11 years, treatment is currently initiated without histological confirmation of endometriosis. To date, no biomarkers have been found that allow for an earlier diagnosis.

Endometriosis treatment focuses on relieving the main symptoms, namely pain and infertility.

Currently, the treatment of endometriosis is an area that remains in constant scientific innovation. For adult women, it includes progestogens and combined oral contraceptives as the first line; as second line gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists with or without combined oral contraceptives; as a third line, aromatase inhibitors; and finally surgical treatment.

In case of persistent, refractory, and chronic pain, non-hormonal therapy can be associated, such as non-steroidal anti-inflammatory drugs, non-opioid and opioid analgesics, as well as tricyclic antidepressants, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors and anticonvulsants.

It should be noted that greater awareness among the population and health professionals is necessary regarding this disease, and the pharmacist should play an active role in this process due to his technical-scientific training and proximity to the community.

Keywords: Endometriosis; Pelvic pain; Progestogens; GnRH analogues; Infertility; Pharmacist.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
ÍNDICE.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xiii
ÍNDICE DE QUADROS	xvii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	xix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. APARELHO REPRODUTOR FEMININO.....	3
2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA	3
2.2. CICLO MENSTRUAL	4
3. ENDOMETRIOSE	6
3.1. DEFINIÇÃO	6
3.2. CLASSIFICAÇÃO	7
3.3. ASPETOS HISTÓRICOS.....	17
3.4. ENDOMETRIOSE VS ADENOMIOSE.....	17
3.5. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	19
3.5.1. TEORIAS DA ENDOMETRIOSE	19
3.5.1.1. TEORIA DA MENSTRUACÃO RETRÓGRADA	20
3.5.1.2. TEORIA DA METAPLASIA CELÓMICA E DOS REMANESCENTES MULLERIANOS	21
3.5.1.3. TEORIA DA DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA E LINFÁTICA.....	22
3.5.1.4. TEORIA EPIGENÉTICA	22
3.5.1.5. TEORIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS.....	23
3.5.1.6. ETIOLOGIA GENÉTICA	25
3.5.1.7. TEORIAS ALTERNATIVAS	25
3.5.2. FISIOPATOLOGIA.....	26
3.6. EPIDEMIOLOGIA	28
3.7. SINAIS E SINTOMAS.....	30
3.8. FATORES DE RISCO	32

3.9. DIAGNÓSTICO	33
3.10. BIOMARCADORES.....	39
3.11. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E PROGNÓSTICO	39
4. RASTREIO E PREVENÇÃO.....	40
5. TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE	42
5.1. ALGORITMO DE TRATAMENTO.....	43
5.1.1. TRATAMENTO DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA EM MULHERES ADULTAS.....	47
5.1.2. TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA DE ENDOMETRIOSE	49
5.1.3. ENDOMETRIOSE EM ADOLESCENTES	49
5.1.4. ENDOMETRIOSE NA MENOPAUSA.....	50
5.1.5. ENDOMETRIOSE EXTRAPÉLVICA.....	51
5.1.6. ENDOMETRIOSE ASSINTOMÁTICA	51
6. TRATAMENTO DA INFERTILIDADE	52
7. TRATAMENTO DA DOR.....	55
7.1. TRATAMENTO HORMONAL.....	55
7.1.1. PROGESTAGÉNIOS.....	57
7.1.1.1. DIENOGEST	59
7.1.1.2. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA.....	62
7.1.1.3. ACETATO DE NORETISTERONA.....	64
7.1.1.4. DIDROGESTERONA	67
7.1.1.5. DESOGESTREL.....	69
7.1.1.6. DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL	70
7.1.1.7. IMPLANTE SUBDÉRMICO LIBERADOR DE ETONOGESTREL	73
7.1.1.8. GESTRINONA	74
7.1.2. CONTRACETIVOS ORAIS COMBINADOS.....	75
7.1.3. AGONISTAS DOS RECEPTORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROFINAS	77
7.1.3.1. GOSERRELINA	80
7.1.3.2. ACETATO DE LEUPRORRELINA	81
7.1.3.3. TRIPTORRELINA.....	83
7.1.3.4. ACETATO DE NAFARELINA.....	85
7.1.3.5. BUSERRELINA	85

7.1.4. ANTAGONISTAS DOS RECETORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROFINAS	86
7.1.4.1. RELUGOLIX	87
7.1.4.2. LINZAGOLIX	90
7.1.4.3. ELAGOLIX.....	91
7.1.5. INIBIDORES DA AROMATASE.....	93
7.1.5.1. LETROZOL	95
7.1.5.2. ANASTROZOL	96
7.1.5.3. EXEMESTANO	97
7.1.6. DANAZOL.....	98
7.2. TRATAMENTO NÃO HORMONAL	102
7.2.1. ANALGÉSICOS NÃO OPIOIDES	103
7.2.1.1. PARACETAMOL.....	103
7.2.1.2. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES	105
7.2.1.2.1. IBUPROFENO.....	111
7.2.2. ANALGÉSICOS OPIOIDES	113
7.2.2.1. ANALGÉSICOS OPIÓIDES FRACOS.....	116
7.2.2.1.1. TRAMADOL	116
7.2.2.2. ANALGÉSICOS OPIÓIDES FORTES	117
7.2.2.2.1. MORFINA	117
7.2.3. FÁRMACOS COADJUVANTES.....	118
7.2.3.1. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS	118
7.2.3.1.1. AMITRIPTILINA	121
7.2.3.2. INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA	122
7.2.3.2.1. DULOXETINA	124
7.2.3.3. ANTICONVULSIVANTES OU ANTIEPILÉTICOS	125
7.2.3.3.1. CARBAMAZEPINA	125
8. TRATAMENTO CIRÚRGICO	127
9. OUTRAS MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS	131
9.1. NUTRIÇÃO.....	132
9.2. PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA	133
9.3. MEDICINA TRADICIONAL CHINESA	134
9.4. ACUPUNTURA	134

9.5. FISIOTERAPIA.....	134
9.6. ELETROTERAPIA	135
9.7. INTERVENÇÕES PSICOLÓGICAS	135
10. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS	135
10.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE PROGESTERONA....	136
10.2. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE ESTROGÊNIO	137
10.3. RESVERATROL	138
10.4. CURCUMINA	138
10.5. PUERARINO.....	138
10.6. GINSENG	138
11. ENDOMETRIOSE E CANCRO	139
12. PAPEL DO FARMACÊUTICO	140
12.1. O PAPEL DO FARMACÊUTICO HOSPITALAR	140
12.2. O PAPEL DO FARMACÊUTICO COMUNITÁRIO	141
13. CONCLUSÕES.....	142
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	144
ANEXOS	169
ANEXO I - FÁRMACOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL	169
ANEXO II - FÁRMACOS DA TERAPÊUTICA NÃO HORMONAL	171

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1.1. Esquema do aparelho reprodutor feminino. Adaptado de ⁽¹⁶⁾	3
Figura 2.2.1. Descrição do ciclo menstrual. Adaptado de ⁽¹⁸⁾	5
Figura 3.1.1. Localizações mais comuns da endometriose. Adaptado de ^(23, 29)	6
Figura 3.2.1. Classificação da endometriose. Adaptado de ⁽³⁸⁾	8
Figura 3.2.2. Sistema de classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Adaptado de ^(32, 36, 47)	11
Figura 3.2.3. Sistema de classificação do Índice de Fertilidade da Endometriose (EFI). Adaptado de ^(32, 36, 47)	13
Figura 3.2.4. Sistema de classificação ENZIAN. Adaptado de ^(32, 36, 47)	15
Figura 3.2.5. Sistema de classificação AAGL. Adaptado de ^(32, 36, 47)	16
Figura 3.4.1. Teorias sobre a origem da adenomiose. Adaptado de ⁽⁵³⁾	18
Figura 3.5.1.1. Representação esquemática das várias teorias, por ordem cronológica. Adaptado de ⁽³⁴⁾	19
Figura 3.5.1.1.1. Representação da teoria da menstruação retrógrada. Adaptado de ⁽⁶²⁾	20
Figura 3.5.1.4.1. Origem da endometriose de acordo com a teoria epigenética. Adaptado de ⁽⁴⁴⁾	23
.....	24
Figura 3.5.1.5.1. Teoria das células estaminais. Adaptado de ⁽³⁸⁾	24
Figura 3.5.1.7.1. Teoria da menstruação retrógrada em associação com a teoria genético-epigenética. Adaptado de ⁽⁷⁷⁾	25
Figura 3.5.2.1. Fatores que interferem na fisiopatologia da endometriose. Adaptado de ⁽⁵⁸⁾	26
Figura 3.5.2.2. Etiologia multifatorial da infertilidade. Adaptado de ⁽³⁴⁾	27
Figura 3.6.1. ASIR a nível mundial. Adaptado de ⁽⁸⁶⁾	29
Figura 3.7.1. Escala Visual Analógica, para avaliação da dor. Adaptado de ⁽⁷⁾	32
.....	37
Figura 5.1.1. Algoritmo de tratamento da endometriose. Adaptado de ^(11, 34, 59, 85)	44
Figura 5.1.1.1. Algoritmo de tratamento da dor na endometriose. Adaptado de ⁽²⁾	49
Figura 6.1. Técnicas de procriação medicamente assistida. Adaptado de ⁽⁵⁹⁾	54
Figura 6.2. Algoritmo de tratamento da infertilidade na endometriose. Adaptado de ⁽²⁾	54
Figura 7.1. Mecanismo de ação dos fármacos da terapêutica hormonal. Adaptado de ⁽²⁰⁾	56
Figura 7.1.1.1. Mecanismo de ação dos progestagénios. Adaptado de ⁽¹⁴⁷⁾	57
Figura 7.1.1.1.1. Estrutura química do dienogest. Adaptado de ⁽¹⁵⁶⁾	60
Figura 7.1.1.2.1. Estrutura química do acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de ⁽¹⁶⁰⁾	62
Figura 7.1.1.3.1. Estrutura química do acetato de noretisterona. Adaptado de ⁽¹⁶³⁾	64
Figura 7.1.1.4.1. Estrutura química da didrogesterona. Adaptado de ⁽¹⁶⁴⁾	67
Figura 7.1.1.5.1. Estrutura química do desogestrel Adaptado de ⁽¹⁶⁶⁾	69
Figura 7.1.1.6.1. Estrutura química do levonorgestrel Adaptado de ⁽¹⁶⁸⁾	70
Figura 7.1.1.6.2. Procedimento da colocação do SIU-LNG. Adaptado de ⁽¹⁶⁷⁾	71

Figura 7.1.1.7.1. Estrutura química do etonogestrel. Adaptado de ⁽¹⁷⁰⁾	73
Figura 7.1.1.8.1. Estrutura química da gestrinona. Adaptado de ⁽¹⁷⁴⁾	75
Figura 7.1.2.1. Mecanismo de ação dos contraceptivos orais combinados. Adaptado ⁽¹⁴⁷⁾	76
Figura 7.1.3.1. Mecanismo de ação dos agonistas GnRH. Adaptado de ⁽¹³²⁾	78
Figura 7.1.3.1.1. Estrutura química da goserrelina. Adaptado de ⁽¹⁷⁸⁾	80
Figura 7.1.3.2.1. Estrutura química da leuprorrelina. Adaptado de ⁽¹⁷⁹⁾	81
Figura 7.1.3.3.1. Estrutura química da triptorrelina. Adaptado de ⁽¹⁸¹⁾	83
Figura 7.1.3.4.1. Estrutura química da nafarelina. Adaptado de ⁽¹⁸⁴⁾	85
Figura 7.1.3.5.1. Estrutura química da buserrelina. Adaptado de ⁽¹⁸⁵⁾	85
Figura 7.1.4.1. Mecanismo de ação dos antagonistas GnRH. Adaptado de ⁽¹³²⁾	86
Figura 7.1.4.1.1. Estrutura química do relugolix. Adaptado de ⁽¹⁹¹⁾	87
Figura 7.1.4.2.1. Estrutura química do linzagolix. Adaptado de ⁽¹⁹⁴⁾	90
Figura 7.1.4.3.1. Estrutura química do elagolix. Adaptado de ⁽¹⁹⁶⁾	92
Figura 7.1.5.1. Mecanismo de ação dos inibidores de aromatase. Adaptado de ⁽¹⁷⁾	94
Figura 7.1.5.1.1. Estrutura química do letrozol. Adaptado de ⁽²⁰¹⁾	95
Figura 7.1.5.2.1. Estrutura química do anastrozol. Adaptado de ⁽²⁰²⁾	97
Figura 7.1.5.3.1. Estrutura química do exemestano. Adaptado de ⁽²⁰³⁾	97
Figura 7.1.6.1. Estrutura química do danazol. Adaptado de ⁽²⁰⁵⁾	99
Figura 7.2.1.1.1. Estrutura química do paracetamol. Adaptado de ⁽²⁰⁸⁾	104
Figura 7.2.1.2.1. Mecanismo de ação dos AINE. Adaptado de ⁽⁷⁸⁾	106
Figura 7.2.1.2.1.1. Estrutura química do ibuprofeno. Adaptado de ⁽²²¹⁾	112
Figura 7.2.2.1.1.1. Estrutura química do tramadol. Adaptado de ⁽²³²⁾	116
Figura 7.2.2.2.1.1. Estrutura química da morfina. Adaptado de ⁽²³³⁾	117
Figura 7.2.3.1.1.1. Estrutura química da amitriptilina. Adaptado de ⁽²³⁸⁾	121
Figura 7.2.3.2.1. Mecanismo de ação dos IRSN. Adaptado de ⁽⁷⁸⁾	122
Figura 7.2.3.2.1.1. Estrutura química da duloxetine. Adaptado de ⁽²⁴¹⁾	124
Figura 7.2.3.3.1.1. Estrutura química da carbamazepina. Adaptado de ⁽²⁴³⁾	126
Figura 11.1. Desenvolvimento do cancro nas mulheres. Adaptado de ⁽²⁾	140
Figura I.1. Estrutura química da tibolona. Adaptado de ⁽²⁷¹⁾	169
Figura II.1. Estrutura química do ácido acetilsalicílico. Adaptado de ⁽²⁷²⁾	171
Figura II.2. Estrutura química do diclofenac. Adaptado de ⁽²⁷³⁾	172
Figura II.3. Estrutura química do cetoprofeno. Adaptado de ⁽²⁷⁴⁾	173
Figura II.4. Estrutura química do naproxeno. Adaptado de ⁽²⁷⁶⁾	174
Figura II.5. Estrutura química da nimesulida. Adaptado de ⁽²⁷⁷⁾	174
Figura II.6. Estrutura química do piroxicam. Adaptado de ⁽²⁷⁸⁾	175
Figura II.7. Estrutura química do meloxicam. Adaptado de ⁽²⁷⁹⁾	176
Figura II.8. Estrutura química do celecoxib. Adaptado de ⁽²⁸⁰⁾	177
Figura II.9. Estrutura química do etoricoxib. Adaptado de ⁽²⁸²⁾	179
Figura II.10. Estrutura química do parecoxib. Adaptado de ⁽²⁸³⁾	180
Figura II.11. Estrutura química da codeína. Adaptado de ⁽²⁸⁴⁾	181
Figura II.12. Estrutura química da hidromorfona. Adaptado de ⁽²⁸⁵⁾	182
Figura II.13. Estrutura química do tapentadol. Adaptado de ⁽²⁸⁸⁾	183
Figura II.14. Estrutura química da oxicodona. Adaptado de ⁽²⁸⁹⁾	185
Figura II.15. Estrutura química do fentanilo. Adaptado de ⁽²⁹⁰⁾	186
Figura II.16. Estrutura química da buprenorfina. Adaptado de ⁽²⁹¹⁾	187
Figura II.17. Estrutura química da nortriptilina. Adaptado de ⁽²⁹²⁾	188

Figura II.18. Estrutura química da maprotilina. Adaptado de ⁽²⁹³⁾	189
Figura II.19. Estrutura química da venlafaxina. Adaptado de ⁽²⁹⁴⁾	191
Figura II.20. Estrutura química da gabapentina. Adaptado de ⁽²⁹⁶⁾	192
Figura II.21. Estrutura química da oxcarbazepina. Adaptado de ⁽²⁹⁸⁾	192
Figura II.22. Estrutura química da pregabalina. Adaptado de ⁽³⁰⁰⁾	193

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 3.2.1. Estádios da endometriose de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva ^(28, 45)	10
Quadro 3.9.1. Algoritmo de diagnóstico da endometriose. Adaptado de ^(9, 85)	36
Quadro 5.1.2. Algoritmo de tratamento da endometriose. Adaptado de ⁽²⁾	45
Quadro 5.1.2. Algoritmo de tratamento da endometriose. (cont.).....	46
Quadro 5.1.3. Tratamento não hormonal para a dor. Adaptado de ⁽⁷⁾	46
Quadro 7.1.6.1. Resumo da terapêutica hormonal. Adaptado de ^(1, 81, 132, 162)	102

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 3.2.1. Número de pacientes com endometriose de acordo com a localização das lesões (2014-2017). Adaptado de ⁽¹²⁾	9
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG – Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ADT – Antidepressivos tricíclicos

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides

ASIR – Taxa de incidência padronizada por idade a nível global

ASRM – Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva

COC – Contracetivos orais combinados

DIU – Dispositivo intrauterino

DMO – Densidade mineral óssea

DNG – Dienogest

DSG – Desogestrel

EFI – Índice de fertilidade da endometriose

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

Endofound – Fundação de Endometriose da América

ENG-IMPLANTE – Implante de etonogestrel

EO – Endometriose ovárica

EP – Endometriose profunda

ES – Endometriose superficial

ESHRE – Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia

EUA – Estados Unidos da América

EVA – Escala Visual Analógica

FDA – Administração de Alimentos e Medicamentos

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona foliculo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

HDL – Lipoproteína de alta densidade

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

IRSN – Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina

JPE – Sociedade de Endometriose Japonesa

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormona luteinizante

MPA – Acetato de medroxiprogesterona

NETA – Acetato de noretisterona

NICE – Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados

OMS – Organização Mundial da Saúde

PMA – Procriação medicamente assistida

RANZCOG – Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas da Austrália e da Nova Zelândia

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SIU-LNG – Sistema intrauterino de levonorgestrel

SNC – Sistema nervoso central

WES – Sociedade Mundial da Endometriose

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Mundial da Endometriose (WES) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), a endometriose é uma doença, em que tecido semelhante ao revestimento interno do útero, o endométrio, se encontra fora deste, induzindo lesões e inflamação⁽¹⁻⁴⁾. A primeira referência à endometriose não é clara, mas Sampson JA. foi o primeiro investigador a adotar o termo endometriose^(5,6).

A extensão da doença é variável, ou seja, os doentes podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas intensos^(1,7,8). Os principais sintomas são dor pélvica e infertilidade, mas a doença pode afetar outros órgãos além do aparelho reprodutor⁽¹⁾. Adicionalmente, uma vez que se trata de uma doença crónica com elevados custos associados, pode interferir nas atividades da vida diária e na vida social, afetar a saúde mental e diminuir a qualidade de vida^(2,9,10).

A verdadeira incidência da endometriose no mundo é desconhecida e o diagnóstico apresenta um atraso de até 11 anos relativamente ao aparecimento da doença^(1,11). Deste modo, é importante consciencializar a população e os profissionais de saúde, permitindo o diagnóstico precoce da endometriose e o seu tratamento atempado^(1,12). A maioria das diretrizes internacionais recomenda a realização de um diagnóstico baseado nos sintomas, no exame físico e em exames de imagem, de modo a reduzir atrasos no início do tratamento⁽¹⁾. Esses atrasos podem resultar em sintomas persistentes que afetam negativamente a qualidade de vida e a fertilidade dos doentes e permitem a progressão da doença⁽¹¹⁾.

Uma vez que se trata de uma doença sem cura, o tratamento foca-se principalmente no alívio dos sintomas e inclui a terapêutica farmacológica hormonal e não hormonal, o tratamento cirúrgico e outras medidas não farmacológicas⁽¹⁾. A terapêutica hormonal inclui progestagénios, contraceptivos orais combinados (COC), agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e inibidores da aromatase⁽²⁾. Em casos de dor crónica, pode associar-se fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE), analgésicos não opioides e opioides, antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), e anticonvulsivantes⁽²⁾.

Os objetivos principais desta Dissertação são os seguintes: i) caracterizar a fisiopatologia, a etiologia, os sinais e sintomas, o diagnóstico, a história natural e o prognóstico da endometriose; ii) abordar de modo detalhado o tratamento farmacológico desta patologia; iii) mencionar as principais medidas não farmacológicas; e iv) retratar o papel do farmacêutico na gestão da doença e da farmacoterapia.

Em relação à metodologia, recorreu-se à análise documental de diversas fontes bibliográficas, privilegiando-se artigos científicos, *guidelines* e livros técnicos. A pesquisa iniciou-se em 1 de janeiro de 2023 e terminou em 31 de agosto de 2023.

2. APARELHO REPRODUTOR FEMININO

2.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA

O aparelho reprodutor feminino é constituído pelos ovários, trompas de Falópio, útero, vagina e vulva, como apresentado na **Figura 2.1.1** ⁽¹³⁾. A sua formação ocorre durante a gestação, a partir dos ductos müllerianos mediante fatores genéticos, de crescimento e hormonais ⁽¹³⁾. É responsável pela formação de gâmetas (oócitos ou óvulos), estimulação de hormonas e desenvolvimento de um feto ⁽¹⁴⁾.

O útero localiza-se na bacia, posteriormente à bexiga e anteriormente ao reto ^(13, 15). Apresenta o formato de uma pêra, tendo em média um comprimento, largura e espessura de 8 cm, 5 cm e 4 cm, respetivamente, e podendo conter até 200 ml ^(13, 15). O útero subdivide-se em quatro partes, isto é, o corpo, o colo do útero, o istmo e o fundo ^(13, 15).

As suas funções incluem a implantação do zigoto, a gestação e o parto ⁽¹³⁾.

O útero tem três camadas de tecido que são o perimétrio, isto é, a camada mais exposta, fina e externa, formada por células epiteliais; o miométrio que corresponde à camada muscular, constituído por células musculares lisas; e o endométrio que consiste na camada de revestimento interno, que se subdivide em dois, o endométrio basal e o endométrio funcional, que sofre alterações em resposta a estímulos hormonais ⁽¹³⁾. O endométrio é constituído por células estromais, epiteliais, vasculares e imunes ⁽¹⁵⁾.

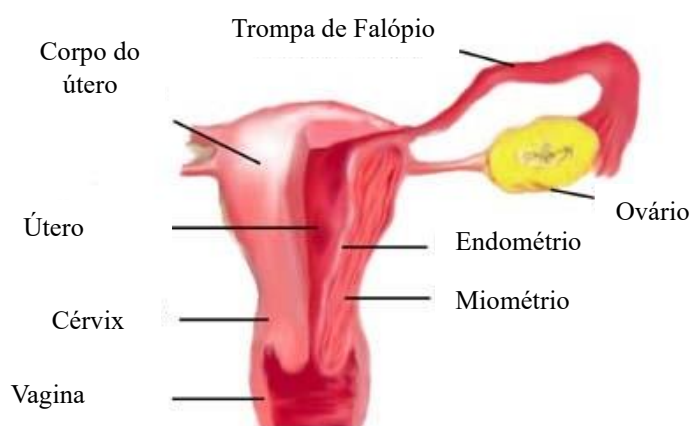


Figura 2.1.1. Esquema do aparelho reprodutor feminino. Adaptado de ⁽¹⁶⁾.

2.2. CICLO MENSTRUAL

O aparelho reprodutor feminino é constituído por um ciclo menstrual que afeta os ovários e o útero ⁽¹⁵⁾.

O ciclo menstrual (**Figura 2.2.1**) subdivide-se em fase folicular (pré-ovulatória), ovulação e fase lútea (pós-ovulatória) ⁽¹⁵⁾. A fase folicular começa com a menstruação e termina imediatamente antes do aumento da hormona luteinizante (LH) ⁽¹⁵⁾. A fase lútea começa com o pico de LH após a ovulação e termina com o início da menstruação ⁽¹⁵⁾. Um ciclo típico dura aproximadamente 28 dias, sendo que a fase folicular é variável, mas a fase lútea dura 14 dias ⁽¹⁵⁾.

Ao nível dos ovários ocorrem um conjunto de processos que culminam com a maturação do óvulo, enquanto que no útero ocorre a preparação do endométrio para a implantação do zigoto e posterior desenvolvimento do embrião ⁽¹⁵⁾.

O início do ciclo menstrual corresponde à fase folicular ou proliferativa, em que os níveis de estrogénio e progesterona se encontram reduzidos ⁽¹⁵⁾. Como resposta de *feedback* negativo, a GnRH, produzida no hipotálamo, estimula a secreção da hormona foliculo-estimulante (FSH) e da LH pela adeno-hipófise, que por sua vez estimulam a produção de estrogénio que promove o aumento da espessura do endométrio ⁽¹⁵⁾. Simultaneamente, ao nível dos ovários, desenvolvem-se vários folículos ⁽¹⁵⁾. Um destes folículos matura e torna-se no folículo dominante, denominado folículo de Graaf ⁽¹⁵⁾. Quando os níveis de estrogénio atingem um nível crítico, ocorre um efeito de *feedback* positivo do estrogénio sobre a LH, resultando num aumento da sua concentração (e um aumento menor dos níveis de FSH) ⁽¹⁴⁾.

Aproximadamente 36 horas após o pico de LH, o folículo de Graaf rompe e expulsa um óvulo, através das trompas de Falópio – a ovulação ⁽¹⁵⁾.

Na fase lútea, secretora ou progestativa, após a ovulação, o corpo lúteo (denominação atribuída ao folículo de Graaf após a ovulação) aumenta os níveis de estrogénio e progesterona que promovem um aumento mais significativo da espessura do endométrio ⁽¹⁵⁾.

Se ocorrer fecundação do óvulo por um espermatozoide, forma-se o zigoto que posteriormente sofre nidação, ou seja, implantação ao nível do útero ^(14, 15, 17). Nesta circunstância, a espessura do endométrio é mantida pela progesterona produzida inicialmente pelo corpo lúteo e mais tarde pela placenta ^(14, 15, 17). Se não ocorrer a fecundação, devido aos níveis reduzidos de progesterona e estrogénio, ocorre descamação do endométrio e dá-se a menstruação ^(14, 15, 17).

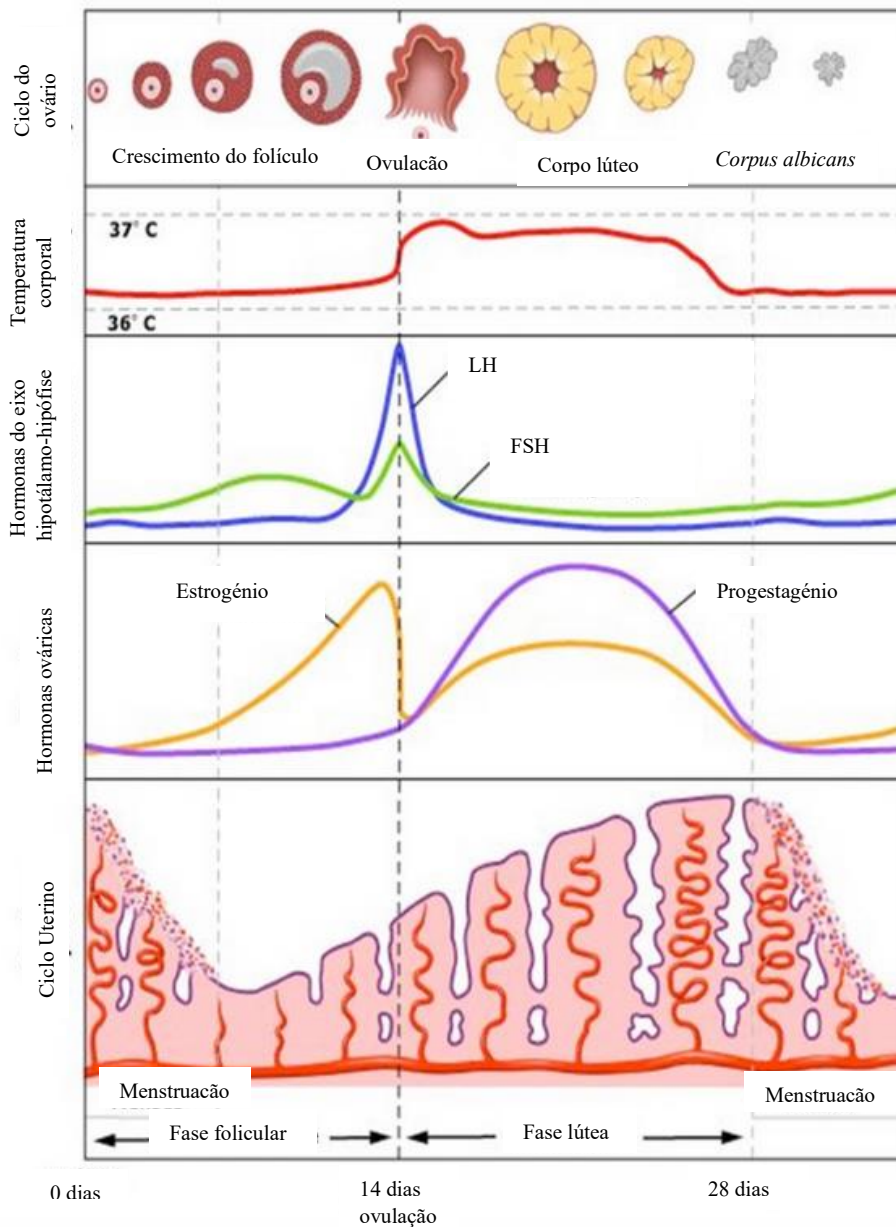


Figura 2.2.1. Descrição do ciclo menstrual. Adaptado de ⁽¹⁸⁾.

3. ENDOMETRIOSE

3.1. DEFINIÇÃO

A endometriose trata-se de uma doença ginecológica, crônica, inflamatória, complexa e hormono-dependente ^(2, 4, 19, 20), caracterizada por tecido endometrial ectópico, isto é, tecido endometrial que se encontra fora do útero ⁽²¹⁾. Este tecido ectópico apresenta as mesmas características que o tecido eutópico (tecido do endométrio que se encontra no útero), ou seja, apresentam a mesma resposta estando ambos sujeitos às mesmas hormonas ^(6, 22). A cavidade pélvica é a sua localização mais frequente (**Figura 3.1.1**), nomeadamente em locais como os ovários, as trompas de Falópio ⁽²³⁾ ou a bexiga ⁽²⁴⁾, mas pode estar presente em locais extrapélvicos como o estômago, as mamas ⁽²⁵⁾, os pulmões ⁽²³⁾, o nariz ⁽²⁶⁾, o tórax, o trato gastrointestinal, o trato urinário entre outros ^(1, 27, 28).

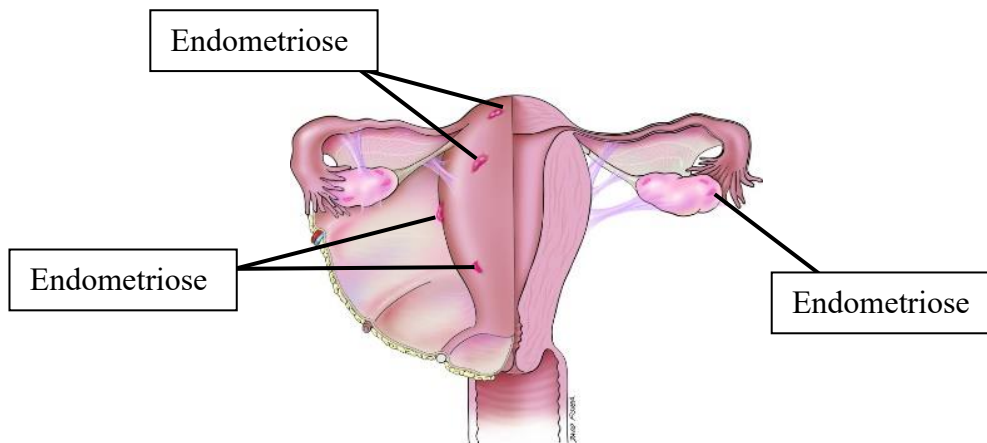


Figura 3.1.1. Localizações mais comuns da endometriose. Adaptado de ^(23, 29).

3.2. CLASSIFICAÇÃO

Ao longo do tempo foram surgindo várias classificações da endometriose ⁽³⁰⁾. De acordo com Capezzuoli *et al.*, em 1921, Sampson classificou a endometriose ovárica, descrevendo quatro subgrupos: folicular, corpo lúteo, estromal e endometrial ⁽³⁰⁾. Posteriormente, em 1949, Wicks e Larsen classificaram a endometriose com base nas suas características histológicas, e Huffman apresentou uma classificação com base no estágio cirúrgico, tendo em conta a localização e a extensão das lesões ⁽³⁰⁾. Em 1977, Kistner *et al.* basearam-se na história natural da doença e outras propostas de classificação foram surgindo ⁽³¹⁾.

Atualmente, existem inúmeros sistemas de classificação do estado da endometriose, mas nenhum classifica a endometriose de forma perfeita ⁽³²⁾.

Os critérios de um bom sistema de classificação para a endometriose incluem ser simples e de fácil explicação, fácil execução, padronizado e económico, devendo também permitir organizar os tipos de endometriose de acordo com o número, o tamanho e a localização das lesões e com a gravidade da doença, prevenir o impacto na fertilidade, prever a recorrência após o tratamento, fornecer informações sobre o prognóstico e a progressão da doença e avaliar a qualidade de vida dos doentes ^(33, 34). Um bom sistema de classificação da endometriose é útil para descrever a doença, melhorar o diagnóstico e delinear melhor as estratégias terapêuticas ⁽³²⁾. De facto, estas classificações são frequentemente utilizadas para o tratamento cirúrgico ⁽³⁴⁾. Adicionalmente, permite uma melhor comunicação entre médicos e uma melhor relação médico-doente ⁽³⁰⁾.

O problema da identificação dos tipos de endometriose é que a endometriose apresenta inúmeras apresentações clínicas, dependendo da extensão e dos órgãos afetados e nem todas as lesões são reconhecidas na laparoscopia, por serem de pequenas dimensões ou lesões atípicas, passando despercebidas pela sua localização ou ficando ocultas por aderências ou retrações da superfície ⁽³⁵⁾.

Os sistemas de classificação abordados nesta Dissertação são a classificação da Fundação de Endometriose da América (*endofound*), da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), o Índice de Fertilidade da Endometriose (EFI) e o ENZIAN ^(32, 36).

De acordo com a classificação *endofound* de endometriose ⁽³⁷⁾, existem diferentes tipos de endometriose dependendo do local onde se encontram as lesões e da sua histologia: endometriomas ou endometriose ovárica (EO), endometriose peritoneais ou superficial (ES) e endometriose profunda (EP) (**Figura 3.2.1**) ^(1, 2, 6, 21, 23, 38-40). A Figura 3.2.1 demonstra a histologia semelhante do endométrio eutópico (representada no canto superior direito da figura) e do endométrio ectópico (representada no canto inferior direito da figura) ⁽³⁸⁾.

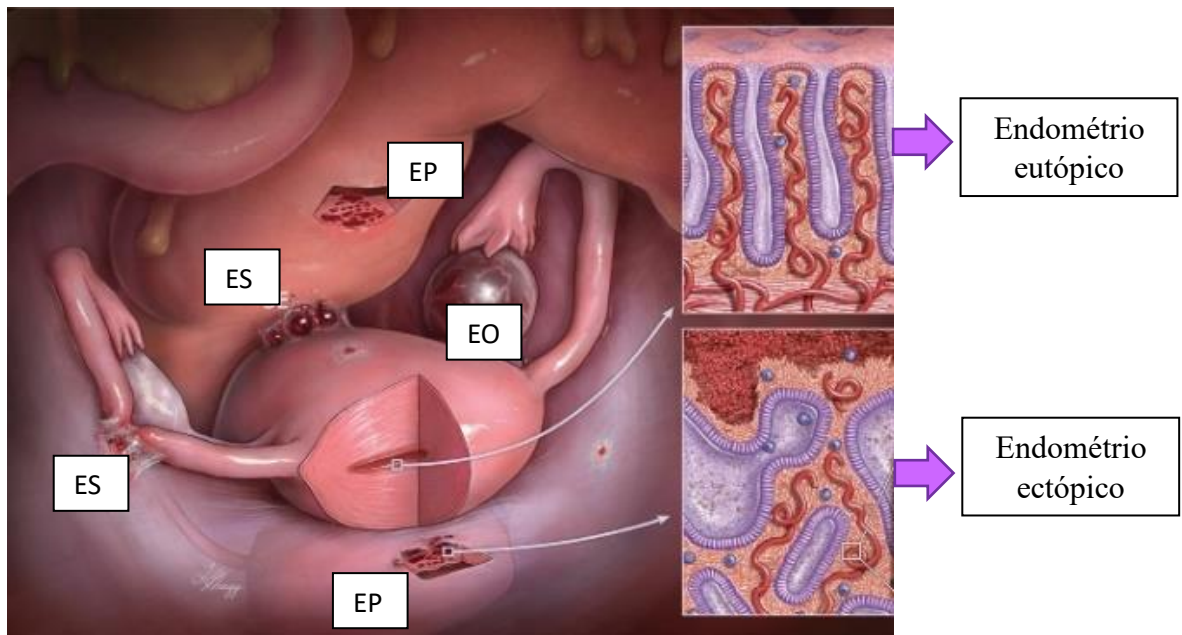


Figura 3.2.1. Classificação da endometriose. Adaptado de ⁽³⁸⁾.

A endometriose ovárica caracteriza-se por lesões de endometriose localizadas nos ovários, os endometriomas, também conhecidos por quistos de chocolate, porque apresentam uma coloração escura ^(1, 17, 41).

A endometriose superficial ou peritoneal é a mais comum ⁽¹⁾ e localiza-se nos tecidos moles dos órgãos viscerais ^(2, 17, 35). Pode ser classificada como precoce, com lesões de cor vermelha e aspeto glandular ou vesicular; a endometriose ativa e vascularizada; cicatricial com lesões de cor branca e aspeto fibrótico com bolhas, um estado latente, resultante de inflamação, fibrose e perda de vascularização; o estado avançado, em que as lesões apresentam cor preta e aspeto enrugado, devido à deposição de hemossiderina ^(7, 33, 41, 42).

A incidência exata da endometriose profunda é desconhecida, mas representa aproximadamente 20% dos casos de endometriose (7, 36). A endometriose profunda caracteriza-se pela presença de endométrio ectópico e fibrose, com capacidade de se infiltrar em estruturas e órgãos a mais de 5 mm abaixo da superfície peritoneal, formando nódulos, que causam distorções anatômicas (1, 6, 7, 17, 43). Encontram-se na parte mais profunda dos órgãos e podem envolver a parede pélvica, os ligamentos uterossagrados, órgãos viscerais, nomeadamente intestino, a bexiga e as estruturas retroperitoneais, como os ureteres e os vasos sanguíneos (2, 43). Segundo a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE), 5 a 12% das mulheres com endometriose apresentam envolvimento colorretal, apresentando sintomas gastrointestinais, nomeadamente obstipação, diarreia, disquesia e hemorragia retal (2).

Segundo Amro *et al.*, a endometriose superficial está associada a dor ligeira, a endometriose ovárica a dor intensa e a endometriose profunda a dor muito intensa, no entanto, 50%, 25% e 5% destas mulheres não sentem dor, respetivamente (44).

De acordo com Allaire *et al.*, a endometriose pode ainda ser classificada como rara, também denominada de endometriose extrapélvica, em que as lesões se localizam fora da cavidade pélvica, nomeadamente no diafragma e na cavidade torácica (1).

Segundo Marfil *et al.*, que realizou um estudo em Espanha, de 2014 a 2017, verificou-se uma maior incidência de endometriose ao nível dos ovários e das trompas de Falópio e do útero, tal como se pode observar no **Gráfico 3.2.1** (12).

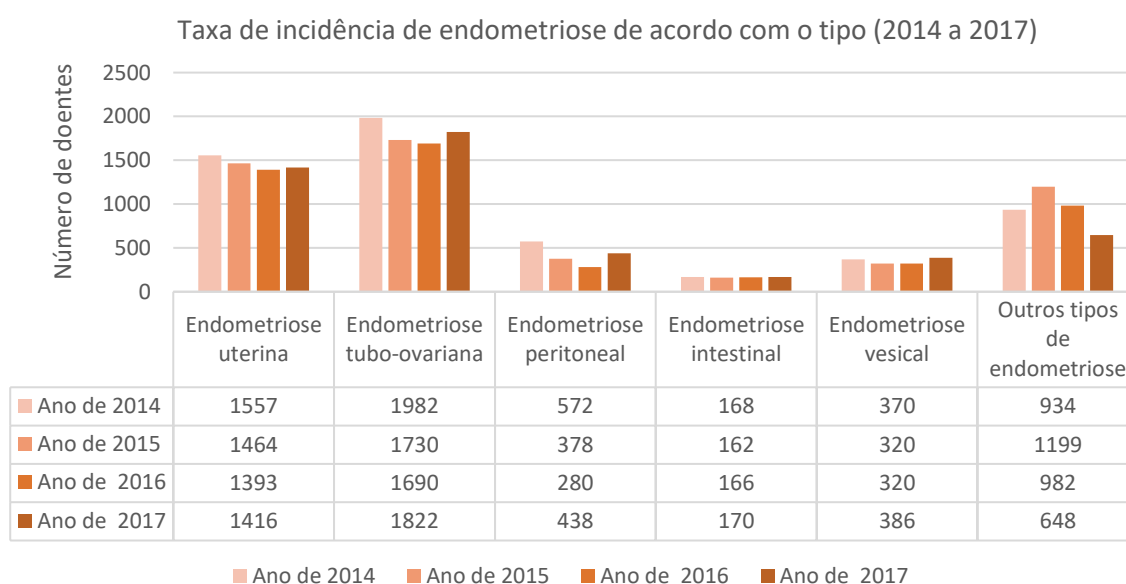


Gráfico 3.2.1. Número de pacientes com endometriose de acordo com a localização das lesões (2014-2017). Adaptado de (12).

De acordo com as diretrizes europeias e americanas, a mais utilizada e mais antiga é a classificação da ASRM, revista em 1985 e 1986^(34, 45). Este sistema avalia a extensão da doença e a distorção anatômica e relaciona estas alterações, com a complexidade do procedimento cirúrgico⁽³³⁾.

Assim, de acordo com este sistema, a endometriose (**Quadro 3.2.1. e Figura 3.2.2.**) é classificada como doença mínima (estádio I), ligeira (estádio II), moderada (estádio III) e grave (estádio IV)^(6, 7, 17, 23, 31, 34, 46). A classificação é baseada nos achados da cirurgia e utiliza um sistema de pontos somado para quantificar as lesões de endometriose nos ovários e no peritôneo, quanto ao seu tamanho e localização^(7, 34). Uma pontuação inferior ou igual a 15 indica doença mínima ou ligeira^(7, 34). Uma pontuação igual ou superior a 16 indica doença moderada ou grave^(7, 34). Quanto maior a pontuação, maior a gravidade da endometriose⁽²³⁾.

Quadro 3.2.1. Estádios da endometriose de acordo com a classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva^(28, 45).

Estádio	Descrição
I (1-5 pontos)	<ul style="list-style-type: none"> • Doença mínima. • Lesões isoladas. • Não há aderências presentes.
II (6-15 pontos)	<ul style="list-style-type: none"> • Doença ligeira. • O peritôneo e os ovários encontram-se cobertos por lesões superficiais. • Ausência de aderências significativas.
III (16-40 pontos)	<ul style="list-style-type: none"> • Doença moderada. • Múltiplas lesões, superficiais e altamente intrusivas. • Aderências finas nos ovários e nas trompas de Falópio.
IV (> 40 pontos)	<ul style="list-style-type: none"> • Doença grave. • Múltiplas lesões superficiais, profundas e endometriomas. • Aderências densas.

Desafios e Estratégias Terapêuticas na Endometriose



CLASSIFICAÇÃO DA ENDOMETRIOSE – SOCIEDADE AMERICANA DE MEDICINA REPRODUTIVA (1979, revisada em 1985 e 1997)				
Nome da paciente:		Data:		
Estágio I (Mínima)	1-5	Laparoscopia:	Laparotomia:	Fotografia:
Estágio II (Leve)	6-15	Tratamento recomendado:		
Estágio III (Moderada)	16-40		
Estágio IV (Severa)	> 40		
Total	Prognóstico:		
Peritônio	Endometriose	< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Superficial	1	2	4
	Profundo	2	4	6
Ovário	Direito superficial	1	2	4
	Direito profundo	4	16	20
	Esquerdo superficial	1	2	4
	Esquerdo profundo	4	16	20
Obliteração do fundo de saco posterior		Parcial		Completa
		4		40
Ovário	Aderências	< 1/3 envolvida	1/3-2/3 envolvida	> 2/3 envolvida
	Direito fina	1	2	4
	Direito densa	4	8	16
	Esquerdo fina	1	2	4
	Esquerdo densa	4	8	16
Tuba	Direita fina	1	2	4
	Direita densa	4	8	16
	Esquerda fina	1	2	4
	Esquerda densa	4*	8*	16
<small>*Se as fimbrias da tuba uterina estiverem completamente envolvidas por aderências, mude a pontuação para 16. Descreva a aparência dos implantes como vermelho [(V), vermelho, vermelho-rosa, semelhante a chama, bolhas vesiculares ou vesicular clara], branco [(B), opacificações, defeitos peritoniais ou amarelo-marrom] ou preto [(P), depósito de hemossiderina ou azul]. Apresente a percentagem do total descrito como V ...%, B ...% e P ...%. O total deve ser igual a 100%.</small>				
Endometriose adicional:		Patologias associadas:		
.....			
.....			
Usar com trompas e ovários normais		Usar com trompas e ovários anormais		
D		E	D	

Figura 3.2.2. Sistema de classificação da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. Adaptado de (32, 36, 47).

As vantagens desta classificação são a sua longevidade, familiaridade, aceitação global e incorporação noutros sistemas ^(7, 30, 34). No entanto, apresenta as seguintes limitações: classifica apenas as situações de lesões em localização pélvica, não contemplando os casos de endometriose extrapélvica, retroperitoneal ou profunda; não tem em consideração a progressão da doença; não avalia o risco de recorrência, nem o prognóstico, nem a qualidade de vida; é dependente do observador, da técnica cirúrgica e do momento da cirurgia ^(31, 33).

O EFI (**Figura 3.2.3.**) surgiu da necessidade de prever a probabilidade de conceber sem fertilização *in vitro* (FIV) após cirurgia ^(1, 23, 33). O sistema EFI considera dados como idade (inferior ou igual a 35 anos, 36 a 39 anos ou igual ou superior a 40 anos), duração da infertilidade (inferior ou igual a 3 anos ou superior a e 3 anos) e número de gestações anteriores ^(17, 30, 31).

O EFI é um sistema de pontuação que inclui a avaliação de antecedentes pessoais no momento da cirurgia (isto é, idade, duração da infertilidade e gravidezes anteriores) e dos achados na cirurgia e da extensão da endometriose ⁽³⁰⁾. A pontuação do EFI é calculada pela soma da pontuação dos antecedentes pessoais e cirúrgicos, e varia de 0 a 10 pontos, sendo que 10 indica o melhor prognóstico e 0 o pior prognóstico ^(30, 31).

A vantagem do EFI é permitir uma previsão da fertilidade ^(1, 33). As desvantagens são: a pontuação não se relacionar com a dor; não incluir anomalias uterinas e adenomiose; não considerar a reserva ovárica; a sua variabilidade de acordo com o cirurgião; ser mais complicada do que a classificação da ASRM e o sistema ENZIAN ⁽³⁰⁾.

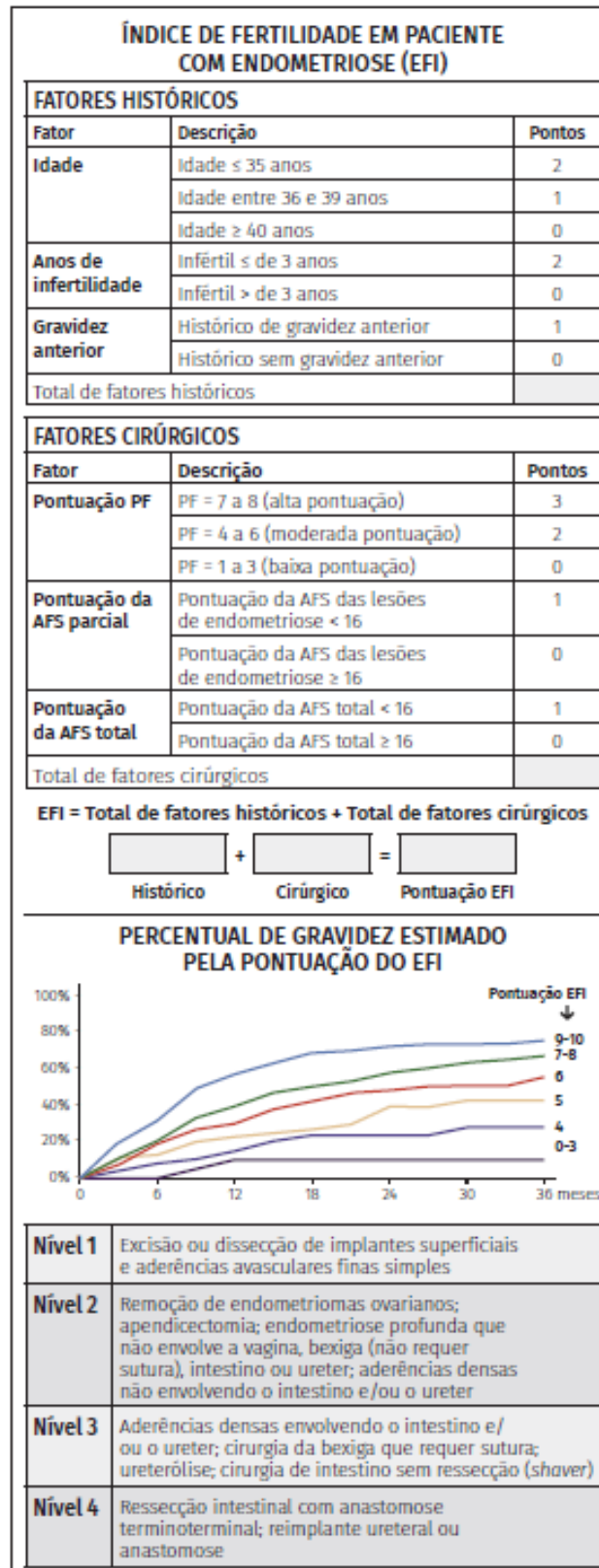


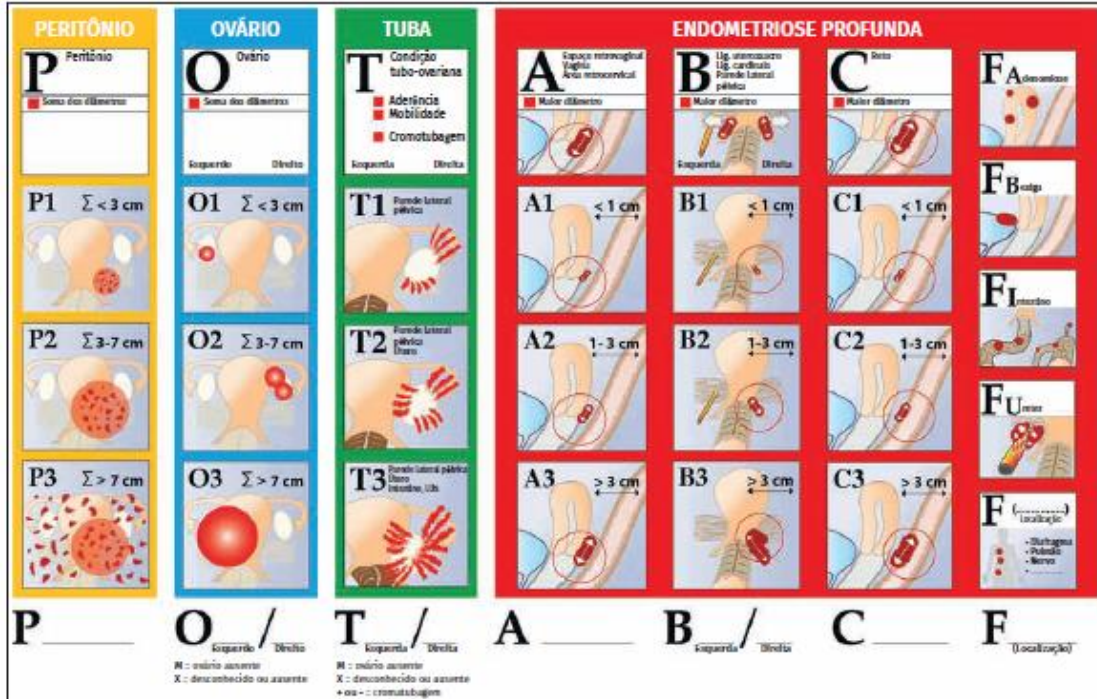
Figura 3.2.3. Sistema de classificação do Índice de Fertilidade da Endometriose (EFI).

Adaptado de (32, 36, 47).

O sistema ENZIAN (**Figura 3.2.4.**) foi desenvolvido em 2005, na Áustria ⁽³⁰⁾. Este sistema considera a localização e a gravidade das lesões ⁽³³⁾, sendo a extensão da endometriose determinada durante a cirurgia, à semelhança do que se verifica na classificação da ASRM ⁽³⁰⁾. O objetivo deste sistema era complementar a classificação da ASRM, no entanto, não obteve aceitação internacional, sendo utilizado apenas na Alemanha ^(30, 43).

Este sistema divide as estruturas em três compartimentos, particularmente o compartimento A, que envolve o septo reto vaginal e a vagina; o compartimento B, que envolve o ligamento uterossagrado; e o compartimento C, que envolve o reto e o cólon ^(6, 43). Além disso, avalia a gravidade para cada compartimento, descrita como grau 1 quando invade menos de 1 cm, grau 2 se invade 1 a 3 cm, e grau 3 quando invade mais de 3 cm ^(6, 43). A letra “F” indica a presença de endometriose em localização distante da cavidade pélvica ^(6, 43). O número que segue o prefixo indica o tamanho da lesão e, após o número, a letra minúscula em inglês indica o compartimento afetado ^(30, 31). Duas letras minúsculas em inglês significam doença bilateral ^(30, 31). A invasão da endometriose para outros órgãos da cavidade pélvica e para órgãos distantes é expressa da seguinte forma: “FA” é definido como adenomiose, “FB” como envolvimento da bexiga, “FU” como envolvimento intrínseco do ureter, “FO” como envolvimento de outras localizações e “FI” como envolvimento intestinal ^(6, 30, 31).

A principal vantagem do sistema ENZIAN é que classifica a endometriose profunda retroperitoneal de forma detalhada, podendo ser utilizada para planejar uma cirurgia ^(30, 43). Em relação às suas desvantagens, deve ser referido que não avalia com precisão a gravidade da doença, não relaciona a localização nem a extensão das lesões com a infertilidade, não apresenta valor prognóstico e pode ser de difícil compreensão para os doentes ^(30, 43).



Fonte: Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Silleim M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The ENZIAn classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2021;100(7):1165-75.⁽⁶⁾


Figura 2. Classificação da endometriose profunda ENZIAn

DESCRIÇÕES DA PERDA FUNCIONAL			ÍNDICE DE FERTILIDADE EM PACIENTE COM ENDOMETRIOSE SUBMETIDA A TRATAMENTO CIRÚRGICO																				
Estrutura	Disfunção	Descrição	PONTUAÇÃO FUNCIONAL (PF) OBSERVADA NA CIRURGIA																				
Tuba	Mínima	Lesão leve na serosa	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pontuação</th> <th>Descrição</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4</td> <td>= Normal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>= Disfunção mínima</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>= Disfunção moderada</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>= Disfunção severa</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>= Sem função ou ausente</td> </tr> </tbody> </table>	Pontuação	Descrição	4	= Normal	3	= Disfunção mínima	2	= Disfunção moderada	1	= Disfunção severa	0	= Sem função ou ausente								
	Pontuação	Descrição																					
	4	= Normal																					
	3	= Disfunção mínima																					
2	= Disfunção moderada																						
1	= Disfunção severa																						
0	= Sem função ou ausente																						
Moderada	Lesão moderada da serosa ou muscular; limitação moderada na mobilidade																						
Severa	Fibrose ou salpingite istmica nodosa leve a moderada; limitação severa na mobilidade																						
Sem função	Obstrução tubária completa, fibrose extensa ou salpingite istmica nodosa																						
Fimbria	Mínima	Lesão leve com cicatriz mínima	<p>Para calcular a pontuação PF, some a pontuação inferior do lado esquerdo com a pontuação inferior do lado direito. Se um ovário estiver ausente em um lado, dobre a pontuação do lado do ovário presente.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Esquerdo</th> <th>Direito</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trompa de Falópio</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Fímbrias</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Ovário</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>Pontuação inferior</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Esquerdo</td> <td>Direito</td> <td>PF</td> </tr> </tbody> </table>		Esquerdo	Direito	Trompa de Falópio	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Fímbrias	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Ovário	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Pontuação inferior	<input type="text"/>	<input type="text"/>		Esquerdo	Direito	PF	
		Esquerdo		Direito																			
	Trompa de Falópio	<input type="text"/>		<input type="text"/>																			
	Fímbrias	<input type="text"/>		<input type="text"/>																			
Ovário	<input type="text"/>	<input type="text"/>																					
Pontuação inferior	<input type="text"/>	<input type="text"/>																					
	Esquerdo	Direito	PF																				
Moderada	Lesão moderada, com cicatriz moderada, perda moderada da arquitetura fimbrial e mínima fibrose intrafimbrial																						
Severa	Lesão severa, com cicatriz severa, perda severa da arquitetura fimbrial e moderada fibrose intrafimbrial																						
Sem função	Lesão grave, com cicatriz extensa, perda completa da arquitetura fimbrial, obstrução tubária completa ou hidrossalpinge																						
Ovário	Mínima	Tamanho normal ou quase normal; lesão mínima ou leve na serosa ovariana																					
	Moderada	Tamanho ovariano reduzido em um terço ou mais; lesão moderada na superfície ovariana																					
	Severa	Tamanho ovariano reduzido em dois terços ou mais; lesão grave na superfície																					
	Sem função	Ovário ausente ou completamente envolto em aderências																					

Figura 3.2.4. Sistema de classificação ENZIAn. Adaptado de (32, 36, 47).

Nenhum dos sistemas de classificação existentes atualmente prevê o grau de dor pélvica, a recorrência da doença, a taxa de adenomiose associada, o risco de comorbilidades ou a qualidade de vida ⁽³¹⁾. Todavia, espera-se que surjam novos sistemas de classificação, que permitam melhorar o diagnóstico e a eficácia do tratamento ⁽²⁾. Salienta-se que deve ser desenvolvido um sistema de classificação com as características ideais, como referido acima, que seja validado ⁽³¹⁾.

Encontram-se em desenvolvimento novos sistemas de classificação, nomeadamente em 2021, a Academia Americana de Laparoscopistas Ginecológicos (AAGL) (Figura 3.2.5.) descreveu um novo sistema que afirma ser de fácil utilização, onde engloba sistemas de classificação anteriores, contudo, ainda não se encontra publicado ^(17, 48).

Superficial	Pontos			Retrocervical	Pontos
< 3 cm	2			< 3 cm	5
> 3 cm	4		> 3 cm	8	
Vagina (muscular)	Pontos			Bexiga/detrusor	Pontos
< 3 cm	5		< 3 cm	5	
> 3 cm	8		> 3 cm	7	
Ovário esquerdo	Pontos			Ovário direito	Pontos
Superficial	2		Superficial	2	
< 3 cm	5		< 3 cm	5	
> 3 cm	7		> 3 cm	7	
Ureter esquerdo	Pontos			Ureter direito	Pontos
Extrínseco	6		Extrínseco	6	
Intrínseco	8		Intrínseco	8	
Hidroureter	9		Hidroureter	9	
Trompa esquerda	Pontos			Trompa direita	Pontos
Leve envolvimento da serosa	2		Leve envolvimento da serosa	2	
Imobilidade moderada	4		Imobilidade moderada	4	
Imobilidade severa	6		Imobilidade severa	6	
Obstrução completa	7		Obstrução completa	7	
Fundo de saco obliterado	Pontos			Intestino delgado/cecum	Pontos
Parcial	6		< 3 cm	6	
Completo	9	> 3 cm	8		
Retossigmoide	Pontos		Apêndice	Pontos	
< 3 cm	7	Presente	5		
> 3 cm	9				
Septo vaginal	Pontos				
Presente	8				

CLASSIFICAÇÃO DA ENDOMETRIOSE	
AAGL	Pontos totais
Estágio 1	< 8
Estágio 2	9 a 15
Estágio 3	16 a 21
Estágio 4	> 21

Figura 3.2.5. Sistema de classificação AAGL. Adaptado de ^(32, 36, 47).

3.3. ASPETOS HISTÓRICOS

A primeira referência à endometriose surgiu em 1690 quando Daniel Shroen, em “*Disputatio Inauguralis Medica de Ulceribus Ulceri*”, descreveu úlceras inflamadas e aderentes na parte externa no útero, no colo, no útero, na bexiga, no estômago e no intestino ^(5, 6). Todavia, os sintomas da doença só foram mencionados posteriormente em 1769 por Arthur Duff ⁽⁶⁾. Em 1860, Karl Von Rokitansky descreveu tecido endometrial fora do útero, através de uma autópsia realizada pelo próprio ^(5, 6, 27). Em 1882, surgiu pela primeira vez o termo adenomioma atribuído por Von Recklighausen.

Em 1896, Cullen confirmou a existência da doença, após descrever a presença de tecido endometrial no septo reto-vaginal ^(5, 6). Em 1899, começaram-se a formar as primeiras teorias ^(5, 6, 27).

Em 1927, Sampson foi o primeiro investigador a adotar o vocábulo endometriose ^(5, 6). No mesmo ano, Frankl atribuiu à doença a denominação adenomiose uterina ^(5, 6). Surgiu a necessidade de clarificar os termos, uma vez que tanto a endometriose como a adenomiose continham células endometriais onde não era suposto ⁽⁵⁾. Anos mais tarde, o desenvolvimento técnico-científico permitiu clarificar estes termos e distinguir as duas patologias ⁽⁵⁾.

3.4. ENDOMETRIOSE VS ADENOMIOSE

A endometriose e a adenomiose caracterizam-se pela presença de tecido endometrial ectópico e distinguem-se pela localização do referido tecido endometrial ectópico ^(49, 50). A adenomiose refere-se à presença de tecido endometrial no miométrio uterino e é considerada um subtipo de endometriose ^(49, 50).

Tal como será referido num capítulo posterior, a endometriose e a adenomiose não têm uma etiologia bem definida, no entanto, os investigadores apresentam algumas teorias como se pode observar na **Figura 3.4.1** ⁽⁴⁹⁾.

Uma das teorias da adenomiose consiste na rutura da junção endometriometrial, isto é, das camadas mais profundas do endométrio e mais superficial do miométrio verificando-se invaginações do endométrio para o miométrio (A) ⁽⁴⁹⁾. Uma outra teoria assume a possibilidade de células estaminais se transformarem indevidamente em tecido endometrial no local do miométrio (B) ^(51, 52). Uma terceira teoria atribui a etiologia da doença à menstruação retrógrada, isto é, ao transporte de células endometriais para o miométrio que, posteriormente, ficam lá implantadas e proliferam (C) ⁽⁵³⁾.

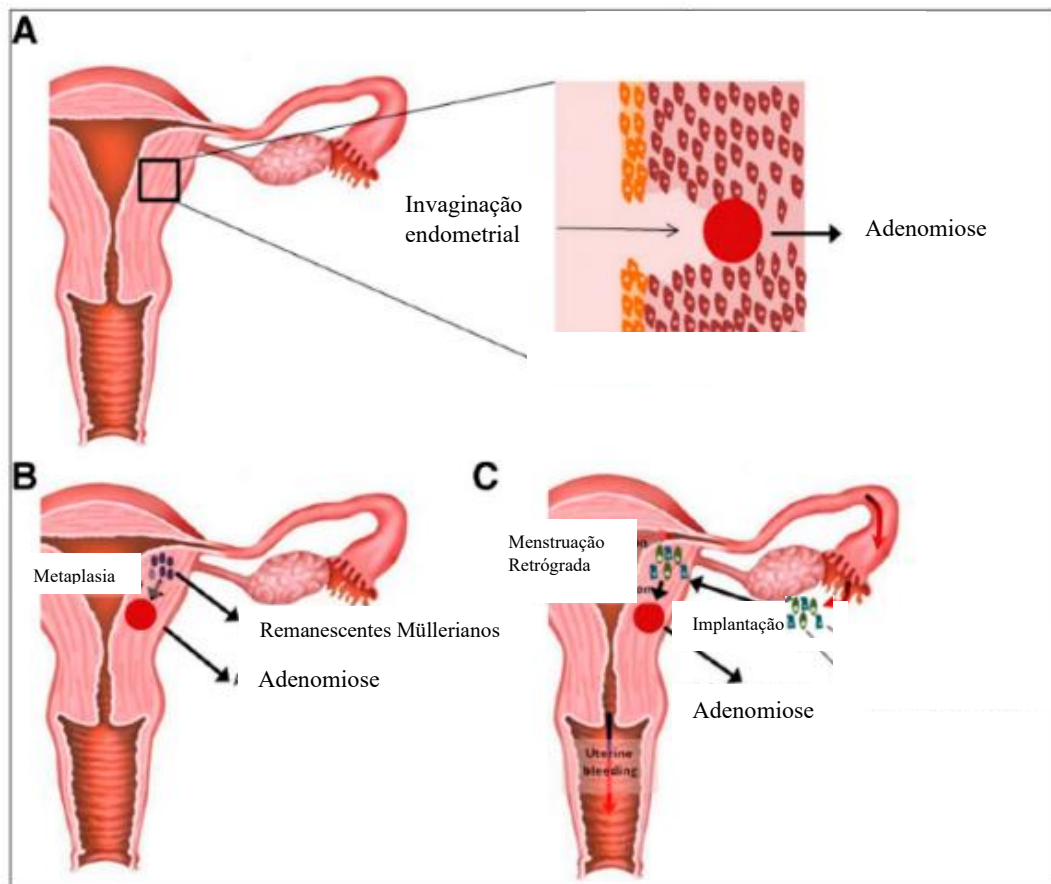


Figura 3.4.1. Teorias sobre a origem da adenomiose. Adaptado de ⁽⁵³⁾.

3.5. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

3.5.1. TEORIAS DA ENDOMETRIOSE

A endometriose é uma doença complexa e a sua etiologia encontra-se ainda por esclarecer (33, 38, 54, 55). Pensa-se que na sua origem possam estar fatores genéticos, hormonais, imunológicos e ambientais (28), tendo surgido várias teorias, representadas na **Figura 3.5.1.1**. As teorias mais estudadas são a menstruação retrógrada e a teoria epigenética, em que ocorrem alterações hereditárias permanentes na sequência do ácido desoxirribonucleico (ADN) (56). Posteriormente, surgiram a teoria das células estaminais modificadas, a teoria da metaplasia celômica e, dos remanescentes müllerianos e a teoria da disseminação hematogénica e linfática (33,38,54,55). De referir que de acordo com alguns autores, a endometriose pode ser o resultado de várias teorias (38).

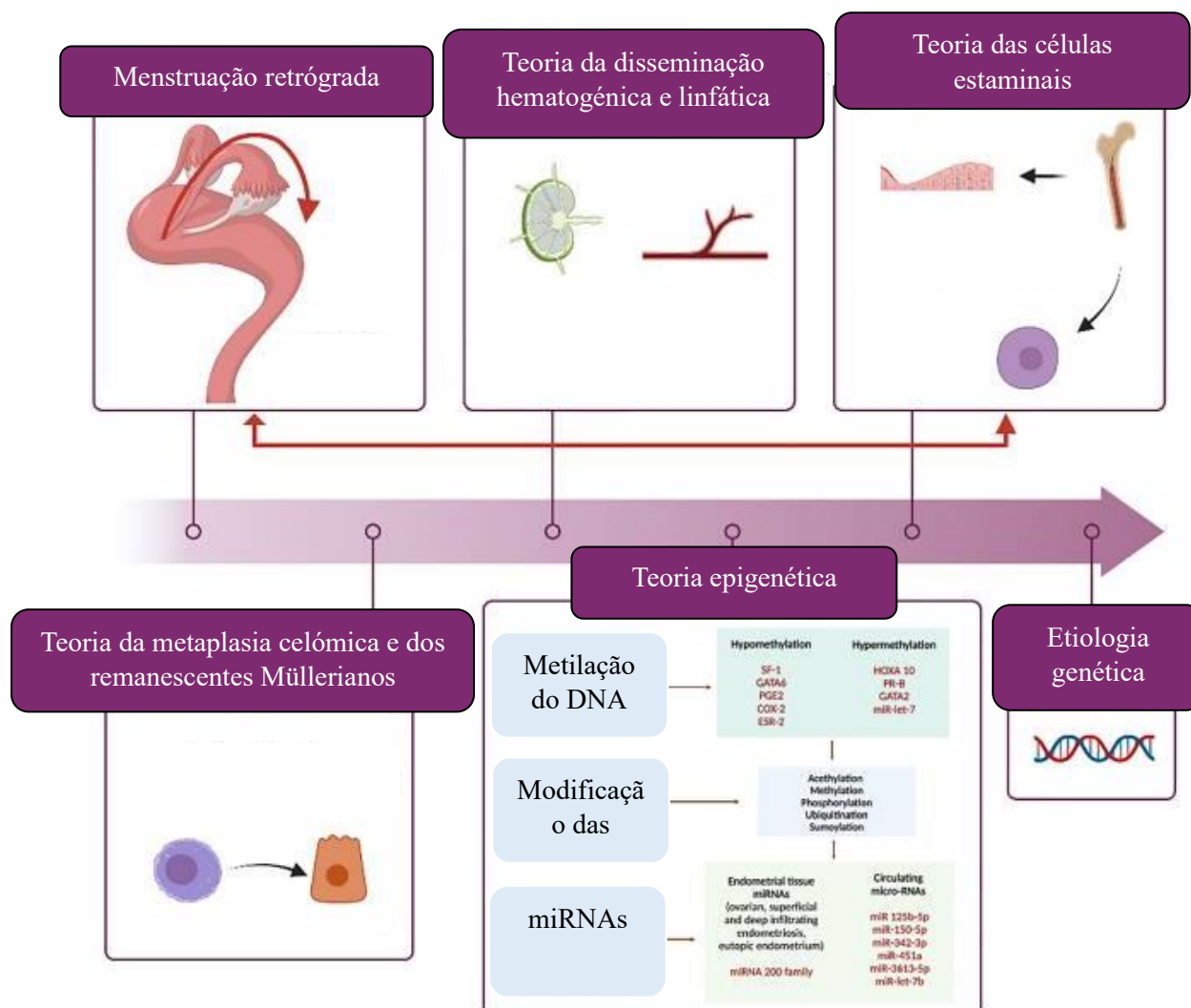


Figura 3.5.1.1. Representação esquemática das várias teorias, por ordem cronológica.

Adaptado de (34).

3.5.1.1. TEORIA DA MENSTRUÇÃO RETRÓGRADA

Em 1920, Sampson apresentou a teoria da menstruação retrógrada como uma das causas da endometriose (**Figura 3.5.1.1.1**) (4, 6, 17, 27, 38, 54, 56-61). A menstruação retrógrada consiste na saída de sangue menstrual com células resultantes da descamação do endométrio para a cavidade pélvica através das trompas de Falópio (4, 6, 17, 27, 38, 54, 56-61). Posteriormente, na ausência de uma resposta imunológica adequada que permita a sua eliminação, estas células do endométrio aderem à cavidade peritoneal, ocorrendo proliferação das mesmas, com formação de lesões constituídas por tecido endometrial fora do útero (4, 6, 27, 38, 56, 57).

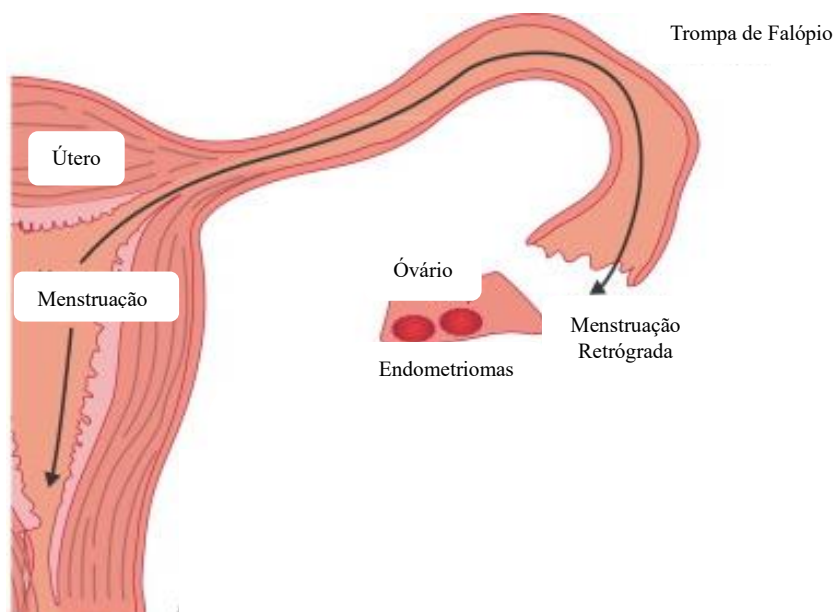


Figura 3.5.1.1.1. Representação da teoria da menstruação retrógrada. Adaptado de (62).

Esta teoria foi comprovada em 1950 por diversos autores e em vários estudos, nomeadamente num estudo realizado em *Macacus rhesus* em que se colocaram restos menstruais na cavidade pélvica (20, 57, 63). Em 1958 realizou-se a primeira inoculação em humanos, que confirmou a teoria (57, 64). E, anos mais tarde, demonstrou-se em babuínos fêmeas que uma injeção intrapélvica de restos menstruais poderia provocar endometriose (57, 65).

A menstruação retrógrada pode ocorrer em mulheres que têm um fluxo de sangue muito intenso provocando o seu retorno, um septo vaginal oblíquo, atresia cervical ⁽⁶⁶⁾ ou obstrução do aparelho reprodutor ^(57, 62).

Esta teoria pode explicar os casos de endometriose superficial que se encontram nos órgãos do aparelho reprodutor feminino, especialmente nas trompas de Falópio e nos ovários e em órgãos da cavidade pélvica, como o estômago, o fígado, o baço e o colón ⁽³⁸⁾. No entanto, não explica os casos de endometriose profunda, que se encontram fora da cavidade pélvica ^(38, 67), a endometriose que surge em mulheres depois da menopausa, a endometriose em homens, nem a endometriose em mulheres com síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser caracterizada pela ausência de útero ^(44, 54). Adicionalmente, atualmente sabe-se que a menstruação retrógrada é muito comum na população feminina, afetando 90% das mulheres, contudo, a doença surge apenas em 10%, motivo pelo qual vários autores têm refutado esta teoria ^(57, 68).

3.5.1.2. TEORIA DA METAPLASIA CELÓMICA E DOS REMANESCENTES MULLERIANOS

A teoria da metaplasia celômica e dos remanescentes müllerianos sugerem que a endometriose pode surgir de células fetais ⁽⁵⁶⁾.

A metaplasia é a conversão de um tipo de célula diferenciada noutro tipo de célula diferenciada que pode ocorrer através de maturação normal ou causado por algum estímulo anormal ⁽⁵⁶⁾.

O sistema reprodutor feminino surge das estruturas embrionárias que são os ductos müllerianos, que por sua vez surgem do celoma ⁽¹⁷⁾.

Em 1924, Robert Meyer descreveu a teoria da metaplasia celômica que propõe que durante a formação do embrião o tecido endometrial primitivo, o celoma, cresce, ectopicamente e lá permaneceu até ficar exposto às hormonas endógenas na menarca ^(17, 54, 56, 58).

De forma semelhante à anterior, a teoria dos remanescentes müllerianos sugere que as células precursoras do endométrio, células estaminais, migram e proliferam noutro local durante o desenvolvimento embrionário, formando o tecido semelhante ao endométrio na cavidade pélvica ^(6, 17, 54, 59).

Estas teorias justificam os casos raros de endometriose em fetos, em adolescentes que apresentam endometriose antes da menarca, em mulheres com síndrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, em mulheres sem menstruação e nos homens, além de que justificam a endometriose fora da cavidade pélvica ⁽⁶⁹⁾.

3.5.1.3. TEORIA DA DISSEMINAÇÃO HEMATOGENICA E LINFÁTICA

A teoria da disseminação hematogénica e linfática surgiu da necessidade de Sampson explicar a endometriose extrapélvica, uma vez que a sua primeira teoria, a menstruação retrógrada só explicava a endometriose peritoneal ^(4, 17, 27, 38, 59). As células estaminais que provocam endometriose, que por sua vez entram em circulação e se difundem pelo corpo através do sistema linfático e circulatório, e deste modo se espalham por todo o corpo ^(4, 17, 27, 38, 59). De acordo com Samani *et al.*, comprovou-se a presença de metástases de endometriose em órgãos distantes do útero em modelos murinos ⁽⁷⁰⁾. Além disso, esta teoria fundamenta a endometriose fora da cavidade pélvica, ou seja, a endometriose encontrada no nariz, pulmão, baço e cérebro ^(17, 34).

3.5.1.4. TEORIA EPIGENÉTICA

Em 1942 ⁽⁷¹⁾, surgiu a teoria epigenética, que defende que os erros que uma célula estaminal sofre quando prolifera e se diferencia, se acumulam na forma de mutações no ADN que posteriormente afetam a expressão dos genes ^(21, 34, 59). Para além disto, as células estaminais são células com uma capacidade proliferativa elevada, portanto apresentam um desenvolvimento acelerado, o que aumenta a probabilidade de formar metaplasia celular, formando endométrio fora do útero, levando, assim, à endometriose ^(4, 44, 72).

As modificações epigenéticas mais comuns são a metilação do ADN, a modificação de histonas e a existência de miRNA ^(21, 34). As hormonas e outros fatores ambientais como, por exemplo, hábitos tabágicos, consumo de álcool, exposição solar e stress oxidativo ⁽⁷²⁾, promovem a inflamação, invasão e adesão das lesões ⁽⁵⁴⁾ (**Figura 3.5.1.4.1**). Esta teoria explica não só a endometriose superficial, mas também a endometriose profunda e a endometriose extrapélvica ⁽⁵⁶⁾.

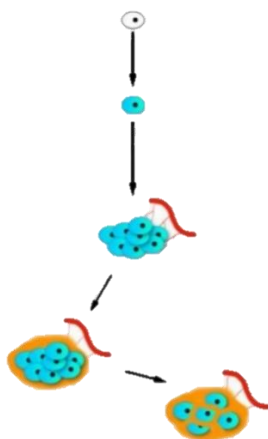


Figura 3.5.1.4.1. Origem da endometriose de acordo com a teoria epigenética.

Adaptado de ⁽⁴⁴⁾.

3.5.1.5. TEORIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS

As células estaminais possuem características como alta taxa de proliferação, capacidade de auto-renovação e capacidade de se diferenciarem ⁽⁷³⁾.

A teoria das células estaminais subdivide-se em duas: a teoria das células estaminais originadas do endométrio e a teoria das células estaminais originadas da medula óssea (**Figura 3.5.1.5.1**) ^(38, 67).

TEORIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS ORIGINADAS NO ENDOMÉTRICO

As células estaminais que se encontram na camada basal do endométrio, onde são protegidas da menstruação, são as células que regeneram o epitélio durante a fase proliferativa do ciclo menstrual, estimuladas pelo estrogénio ^(38, 67). A teoria das células estaminais do endométrio, defende que durante a menstruação essas células podem

integrar os vasos linfáticos, deslocando-se por todo o corpo ^(38, 67). Esta teoria explica os casos de endometriose profunda e a endometriose extrapélvica ⁽³⁸⁾.

TEORIA DAS CÉLULAS ESTAMINAIS ORIGINADAS NA MEDULA ÓSSEA

Adicionalmente, existem células estaminais com origem na medula óssea, nomeadamente células mesenquimais, células hematopoiéticas e células progenitoras endoteliais, que colaboram na regeneração do endométrio ⁽³⁸⁾. Estas células encontravam-se em circulação ⁽³⁴⁾, em direção ao útero, durante a fase proliferativa do endométrio, no entanto não chegaram ao útero, provocando endometriose ectópica ⁽³⁸⁾. Acredita-se que o este tecido endometrial ectópico compita com o tecido eutópico pelas células da medula óssea, através da libertação de citocinas pró-inflamatórias que estimulam o estrogénio de modo a recrutarem as células estaminais da medula óssea para o seu desenvolvimento ^(34, 67).

Esta última teoria explica a endometriose extrapélvica e os casos raros de endometriose que ocorrem nos homens ou em mulheres sem aparelho reprodutor feminino ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Esta teoria foi suportada por estudos em camundongos e em humanos que comprovaram que as células estaminais formam as células do endométrio ⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾. Para além disto, acredita-se que a endometriose que surge de células mais diferenciadas tende a ser menos grave do que a endometriose que começa com células estaminais ⁽²³⁾.

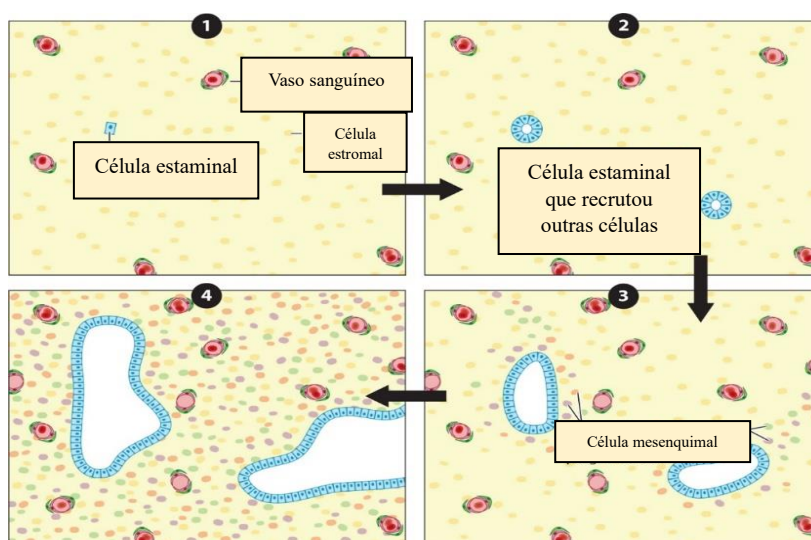


Figura 3.5.1.5.1. Teoria das células estaminais. Adaptado de ⁽³⁸⁾.

3.5.1.6. ETIOLOGIA GENÉTICA

Alguns autores sugerem a teoria genética como etiologia da endometriose, pelo elevado peso da hereditariedade no seu desenvolvimento, uma vez que a predisposição genética pode aumentar a frequência de mutações nas células (34, 58).

3.5.1.7. TEORIAS ALTERNATIVAS

Acredita-se que a teoria da menstruação retrógrada e a teoria epigenética possam estar relacionadas (**Figura 3.5.1.7.1**), ou seja, podem ocorrer mutações em genes das células do endométrio, estando descritas mutações nos genes KRAS e PIK3CA, e posteriormente através da menstruação retrógrada, esse tecido endometrial que sofreu essas mutações dirige-se à cavidade peritoneal através das trompas de Falópio, onde se vai instalar (20, 23, 54). Se, simultaneamente ocorrerem outras mutações na metilação do ADN que afetem a expressão de recetores nucleares, pode haver aumento dos níveis de prostaglandinas e de estrogénio, ocorrendo resistência à progesterona e inflamação (20, 23, 54).

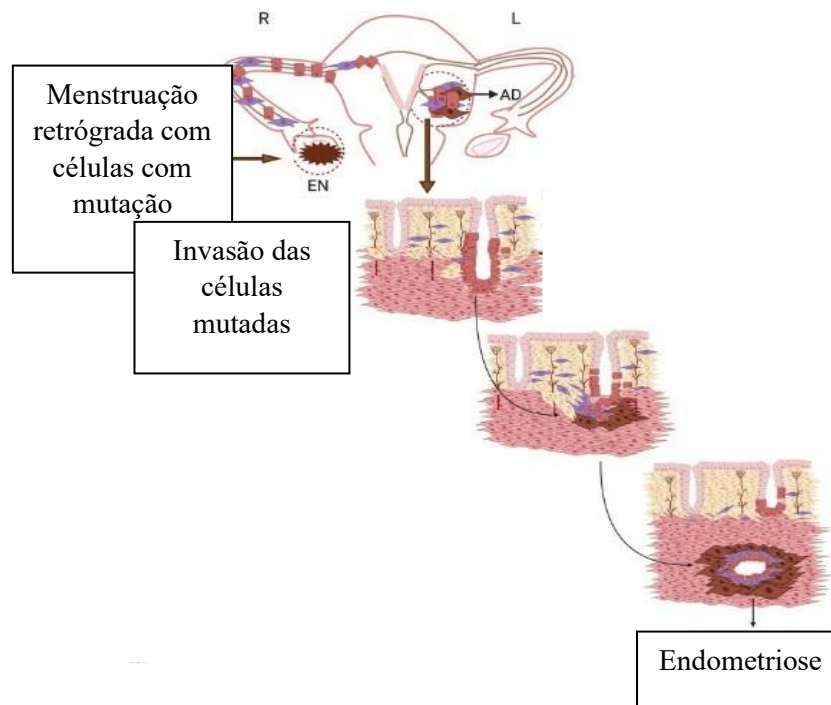


Figura 3.5.1.7.1. Teoria da menstruação retrógrada em associação com a teoria genético-epigenética. Adaptado de (77).

3.5.2. FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da doença é desconhecida, mas sabe-se que depende de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais, sendo influenciada pela inflamação e pelo stress oxidativo (**Figura 3.5.2.1**) (7, 20, 28, 40, 54, 78, 79).

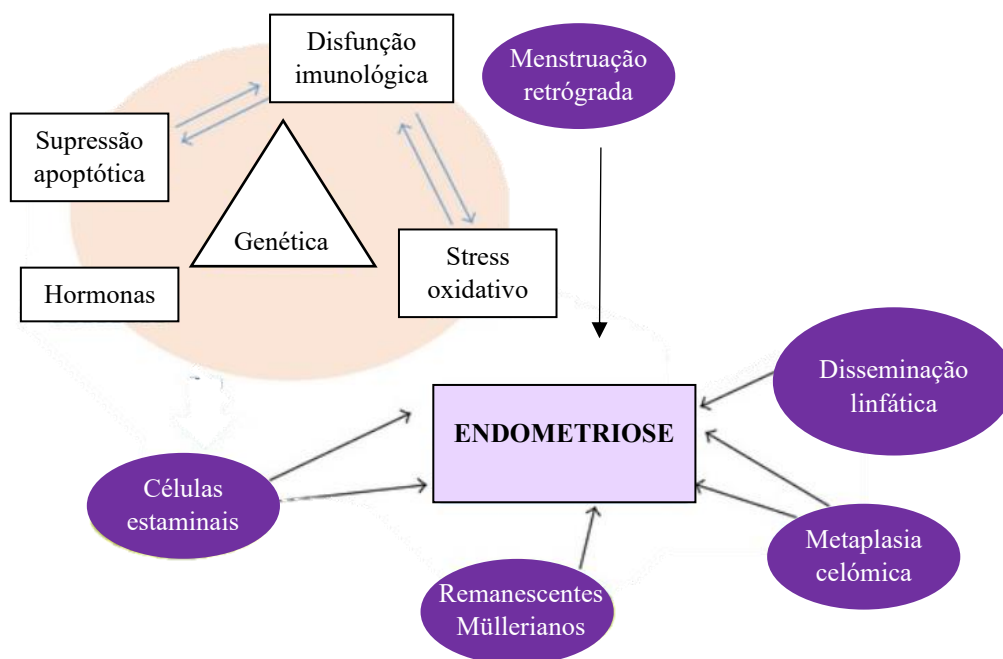


Figura 3.5.2.1. Fatores que interferem na fisiopatologia da endometriose. Adaptado de (58).

Sabe-se que o estrogénio é essencial para a fixação do tecido endometrial ectópico, promove a proliferação de lesões e contribui para a sua manutenção (58).

Por sua vez, acredita-se que a inflamação, também desempenha um papel muito importante na patogenia da doença (7, 20, 23, 28, 38, 40, 78). Por um lado, após formação das lesões de endometriose, podem ocorrer processos inflamatórios locais associados à hemorragia que ocorre por ação do estrogénio no tecido endometrial ectópico e que levam à formação de cicatrizes e aderências (7, 20, 23, 28, 38, 40, 78). Além disso, a produção destas substâncias inflamatórias como as citocinas, as prostaglandinas e os fatores de crescimento, promovem o crescimento das lesões (58).

A disfunção imunológica também parece relevante, visto que em indivíduos saudáveis, o tecido ectópico é eliminado de forma correta por apoptose, o que não

acontece em indivíduos com endometriose em que o sistema imunológico não consegue eliminar adequadamente este tecido ectópico (27, 58, 67, 80). Os mecanismos implicados ainda são desconhecidos (58, 68, 80).

Em relação à fisiopatologia da dor, presente nos casos de endometriose, é controverso se estão envolvidos mecanismos nociceptivos ou neuropáticos (40, 44, 81-83). O desaparecimento dos sintomas dolorosos após a remoção cirúrgica das lesões endometrióticas sugere mecanismos de dor nociceptivos, no entanto, a dor recorrente em pacientes com endometriose cujas lesões foram removidas, sugere mecanismos neuropáticos (44, 84).

A infertilidade poderá dever-se a múltiplos fatores (**Figura 3.5.2.2**) (40). Os fatores mecânicos, como lesões pélvicas, inflamação, fibrose (40) e distorções anatómicas que dificultam a libertação do óvulo ou dificultam a passagem espermatozoides para as trompas de Falópio, dificultando a fecundação (34, 85). No caso de se tratar de endometriomas, estes interferem com a reserva ovárica através de mecanismos ainda desconhecidos (34). A necessidade de múltiplas cirurgias, por sua vez, também poderá ter impacto na fertilidade (34).

Sublinha-se que a fisiopatologia da endometriose carece de uma investigação mais aprofundada (34).

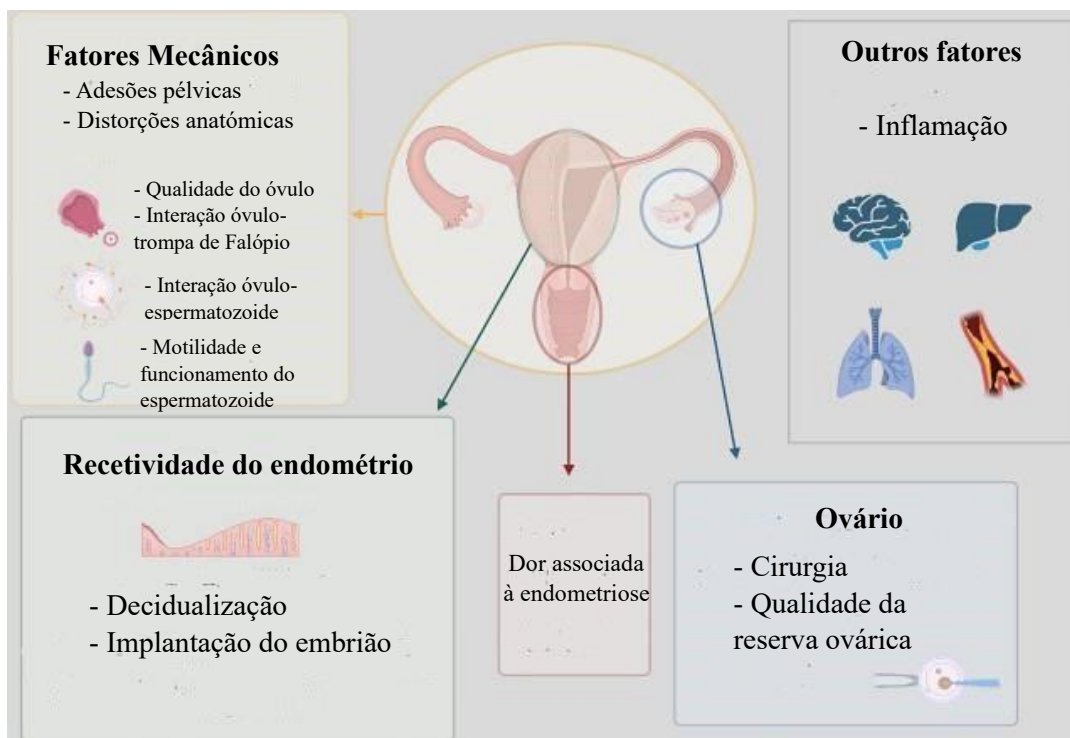


Figura 3.5.2.2. Etiologia multifatorial da infertilidade. Adaptado de (34).

3.6. EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a ESHRE, a doença é encontrada principalmente em mulheres em idade reprodutiva, embora as consequências clínicas da endometriose possam estender-se até a pós-menopausa ⁽²⁾.

Estima-se que a prevalência da endometriose atinja 10% das mulheres em todo o mundo, o que corresponde a 190 milhões de mulheres ⁽⁴⁾. Afeta 6 a 15% das mulheres em idade reprodutiva ^(6, 86), das quais um terço apresentam infertilidade ⁽³⁴⁾. Por outro lado, estima-se que metade das mulheres com infertilidade tenham endometriose ⁽¹¹⁾. Além disso, o diagnóstico é mais frequente em mulheres entre 25 e os 45 anos ⁽⁶⁾. Segundo dados da ESHRE, não existem estudos suficientes sobre a epidemiologia na adolescência ⁽²⁾. Na literatura, existem registrados um total de 16 casos no sexo masculino ⁽⁸⁷⁾. De acordo com Signorile *et al.*, há relatos de endometriose em fetos ⁽⁸⁸⁾. No entanto, acredita-se que estes números não reflitam a realidade, dada a dificuldade do diagnóstico ⁽⁸⁹⁾.

Feng *et al.* afirmaram em 2019 que a taxa de incidência padronizada por idade a nível global (ASIR) é de 48,31 por 100 000 pessoas ⁽⁸⁶⁾. A Nova Zelândia apresenta uma das maiores taxas de ASIR e o Afeganistão uma das menores ⁽⁸⁶⁾. Em termos de região, a Ásia Central e a Europa Oriental apresentam as maiores taxas de ASIR, enquanto a América do Norte e Europa do Leste apresentam as menores taxas de ASIR. Estes dados encontram-se expostos na **Figura 3.6.1** ⁽⁸⁶⁾.

De 1990 a 2019, a incidência global da endometriose aumentou 10,37%, possivelmente devido aos avanços tecnológicos que foram surgindo ao longo destes 29 anos e que facilitaram o diagnóstico, no entanto considera-se que ainda há um longo percurso a percorrer no que diz respeito aos desafios que o diagnóstico da doença implica ⁽⁸⁶⁾.

ASIR da endometriose (2019)

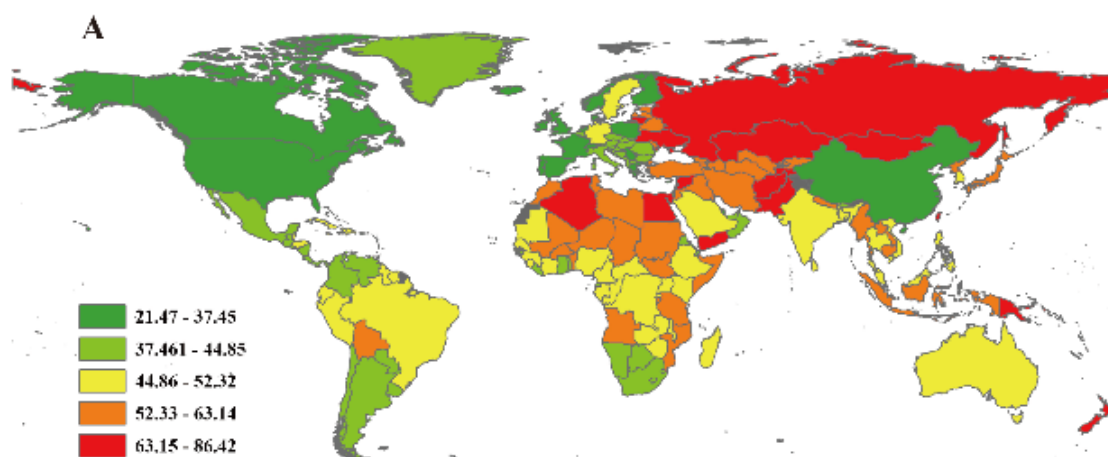


Figura 3.6.1. ASIR a nível mundial. Adaptado de ⁽⁸⁶⁾

Segundo a revisão de Moradi *et al.*, em 2021, a prevalência da endometriose foi de 18% a nível global, 36% na Ásia, 19% na América, 18% em África e 17% na Europa ⁽⁹⁰⁾.

Em 2010, nos Estados Unidos da América (EUA), a endometriose era a terceira causa de hospitalização por patologia ginecológica ⁽⁹¹⁾. Em 2011, a incidência nos EUA era de 11% ⁽⁹²⁾, afetando 1 em cada 9 pessoas ⁽⁹³⁾. Todavia, em 2015, a incidência da endometriose nos EUA era entre 2 a 4% ⁽⁹⁴⁾ e a prevalência de endometriose diagnosticada era de 6,1% ⁽⁹⁵⁾, atingindo 4 milhões de mulheres em idade reprodutiva ⁽⁹⁾. Um estudo realizado por Jacob P. Christ *et al.*, em 2021, demonstrou que as taxas de incidência diminuíram entre 2006 e 2015 ⁽⁹⁶⁾. De acordo com Smolarz *et al.*, em 2021, a incidência variou de 5 a 15% em mulheres em idade reprodutiva e de 2 a 5% em mulheres na pós-menopausa ⁽⁶⁾.

De acordo com Medina-Perucha *et al.*, de 2013 a 2015 a taxa de incidência de endometriose em Espanha foi de 1,03, no entanto, de 2016 a 2018 a taxa de incidência de endometriose em Espanha foi de 1,17, o que indica que houve um aumento e melhoria no diagnóstico ⁽⁹⁷⁾. O artigo de Marfil *et al.* indicou que de 1 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2017 foram detetadas 12775911 mulheres dos 15 aos 54 anos com endometriose, em Espanha ⁽¹²⁾. Por ano, são diagnosticadas 5000 mulheres com a doença ⁽¹²⁾. A incidência de endometriose em Espanha foi de 16,1 por 10000 mulheres ⁽¹²⁾.

À data da realização deste trabalho, não se encontravam dados epidemiológicos publicados sobre Portugal.

3.7. SINAIS E SINTOMAS

Os sinais e sintomas da endometriose mais comuns incluem dor pélvica cíclica ou crónica ⁽⁹⁾, hemorragia menstrual intensa, dismenorreia (dor durante a menstruação) que afeta e limita as atividades diárias, disúria (dor durante a micção), dispareunia (dor durante as relações sexuais), irregularidades do ciclo menstrual ⁽²⁸⁾, infertilidade, aumento de volume abdominal, hematúria e sintomas gastrointestinais, nomeadamente hemorragia retal, disquesia (dificuldade em evacuar), diarreia, náuseas e vômitos ⁽²⁾. Também podem estar presentes sintomas como fadiga sem causa aparente, depressão e ansiedade ⁽¹¹⁾.

Os sintomas são mais exuberantes durante os dias que antecedem a menstruação e terminam no fim da menstruação ⁽⁸⁵⁾. Além disso, é comum ocorrerem todos os meses neste período, embora possam ocorrer em qualquer altura do mês ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

A dor pélvica crónica é o sintoma mais frequente em mulheres com endometriose, no entanto, a perceção da dor pode variar individualmente ⁽²⁾.

Segundo alguns autores, em adolescentes, a endometriose pode apresentar uma progressão mais rápida do que em adultos e, por isso, os sintomas podem ser mais variáveis e complexos ^(2, 101, 102). Ainda assim, na adolescência, a dor é o sintoma que leva com mais frequência ao diagnóstico ^(2, 101). Deste modo, para um diagnóstico atempado, nos adolescentes deve-se ter em atenção os seguintes sintomas: dor pélvica crónica cíclica ou acíclica, particularmente combinada com náuseas, dismenorreia, disquesia, disúria ou dispareunia ^(2, 101, 103). Na menopausa, os níveis de estrogénio diminuem drasticamente, pelo que ocorre uma regressão da endometriose na maioria das mulheres ^(2, 7). Segundo o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 96,9% das mulheres com endometriose deixam de ter dor na menopausa ⁽⁷⁾. Contudo, são várias as mulheres que continuam a apresentar sintomas ou que referem o seu agravamento, porque também pode ocorrer reativação da doença após a menopausa ⁽²⁾.

Os sintomas variam de pessoa para pessoa e podem depender da localização da doença ⁽¹⁰⁴⁾. As mulheres que têm endometriose profunda normalmente apresentam sintomas mais graves do que as mulheres que têm endometriose superficial, referindo também mais queixas algícas e sintomas do foro urológico e gastrointestinal ⁽³⁸⁾. Por sua vez, a infertilidade é mais frequente nos casos de endometriose do ovário ⁽³⁸⁾. Os sintomas de endometriose extrapélvica incluem dor cíclica no ombro, pneumotórax espontâneo cíclico, tosse cíclica, nódulos que aumentam de tamanho durante a menstruação, hemoptises e dor torácica ⁽²⁾. Quando a sintomatologia é cíclica, deve suspeitar-se de endometriose extrapélvica ⁽⁷⁾. No entanto, não existe uma correlação entre a gravidade da doença e a intensidade dos sintomas, nomeadamente da dor ⁽⁴¹⁾.

Embora nem todas as mulheres com endometriose sejam sintomáticas, a dor associada à endometriose e a infertilidade são as características clínicas da doença, pelo que a doença tem grande impacto não apenas na vida das mulheres com endometriose, mas também dos seus parceiros e familiares ^(2, 104).

A dor é descrita como uma sensação desagradável que pode ser aguda ou crónica (persistente) (> 3 meses) ⁽¹⁰⁵⁾. É uma consequência de processos neuroquímicos complexos nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico ⁽¹⁰⁵⁾.

De acordo com a Sociedade Internacional de Dor Pélvica, a dor pélvica crónica consiste numa dor cíclica ou não cíclica, com duração superior a 6 meses, localizada no abdómen ao nível do hipogastro ou na região lombar, suficientemente grave para causar incapacidade funcional ou psicológica, requerendo intervenção e tratamento ^(7, 106).

Para avaliar a intensidade da dor, o consenso sobre a endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia recomenda utilizar a Escala Visual Analógica ⁽⁷⁾.

A Escala Visual Analógica (**Figura 3.7.1**) consiste numa linha horizontal com 10 centímetros de comprimento, que tem assinalada, numa extremidade, a classificação “Sem Dor” e, na outra, a classificação “Dor Máxima” ⁽⁷⁾. O doente faz uma cruz no ponto que representa a intensidade da sua dor ⁽⁷⁾. Mede-se, em centímetros, a distância entre o início da linha, que corresponde a zero e o local assinalado, obtendo-se a classificação numérica ⁽⁷⁾.

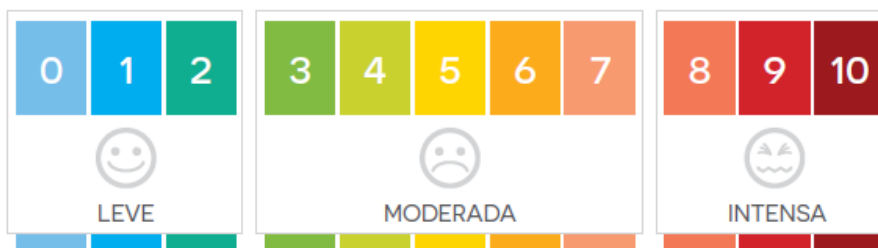


Figura 3.7.1. Escala Visual Analógica, para avaliação da dor. Adaptado de ⁽⁷⁾.

3.8. FATORES DE RISCO

A endometriose é uma doença com etiologia multifatorial, tendo sido descritos alguns fatores que aumentam o risco da mesma, nomeadamente história familiar de endometriose ⁽¹⁰²⁾, baixo peso no nascimento, elevada exposição aos estrogénios, menarca antes dos 11 anos (menarca precoce - porque os estrogénios se encontram mais elevados nessas idades) ⁽⁶⁾, menstruação com perda de sangue abundante durante mais de 7 dias, ciclos menstruais curtos (isto é, com menos de 27 dias e assim maior exposição aos estrogénios), infertilidade ^(2, 85, 107-110), baixo índice de massa corporal ^(28, 109), malformações genitais, como obstruções congénitas do útero e da vagina ⁽³⁸⁾, e etnia asiática ^(1, 111). Realça-se que as mulheres negras parecem ter menos risco de endometriose, contudo, estes dados podem estar enviesados pelo menor acesso a cuidados de saúde ⁽¹⁾.

Segundo Amro *et al.*, o risco de endometriose aumenta na puberdade devido às alterações hormonais, ao aumento do stress oxidativo inerente à menstruação e é superior nas mulheres suscetíveis a maiores erros hereditários ⁽⁴⁴⁾.

Outros possíveis fatores de risco para endometriose são quistos no ovário, síndrome do intestino irritável ou doença inflamatória pélvica ⁽²⁾.

Os fatores de risco modificáveis, tais como o álcool, o tabaco e a cafeína, parecem interferir com a produção de hormonas sexuais, porém os estudos são controversos ^(110, 112-116).

A presença de fatores de risco em adolescentes deve alertar os profissionais de saúde para a possibilidade da doença, permitindo um diagnóstico precoce ⁽²⁾.

3.9. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da endometriose é complexo, uma vez que os sintomas são muitas vezes desvalorizados ou pouco considerados, são inespecíficos e não existem biomarcadores específicos ^(9, 85), sendo em alguns casos confundida com outras doenças, nomeadamente a síndrome do intestino irritável, a obstipação, a doença inflamatória intestinal, a cistite intersticial e a litíase renal ⁽¹⁰⁴⁾. Por outro lado, 20% das mulheres com endometriose apresentam concomitantemente alguma das doenças referidas ⁽¹⁰⁴⁾. Adicionalmente, muitas vezes os sintomas não são devidamente valorizados, como ocorre frequentemente em relação à dor abdominal durante a menstruação ⁽¹⁾. Assim sendo, muitas vezes o diagnóstico é feito em fases avançadas da doença, quando estão presentes sintomas intensos como a dor ou a infertilidade ^(89, 108). Torna-se fundamental, realizar um diagnóstico o mais precocemente possível, para instituir a terapêutica adequada atempadamente ⁽⁴¹⁾.

Os primeiros sintomas podem surgir na adolescência ⁽²⁾, mas são pouco valorizados, portanto, o diagnóstico é mais frequente entre os 20 e 30 anos, todavia, deve existir um elevado nível de suspeição perante jovens com idade inferior com dor pélvica durante a menstruação que não respondem aos AINE ^(11, 103). Vários estudos têm demonstrado que o diagnóstico antecipado acontece mais frequentemente em mulheres observadas em consulta de Ginecologia em idades mais jovens e no decorrer da investigação preconizada nos casos de infertilidade, do que em mulheres que referem dor abdominal ^(11, 27).

Para estabelecer o diagnóstico é necessário a realização de uma história clínica detalhada ⁽⁹⁾ e de um exame objetivo que deve incluir a palpação abdominal, exame ginecológico com observação com espéculo e toque vaginal e retal, para deteção de nódulos ^(2, 7, 11, 22). Os exames complementares úteis para o diagnóstico são a ecografia transvaginal e a ressonância magnética ^(1, 35, 36, 117). Posteriormente, a realização de biópsia por laparoscopia ou laparotomia permite a confirmação histológica da doença ^(27, 62, 109).

O exame vaginal bimanual permite detetar massas na zona pélvica ⁽¹¹⁾. Adicionalmente, deve considerar-se a realização do exame retovaginal ou palpação da bolsa de Douglas, uma vez que permite detetar casos de endometriose infiltrativa profunda ^(2, 11). A principal desvantagem do exame vaginal bimanual é o desconforto da

sua realização para o doente ⁽²²⁾, devendo ser evitado em adolescentes que ainda não iniciaram a vida sexual ⁽²⁾.

A ecografia transvaginal e a ressonância magnética são exames imagiológicos, não invasivos, realizados na fase pré-operatória ^(6, 21, 22) para visualizar os locais afetados pela doença e definir o estágio da endometriose ⁽⁸⁹⁾. No entanto, a sua sensibilidade é limitada ⁽⁴¹⁾, por isso, mesmo quando a avaliação imagiológica não deteta lesões não permite excluir o diagnóstico de endometriose ⁽²⁾.

A ecografia transvaginal permite diagnosticar grandes lesões de endometriose nos ovários, lesões vesicais e endometriose profunda ^(2, 7, 17, 41, 108, 109), todavia, não possibilita a observação de pequenas lesões nos ovários nem de lesões de endometriose superficial (implantes peritoneais superficiais), sendo menos preciso neste tipo de lesões ^(2, 9, 22, 109). As suas vantagens são a sua facilidade de execução e o baixo custo, tendo uma boa relação custo-efetividade ⁽²²⁾. De acordo com Pugsley *et al.*, a ecografia transvaginal, comparada com outros métodos imagiológicos, é a que deteta mais vezes a endometriose ⁽¹⁰⁰⁾. No entanto, a ecografia é um exame dependente de operador, por isso, é fundamental que seja realizada por ecografistas experientes ⁽¹¹⁾. Ademais, embora a ecografia transvaginal também esteja recomendada na investigação da endometriose em adolescentes, em adolescentes com hímen intacto, a ecografia transvaginal só deve ser realizada com consentimento do doente e do cuidador ⁽¹¹⁾. Em alternativa, poderão ser realizadas a ecografia abdominal, transperineal ou transretal ou a ressonância magnética ^(2, 11, 43, 118).

A ressonância magnética tem maior sensibilidade para detetar endometriomas e permite caracterizar massas pélvicas ^(22, 28, 43, 85). Adicionalmente, permite explorar a cavidade abdominal e, assim, detetar e caracterizar lesões de endometriose intestinais e vesicais, fornecendo informações essenciais para planear a abordagem cirúrgica, e permite ainda excluir outras doenças ^(27, 41, 43, 118). As suas desvantagens são apresentar baixa sensibilidade devido ao peristaltismo intestinal e o seu elevado custo que implica, por isso, uma menor acessibilidade ^(9, 43, 109).

A laparoscopia e a laparotomia permitem detetar endometriose superficial e profunda ^(28, 119). A laparoscopia é um procedimento cirúrgico em que se realiza dois a três cortes no abdómen, um onde se insere uma câmara e outro por onde entram os utensílios para a realização da cirurgia do procedimento cirúrgico, se necessário ^(28, 119). Na laparotomia é realizado um único corte de grande dimensão que permite uma cirurgia de

abdômen aberto, sem recurso a câmaras ⁽¹¹⁹⁾. A confirmação histológica da endometriose implica a presença de macrófagos com hemossiderina ou tecido endometrial ⁽⁸⁵⁾. A laparoscopia permite o diagnóstico e tratamento da endometriose ⁽²⁷⁾, no entanto, apresenta riscos cirúrgicos e complicações como aderências e tem custos elevados ^(11, 22, 120).

De acordo com a ESHRE, nenhum exame de imagem mostrou ser mais sensível ou específico que a cirurgia ⁽²⁾. De acordo com uma revisão sistemática realizada por Bausic *et al.*, a ressonância magnética apresenta uma sensibilidade de 63,5% a 92,6% e uma especificidade de 71% a 93,9%, enquanto que a ecografia transvaginal apresenta uma sensibilidade de 70,86% a 96% e uma especificidade de 71% a 96% ⁽²²⁾.

Nos casos de endometriose extrapélvica, o diagnóstico pode ser ainda mais desafiante, porque os sintomas dessas mulheres podem não ser imediatamente atribuídos à endometriose ^(2, 7). Nestes casos os exames complementares a realizar dependem da suspeita clínica relativamente à localização: tomografia computadorizada para detetar endometriose torácica ^(2, 7), ecografia abdominal se suspeita de endometriose na região abdominal, as ecografias renal e vesical para lesões de endometriose do trato urinário, e a colonoscopia se suspeita de endometriose no reto ou cólon ⁽⁷⁾.

Segundo Morassutto *et al.*, 6 em cada 10 casos de endometriose não são diagnosticados ⁽¹²¹⁾. Por outro lado, vários estudos referem que o atraso do diagnóstico varia entre 5 a 11 anos ^(1, 11, 34, 100, 122, 123), e, podendo ocorrer progressão da doença, agravamento dos sintomas e afetando a fertilidade ⁽⁹⁾, com impacto negativo na vida dos doentes ^(2, 11, 48). Esse atraso no diagnóstico da endometriose está associado à necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos com biópsia para confirmação histológica da patologia ^(2, 11, 48).

Assim, as diretrizes atuais recomendam realizar um diagnóstico clínico de endometriose com base nos sinais e sintomas clínicos, tais como dor pélvica, presença de massa pélvica, infertilidade, fadiga, depressão e historial familiar de endometriose ^(1, 11, 108). Após a realização da história clínica, procede-se ao exame objetivo e, posteriormente, à realização de avaliação imagiológica ^(1, 11, 108). Atualmente, a cirurgia com finalidade apenas de diagnóstico não está recomendada por rotina, não sendo necessária a confirmação histológica para iniciar o tratamento ^(2, 11). Deste modo, a sua utilização está reservada aos casos em que os exames de imagem não permitem estabelecer o diagnóstico

(2). Estas novas recomendações visam reduzir o atraso no início do tratamento da doença diminuindo a sua progressão (1, 22).

De seguida, apresentam-se, respetivamente, o algoritmo de diagnóstico da endometriose e o Esquema da Estratégia para o Diagnóstico da Endometriose nos **Quadros 3.9.1 e Figura 3.9.1** (9).

Quadro 3.9.1. Algoritmo de diagnóstico da endometriose. Adaptado de (9, 85).

Compatível com endometriose	Considere outro diagnóstico além da endometriose*
1 – História Clínica	
<ul style="list-style-type: none"> • Dor pélvica cíclica ou persistente • Dismenorreia, principalmente refratária aos AINE • Dispareunia • Disquesia cíclica • Sintomas catameniais cíclicos localizados em outros órgãos (por exemplo, pulmão e pele) • Infertilidade • História familiar positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Dor abdominal tipo cólica, intensa e amenorreia podem indicar uma anomalia do trato reprodutivo. • Obstipação grave e diarreia sugerem síndrome do intestino irritável • Micção dolorosa ou dor no flanco podem sugerir litíase renal • Sintomas urinários (por exemplo, hematúria e polaquiúria) podem indicar cistite intersticial/síndrome da bexiga dolorosa • Amenorreia primária • História de dor diretamente associada a cirurgia prévia, considerar lesão nervosa pós-operatória e aderências intestinais
2- Exame físico	
<ul style="list-style-type: none"> • Nódulos • Útero retrovertido • Massa compatível com endometriose • Endométrio no ovário palpável 	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmos do pavimento pélvico • Alodínia do pavimento pélvico / região vulvar • Massas não compatíveis com endometriose na observação com espécuro (por exemplo, miomas)
3 – Avaliação imagiológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Detecção de endometriose ovárica na ecografia • Nódulos e massas 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenomiose e miomas (embora possam estar presentes na endometriose).

* Diagnósticos alternativos referidos no lado direito do quadro não excluem o diagnóstico de endometriose e podem coexistir com o mesmo.

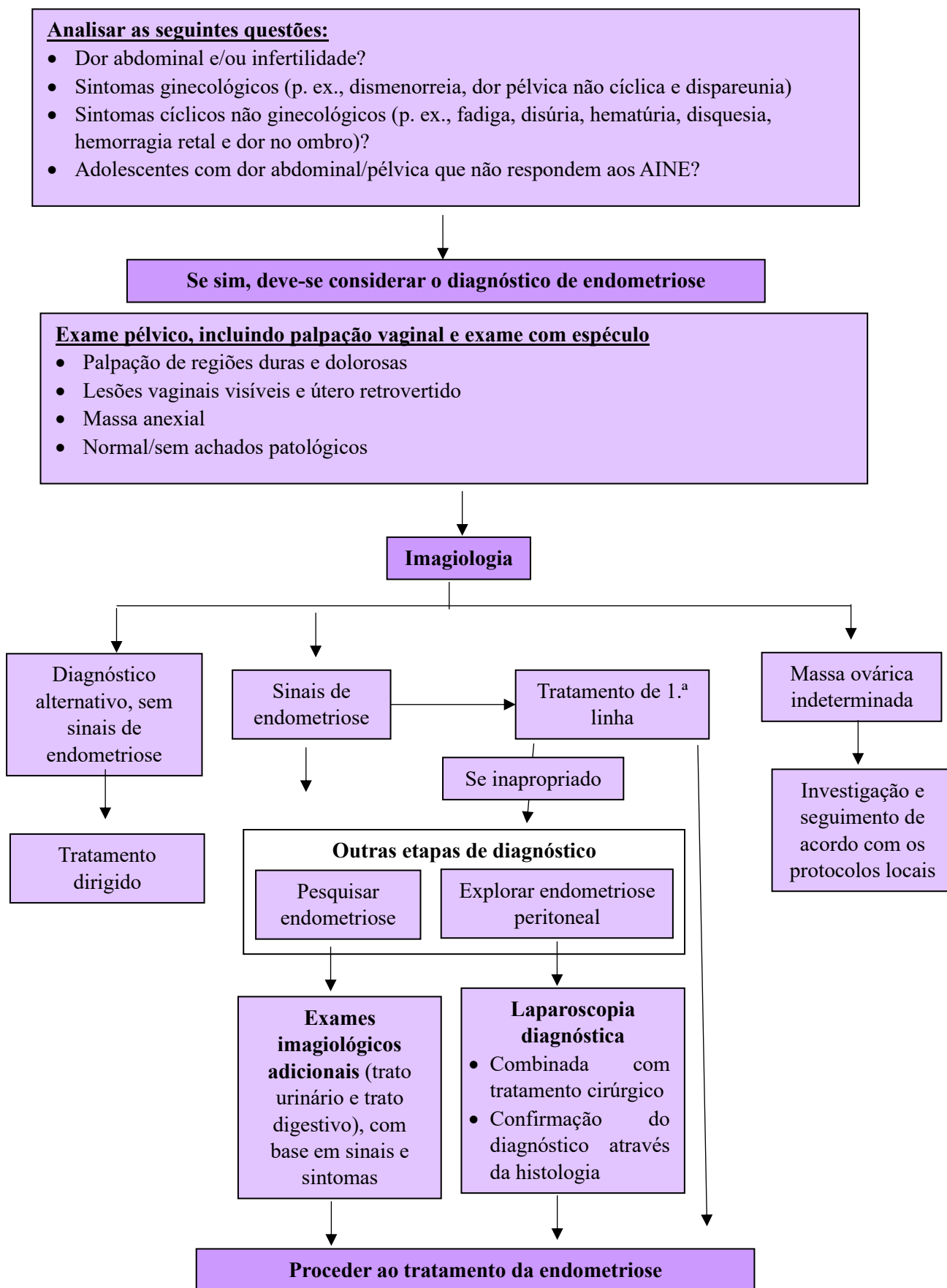


Figura 3.9.1. Esquema da estratégia para o diagnóstico da endometriose. Adaptado de (1, 2, 11, 81).

Considera-se que a falta de consciencialização da população para a doença pode contribuir para o atraso do diagnóstico ⁽²⁾. Apesar da sua prevalência, gravidade dos sintomas e impacto socioeconómico, muitas pessoas nunca ouviram falar de endometriose, nem da sua associação com sintomas de dor ou infertilidade ⁽²⁾.

Alguns autores consideram que o registo dos sintomas num diário e a sua avaliação através de um questionário de sintomas, podem contribuir para o diagnóstico precoce ⁽²⁾. Esta abordagem é também recomendada pela ESHRE, dado que complementa a história clínica, permitindo uma caracterização mais detalhada dos sintomas. ⁽²⁾. Neste sentido, foram desenvolvidos alguns questionários, nomeadamente o Questionário ENDOCARE ⁽¹²⁴⁾, o Questionário ENDOPAIN 4D ⁽¹²⁵⁾ e o Questionário EHP-30 ⁽¹²⁶⁾, cuja utilidade se encontra em estudo.

Com o desenvolvimento tecnológico têm surgindo outras técnicas de diagnóstico, como a sonovaginografia com contraste salino com uma sensibilidade de 66,7% e uma especificidade de 93,8% ⁽⁴³⁾.

No futuro, os avanços tecnológicos poderão permitir o diagnóstico mais precoce da endometriose ⁽⁵⁴⁾. O sequenciamento de ADN, novos métodos analíticos e análise de células estaminais endometriais são alguns exemplos de métodos de diagnóstico não invasivos que têm sido referidos para o desenvolvimento de biomarcadores ⁽⁵⁴⁾.

O diagnóstico e a terapêutica atempados da endometriose são fundamentais para alívio de sintomas e para a qualidade de vida dos doentes ^(2, 62). É importante que haja também monitorização da progressão da doença após o diagnóstico da endometriose ⁽²⁾.

3.10. BIOMARCADORES

Como referido anteriormente, o diagnóstico precoce seria fulcral para o tratamento atempado da doença, por isso, os biomarcadores séricos poderiam ser uma importante mais-valia ⁽⁴¹⁾. Estes permitiriam a identificação da doença de forma precoce, de forma não invasiva e assim o tratamento seria rapidamente instituído, permitindo, o alívio dos sintomas e prevenindo a progressão da doença ⁽¹⁰⁹⁾. No entanto, até hoje não foi encontrado nenhum marcador fidedigno e específico de endometriose ^(2, 41, 81).

Um dos biomarcadores mais estudados é o CA-125, utilizado na deteção e monitorização do cancro do ovário ^(2, 85). Apesar de não permitir o diagnóstico, dada a sua elevada especificidade poderá ser útil na monitorização da progressão da doença na endometriose, além de que é de baixo custo ^(2, 85). Contudo, deve ser utilizado como método de diagnóstico em suspeita de doentes com suspeita de endometriose ⁽²⁾.

Encontram-se em curso, várias investigações que procuram identificar possíveis biomarcadores em tecidos endometriais, nos fluidos menstruais ou uterinos ^(27, 109). Também têm sido considerados eventuais marcadores imunológicos no sangue (soro, plasma) ou na urina ^(27, 109). Todavia, ainda nenhum possível biomarcador mostrou ser promissor para o diagnóstico da endometriose ^(27, 109).

Outros possíveis biomarcadores são as citocinas inflamatórias (p. ex., a IL-6 e a IL-8), os marcadores de angiogénese (p. ex., VEGF), enzimas (p. ex., aromatase), entre outros. ⁽¹²⁷⁾.

3.11. HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA E PROGNÓSTICO

A maioria das mulheres com endometriose afirma que os sintomas se iniciaram na adolescência e descrevem uma melhoria na menopausa (provavelmente devido aos baixos níveis de estrogénios), no entanto, algumas doentes descrevem também persistência dos sintomas após a menopausa ⁽¹⁾.

As doentes com diagnóstico de endometriose são maioritariamente inférteis ou apresentam um risco maior de terem gestações ectópicas e abortos espontâneos ^(85, 108).

Algumas mulheres desenvolvem dor crônica, por isso, as diretrizes recomendam o tratamento precoce da endometriose, como estratégia para reduzir o risco de dor ⁽¹⁾.

Até ao momento considerava-se a endometriose uma doença progressiva, contudo, vários autores descrevem diferentes percursos da doença ^(85, 108).

Mounsey *et al.* verificaram que apesar do tratamento, 47% das doentes tiveram progressão da endometriose, em 25% ocorreu resolução da doença e em 25% não houveram alterações ⁽⁸⁵⁾. De forma semelhante, Allaire *et al.* relataram uma progressão de endometriose em 29 a 45% dos casos, uma estabilização da mesma em 33 a 42% e uma regressão das lesões em 22% a 29% das doentes ⁽¹⁾.

Saridoğan *et al.* referem uma progressão da endometriose na adolescência ⁽¹⁰²⁾.

A recorrência da endometriose traduz-se por recorrência da dor, nomeadamente dismenorreia e dispareunia, deteção clínica de áreas fibróticas pélvicas ou nódulos dolorosos, recorrência radiológica de lesões de endometriose, lesões confirmadas cirurgicamente ou aumento persistente do marcador CA-125 após a cirurgia ⁽²⁾. Na literatura encontram-se descritos quatro subtipos de recorrência ⁽²⁾: i) suspeita de recorrência baseada em sintomas: recorrência de sintomas baseada no histórico do paciente, mas não confirmada por exames de imagem e/ou cirurgia; ii) suspeita de recorrência baseada em exames de imagem: recorrência de endometriose baseada em exames imagiológicos (em pacientes com ou sem sintomas); iii) recorrência comprovada por laparoscopia: recorrência de endometriose após a laparoscopia sem confirmação histológica, ou seja, as lesões de endometriose são observadas durante a laparoscopia, mas não é realizada biópsia ou esta é realizada, mas o exame histológico não confirma a presença de lesões; e iv) recorrência comprovada histologicamente: recorrência de endometriose comprovada histologicamente: durante a laparoscopia, as lesões de endometriose são observadas e o exame histológico confirma a presença de lesões.

4. RASTREIO E PREVENÇÃO

O rastreio seria importante para a deteção da doença, no entanto, não existem biomarcadores para este efeito ⁽¹⁰⁹⁾.

A prevenção primária permite evitar o desenvolvimento de endometriose em mulheres sem a doença ⁽²⁾. A eliminação dos fatores de risco modificáveis, descritos anteriormente, poderá ser uma estratégia de prevenção ⁽²⁾.

De acordo com a ESHRE, até ao momento, não há estudos que demonstrem uma ligação entre a dieta e a endometriose, porém, as mulheres com endometriose têm revelado consumir menos vegetais, frutas (principalmente frutas cítricas), laticínios e alimentos ricos em vitamina D, gorduras polinsaturadas e ómega-3, ao mesmo tempo que consomem mais carne vermelha, café e gorduras trans ^(2, 44).

Os benefícios de um estilo de vida saudável para melhorar a saúde em geral, independentemente da endometriose, são conhecidos, pelo que pode ser benéfico para o reduzir o risco da patologia ⁽²⁾. Ainda que não haja evidência do benefício na prevenção da endometriose, as mulheres devem ser aconselhadas a ter uma dieta saudável, com redução da ingestão de álcool ⁽²⁾. A prática de atividade física regular não altera o risco de endometriose, mas reduz a dor associada ⁽²⁾.

O uso de COC demonstrou um efeito protetor no atraso da dor, todavia, a sua utilização como estratégia de prevenção de endometriose é controversa ⁽²⁾.

Por fim, refere-se que a etiologia mal-esclarecida da endometriose dificulta a adoção de medidas preventivas eficazes ⁽²⁾.

5. TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

As *guidelines* atuais recomendam que se inicie o tratamento de alívio de sintomas, mesmo antes de se obter a confirmação histológica do diagnóstico de endometriose, reduzindo assim o atraso no início do tratamento (2, 11, 17, 80, 118).

Nesta Dissertação, aborda-se o tratamento farmacológico, hormonal e não hormonal, o tratamento cirúrgico e outras medidas não farmacológicas.

Como visto em capítulos anteriores, a endometriose trata-se de uma doença dependente de estrogénio, por isso, muitas vezes, o objetivo do tratamento é diminuir os níveis de estrogénio para controlar a doença (11, 27).

A terapêutica hormonal promove a atrofia do endométrio ectópico hormonalmente dependente, a redução do número e do tamanho das lesões e controla os sintomas (11). No entanto, o tratamento hormonal é contraceptivo, pelo que não é adequado para mulheres que pretendam engravidar (1).

Para o tratamento da dor podem ser utilizados AINE ou analgésicos (em monoterapia ou em associação), tratamento hormonal ou cirurgia (17, 28, 40). Para restabelecer a fertilidade existem técnicas de procriação medicamente assistida (1, 2, 80, 117).

A escolha da terapêutica instituída deve ser decidida com base nas preferências individuais, características do doente, idade, sintomas, gravidade da doença, eficácia, efeitos indesejáveis, perfil de tolerabilidade, disponibilidade e custos associados (2, 11, 17, 80).

A abordagem de doentes com endometriose implica um plano multidisciplinar que inclua também educação sobre dor, fisioterapia pélvica, intervenções psicológicas (como a terapia cognitivo-comportamental, a terapia de aceitação e o compromisso ou terapia baseada em atenção plena) e intervenções direcionadas para outros mecanismos da dor (1).

Uma abordagem centrada no doente é considerada uma excelente prática (1). Como iremos ver num capítulo posterior, os farmacêuticos e os outros profissionais de saúde desempenham um papel fulcral na coordenação destes cuidados (1).

5.1. ALGORITMO DE TRATAMENTO

Existem inúmeras diretrizes sobre endometriose que visam a identificar e delinear estratégias de tratamento para a doença, nomeadamente as emitidas pelas seguintes entidades: a WES ⁽³⁾, a ESHRE ⁽²⁾, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) ⁽¹²⁸⁾, a ASRM ⁽⁸⁾, o Colégio Real de Obstetras e Ginecologistas da Austrália e da Nova Zelândia (RANZCOG) ⁽¹²⁹⁾, a Sociedade de Endometriose Japonesa (JPE) ⁽¹³⁰⁾ e o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) ⁽⁹⁸⁾.

A maioria das diretrizes recomendam os COC e progestagénios como tratamento de primeira linha, mas diferem na segunda linha de tratamento da dor ^(81, 131). Muitas das diretrizes referem também o uso de cirurgia, ainda que, algumas reconheçam a falta de evidências para a cirurgia no tratamento da dor associada ^(81, 131). Em relação à abordagem da infertilidade, também não há concordância entre as diferentes *guidelines* ^(81, 131).

Esta Dissertação seguiu as recomendações da ESHRE e do consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, uma vez que em Portugal os profissionais de saúde se regem por estas orientações ^(2, 7).

Na **Figura 5.1.1** e **Quadros 5.1.2** e **5.1.3**, apresentam-se os algoritmos de tratamento gerais da endometriose ^(2, 11, 34, 59, 85).

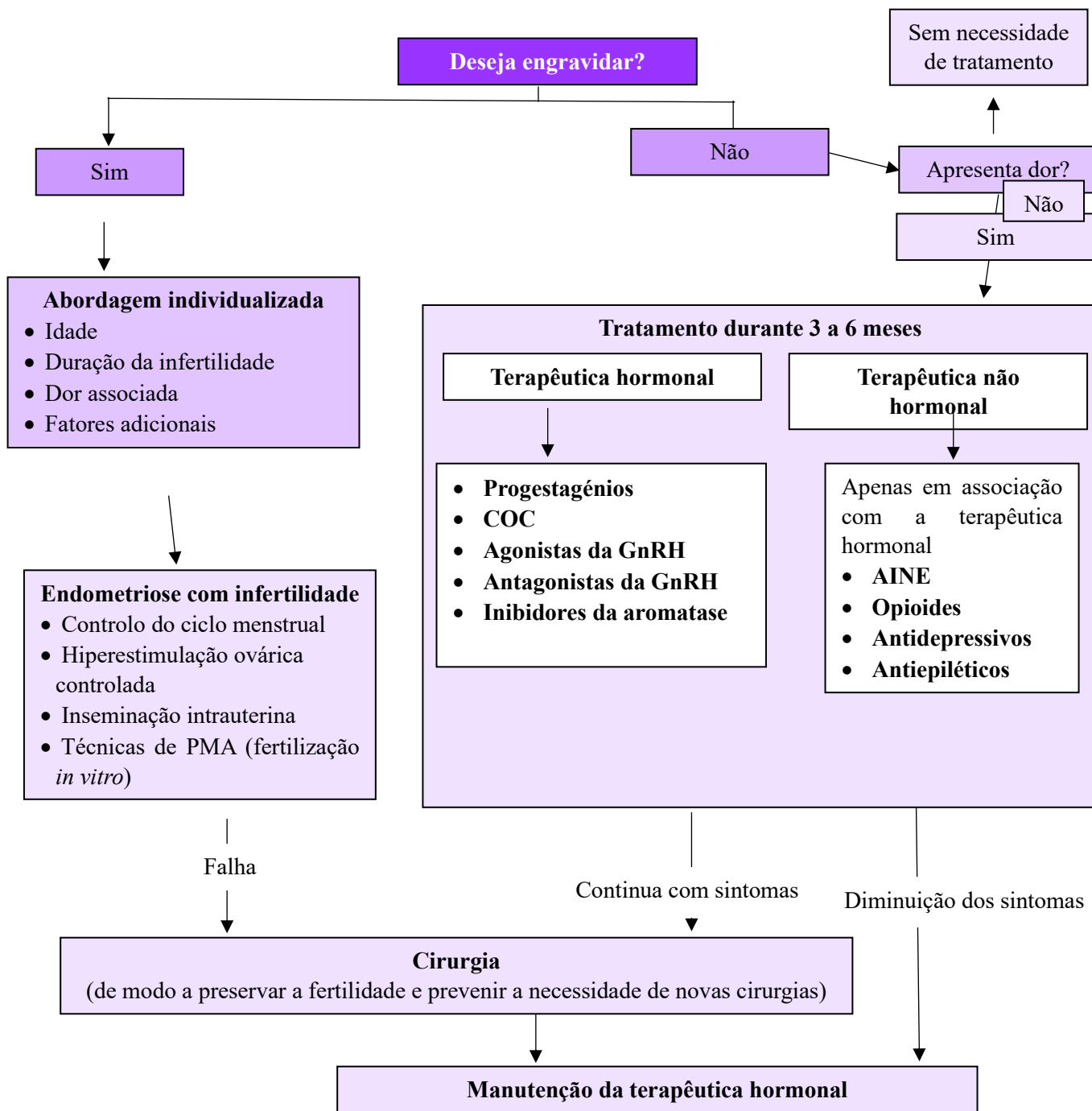


Figura 5.1.1. Algoritmo de tratamento da endometriose. Adaptado de (11, 34, 59, 85).

Quadro 5.1.2. Algoritmo de tratamento da endometriose. Adaptado de ⁽²⁾.

ALGORITMO DE TRATAMENTO		
ENDOMETRIOSE NAS MULHERES ADULTAS		
Sintoma	Preferência	Terapêutica
Dor	1.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • Progestagénios (dienogest, medroxiprogesterona, noretisterona, desogestrel, levonorgestrel, etonogestrel, didrogesterona, gestrinona) isolados ou em associação com AINE. • COC em monoterapia ou em associação com AINE
	2.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • Agonistas da GnRH (goserrelina, leuprorrelina, triptorrelina, nafarelina, buserrelina) isolados ou em associação com terapêutica <i>add-back</i>. • Antagonistas da GnRH (lizagolix, elagonix, relugolix).
	3.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da aromatase (anastrozol, letrozol, exemestano) em monoterapia ou em associação com COC ou progestagénios ou agonistas da GnRH em doentes com dor refratária.
	Última linha	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia.
Infertilidade		<ul style="list-style-type: none"> • Controlo do ciclo menstrual. • Hiperestimulação ovárica controlada. • Inseminação intrauterina. • Técnicas de PMA (fertilização <i>in vitro</i>).
ENDOMETRIOSE NAS ADOLESCENTES		
Dor	1.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • Progestagénios* em monoterapia ou em associação com AINE. • COC com e sem AINE. <p>* Os progestagénios reduzem a densidade mineral óssea.</p>
	2.ª linha	<ul style="list-style-type: none"> • AINE. • Agonistas da GnRH com terapêutica <i>add-back</i> e com suplementação de cálcio e vitamina D, se tiverem mais de 16 anos. Após um ano substituir a terapêutica por progestagénios.
	Última linha	<ul style="list-style-type: none"> • Cirurgia.

Quadro 5.1.2. Algoritmo de tratamento da endometriose. (cont.)

ALGORITMO DE TRATAMENTO			
ENDOMETRIOSE NAS MULHERES ADULTAS			
ENDOMETRIOSE NA MENOPAUSA			
Dor	1.ª linha	• Cirurgia.	
	2.ª linha	• Inibidores da aromatase.	
ENDOMETRIOSE EXTRAPÉLVICA			
Dor	Endometriose abdominal	1.ª linha	• Cirurgia.
		2.ª linha	• Terapêutica hormonal.
	Endometriose torácica	1.ª linha	• Terapêutica hormonal.
		2.ª linha	• Cirurgia.
ENDOMETRIOSE ASSINTOMÁTICA			
Dor/Infertilidade		• Mulheres sem sintomas não necessitam de tratamento.	

Quadro 5.1.3. Tratamento não hormonal para a dor. Adaptado de ⁽⁷⁾.

Dor ligeira	Dor moderada	Dor severa
Analgésico não opioide (paracetamol) e/ou AINE	Analgésico opioide fraco e analgésico não opioide e/ou AINE	Opioide forte
Dor neuropática: Antidepressivo ou anticonvulsivante ou IRSN	Dor neuropática: Antidepressivo e/ou anticonvulsivante ou IRSN	Enviar para unidade de dor

5.1.1. TRATAMENTO DE ENDOMETRIOSE PÉLVICA EM MULHERES ADULTAS

As opções do tratamento hormonal são progestagénios, COC, agonistas da GnRH, antagonistas da GnRH e inibidores da aromatase ^(11, 21, 132).

Segundo a ESHRE, a primeira linha de tratamento são os contraceptivos orais, dando preferência aos progestagénios ^(2, 11, 17, 36, 85, 118, 132, 133), cujo principal mecanismo de ação é inibir a ovulação e a decidualização, seguida de atrofia do tecido endometrial ⁽⁴⁰⁾. Os progestagénios são eficazes como as restantes opções, mas apresentam menos efeitos indesejáveis ⁽⁴⁰⁾. No entanto, os COC também podem ser usados como tratamento de primeira linha; os COC contínuos poderão ser mais eficazes do que os cíclicos, mas não existem estudos suficientes que o confirmem ^(1, 2, 17, 36, 85, 118, 132-136). Segundo alguns estudos, os COC reduzem a progressão das lesões e podem ser utilizados a longo prazo, sendo considerados eficazes e seguros ^(1, 80). Contudo, de acordo com Kim *et al.*, os COC podem não ser apropriados para todos os doentes e são contraindicados em inúmeras situações, além de que a endometriose é uma doença dependente de estrogénio pelo que os COC com estrogénio podem causar exacerbação da doença, embora vários estudos reportem que o estrogénio que se encontra nos COC não é suficiente para ativar a doença ⁽⁷⁾, e são limitadas as evidências na redução das lesões por parte dos COC ⁽¹¹⁾. Tendo em conta estes aspetos, os progestagénios são uma melhor opção quando comparados com os COC ⁽¹¹⁾.

Os agonistas e antagonistas da GnRH são considerados terapêutica de segunda linha, utilizados apenas em doentes cuidadosamente selecionados e durante curtos períodos de tempo ^(1, 11, 17, 36, 85, 118, 132, 133, 135, 136), porque apesar de serem eficazes no alívio dos sintomas apresentam inúmeros efeitos indesejáveis estando recomendada a utilização de terapêutica *add-back* ^(2, 85). Além disso, os agonistas da GnRH são fármacos caros ^(2, 40, 80).

Os inibidores de aromatase são os fármacos de terceira linha na endometriose, sendo utilizados perante uma endometriose refratária ou após cirurgia para prevenir a recorrência da doença ^(2, 17, 36, 85, 118, 132). Apesar de serem fármacos muito eficazes, apresentam inúmeros efeitos indesejáveis e os seus efeitos a longo prazo são desconhecidos ^(2, 17, 36, 85, 118, 132). Os inibidores da aromatase podem ser prescritos em

combinação com contraceptivos orais, progestagénios, agonistas da GnRH ou antagonistas da GnRH ⁽²⁾.

O danazol foi um fármaco muito utilizado para o tratamento da endometriose, mas devido aos seus efeitos indesejáveis foi descontinuado em muitos países, incluindo Portugal ⁽²⁾.

É importante salientar que quando o tratamento hormonal é descontinuado ocorre a recorrência dos sintomas ^(2, 40).

A cirurgia é utilizada como tratamento de última linha, quando a terapêutica hormonal não é bem tolerada ou está contraindicada, nomeadamente em mulheres que têm intenções de engravidar, ou não foi eficaz ⁽¹⁾. A cirurgia é uma decisão do doente, devendo ser considerados os benefícios, riscos e outros fatores associados, como as preferências individuais, os custos, entre outros ^(1, 2). A ESHRE recomenda a utilização de tratamento hormonal após a cirurgia, como iremos ver num capítulo posterior ⁽²⁾.

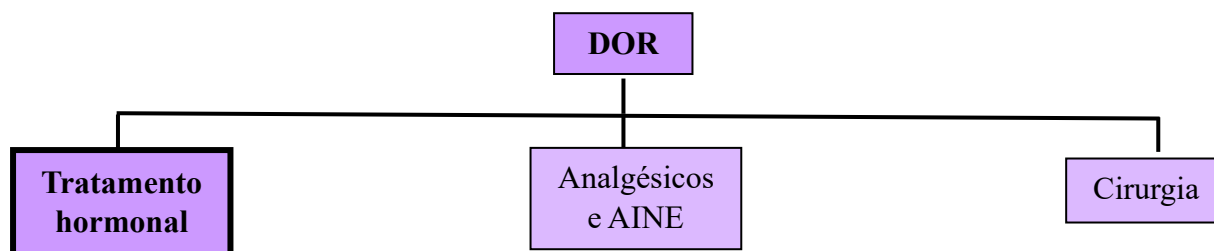
A ESHRE afirma que as mulheres podem receber AINE ou outros analgésicos, em monoterapia ou em combinação com outros tratamentos, para reduzir a dor associada à endometriose ⁽²⁾.

De acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, as opções do tratamento não hormonal são utilizadas em associação com a terapêutica hormonal para a dor crónica ^(7, 137). Destacam-se, assim, os AINE, os analgésicos não opioides, os analgésicos opioides (fracos e fortes); e em associação, para tratar a dor neuropática, mencionam-se os antidepressivos e os anticonvulsivantes ^(7, 137). A escolha dos fármacos a utilizar depende da avaliação da intensidade da dor avaliada pela Escala Visual Analógica (**Figura 3.7.1**): em caso de dor ligeira utilizam-se analgésicos não opioides (p. ex., paracetamol) e/ou AINE, e para a dor neuropática utilizam-se antidepressivos ou anticonvulsivantes ou IRSN; para a dor moderada utilizam-se analgésicos opioides fracos e analgésicos não opioides e/ou AINE, e para a dor neuropática utiliza-se antidepressivos e/ou anticonvulsivante ou IRSN; e para a dor severa opta-se por opioides fortes e os doentes deverão ser encaminhados para uma unidade de dor ^(7, 135, 138).

Segundo a ESHRE e o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, os AINE e o paracetamol são utilizados na diminuição da dor, no entanto, não existem estudos suficientes que comprovem a sua eficácia na utilização da

endometriose, por isso são utilizados em associação com a terapêutica hormonal (2, 7, 21, 85, 132, 134, 139).

O algoritmo de tratamento da dor na endometriose encontra-se no **Figura 5.1.1.1**.



*Os analgésicos podem ser utilizados sozinhos ou em associação.

Figura 5.1.1.1. Algoritmo de tratamento da dor na endometriose. Adaptado de (2).

5.1.2. TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA DE ENDOMETRIOSE

As recorrências de endometriose podem ser tratadas com qualquer tratamento farmacológico hormonal ou não hormonal e cirúrgico recomendado para mulheres com a patologia (2).

5.1.3. ENDOMETRIOSE EM ADOLESCENTES

A escolha do tratamento da endometriose em adolescentes deve ter em conta que esta irá ser utilizada por um período de tempo mais prolongado, uma vez que se inicia numa fase mais precoce da vida (7, 140).

A ESHRE recomenda que sejam usados progestagénios (sistémicos ou sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG)) ou COC como tratamento de primeira linha em adolescentes, dado que são considerados eficazes e seguros (2, 140). No entanto, os progestagénios devem ser usados com precaução, porque diminuem a densidade mineral óssea (2, 140).

De acordo com a ESHRE, em adolescentes com dor, deve-se considerar a utilização de AINE como primeira linha quando a terapêutica hormonal de primeira linha não é uma opção, apesar da maioria dos estudos com AINE em adultos não ter mostrado eficácia (2).

Como terapêutica de segunda linha, pode-se optar pelos agonistas da GnRH durante um ano, devendo ser discutidos com as adolescentes os benefícios e os potenciais riscos, nomeadamente os efeitos indesejáveis ^(2, 140). Os agonistas da GnRH só devem ser utilizados em adolescentes com mais de 16 anos se a terapêutica de primeira linha falhar, e durante o período máximo de 1 ano ^(2, 140). Adicionalmente, devem ser utilizados em associação com a terapêutica *add-back*, suplementos de cálcio e vitamina D, e deve ser monitorizada a densidade mineral óssea através da densitometria durante o tratamento, de modo a garantir a sua eficácia e segurança ^(7, 140, 141). De acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, após terminar a terapêutica com agonistas da GnRH, as adolescentes deverão retomar a terapêutica com progestagénios ⁽⁷⁾.

A cirurgia deve ser considerada em adolescentes caso o tratamento farmacológico falhe, mas o alívio dos sintomas pode ser apenas temporário, havendo frequentemente recorrência dos sintomas quando a cirurgia não é seguida de tratamento hormonal ^(2, 140). Além disso, esta deve ser realizada por um cirurgião experiente e deve-se optar por remover toda a endometriose presente ^(2, 140). A ESHRE recomenda a utilização de tratamento hormonal após cirurgia ^(2, 140).

Tal como as mulheres adultas, as adolescentes devem ser informadas dos riscos da endometriose ovárica, particularmente do risco de um esgotamento precoce da reserva ovárica e da interferência da cirurgia na fertilidade ⁽²⁾. Devem ser informadas da opção de preservar a fertilidade, através da criopreservação de oócitos, apesar de serem escassos os estudos científicos que demonstram os seus benefícios, tendo em conta a idade, o risco de insuficiência ovárica prematura devido à presença de endometriomas *per se* ou devido à cirurgia, bem como das taxas de sucesso e riscos deste procedimento ⁽²⁾. Em mulheres jovens (≤ 35 anos), caso se pretenda realizar a criopreservação de oócitos, sugere-se que este procedimento seja realizado antes da cirurgia do ovário ⁽²⁾.

5.1.4. ENDOMETRIOSE NA MENOPAUSA

Segundo as orientações da ESHRE, o tratamento de primeira linha na menopausa é a cirurgia, dado que nessa faixa etária os estrogénios já são diminutos, pelo que as opções terapêuticas farmacológicas são escassas ⁽²⁾. Nos casos em que a cirurgia está contraindicada ou os sintomas persistem ou recorrem após a cirurgia, deve-se optar por

descontinuar terapêuticas com estrogénio que estejam instituídas, uma vez que o estrogénio é um dos principais impulsionadores do crescimento do tecido endometrial ⁽²⁾. O risco da utilização de estrogénios, nomeadamente o risco de transformação maligna das lesões, demonstra ser superior aos benefícios, pelo que a sua utilização deve ser evitada ⁽²⁾.

Apesar dos estudos serem escassos, os inibidores da aromatase são a segunda linha de tratamento ⁽²⁾. A utilização de estrogénios isolados, deve ser evitada pelo risco aumentado de reativação das lesões ⁽²⁾.

5.1.5. ENDOMETRIOSE EXTRAPÉLVICA

O tratamento da endometriose extrapélvica irá depender da localização das lesões ⁽²⁾.

De acordo com a ESHRE, nos casos de endometriose abdominal, a remoção cirúrgica das lesões é o tratamento de eleição para aliviar os sintomas, sempre que possível ⁽²⁾. O tratamento hormonal também pode ser uma opção quando a cirurgia não é possível ⁽²⁾.

Nos casos de endometriose torácica está recomendada terapêutica hormonal ⁽²⁾. Se a cirurgia estiver indicada, deve ser realizada por uma equipa multidisciplinar envolvendo um cirurgião torácico e/ou outros especialistas relevantes ⁽²⁾.

5.1.6. ENDOMETRIOSE ASSINTOMÁTICA

A endometriose assintomática é definida pela descoberta incidental de endometriose através de procedimentos ginecológicos em doentes sem sintomas ⁽²⁾. De acordo com a ESHRE, na ausência de sintomas, não está recomendado nenhum tratamento farmacológico ou cirúrgico ⁽²⁾. A utilidade do tratamento para prevenir a progressão da doença, não se encontra bem estabelecida ⁽²⁾. A monitorização da doença para controlar a sua progressão pode ser considerada, embora a evidência seja reduzida ⁽²⁾.

6. TRATAMENTO DA INFERTILIDADE

No capítulo anterior foram abordados os fármacos utilizados para tratar a dor. De seguida, será abordado o tratamento da infertilidade na endometriose.

A endometriose afeta especialmente a fertilidade devido a inflamação e tecido ectópico no aparelho reprodutor feminino que de alguma forma impede a gravidez, seja por levar à formação de óvulos com pouca qualidade, seja por impedir a passagem dos gametas, ou por impedir a nidação ^(6, 85, 134).

O tratamento para a infertilidade deve ser individualizado e ter em conta vários fatores, sobretudo a idade da mulher, a reserva ovárica, a duração da infertilidade, o estágio ASRM, o EFI, um eventual tratamento cirúrgico prévio e os custos ⁽³⁴⁾.

De acordo com as recomendações da ESHRE, a terapêutica hormonal não está indicada em mulheres que desejem engravidar ^(2, 59).

Para tratar a infertilidade são recomendadas a cirurgia e técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) (**Figura 6.1 e Figura 6.2**) ^(59, 81, 102), que incluem técnicas desde a indução de ovulação até às técnicas que envolvem a colheita e manuseamento de gametas e embriões ^(2, 7).

A ESHRE recomenda realizar inseminação intrauterina com estimulação ovárica, uma vez que aumenta as taxas de gravidez, principalmente nas mulheres que se encontrem nos estádios I ou II da ASRM (no caso das mulheres em estádios III ou IV da ASRM, apesar desta recomendação se manter, as taxas de gravidez são inferiores) ^(2, 7). Segundo o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a utilização de terapêutica hormonal prévia à inseminação intrauterina não está recomendada, dado que não existem evidências do seu benefício ⁽⁷⁾.

As técnicas de PMA estão indicadas quando as trompas de Falópio estiverem comprometidas, o parceiro for infértil, se existir baixo índice de fertilidade de endometriose ou outros tratamentos falharam. As técnicas de PMA melhoram a qualidade do oócito e a recetividade do endométrio ⁽²⁾.

Alguns autores sugerem a administração de terapêutica hormonal antes das técnicas de PMA para aumentar a taxa de gravidez em mulheres inférteis, no entanto, as evidências sobre os seus benefícios são pouco claras, pelo que esta abordagem não se

encontra recomendada pela ESHRE ⁽²⁾. Por outro lado, a ESHRE não recomenda a realização da cirurgia com o intuito de melhorar a fertilidade, todavia, a cirurgia pode ser realizada para melhorar a acessibilidade aos folículos ^(2, 34). A utilização de técnicas de PMA (**Figura 6.1**), não parece aumentar as taxas de recorrência da doença ⁽²⁾. A estimulação ovárica para FIV ou injeção intracitoplasmática não demonstrou, em nenhum estudo, contribuir para a progressão da doença ^(2, 7, 59).

Apesar de as evidências não serem suficientes, são vários os estudos em que se verificou que a cirurgia para qualquer tipo de endometriose, nomeadamente endometrioma, endometriose superficial ou endometriose profunda, aumentou a taxa de gravidez natural viável, pelo que a cirurgia é uma opção de tratamento para a infertilidade ⁽²⁾. E mesmo que não melhore a fertilidade, é uma opção de tratamento para as mulheres que desejam engravidar ⁽²⁾. Nos casos em que a mulher não consiga engravidar, pode ser realizada inseminação intrauterina com estimulação ovárica 6 meses após a cirurgia ⁽²⁾.

Apesar da endometriose estar associada à inflamação, não é recomendado utilizar analgésicos, pentoxifilina, AINE ou letrozol com o objetivo de aumentar a taxa de gravidez, após a cirurgia, dado que nenhum estudo demonstrou esse benefício ^(2, 34).

Doentes com endometriose grave ou endometriomas têm um elevado risco de insuficiência ovárica precoce; nesses casos, dever-se-á discutir a criopreservação de oócitos, embora apresente riscos e seja um procedimento com custos elevados ⁽²⁾.

As mulheres não devem ser encorajadas a engravidar com o objetivo de tratar a endometriose, uma vez que não há garantias de que com a gravidez haja alívio dos sintomas ou diminuição da progressão da doença, dado que o comportamento das lesões durante a gravidez é variável. ⁽²⁾.

De acordo com a ESHRE, o impacto da endometriose na gravidez é desconhecido, embora a maioria dos estudos refiram um risco aumentado de gravidez ectópica e aborto durante o 1.º trimestre, pelo que é exigida uma maior vigilância ⁽²⁾. Embora os estudos não sejam consensuais, no 2.º e 3.º trimestres, parece haver maior risco de complicações obstétricas, nomeadamente diabetes gestacional, placenta prévia, hemorragias, descolamento da placenta, prematuridade, baixo peso ao nascer por cesariana e nascimento de nado-morto ⁽²⁾. Deste modo, as mulheres grávidas com endometriose necessitam de maior vigilância de modo a prevenir complicações ⁽²⁾.



Figura 6.1. Técnicas de procriação medicamente assistida. Adaptado de ⁽⁵⁹⁾.

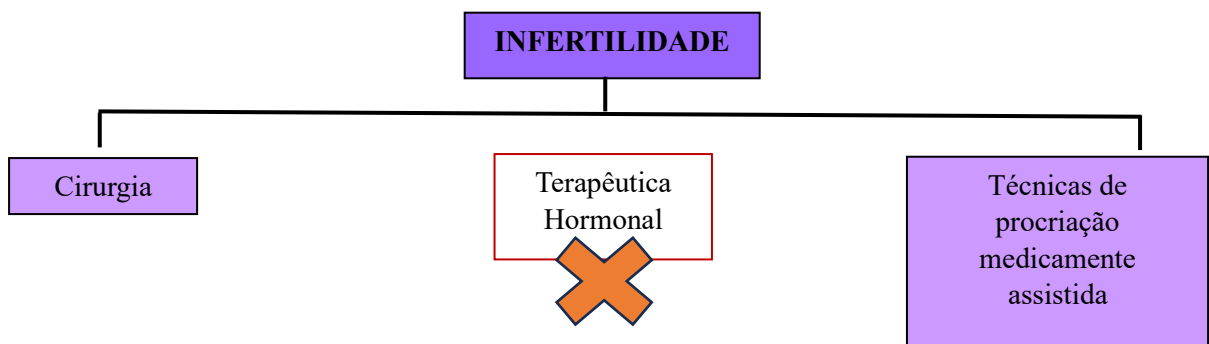


Figura 6.2. Algoritmo de tratamento da infertilidade na endometriose. Adaptado de ⁽²⁾.

7. TRATAMENTO DA DOR

7.1. TRATAMENTO HORMONAL

O tratamento da endometriose é focado na terapêutica hormonal, uma vez que a endometriose é uma doença dependente de estrogénios ⁽²⁾. Como referido no capítulo anterior a terapêutica hormonal é instituída mesmo antes da confirmação histológica do diagnóstico de endometriose, ou após cirurgia numa tentativa de prevenir recorrências ⁽²⁾.

A terapêutica hormonal pode interagir diretamente com os recetores de estrogénio ou diretamente no eixo hipotálamo-hipófise-ovário impedindo a produção de estrogénios, inibindo-se a ovulação ^(17, 40).

O objetivo da terapêutica hormonal é a redução dos níveis de estrogénio, que promove a redução das lesões e da atividade da doença ⁽²⁸⁾. A interrupção do tratamento, devido a efeitos indesejáveis, provoca muitas vezes a recorrência da doença ⁽¹⁴³⁾.

A terapêutica hormonal inclui: a terapêutica hiperprogestogénica, que aumenta os níveis de progesterona, como os progestagénios ou os COC; a terapêutica hipoestrogénica, cujo intuito é diminuir os níveis de estrogénio, de que são exemplo os agonistas da GnRH; a terapêutica hiperandrogénica, com os antagonistas da GnRH ^(2, 17, 81); e a terapêutica com os inibidores da aromatase ^(2, 17, 81).

Os mecanismos de ação variam de acordo com a classe de fármacos: o uso de progestagénios e de COC leva à inibição das hormonas FSH e LH, impedindo a ovulação e suprimindo a atividade inflamatória ⁽⁸⁰⁾. Por sua vez, os agonistas e os antagonistas da GnRH atuam diretamente no eixo hipotálamo-hipófise-ovário causando uma menopausa iatrogénica, e os inibidores da aromatase inibem diretamente a enzima que produz estrogénios ⁽⁸⁰⁾, como apresentado na **Figura 7.1**.

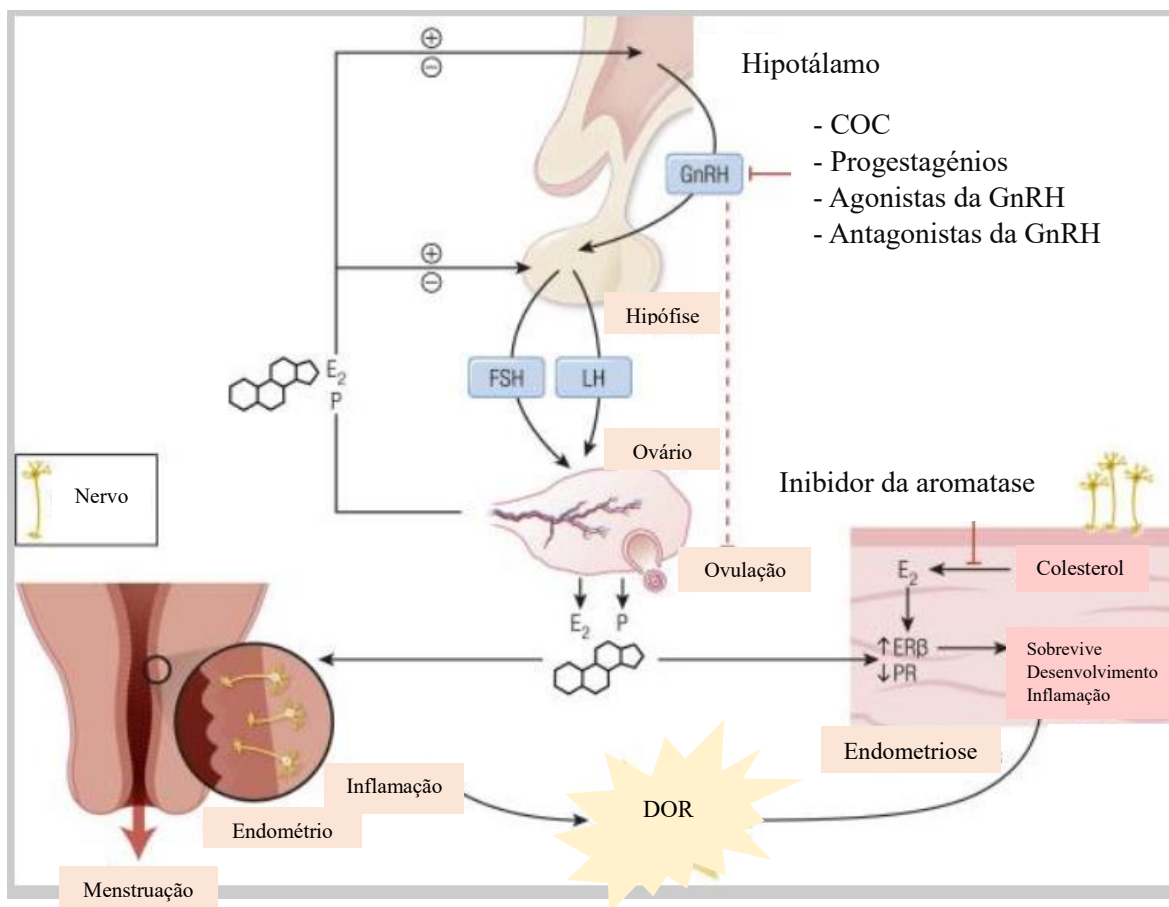


Figura 7.1. Mecanismo de ação dos fármacos da terapêutica hormonal. Adaptado de ⁽²⁰⁾.

São vários os estudos que demonstram a eficácia destes fármacos quando comparados com o placebo, na diminuição da dor ⁽²⁾. Simultaneamente, estes estudos demonstraram que não existem diferenças significativas relativamente à sua eficácia entre as várias classes de fármacos ⁽²⁾.

Os contraceptivos hormonais também podem afetar a eficácia de outros fármacos, podendo aumentar (p. ex., ciclosporina) ou diminuir (p. ex., lamotrigina) as suas concentrações plasmáticas ⁽¹⁴⁴⁾.

Segundo Carpinello *et al.*, os COC, os progestagénios, o danazol e os agonistas da GnRH mostraram eficácia semelhante comparativamente ao placebo ⁽⁴⁵⁾.

De acordo com Cetera *et al.*, um terço das mulheres com endometriose que utilizam COC ou progestagénios não obtêm resposta ⁽¹⁴⁵⁾.

7.1.1. PROGESTAGÉNIOS

Os progestagénios são os fármacos de primeira linha na endometriose ^(11, 40, 80). As vias de administração incluem a via oral, a intramuscular, a subcutânea ou a intrauterina ^(2, 40, 80, 142). Estes fármacos têm poucos efeitos indesejáveis e, se bem tolerados, podem ser utilizados de forma crónica e contínua para aliviar os sintomas e controlar o ciclo menstrual ^(11, 146). Para além disso, não têm contraindicações em relação à idade e não aumentam o risco de trombose ⁽¹¹⁾.

O mecanismo de ação dos progestagénios (**Figura 7.1.1.1**) inclui uma ligação aos recetores da progesterona, o que causa uma diminuição da secreção de FSH e LH, impedindo a ovulação ^(11, 28, 40, 80). Estes fármacos também provocam diminuição do estrogénio, com apoptose das células do endométrio, redução da atividade inflamatória e do stress oxidativo, inibição da angiogénese e provocam amenorreia ^(7, 8, 11, 28, 40, 79, 80).

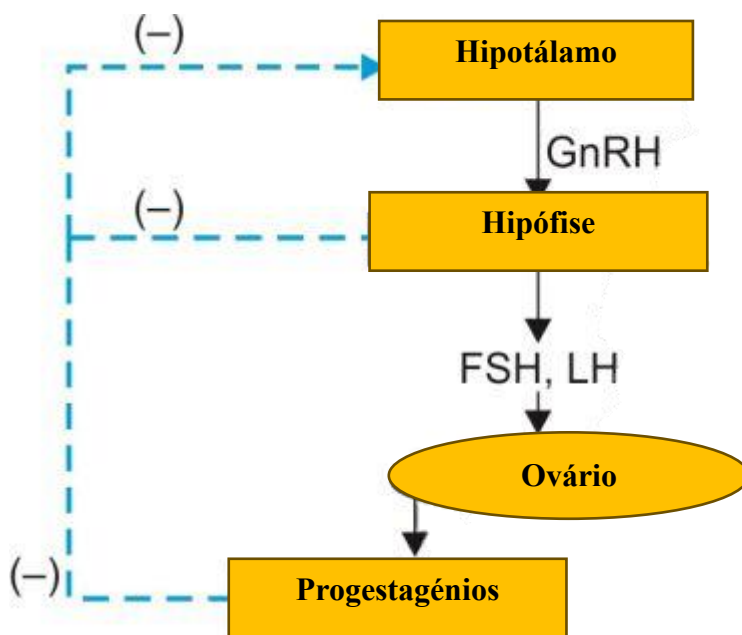


Figura 7.1.1.1. Mecanismo de ação dos progestagénios. Adaptado de ⁽¹⁴⁷⁾.

Vários são os estudos que comprovam a eficácia dos progestagénios no alívio dos sintomas da doença, nomeadamente da dismenorreia, da dor pélvica não cíclica e da dispareunia, quando comparados com o placebo ^(144, 148-153). Nenhum estudo demonstrou superioridade de um progestagénio relativamente a outro ⁽¹⁾.

Segundo Don *et al.*, todos os progestagénios disponíveis são eficazes no controlo da dor em dois terços das mulheres com endometriose ⁽¹⁵⁴⁾. Apenas 25% das doentes não respondem ao tratamento ⁽¹⁵⁴⁾.

Os progestagénios mais utilizados são o dienogest (DNG), o acetato de noretisterona (NETA) e o acetato de medroxiprogesterona (MPA) ⁽⁵⁹⁾. Outros progestagénios incluem gestrinona, desogestrel (DSG), implante de etonogestrel (ENG-IMPLANTE) e sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) ^(40, 59, 79, 80).

O DNG está aprovado na Europa, no Japão, na Austrália e em Singapura, enquanto o NETA e o MPA estão atualmente aprovados pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA ⁽⁴⁰⁾.

De acordo com a ASRM, o tratamento com MPA, didrogestrona ou NETA foi de 70 a 100% ⁽⁸⁾.

De acordo com Brichant *et al.*, os progestagénios reduzem a dor em 90% ⁽¹³⁶⁾.

Os efeitos indesejáveis destes fármacos incluem hipoestrogenismo, *spotting*, secura vaginal, diminuição da libido, desconforto mamário, mastalgia, ganho de peso, acne, perda da densidade mineral óssea (mais especificamente para o fármaco MPA), náuseas e vômitos, insónias, alterações de humor e depressão ^(7, 11, 28, 59, 80). Embora alguns destes efeitos sejam frequentes, raramente os doentes abandonam a terapêutica ^(7, 11, 28, 59, 80).

Devido à possibilidade de perda da densidade mineral óssea sugere-se a administração de cálcio e vitamina D através da dieta ou de suplementos quando se toma DNG e MPA ^(148, 150). Até ao momento, os restantes progestagénios não mostraram efeitos na densidade mineral óssea ^(148, 150).

Os progestagénios são metabolizados pelas enzimas do citocromo P450, mais especificamente pelo CYP3A4, que se pode encontrar no intestino e no fígado. Portanto, os progestagénios são afetados metabolicamente por indutores ou os inibidores da CYP3A4 ^(144, 148-153). O efeito desta indução é observado dias após a toma de progestagénios ^(144, 148-153). Ao induzirmos a enzima CYP3A4, a atividade dos progestagénios diminui, diminuindo a sua eficácia ^(144, 148-153).

Algumas das substâncias ativas indutoras da CYP3A4 são barbitúricos, bosentano, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, oxcarbazepina, topiramato,

felbamato, griseofulvina, antivíricos (p. ex., ritonavir, efavirenz, boceprevir e nevirapina), raiz de valeriana, salva ou *gingko biloba* e hipericão (*Hypericum perforatum*)⁽¹⁴⁸⁾. A indução máxima observa-se após semanas; depois de cessar a terapêutica, a indução mantém-se durante 4 semanas^(144, 148-153).

Algumas das substâncias inibidoras potentes são cetoconazol, itraconazol e claritromicina, e algumas substâncias inibidoras moderadas são diltiazem, eritromicina e fluconozacol^(144, 148-153).

Uma das substâncias inibidoras do CYP3A4 é o DNG, logo se administrarmos inibidores do CYP3A4 iremos aumentar a concentração de DNG, tornando-o mais eficaz e/ou tóxico^(144, 148-153).

Algumas substâncias que afetam as hormonas devido à CYP3A4 são coadministradas com hormonas sexuais, muitas combinações de inibidores da protéase, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, incluindo combinações com inibidores do vírus da hepatite C, podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas da progestina⁽¹⁴⁸⁾. Os progestagénios podem afetar o resultado de análises laboratoriais, nomeadamente da função hepática, tiroideia, suprarrenal, níveis plasmáticos de proteínas, os parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono e parâmetros de coagulação, mas as alterações permanecem dentro dos valores de referência^(144, 148-153).

Os progestagénios poderão interferir no metabolismo de outros fármacos, particularmente poderão aumentar a concentração de ciclosporina e diminuir os níveis de lamotrigina^(144, 148-153).

7.1.1.1. DIENOGEST

O DNG (**Figura 7.1.1.1**) enquadra-se no grupo farmacoterapêutico dos progestagénios⁽¹⁴⁸⁾. Trata-se de um progestagénio semissintético, derivado da 19-nortestosterona^(11, 40, 59, 79, 80, 131), que apresenta especificidade para os recetores de progesterona, efeitos anti-inflamatórios e pouca atividade androgénica, estrogénica, glicocorticoide e mineralocorticoide⁽¹¹⁾. A sua indicação terapêutica é para o tratamento da endometriose⁽¹⁴⁸⁾, e é um fármaco com um bom perfil de tolerabilidade quando comparado com outros progestagénios^(7, 155).

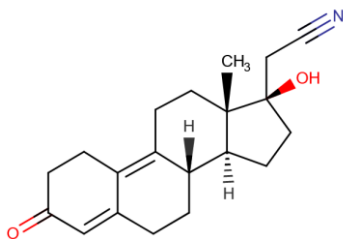


Figura 7.1.1.1.1. Estrutura química do dienogest. Adaptado de ⁽¹⁵⁶⁾.

O mecanismo de ação do DNG envolve a redução dos níveis de estrogênio, suprimindo os seus efeitos no endométrio eutópico e ectópico ^(79, 148). Quando administrado de forma contínua e prolongada, causa hipoestrogenismo, provocando a decidualização do endométrio e supressão das lesões, sem afetar a reserva ovárica ^(79, 148).

A forma farmacêutica do DNG é comprimidos, cuja posologia é 2 mg por dia, tomado de preferência sempre à mesma hora, podendo iniciar a qualquer dia do ciclo menstrual, tendo como via de administração a via oral ^(11, 59, 79, 131, 146, 148, 155, 157, 158).

Os efeitos indesejáveis diminuem progressivamente com a continuação do tratamento, sendo que os mais frequentes são dor de cabeça (9,0%), desconforto mamário (5,4%), humor depressivo (5,1%) e acne (5,1%), mas também menstruação irregular, aumento de peso, alterações de humor, perturbação do sono, nervosismo, perda da libido e náuseas, dor abdominal, flatulência, vômitos, alopecia, dorsalgia, quisto ovárico, afrontamentos e irritabilidade ^(79, 80, 148, 155, 158). A perda de densidade mineral óssea ainda não tem estudos suficientes ⁽¹⁴⁸⁾.

É necessário ter em atenção determinadas situações e avaliar o seu benefício-risco, nomeadamente o DNG causa menstruação irregular, e se intensa pode provocar anemia (se for o caso deve ser descontinuado), há risco de enfarte do miocárdio, tromboembolia no puerpério e tromboembolismo (ainda que dependa de outros fatores, especialmente historial familiar, idade, obesidade, imobilização prolongada, grande cirurgia, traumatismo grave, e se houver suspeita de acontecimento trombótico arterial ou venoso deve ser descontinuado), pode provocar aumento de risco de tumores hepáticos benignos e cancro da mama, alterações na densidade mineral óssea (DMO) (sugere-se a ingestão de cálcio e vitamina D através da dieta ou de suplementos), pode ocorrer depressão, não demonstra afetar a pressão arterial em mulheres normotensas (caso haja hipertensão,

deve-se suspender o DNG e tratar a hipertensão), pode causar intolerância e resistência à insulina, então deve-se usar com precaução em mulheres com diabetes *mellitus*, mulheres com cloasma devem ter em especial atenção à exposição solar se tomarem DNG, e pode ocorrer folículos ovários persistentes, normalmente são assintomáticos, mas alguns podem provocar dor pélvica ⁽¹⁴⁸⁾.

Assim sendo, o DNG é contraindicado em crianças antes da menarca, em doentes com doença hepática grave ou com antecedentes desta, com perturbação tromboembólica venosa ativa, doença arterial e cardiovascular, passada ou presente (p. ex., enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquémica), diabetes *mellitus* com envolvimento vascular, presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos), malignidades dependentes de hormonas sexuais conhecidas ou suspeitas ou hemorragia vaginal não diagnosticada, em mulheres grávidas (uma vez que não é necessário tratar a endometriose durante a gravidez) e na amamentação ⁽¹⁴⁸⁾. O DNG não apresenta qualquer interação com alimentos ou medicamentos até ao momento ⁽¹⁴⁸⁾. No entanto, como vimos anteriormente é afetado por substâncias que sejam inibidores e indutores da CYP3A4, e até mesmo ele é um inibidor desta enzima ⁽¹⁴⁸⁾.

São vários os estudos e os relatos que afirmam que este fármaco melhora substancialmente os sintomas de dor relacionados à endometriose no tratamento de longo prazo, em mulheres com ou sem tratamento anterior ⁽⁴⁰⁾. O DNG é eficaz em endometriomas ovarianos sem interferir na reserva ovárica, e na endometriose infiltrativa profunda, uma vez que a ovulação é inibida e assim, diminui a dismenorreia, dispareunia, disquesia e dor pélvica crónica ⁽⁴⁰⁾. Salienta-se que consegue reduzir o tamanho do endometrioma em 12 meses, mas não consegue reduzir o volume dos nódulos da endometriose infiltrativa profunda ⁽⁴⁰⁾. De acordo com Angioni *et al.*, o DNG é mais eficaz quando utilizado em monoterapia na redução do tamanho do endometrioma do que os COC em associação com o DNG ^(80, 148, 159).

Segundo Cosma *et al.*, o DNG possui eficácia igual ao NETA, mas apresenta melhor tolerabilidade, menos efeitos indesejáveis e é eficaz a longo prazo ⁽³⁶⁾.

O DNG é considerado o fármaco mais eficaz no alívio dos sintomas, como dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crónica com uma redução de 74,05%, 42,71% e 48,91%, respetivamente, e na diminuição de massa até 76%, quando comparado com

outros fármacos⁽⁴⁰⁾. Não afeta a DMO, como a leuprorrelina. E ainda previne recorrências pós-operatórias e evita intervenções posteriores⁽⁴⁰⁾.

7.1.1.2. ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

O MPA (**Figura 7.1.1.2.1**) é um derivado de 17-OH-progesterona aprovado pela FDA, Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED) para o tratamento da endometriose^(59, 131). O MPA é um progestagénio sintético⁽¹⁵⁰⁾.

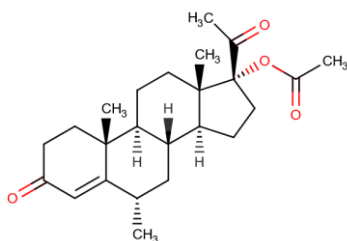


Figura 7.1.1.2.1. Estrutura química do acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de⁽¹⁶⁰⁾.

O mecanismo de ação envolve a inibição das gonadotrofinas da hipófise, isto é, FSH e LH, que por sua vez diminui o estrogénio, juntamente com a indução enzimática da redutase hepática, que origina um aumento da clearance da testosterona e uma consequente diminuição da conversão de androgénios em estrogénio^(136, 150). Também diminui os níveis de ACTH, hidrocortisona, testosterona e estrogénio circulante⁽¹⁵⁰⁾. Foram verificados efeitos androgénicos e anabólicos, mas o fármaco é aparentemente desprovido de atividade estrogénica significativa⁽¹⁵⁰⁾. Enquanto administrado por via parentérica, o MPA inibe a produção de gonadotrofinas, que, por sua vez previne a maturação folicular e a ovulação⁽¹⁵⁰⁾.

Tem como formas farmacêuticas uma suspensão injetável e comprimidos^(40, 59, 79, 80, 131).

De acordo com Welbery *et al.*, a dose de MPA é de 5 a 20 mg via oral, no entanto a suspensão de medroxiprogesterona é 100 mg via intramuscular a cada 2 semanas

durante 2 meses; depois 200 mg por via intramuscular todos os meses durante 4 meses ou 150 mg por via intramuscular a cada 3 meses ^(79, 138, 142). Em Portugal, só se encontra disponível a suspensão injetável de medroxiprogesterona, cuja posologia indicada para a endometriose é 50 mg/1 vez por semana, ou 100 mg de 2 em 2 semanas, por injeção intramuscular, pelo menos durante 6 meses ⁽¹⁵⁰⁾.

Os efeitos indesejáveis estão relacionados com o padrão menstrual, nomeadamente hemorragia irregular (19%), enxaquecas (12%) e náuseas (10%) ⁽¹⁵⁰⁾. Outros efeitos adversos frequentes incluem depressão, insónia, nervosismo, tonturas, alopecia, acne, urticária, prurido, corrimento cervical, dor mamária, fadiga, reação no local de injeção e peso aumentado ^(2, 150). A perda óssea, aumentando a possibilidade de levar a fraturas é um dos efeitos indesejáveis mais estudados ⁽¹⁵⁰⁾.

Devido à sua toxicidade, a FDA sugeriu a sua utilização quando outros fármacos falham, ou são inadequados, e deve ser utilizado no máximo de dois anos ^(40, 80). Por outro lado, o ACOG apoia o uso de MPA, uma vez que a perda de DMO é reversível, e que os benefícios são superiores aos riscos ⁽⁴⁰⁾.

É necessário ter em atenção determinadas situações e avaliar o seu benefício/risco, nomeadamente o MPA causa menstruação irregular, pode provocar retenção de líquidos, alterações na DMO (sugere-se a ingestão de cálcio e vitamina D através da dieta ou de suplementos), pode ocorrer depressão, pode causar intolerância, então deve-se usar com precaução em mulheres com diabetes *mellitus*, perda de visão parcial ou completa, proptose, diplopia, enxaqueca (e se assim for deve ser descontinuado), não está associado a distúrbios trombóticos e tromboembólicos, mas não se recomenda a utilização a quem tenha antecedentes de tromboembolismo venoso, e provoca anovulação prolongada com amenorreia ⁽¹⁵⁰⁾.

O MPA é contraindicado na gravidez, na amamentação, em doentes com hemorragia vaginal não diagnosticada, insuficiência hepática grave e em caso de suspeita de tumor maligno na mama ⁽¹⁵⁰⁾.

Como referido, o MPA está associado a uma perda estatisticamente significativa da DMO ⁽¹⁵⁰⁾. Deve-se, assim, avaliar os benefícios e os riscos em mulheres com fatores de risco para a osteoporose, nomeadamente hábitos alcoólicos e/ou tabágicos crónicos, utilização crónica de medicamentos que reduzem a massa óssea, tais como anticonvulsivantes e corticosteroides, baixo índice de massa corporal ou perturbação

alimentar como, por exemplo, anorexia nervosa ou bulimia, antecedentes familiares de osteoporose e crianças e adolescentes em desenvolvimento ⁽¹⁵⁰⁾. Desconhece-se as alterações que o MPA provoca de perda de massa óssea, ainda que a perda de DMO seja reversível após 1 ano em adolescentes e 2 anos em mulheres adultas de descontinuação do fármaco ⁽¹⁵⁰⁾.

A aminoglutetimida pode diminuir os níveis de MPA, diminuindo a sua eficácia ⁽¹⁵⁰⁾.

O MPA é metabolizado *in vitro* principalmente por hidroxilação através da CYP3A4, no entanto não foram realizados estudos específicos sobre a interação fármaco-fármaco para avaliar os efeitos clínicos dos indutores ou inibidores no MPA, pelo que os efeitos são desconhecidos ⁽¹⁵⁰⁾.

Trata-se de um fármaco igualmente eficaz ao danazol e aos que atuam ao nível da GnRH no alívio dos sintomas ⁽⁸⁰⁾.

7.1.1.3. ACETATO DE NORETISTERONA

O NETA (**Figura 7.1.1.3.1**) é um progestagénio, cuja indicação terapêutica é a endometriose ⁽¹⁴⁹⁾. Trata-se de um progestagénio sintético de segunda geração derivado da 19-nortestosterona com atividade progestagénica e efeitos androgénicos ^(36, 40, 79, 80). Este é aprovado pela FDA e pela EMA, mas não se encontra comercializado em Portugal em monoterapia, mas em associação com estradiol e relugolix e estradiol ^(40, 46, 80). Já a EMA ⁽¹⁶¹⁾ e a FDA ⁽¹⁶²⁾ têm o fármaco comercializado em monoterapia para a endometriose.

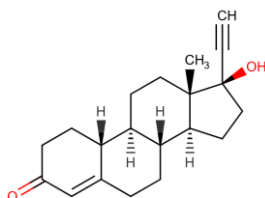


Figura 7.1.1.3.1. Estrutura química do acetato de noretisterona. Adaptado de ⁽¹⁶³⁾.

O mecanismo de ação inclui a anovulação e a inibição da GnRH ⁽¹⁴⁹⁾. A administração de MPA pode ser utilizada para alterar a altura da menstruação devido aos efeitos estabilizadores da noretisterona no endométrio ⁽¹⁴⁹⁾. A noretisterona também apresenta propriedades estrogénicas devido à sua conversão parcial no estrogénio etinilestradiol ⁽¹⁴⁹⁾. O NETA tem como forma farmacêutica o comprimido ⁽¹⁴⁹⁾. Segundo Vannuccini *et al.*, a posologia recomendada é 5mg/dia, no entanto, devido à gravidade dos efeitos indesejáveis, da sua eficácia e custo associado, pode-se optar por uma dose mais baixa, 2,5 mg/dia, permitindo assim que o tratamento seja bem tolerado ^(36, 40, 59, 79, 80, 146). O tratamento tem de ser prolongado e de forma interrupta não ocorrendo ovulação e menstruação ⁽¹⁴⁹⁾. Em Portugal existe em análise o NETA com posologia de 10 mg, mas os que se encontram comercializados em associação apresentam posologia de 0,1, 0,5 e 1 mg ⁽¹⁴⁹⁾. Deve-se iniciar o tratamento entre o 1.º e o 5.º dia do ciclo com meio comprimido, duas vezes por dia ⁽¹⁴⁹⁾. Em caso de *spotting*, a dosagem pode ser aumentada para 1 comprimido, duas vezes por dia ⁽¹⁴⁹⁾. Se a hemorragia cessar, deverá ser considerada redução da dosagem à dosagem inicial ⁽¹⁴⁹⁾. O tratamento tem de ser mantido durante, pelo menos, 4 a 6 meses ⁽¹⁴⁹⁾. Com a toma diária ininterrupta não ocorre normalmente ovulação e menstruação ⁽¹⁴⁹⁾. O NETA é parcialmente metabolizado, e o seu metabolismo forma estrogénio com efeito positivo na DMO ⁽⁸⁰⁾.

Os efeitos indesejáveis muito frequentes incluem *spotting*, os frequentes são dor de cabeça, náuseas, amenorreia e edema, os pouco frequentes são enxaqueca, ganhos de peso, aumento dos valores de colesterol sérico, acne e seborreia ^(80, 149).

É necessário ter em atenção determinadas situações e avaliar o seu benefício-risco, nomeadamente o NETA causa aumento risco de enfarte do miocárdio, tromboembolia no puerpério e tromboembolismo (ainda que dependa de outros fatores, particularmente historial familiar, idade, obesidade, imobilização prolongada, grande cirurgia, traumatismo grave, tabagismo, hipertensão, enxaqueca, doença vascular cardíaca e fibrilação auricular, e se houver suspeita de acontecimento trombótico arterial ou venoso deve ser descontinuado), pode provocar aumento de risco de tumores hepáticos benignos, pode ocorrer depressão, pode causar intolerância e resistência à insulina então deve-se usar com precaução em mulheres com diabetes *mellitus*, mulheres com cloasma devem ter em especial atenção à exposição solar se tomarem NETA, e deve-se ter atenção aos intolerantes à lactose ⁽¹⁴⁹⁾.

Devido à conversão parcial de noretisterona em etinilestradiol, espera-se efeitos farmacológicos similares aos observados com COC, particularmente enxaquecas, aumento do risco de cancro do colo do útero e infecção persistente de HPV, risco de desenvolver hipertensão, risco de eventos tromboembólicos venosos ou arteriais ou acidente vascular cerebral (cujos sintomas incluem dor e/ou inchaço unilateral nas pernas, não habitual, dor súbita e forte no peito, com ou sem irradiação para o braço esquerdo, dispneia súbita, tosse súbita, dor de cabeça não habitual forte e prolongada, perda súbita parcial ou total da visão, diplopia, articulação deficiente das palavras ou afasia, vertigem, colapso com ou sem convulsão focal, fraqueza ou parestesia muito marcada que afeta subitamente um lado ou uma parte do corpo perturbações motoras, e abdómen "agudo"), deve-se ter especial atenção a situações clínicas, como diabetes *mellitus*, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítica urêmica, doença inflamatória crônica do intestino (isto é, doença de Crohn ou colite ulcerosa) e anemia falciforme e mulheres com angioedema hereditário (pode exacerbar os sintomas) ⁽¹⁴⁹⁾.

O NETA é contraindicado na gravidez, na amamentação, hipersensibilidade, presença ou um antecedente de acontecimentos trombóticos/tromboembólicos venosos ou arteriais (isto é, trombose venosa profunda, embolismo pulmonar e enfarte do miocárdio) ou de um acidente vascular cerebral, presença ou um antecedente de pródrómo de uma trombose (p. ex., acidente isquémico transitório e angina de peito), um elevado risco de trombose venosa ou arterial, antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais, diabetes *mellitus* com envolvimento vascular; presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função do fígado não tenham retornado ao normal; presença ou antecedentes de tumores do fígado (benignos ou malignos), e conhecimento ou suspeita de malignidades dependentes de hormonas sexuais ⁽¹⁴⁹⁾.

De acordo com Capezzouli *et al.*, o NETA e DNG são ambos eficazes, mas o DNG apresenta melhor tolerabilidade relativamente ao NETA ⁽⁸⁰⁾. Trata-se de um fármaco que mesmo com dose baixa é barato, seguro, de uso prolongado, bem tolerado e eficaz, para tratar a dor pélvica crónica, a dispareunia profunda e a disquesia e desaparecimento de sintomas relacionados ao ciclo menstrual ⁽⁴⁰⁾.

Segundo Chen *et al.*, o DNG e NETA são igualmente eficazes na redução das lesões, mas o DNG apresenta melhor tolerabilidade e maior alívio dos sintomas ⁽⁵⁹⁾.

7.1.1.4. DIDROGESTERONA

A didrogesterona (DYG) (**Figura 7.1.1.4.1**) é uma retroprogesterona derivada da progesterona semelhante à progesterona endógena ⁽⁸⁰⁾. É um agonista específico do recetor de progesterona com maior biodisponibilidade oral do que a progesterona micronizada oral ⁽⁸⁰⁾. O grupo farmacoterapêutico pertencente da DYG é aos progestagénios, cuja indicação terapêutica é a endometriose ⁽¹⁵³⁾. Está aprovada pela FDA, EMA e pelo INFARMED ⁽¹⁵³⁾.

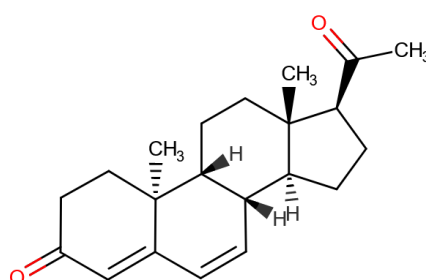


Figura 7.1.1.4.1. Estrutura química da didrogesterona. Adaptado de ⁽¹⁶⁴⁾.

A DYG é um progestagénio oral ativo, que em mulheres com um útero estimulado previamente com estrogénios, conduz a uma fase secretora do endométrio, portanto, assegura proteção contra o aumento do risco de hiperplasia e/ou carcinogénese do endométrio, induzido por estrogénios ⁽¹⁵³⁾. A didrogesterona não tem atividade estrogénica, androgénica, termogénica, anabólica e corticoide ⁽¹⁵³⁾.

A forma farmacêutica é um comprimido revestido por película ⁽¹⁵³⁾. A via de administração é a via oral ⁽⁸⁰⁾. O modo de administração é 1 a 3 comprimidos de didrogesterona, diariamente, do 5.º ao 25.º dia do ciclo menstrual ou durante todo o ciclo e recomenda-se o início do tratamento com a dosagem mais elevada ⁽¹⁵³⁾.

A posologia é 10 a 30 mg por dia e, nessas doses, não suprime a ovulação, sendo adequado para mulheres que desejam engravidar ^(80, 153). A posologia utilizada em Portugal é de 10 mg ⁽¹⁵³⁾. Aconselha-se iniciar o tratamento com a dose mais elevada ⁽¹⁵³⁾. Existe disponível também em Portugal a associação de didrogesterona com estradiol com diversas posologias (2.5 mg + 0.5 mg; (10 mg + 1 mg) + (1 mg); 5 mg + 1 mg; (10 mg + 2 mg) + (2 mg) ⁽¹⁵³⁾.

Antes de se iniciar ou retomar a DYG, deve ser elaborada a história clínica pessoal e familiar completa ⁽¹⁵³⁾. O exame físico (incluindo a zona pélvica e mama) deve ser orientado pela história clínica e pelas contraindicações e precauções de utilização ⁽¹⁵³⁾.

A DYG tem como efeitos adversos frequentes as cefaleias e perturbações menstruais, pouco frequentes humor deprimido, tonturas, alterações da função hepática, dermatite alérgica e aumento de peso e os raros aumento do tamanho dos neoplasmas, anemia hemolítica, hipersensibilidade, sonolência, angioedema e edema ⁽¹⁵³⁾.

A DYG deve ser usado com precaução em doentes intolerantes à lactose, em doentes com hiperplasia e carcinoma do endométrio, cancro da mama, cancro do ovário, tromboembolismo venoso, com tratamento com anticoagulantes, com doença arterial coronária, com AVC isquémico ⁽¹⁵³⁾.

A DYG é contraindicada na amamentação, neoplasias dependentes do progestagénio diagnosticadas ou suspeita da sua existência (meningioma), hemorragia vaginal idiopática, devem ser consideradas as contraindicações normais para a utilização dos estrogénios quando estes são usados em associação com a didrogesterona, alterações graves da função hepática; tumores hepáticos (anteriores ou atuais), síndrome de Dubin-Johnson; síndrome de Rotor; icterícia, perturbações raras suscetíveis de serem influenciadas por hormonas sexuais (estrogénio-progestativas) e que se manifestam ou se agravam durante a gravidez ou quando se administram essas hormonas; prurido intenso, icterícia obstrutiva, herpes gestacional, porfíria e otosclerose ⁽¹⁵³⁾.

A DYG pode ser metabolizada pelo CYP3A4 e pelo CYP2C9. A DYG não inibe ou induz as enzimas do CYP metabolizadoras de fármacos ⁽¹⁵³⁾.

Quando se administra a didrogesterona em combinação com um estrogénio, o tratamento deve ser interrompido no caso de se observarem valores anormais da função hepática ou valores alterados da hemocoagulação, ou no caso de se verificar uma elevação marcada da pressão sanguínea ⁽¹⁵³⁾.

Segundo Xue *et al.*, a DYG em associação com AINE é um tratamento seguro e eficaz para pacientes com endometriose ⁽¹⁶⁵⁾.

7.1.1.5. DESOGESTREL

O DSG (**Figura 7.1.1.5.1**) enquadra-se no grupo farmacoterapêutico dos progestagénios e é um derivado da 19-nortesterona de terceira geração ⁽¹⁴⁴⁾. Este é aprovado pela FDA, pela EMA e pelo INFARMED ⁽¹⁴⁴⁾. Trata-se de um pró-fármaco, que após a sua absorção é metabolizado no metabolito ativo, o etinilestradiol ⁽¹⁴⁴⁾. Este fármaco tem como principal indicação terapêutica a contraceção ⁽¹⁴⁴⁾, mas pode ser utilizado de modo *off-label* no tratamento da endometriose ⁽⁸⁰⁾.

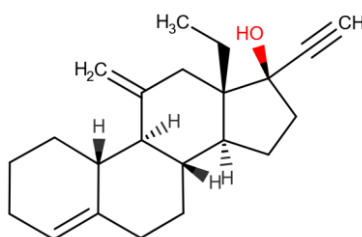


Figura 7.1.1.5.1. Estrutura química do desogestrel Adaptado de ⁽¹⁶⁶⁾.

O mecanismo de ação do DSG é a inibição da ovulação e altera a viscosidade do muco cervical ⁽¹⁴⁴⁾.

A posologia do DSG é 75 microgramas por dia, que deve ser tomado todos os dias à mesma hora, de modo que o intervalo dos comprimidos seja 24 horas ^(40, 144). A forma farmacêutica é um comprimido revestido por película ⁽¹⁴⁴⁾, cuja via de administração é a via oral ⁽⁸⁰⁾. Em Portugal, também existe DSG em associação com etinilestradiol, cuja dose é 0,15 e 0,03, respetivamente ⁽¹⁴⁴⁾.

O DSG foi eficaz na redução da dor pélvica e da dismenorreia após 6 meses de tratamento na recorrência da endometriose ⁽⁸⁰⁾.

O efeito indesejável mais comum é o *spotting*, isto é, perdas de sangue de forma irregular ⁽⁴⁰⁾. Os efeitos adversos frequentes incluem acne, alterações de humor, cefaleias, dor mamária, náuseas, amenorreia e aumento de peso ⁽¹⁴⁴⁾.

Ao utilizar DSG deve-se tomar certas precauções, uma vez que este apresenta maior predisposição para desenvolver cancro da mama, cancro hepático, tromboembolismo venoso, humor depressivo, cloasma, também se deve usar com

precaução em diabéticos e monitorizar os valores da glicémia, e se aumentar os valores de pressão arterial deve ser descontinuado ⁽¹⁴⁴⁾. É pouco conhecido o seu efeito na DMO ⁽¹⁴⁴⁾. Desta forma, é necessário avaliar o risco-benefício e tomar uma decisão consciente e de forma individual para cada doente ⁽¹⁴⁴⁾.

O DSG é contraindicado na gravidez, na amamentação, em doenças tromboembólicas, antecedentes ou presença de doença hepática se os valores hepáticos não tenham voltado ao normal, suspeita de doenças malignas sensíveis aos esteroides sexuais e hemorragia vaginal não diagnosticada ⁽¹⁴⁴⁾.

O DSG é considerado um fármaco eficaz, seguro e de baixo custo ^(40, 80).

Salienta-se que podem ocorrer interações com medicamentos que induzam as enzimas microsossomais, o que pode resultar num aumento da depuração das hormonas sexuais, porque é metabolizado pelo CYP3A4, podendo conduzir a hemorragia intercorrente e/ou falha contracetiva ⁽¹⁴⁴⁾.

7.1.1.6. DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL

O levonorgestrel (**Figura 7.1.1.6.1**) é um derivado da 19-nortesterona ^(59, 80, 131). O SIU-LNG é um dispositivo intrauterino que liberta levonorgestrel (progestagénio) para o útero ⁽⁸⁰⁾. Este é colocado no útero durante um período de 5 anos, cuja posologia é 20 µg por dia ^(80, 167). Trata-se de um fármaco usado na endometriose de modo *off-label*, uma vez que a sua única indicação é a contraceção, ou a hemorragia menstrual abundante ⁽⁸⁰⁾. O levonorgestrel em formato de dispositivo intrauterino diminui os efeitos adversos sistémicos ⁽³⁶⁾.

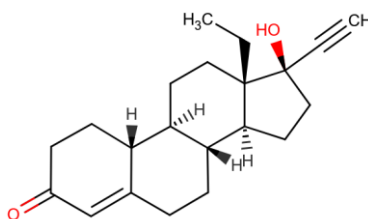


Figura 7.1.1.6.1. Estrutura química do levonorgestrel Adaptado de ⁽¹⁶⁸⁾.

O mecanismo de ação do SIU-LNG inclui a redução do endométrio, através da decidualização, da diminuição do desenvolvimento de células e a estimulação da apoptose (40, 80), além de prevenir a proliferação do endométrio e supressão da ovulação em algumas mulheres (167).

As formas farmacêuticas disponíveis do levonorgestrel em Portugal são comprimidos e dispositivos de libertação intrauterino (20 µg/24 h), e encontra-se em fases de estudos o implante (75 mg) (169). O levonorgestrel como comprimido (1,5 mg) tem a função de contraceção de emergência a utilizar nas 72 horas que se seguem a uma relação sexual não protegida ou em caso de falha de um método contracetivo (169). Em Portugal, o levonorgestrel (0,1 ou 0,15 mg) encontra-se em associação com o estradiol (1,5 mg) e etinilestradiol (0,02 ou 0,03mg) com a indicação terapêutica de contraceção (169).

A forma farmacêutica utilizada do levonorgestrel é um dispositivo de libertação intrauterino que é inserido na cavidade uterina sete dias após o início da menstruação, por um profissional (**Figura 7.1.1.6.2**) (59, 146, 167).

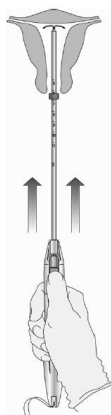


Figura 7.1.1.6.2. Procedimento da colocação do SIU-LNG. Adaptado de (167).

Os efeitos indesejáveis do levonorgestrel muito frequentes são o *spotting* e amenorreia, infeções bacterianas, vaginais, micóticas vulvovaginais, quistos ováricos benignos e dor relacionada com o procedimento (167). Por sua vez, os efeitos adversos frequentes são humor depressivo, nervosismo, libido diminuída, enxaqueca, dor abdominal, efeitos gastrointestinais, dorsalgia, dor pélvica, dismenorreia, corrimento vaginal, vulvovaginite, sensibilidade mamária, dor mamária, espasmo uterino, dispositivo contracetivo intrauterino expelido e aumento de peso (167).

O levonorgestrel deve ser usado com precaução em mulheres diabéticas, em mulheres que têm doença cardíaca congênita ou doença cardíaca valvular com risco de endocardite infecciosa ou se surgirem sintomas após a primeira utilização, nomeadamente enxaqueca, icterícia, aumento acentuado da pressão sanguínea, doenças malignas que afetem o sangue ou leucemias em remissão, utilização de terapêutica corticosteroide crónica, antecedentes de quistos ováricos funcionais sintomáticos, doença arterial grave ativa ou anterior, como acidente vascular cerebral ou enfarte do miocárdio, fatores de risco múltiplos ou graves para doença arterial, doença arterial trombótica ou qualquer doença embólica atual ou tromboembolismo venoso agudo ⁽¹⁶⁷⁾. Perdas hemorrágicas irregulares podem mascarar os sintomas e sinais de pólipos endometriais ou cancro ⁽¹⁶⁷⁾. Deve-se ter atenção a possível gravidez ectópica, quistos ováricos e cancro da mama ⁽¹⁶⁷⁾.

É necessária precaução adicional devido à inserção e/ou remoção do dispositivo intrauterino, porque podem estar associadas a alguma dor e hemorragia, e em caso de inserção difícil e/ou dor ou hemorragia excecional durante ou após a inserção, devem ser imediatamente realizados um exame físico e ecografia para excluir perfuração do corpo uterino ou do colo do útero, possíveis infeções, e irregularidades hemorrágicas ⁽¹⁶⁷⁾.

O SIU-LNG é contraindicado na gravidez, doença inflamatória pélvica atual ou recorrente, infeção do trato genital inferior, aborto com infeção nos últimos três meses, displasia cervical, doença maligna uterina ou cervical confirmada ou suspeita, tumor hepático ou outra doença hepática aguda ou grave, anomalia uterina congénita ou adquirida, incluindo fibromas que deformem a cavidade uterina, hemorragia uterina anómala não diagnosticada, estados associados a uma suscetibilidade aumentada às infeções, tumores hormono-dependentes atuais ou suspeitos, como cancro da mama, doenças malignas agudas que afetem o sangue ou leucemias, exceto quando em remissão, e doença trofoblástica recente enquanto os níveis de HCG permanecerem elevados ⁽¹⁶⁷⁾.

O levonorgestrel interage com substâncias que são substrato da CYP3A4, como descritas no capítulo dos progestagénios ⁽¹⁶⁷⁾.

Apesar do fármaco se demonstrar eficaz no alívio dos sintomas causados pela endometriose peritoneal e retovaginal, e de alguns estudos, ainda que insuficientes, reportarem a redução do risco de recorrência de dismenorreia após cirurgia, a sua eficácia só é detetada ao fim de um ano de uso ⁽⁴⁰⁾. Para além disto, como não inibe a ovulação, pode não ser eficaz em endometriomas ovarianos ⁽⁸⁰⁾.

De acordo com Rafique *et al.*, o SIU-LNG tem demonstrado controlar a dor pélvica relacionada com a endometriose ⁽⁷⁹⁾.

7.1.1.7. IMPLANTE SUBDÉRMICO LIBERADOR DE ETONOGESTREL

O implante subdérmico libertador de etonogestrel (**Figura 7.1.1.7.1**) encontra-se em estudos para a endometriose ⁽¹⁵²⁾. O etonogestrel é o metabolito biologicamente ativo do desogestrel, um progestagénio muito utilizado nos COC ⁽¹⁵²⁾. Estruturalmente, é derivado da 19-nortestosterona e liga-se com elevada afinidade aos recetores da progesterona nos órgãos-alvo ⁽¹⁵²⁾.

A indicação terapêutica deste fármaco é unicamente a contraceção ⁽¹⁵²⁾, pelo que se trata de um possível fármaco utilizado na endometriose e até já é utilizado de modo *off-label* ⁽⁸⁰⁾.

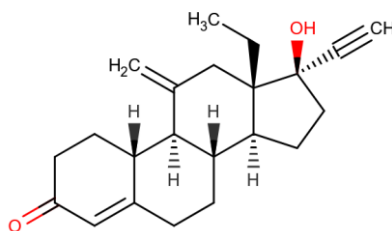


Figura 7.1.1.7.1. Estrutura química do etonogestrel. Adaptado de ⁽¹⁷⁰⁾.

O efeito contraceptivo do etonogestrel é alcançado primariamente pela inibição da ovulação ⁽¹⁵²⁾.

As formas farmacêuticas disponíveis do etonogestrel em Portugal são sistema de libertação vaginal, constituído por etinilestradiol e etonogestrel com a dose de 0,015 mg/24 h + 0,12 mg/24 h), e o implante de 68 mg ⁽¹⁵²⁾. A forma farmacêutica é um implante para uso subcutâneo ⁽¹⁵²⁾. A posologia em estudos é a de 68 mg, que demonstra eficácia no alívio da dismenorreia, mas são poucos os dados existentes ⁽⁴⁰⁾. Este dispositivo deve ser colocado debaixo da pele, isto é, subdermicamente na parte superior do braço, durante 3 anos ^(80, 152).

Os efeitos indesejáveis muito frequentes são hemorragias irregulares, infecções vaginais, cefaleias, acne, hipersensibilidade da mama, dor mamária e peso aumentado ^(79, 152).

Deve-se usar com precaução o fármaco, uma vez que aumenta o risco de desenvolver cancro da mama, doença hepática, aumento de peso, quistos no ovário, gravidez ectópica, perturbações do foro psiquiátrico, hipertensão, e deve-se ter em atenção doentes com cloasma e diabetes ⁽¹⁵²⁾.

De igual modo ao dispositivo intrauterino, o implante poderá ter complicações devido à sua inserção ou remoção, pode ocorrer expulsão, implantes partidos ou dobrados, quistos no ovário, gravidez ectópica, perturbações do foro psiquiátrico, icterícia e/ou prurido relacionado com colestase, litíase biliar, porfiria, lúpus eritematoso sistémico, síndrome urémica hemolítica, coreia de Sydenham, herpes gestacional, perda de audição relacionada com otosclerose e angioedema ⁽¹⁵²⁾.

O etonogestrel é contraindicado em doença tromboembólica venosa ativa, conhecimento ou suspeita de neoplasias malignas sensíveis aos esteroides sexuais, presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos), presença ou antecedentes de doença hepática grave desde que os valores da função hepática não tenham voltado ao normal e hemorragia vaginal não diagnosticada ⁽¹⁵²⁾.

O implante pode ser utilizado na amamentação e pode ser colocado na 4.^a semana após o parto ⁽¹⁵²⁾. O fármaco interage com substâncias substrato de CYP3A4, como descritas no capítulo dos progestagénios ⁽¹⁵²⁾.

De acordo com Rafique *et al.*, estudos que compararam o implante de etonogestrel com o MPA apresentaram igual eficácia no alívio da dor ⁽⁷⁹⁾.

7.1.1.8. GESTRINONA

A gestrinona (**Figura 7.1.1.8.1**) foi o primeiro tratamento para a endometriose e é o único antiprogestagénio até ao momento ^(2, 131). O mecanismo de ação deste fármaco inclui o bloqueio das células produzirem progestagénios ^(2, 8, 131). O fármaco é administrado por via oral diariamente a semanalmente com doses variando de 2,5 a 10 mg ⁽⁸⁾.

Em alguns estudos, a gestrinona demonstrou eficácia na redução da dor, devido às suas propriedades androgênicas, antiestrogênicas e antiprogestagênicas ⁽¹⁷¹⁾. No entanto, o uso de gestrinona para a endometriose é limitado devido aos seus efeitos indesejáveis, tais como acne, seborreia, hirsutismo, ganho de peso, disfunção hepática e osteoporose ^(8, 40). A gestrinona não é aprovada pela FDA, e apesar de se encontrar aprovada pela EMA não é comercializada atualmente ^(8, 45, 172, 173).

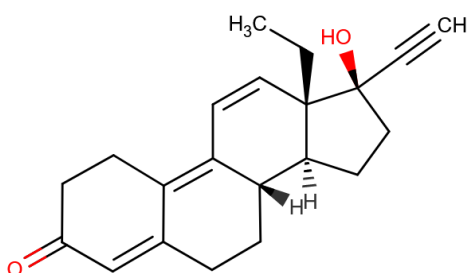


Figura 7.1.1.8.1. Estrutura química da gestrinona. Adaptado de ⁽¹⁷⁴⁾.

7.1.2. CONTRACETIVOS ORAIS COMBINADOS

De acordo com as diretrizes da ESHRE, os COC são utilizados como fármacos de primeira linha na endometriose ⁽²⁾. Estes fármacos são constituídos por estrogênio e progestagênio e são considerados eficazes na dismenorreia, podem ser utilizados durante longos períodos, são bem tolerados e de baixo custo ^(10, 40, 79, 80). De acordo com Vannuccini *et al.*, e outros autores, os COC são utilizados de modo *off-label* apesar de recomendados em várias *guidelines* ^(40, 154).

Os COC atuam suprimindo a hormona GnRH ao nível do hipotálamo e a LH e FSH na hipófise (**Figura 7.1.2.1**) através de um mecanismo de *feedback* negativo, que resulta na supressão da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-ovário ^(11, 80). Esta supressão hormonal resulta na inibição da formação dos folículos ao nível dos ovários e na decidualização do endométrio ^(11, 80). Estas alterações provocadas pelos COC irão diminuir a multiplicação de células, estimular a apoptose ⁽⁸⁰⁾, e promover o alívio da dor ^(40, 79).

De acordo com as diretrizes da ESHRE, os COC reduzem a dismenorreia e a dispareunia ^(2, 131), sendo utilizados, principalmente, em adolescentes com endometriose

superficial, em mulheres com endometriomas pequenos e em caso de recorrência do endometrioma após a cirurgia ^(40, 80). Segundo Kalaitzopoulos *et al.*, os COC estão associados a um alívio da dismenorreia quando comparados com o placebo, contudo, quando comparados com os agonistas da GnRH não se verificou superioridade de eficácia no tratamento ⁽¹³¹⁾.

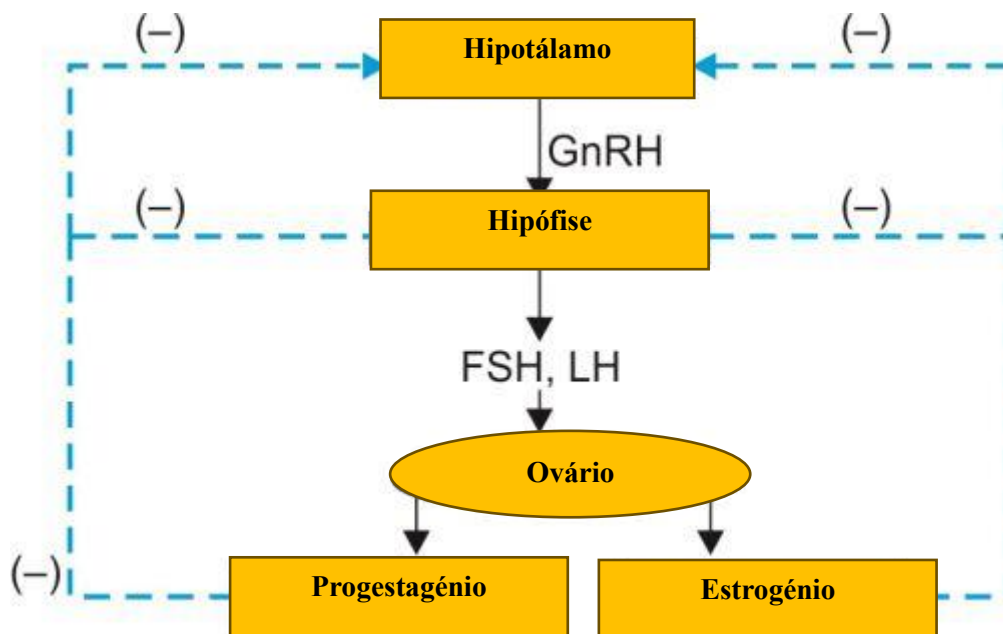


Figura 7.1.2.1. Mecanismo de ação dos contraceptivos orais combinados. Adaptado ⁽¹⁴⁷⁾.

De acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a taxa de insucesso é 20-25% no tratamento da dor, mesmo com a associação de AINE ⁽⁷⁾.

O uso de COC com doses de 20 a 30 µg de etinilestradiol é equivalente a 4 a 6 vezes a dose endógena de estrogênio, agravando a progressão da endometriose ^(80, 146).

Cosma *et al.* recomendam a menor dosagem possível de etinilestradiol em associação com progestagênio e referem que se o sintoma prevalente for a dismenorreia, a administração deve ser contínua ⁽³⁶⁾.

Foram realizados estudos comparando o efeito dos COC com a formulação etinilestradiol (35 mcg) + noretisterona (1 mg) em regime cíclico, e etinilestradiol (20 mcg) + drospirenona (3 mg) em regime flexível com placebo que comprovaram a sua

eficácia no alívio de sintomas, tais como a dismenorreia, a dispareunia e a disquesia ⁽⁴⁰⁾. No entanto, a eficácia pode variar de acordo com a formulação de COC ⁽⁴⁰⁾.

As formas farmacêuticas dos COC incluem comprimidos, anel vaginal ou sistema transdérmico ⁽⁷⁾.

Os principais efeitos indesejáveis dos COC incluem cefaleias, retenção de líquidos e sensibilidade mamária ⁽¹³⁴⁾.

Realça-se que os COC estão contraindicados em mulheres com mais de 35 anos que fumam ou que apresentam maior risco de enfarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso. ⁽¹¹⁾.

Segundo Welbery *et al.*, os COC podem ser descontinuados após 6 a 12 meses ou continuados indefinidamente, dependendo de fatores como a satisfação do doente e as suas intenções de engravidar ⁽¹⁴²⁾.

7.1.3. AGONISTAS DOS RECETORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROFINAS

Os agonistas da GnRH são decapeptídeos, obtidos pela substituição de um D-aminoácido pelo L-aminoácido nativo na posição 6 da GnRH nativa, tornando-os resistentes à degradação por endopeptidases, prolongando a ocupação do recetor de forma contínua, provocando uma estimulação da secreção de gonadotrofinas ^(7, 80).

O mecanismo de ação dos agonistas da GnRH (**Figura 7.1.3.1**) baseia-se em mecanismos de *feedback* negativo ⁽¹⁷⁾. Os agonistas GnRH ligam-se a recetores hipofisários de GnRH, que por sua vez estimulam a secreção da LH e da FSH ^(8, 40, 79, 132, 136). No entanto, quando utilizados de forma prolongada, o aumento das hormonas LH e FSH promove a inibição do eixo hipotálamo-hipófise, com a consequente inibição da secreção de LH e FSH e dos níveis de estrogénio ^(6, 8, 11, 79, 80). O mecanismo de ação é contínuo e não pulsátil, provocando uma interrupção do eixo hipófise-ovário, provocando um estado de hipogonadismo, semelhante a uma menopausa precoce ⁽⁷⁾.

Os estudos demonstram superioridade dos agonistas GnRH comparativamente ao placebo, embora não sejam tão eficazes como os progestagénios ^(7, 40, 80, 131, 139, 141). Quando interrompida a terapêutica, a probabilidade de recorrência é de 50% ⁽⁷⁾.

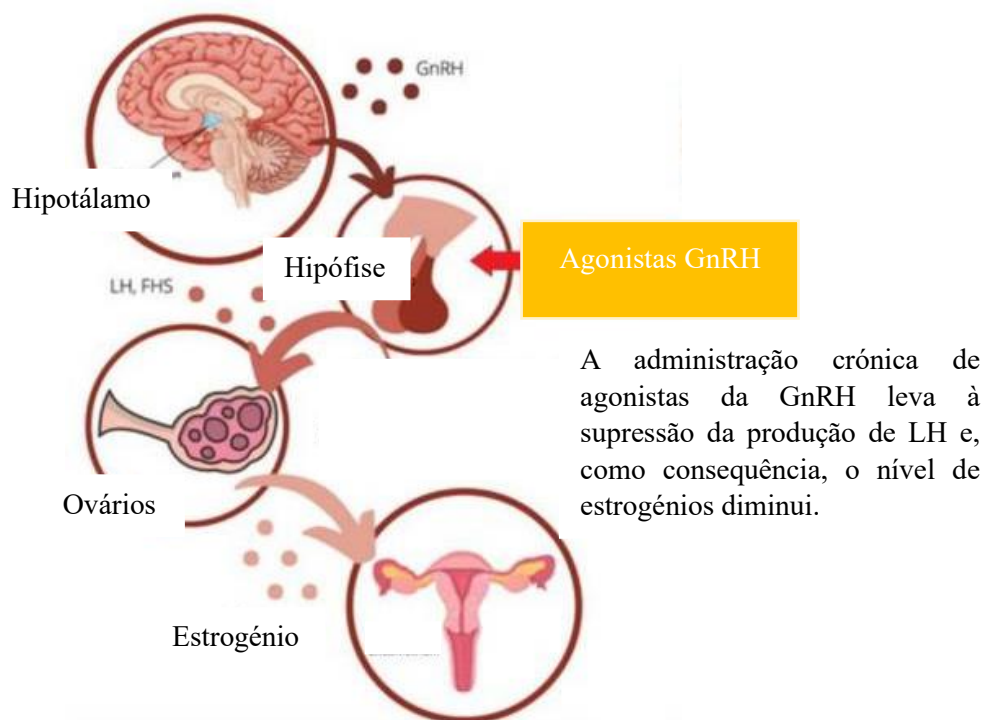


Figura 7.1.3.1. Mecanismo de ação dos agonistas GnRH. Adaptado de ⁽¹³²⁾.

A goserrelina, leuprolida, nafarelina, busserrelina e triptorrelina são agonistas GnRH utilizados desde 1990 ⁽⁴⁰⁾. A FDA aprovou o uso do acetato de leuprorrelina, implante de goserrelina e nafarelina intranasal por até seis meses quando administrados isoladamente para o tratamento da endometriose sintomática ⁽¹⁴¹⁾. Os agonistas da GnRH mais usados na prática clínica são a leuprorrelina, goserrelina e triptorrelina ^(7, 79).

Estes fármacos podem ser administrados por via intramuscular, subcutânea, parental, intravaginal ou intranasal ^(79, 80); e a via oral não se encontra disponível ⁽¹⁷⁾. Nenhuma via de administração demonstrou superioridade relativamente a outra ⁽²⁾.

Os principais efeitos indesejáveis incluem amenorreia, afrontamentos, ganho de peso, acne ⁽²⁾, secura vaginal, diminuição da libido, distúrbios do sono, alterações de humor (irritabilidade e depressão) e osteopenia (que pode ser reversível com se o tratamento for de curto prazo) ^(11, 17, 132). Outros possíveis efeitos adversos incluem efeitos vasomotores, hipotrofia genital, hemorragia, fadiga, cefaleias, problemas de pele ^(11, 17, 132), por isso, não devem ser utilizados a longo prazo ⁽¹¹⁾.

O tratamento pode prolongar o intervalo QT, por isso deve-se avaliar os riscos e benefícios e ter em atenção interações com outros fármacos capazes de prolongar o intervalo QT, nomeadamente os antiarrítmicos da classe I (p. ex., quinidina) ou da classe III (p. ex., amiodarona e sotalol), metadona, moxifloxacina e antipsicóticos ^(175, 176).

De acordo com Cosma *et al.*, os agonistas GnRH não devem ser utilizados por períodos prolongados e não devem ser utilizados sem terapêutica *add-back* ⁽³⁶⁾. São vários os estudos que suportam a utilização de terapêutica *add-back* ^(79, 85, 132, 141). Segundo Rzewuska *et al.*, o objetivo da terapêutica *add-back* é reduzir os efeitos indesejáveis dos agonistas GnRH ^(8, 132, 177), através da utilização de baixas doses de contraceptivos orais, nomeadamente, COC, estrogénios, progestagénios isolados, bifosfonatos, tibolona ou raloxifeno, sem afetar a eficácia da terapêutica instituída ^(2, 7, 40, 79, 80). Esta abordagem permite um tratamento de duração mais prolongada e uma maior adesão à terapêutica ^(2, 7, 40, 79, 80). Assim, aquando da terapêutica com agonistas GnRH, está recomendada a reposição hormonal para prevenir a perda óssea e outros sintomas hipoestrogénicos, uma vez que esta abordagem não afeta a eficácia do agonista de GnRH ^(2, 11, 177).

Segundo o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, não existe anuência sobre quando iniciar a terapêutica *add-back* ⁽⁷⁾. A maioria dos estudos afirma que a terapêutica *add-back* pode ser iniciada simultaneamente com os agonistas GnRH; porém, outros autores afirmam que deverá ser três semanas após o início da terapêutica com agonistas GnRH ⁽⁷⁾.

Em relação à terapêutica *add-back*, as opções terapêuticas mais adequadas, ainda se encontram em estudo ^(7, 135, 177). De acordo com consenso sobre a endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia pode ser realizada com estrogénios em baixas doses ou progestagénios, isolados ou em associação, no entanto, o acetato de noretisterona, na dose de 5 mg, é a opção mais recomendada apesar da sua baixa tolerabilidade, e a tibolona (que se encontra no **Anexo I**), na dose de 2,5 mg/dia, é uma boa alternativa ^(7, 135, 177). Todavia, o acetato de noretisterona é o único progestagénio aprovado para terapêutica *add-back* ^(8, 141).

Não está recomendada a terapêutica com agonistas da GnRH por períodos superiores a 12 meses, mesmo quando se associa a terapêutica *add-back* ^(7, 79, 131, 141).

Os agonistas GnRH estão contraindicados em jovens e adolescentes que não atingiram a DMO máxima ^(11, 40).

7.1.3.1. GOSERRELINA

A goserrelina (**Figura 7.1.3.1.1**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos análogos sintéticos da GnRH, cuja indicação terapêutica inclui endometriose (alívio dos sintomas, incluindo a dor, e redução do tamanho e número de lesões endometrióticas) (175).

A goserrelina inicialmente provoca um aumento transitório de estradiol nas mulheres, e de seguida ocorre uma inibição da secreção da LH da hipófise induzindo uma descida de estradiol (175). As concentrações séricas de estradiol são suprimidas cerca de 21 dias após a administração do primeiro implante, permanecendo controladas em níveis comparáveis aos observados em mulheres na pós-menopausa com uma dose de manutenção de 28 em 28 dias (175). Esta supressão está associada à atrofia do endométrio, à supressão do desenvolvimento folicular dentro do ovário e irá provocar amenorreia na maioria das doentes (175).

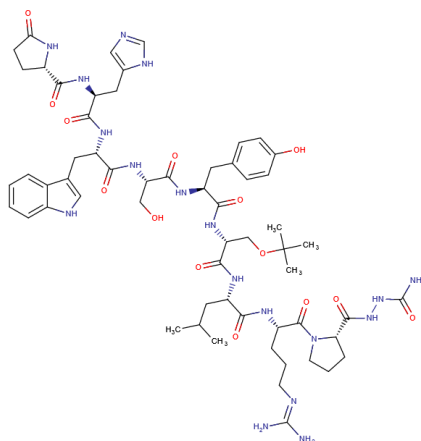


Figura 7.1.3.1.1. Estrutura química da goserrelina. Adaptado de (178).

A terapêutica de goserrelina em associação com o ferro demonstrou induzir amenorreia e aumentar a concentração de hemoglobina e parâmetros hematológicos relacionados, em mulheres com fibromiomas uterinos e anemia (175).

A forma farmacêutica da goserrelina é um implante de seringa pré-carregada, cujo tratamento não deverá exceder os 6 meses (dada a ausência de resultados clínicos que sustentem um período terapêutico mais prolongado), cuja dose é 3,6 mg (138, 175). Segundo Welbery *et al.*, a dose é 3,6 mg SC (na parede abdominal superior) a cada 28 dias (138, 142). Não se devem administrar ciclos de tratamento repetidos devido ao risco de perda de

A forma farmacêutica é pó e solvente para solução injetável, cuja única dose indicada para a endometriose é 3,75 mg^(79, 141). As outras doses utilizadas são 22,5 mg, 45 mg e 7,5 mg são indicadas para outras situações clínicas^(79, 141). O fármaco é indicado para adultos, idosos e crianças e adolescentes com idade superior a 12 anos, no qual é necessário realizar um diagnóstico preciso de puberdade precoce idiopática e/ou neurogênica central⁽¹⁷⁶⁾.

A dose da leuprorrelina é incorporada numa formulação, permitindo a sua libertação contínua durante um mês⁽¹⁷⁶⁾. O pó liofilizado deve ser reconstituído imediatamente antes da administração e administrado como uma injeção intramuscular única em intervalos mensais, que deve variar periodicamente⁽¹⁷⁶⁾. A administração via intra-arterial ou intravenosa deve ser evitada⁽¹⁷⁶⁾.

No início, observa-se uma acentuação dos sintomas, mas com a continuação do tratamento dissipam-se⁽¹⁷⁶⁾. O fármaco pode-se associar a progestagénios e COC, de modo a minimizar os efeitos adversos, nomeadamente a perda mineral óssea⁽¹⁷⁶⁾.

A leuprorrelina não afeta a atividade renal e hepática⁽¹⁷⁶⁾.

As reações adversas que ocorrem mais frequentemente são devidas aos níveis baixos de estrogénio, originando sintomas como, sensações de calor, alterações de humor, depressão (ocasionalmente severa) e secura vaginal⁽¹⁷⁶⁾. Também podem ocorrer insónias, cefaleias e afrontamentos⁽¹⁷⁶⁾.

Deve-se usar a leuprorrelina com precaução em doentes com antecedentes de convulsões, epilepsia, doença vascular cerebral, anomalias ou tumores do SNC e em doentes com medicação concomitante a que foi associada a ocorrência de convulsões, como o bupropiom e inibidores seletivos da recaptação da serotonina, com risco de depressão, doentes com icterícia ou enzimas hepáticas alteradas, desportistas (devido ao controlo *antidopig*), e hipertensão intracraniana idiopática⁽¹⁷⁶⁾.

A leuprorrelina deve ser interrompida de imediato caso o doente desenvolva sintomas como reação anafilática (isto é, dispneia, asma, rinite, edema angioneurótico ou da glote, hipotensão, urticária, exantema, prurido ou pneumonite intersticial)⁽¹⁷⁶⁾.

O fármaco é contraindicado em doentes com hipersensibilidade à mesma, em mulheres grávidas ou com probabilidade de engravidar, na amamentação, e em doentes

com hemorragia vaginal não diagnosticada ⁽¹⁷⁶⁾. Sublinha-se que a leuprorrelina pode afetar a fertilidade ⁽¹⁷⁶⁾.

Não se espera que ocorram interações medicamentosas farmacocinéticas porque o acetato de leuprorelina é um péptido essencialmente degradado por peptidases e não pelas enzimas do citocromo P-450 e apenas cerca de 46% do fármaco se encontra ligado às proteínas plasmáticas ⁽¹⁷⁶⁾.

7.1.3.3. TRIPTORRELINA

A triptorrelina (**Figura 7.1.3.3.1**) é um decapeptídeo de síntese, análogo da GnRH, cuja indicação terapêutica inclui a endometriose ⁽¹⁸⁰⁾. Este fármaco induz uma inibição da secreção gonadotrófica hipofisária, suprimindo assim as funções gonadais, no entanto há estudos que relatam que a triptorrelina tem ação direta a nível gonadal, diminuindo a sensibilização dos receptores periféricos da GnRH ⁽¹⁸⁰⁾. A sua administração repetida induz a supressão da secreção estrogénica, possibilitando o repouso do tecido endometrial ectópico ⁽¹⁸⁰⁾. A triptorrelina provoca amenorreia ⁽¹⁸⁰⁾.

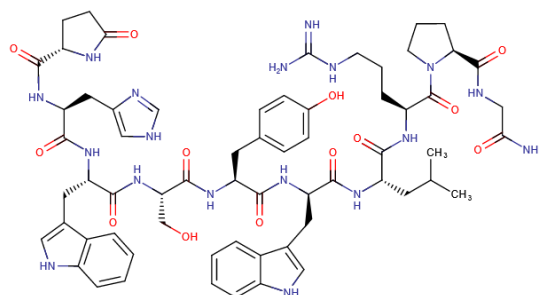


Figura 7.1.3.3.1. Estrutura química da triptorrelina. Adaptado de ⁽¹⁸¹⁾.

A forma farmacêutica disponível é pó e veículo para suspensão injetável, cuja dose é 3,75 mg e a duração do tratamento foi limitada a 6 meses ^(141, 180). O modo de administração é uma injeção intramuscular profunda a cada 4 semanas (28 dias) e deve começar durante os primeiros cinco dias do ciclo ⁽¹⁸⁰⁾. A duração do tratamento depende da gravidade inicial da endometriose e da evolução, e das suas manifestações clínicas (funcionais e anatómicas) durante o tratamento ⁽¹⁸⁰⁾. Em princípio, a duração do tratamento não deverá exceder 6 meses ⁽¹⁸⁰⁾. Em Portugal, existe triptorrelina com outras

doses (0,1 mg, 22,5 mg e 11,25mg), no entanto, são indicadas para outras situações clínicas ⁽¹⁸⁰⁾.

Quando utilizada na dose recomendada, a triptorrelinea ocasiona uma amenorreia hipogonadotrófica constante ⁽¹⁸⁰⁾. Caso ocorra hemorragia genital após o primeiro mês, deve-se medir o nível de estradiol plasmático e, se este for inferior a 50 pg/ml, devem pesquisar-se possíveis lesões orgânicas ⁽¹⁸⁰⁾.

Após o fim do tratamento, a função ovárica é retomada, ocorrendo ovulação aproximadamente 2 meses após a última injeção ⁽¹⁸⁰⁾. Deve ser utilizado um método contraceptivo não hormonal durante o tratamento, inclusive durante o mês seguinte à última injeção ⁽¹⁸⁰⁾. Uma vez que a menstruação deverá parar durante o tratamento, a doente deve ser avisada para informar o seu médico caso se mantenha uma menstruação regular ⁽¹⁸⁰⁾.

As reações adversas são devidas à redução dos níveis de estrogénio, sendo as mais frequentemente reportadas cefaleias, diminuição da libido, distúrbios do sono, alteração do humor, dispareunia, dismenorreia, hemorragia genital, síndrome de hiperestimulação ovárica, hipertrofia ovárica, dor pélvica, dor abdominal, secura vulvovaginal, hiperidrose, seborreia, afrontamentos e astenia ⁽¹⁸⁰⁾. No início é comum a dor pélvica e a dismenorreia que desaparece com a utilização ⁽¹⁸⁰⁾.

Com a administração do fármaco, realça-se que há um risco de depressão acrescido, perda de DMO (ter especial cuidado em doentes com fatores de risco adicionais para osteoporose, nomeadamente abuso crónico de álcool, fumadores, história familiar de osteoporose, má nutrição, tratamento prolongado com fármacos que reduzem a DMO, como anticonvulsivantes e corticosteroides), ainda que a maioria das mulheres recupere a perda óssea após término da terapêutica ⁽¹⁸⁰⁾.

A triptorrelinea é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, na gravidez, e na amamentação ⁽¹⁸⁰⁾. Deve-se ter atenção à interação com outros fármacos que possam afetar a secreção hipofisária das gonadotrofinas e recomenda-se a monitorização do estado hormonal da doente ⁽¹⁸⁰⁾.

7.1.3.4. ACETATO DE NAFARELINA

O acetato de nafarelina (**Figura 7.1.3.4.1**) é um agonista da GnRH ⁽¹⁴¹⁾ que não se encontra comercializado em Portugal, mas encontra-se aprovado pela EMA ⁽¹⁸²⁾ e pela FDA ⁽¹⁸³⁾ para a endometriose. De acordo com a ASRM, o fármaco pode ser administrado por *spray* nasal em doses de 400 ou 800 µg por dia ^(8, 46, 141).

Surrey. *et al.* comparou o acetato de nafarelina e o danazol, e concluiu que houve uma redução da doença em mais de 80% das mulheres sem diferenças significativas dos fármacos⁽¹⁴¹⁾. O principal efeito indesejável é a irritação nasal ⁽⁴⁶⁾.

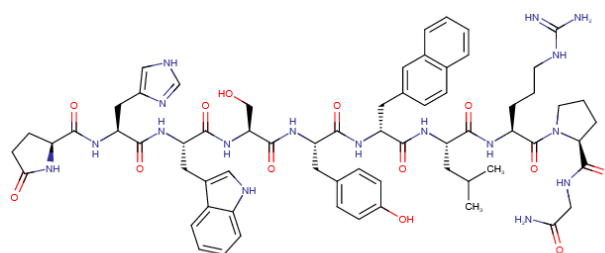


Figura 7.1.3.4.1. Estrutura química da nafarelina. Adaptado de ⁽¹⁸⁴⁾.

7.1.3.5. BUSERRELINA

A buserrelina (**Figura 7.1.3.5.1**) é um agonista da GnRH ⁽¹⁴¹⁾, administrado diariamente em preparações subcutâneas (0,2 mg) ou intranasalmente (1,2 mg) ⁽¹⁴¹⁾. Surrey *et al.* concluiu que ocorreu melhoria nos sintomas e regressão na doença de forma semelhante entre os fármacos buserrelina e danazol ⁽¹⁴¹⁾.

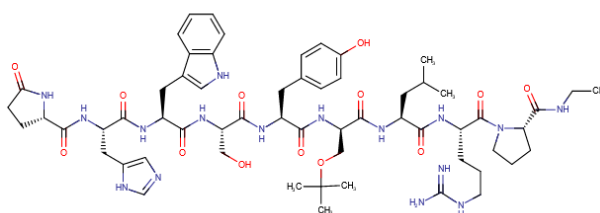


Figura 7.1.3.5.1. Estrutura química da buserrelina. Adaptado de ⁽¹⁸⁵⁾.

7.1.4. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA HORMONA LIBERTADORA DE GONADOTROFINAS

Os antagonistas da GnRH são fármacos não peptídeos ^(40, 80).

O seu mecanismo de ação (**Figura 7.1.4.1**) consiste no bloqueio dos recetores de GnRH, impedindo a ligação da GnRH endógena aos seus recetores e, por conseguinte, inibindo a secreção das gonadotrofinas hipofisárias e de estrogénio, inibindo, assim, o desenvolvimento do tecido do endométrio ^(40, 80, 132, 154). Este bloqueio depende da posologia utilizada, e em caso de baixa dose, este pode ser revertido ^(40, 80, 132).

Estes fármacos não se encontram aprovados pela EMA para o tratamento da endometriose, mas estudos demonstram resultados promissores ^(79, 135) no alívio dos sintomas ⁽²⁾.

A via oral é a principal via de administração, uma vez que são resistentes à proteólise gastrointestinal ^(40, 80). Os efeitos indesejáveis descritos com mais frequência são afrontamentos, cefaleias e náuseas ⁽²⁾.

Salienta-se que se deve ter precaução na utilização destes fármacos em jovens e adolescentes devido à perda de DMO, à semelhança do que acontece com os agonistas GnRH ⁽²⁾.

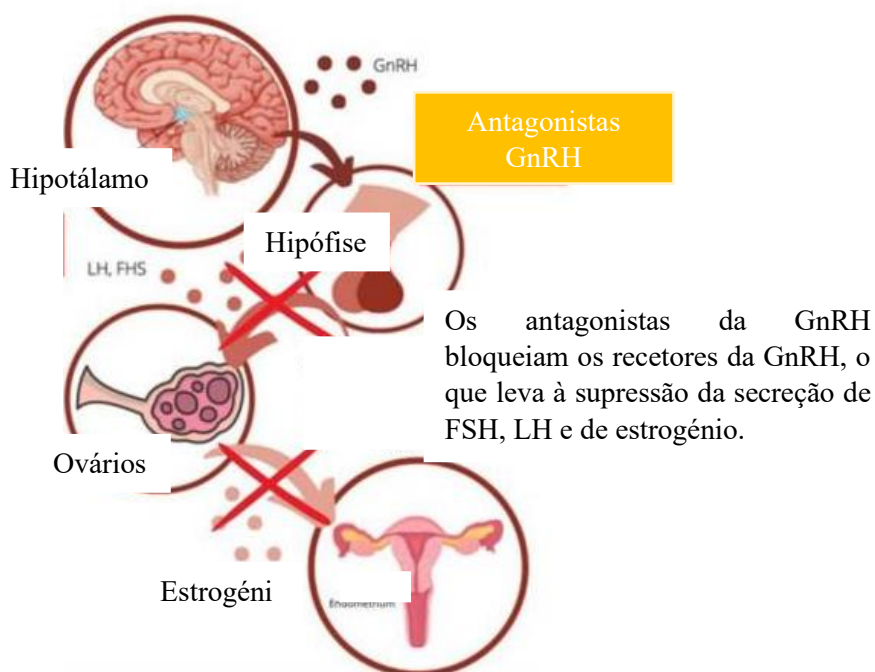


Figura 7.1.4.1. Mecanismo de ação dos antagonistas GnRH. Adaptado de ⁽¹³²⁾.

7.1.4.1. RELUGOLIX

O relugolix (**Figura 7.1.4.1.1**) é agente um não peptídico, antagonista da GnRH ⁽¹⁸⁶⁾. O fármaco encontra-se aprovado em Portugal e no Japão, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com cancro da próstata avançado sensível a hormonas (120 mg) ⁽¹⁸⁶⁾. Em Portugal e na EMA⁽¹⁸⁷⁾, o relugolix (40 mg) encontra-se associado ao estradiol (1 mg) e à noretisterona (0,5 mg) com a indicação do tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva ⁽¹⁸⁸⁾. Esta associação (relugolix, estradiol e noretisterona só se encontra aprovada para a endometriose na FDA) ^(189, 190). De acordo Rzewuska *et al.*, o relugolix encontra-se atualmente em estudos para a aprovação em monoterapia⁽¹³²⁾.

De acordo com Chen *et al.*, o relugolix aliviou a dor associada à endometriose em 12 semanas num ensaio de fase II, e apresentou resultados semelhantes em 24 semanas de terapêutica em dois outros ensaios de fase III ⁽⁵⁹⁾.

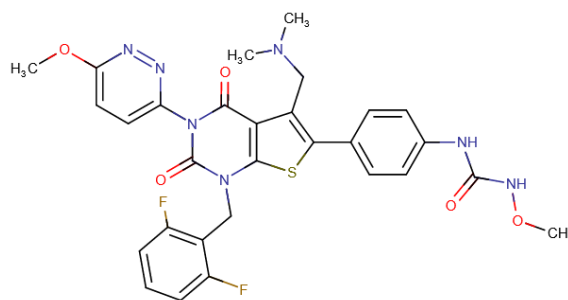


Figura 7.1.4.1.1. Estrutura química do relugolix. Adaptado de ⁽¹⁹¹⁾.

O relugolix atua como antagonista do recetor da GnRH diminuindo a secreção da LH e da FSH ⁽¹⁸⁶⁾. A redução das concentrações de FSH impede o crescimento e desenvolvimento folicular, reduzindo assim a produção de estrogénio ⁽¹⁸⁸⁾. A prevenção de um pico de LH inibe a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo, o que impede a produção de progesterona ⁽¹⁸⁸⁾. Após a descontinuação do tratamento, as concentrações das hormonas da hipófise e das gónadas regressam ao nível das concentrações fisiológicas ⁽¹⁸⁶⁾.

A forma farmacêutica disponível é comprimido revestido por película, cuja via de administração é a via oral ⁽¹⁸⁶⁾.

O modo de administração é um comprimido por dia, por volta da mesma hora, com ou sem alimentos, devendo ser ingeridos com algum líquido ⁽¹⁸⁶⁾. Ao iniciar o tratamento, o primeiro comprimido tem de ser tomado nos 5 dias após o início da hemorragia menstrual ⁽¹⁸⁶⁾. Se o tratamento for iniciado noutra dia do ciclo menstrual, inicialmente pode ocorrer hemorragia menstrual irregular e/ou abundante ⁽¹⁸⁶⁾. A posologia aprovada pela FDA indicada para a endometriose é de 40 mg por dia, cuja via de administração é a via oral ⁽⁴⁰⁾. Em Portugal, não se encontra comercializado com essa indicação ⁽¹⁸⁶⁾.

Em doentes com fatores de risco para osteoporose ou perda óssea, recomenda-se a realização de uma avaliação de absorção com Raio X ⁽¹⁸⁶⁾.

Os principais efeitos adversos são afrontamentos, *spotting* e diminuição da DMO ⁽⁴⁰⁾. Outras reações adversas incluem diarreia, obstipação, dor musculoesquelética e fadiga ^(154, 186).

Salienta-se que se deve utilizar o fármaco com precaução se associado a fármacos que causem prolongamento do intervalo QT, com risco de doenças cardiovasculares (p. ex., enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral), alterações da densidade óssea, em doentes com compromisso renal grave e deve-se monitorizar a função hepática ⁽¹⁸⁶⁾.

O relugolix é contra-indicado em doentes com hipersensibilidade à mesma, na gravidez, amamentação e pode afetar a fertilidade ⁽¹⁸⁶⁾. A fadiga é uma reação adversa muito frequente e as tonturas são uma reação adversa frequente que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, ainda que os efeitos sejam desprezáveis ⁽¹⁸⁶⁾.

Deve evitar-se a administração de relugolix com fármacos inibidores da glicoproteína-P orais (p. ex., antibióticos (azitromicina, eritromicina, claritromicina, gentamicina e tetraciclina), antifúngicos (cetoconazol e itraconazol), anti-hipertensores (carvedilol e verapamil), antiarrítmicos (amiodarona e quinidina), agentes antianginosos (ranolazina), ciclosporina, inibidores da protease (ritonavir)), dado que o relugolix é um substrato da glicoproteína-P. Se não for possível evitar a coadministração com inibidores orais da glicoproteína-P, o relugolix deve ser tomado primeiro, com a toma do inibidor oral da glicoproteína-P 6 horas depois, e os doentes devem ser monitorizados mais frequentemente para se detetar reações adversas ⁽¹⁸⁶⁾.

Deve evitar-se a coadministração de relugolix com uma combinação de indutores da glicoproteína-P e indutores fortes do CYP3A (p. ex., anticonvulsivantes) ⁽¹⁸⁶⁾.

Não se observaram diferenças quando o fármaco é administrado concomitantemente com voriconazol, atorvastatina, midazolam ou rosuvastatina ⁽¹⁸⁶⁾.

O tratamento com antiandrogénios pode prolongar o intervalo QT, por isso deve-se avaliar os riscos e benefícios e ter em atenção possíveis interações com outros fármacos capazes de prolongar o intervalo QT, nomeadamente os antiarrítmicos da classe IA (quinidina) ou da classe III (amiodarona e sotalol), metadona, moxifloxacina e antipsicóticos ⁽¹⁸⁶⁾.

O relugolix é um indutor fraco do metabolismo mediado por CYP3A, logo não são esperados efeitos clinicamente significativos noutros substratos ⁽¹⁸⁶⁾.

Este medicamento está sujeito a monitorização adicional ⁽¹⁸⁶⁾. Isto irá permitir a rápida identificação de novas informações de segurança ⁽¹⁸⁶⁾.

Atualmente, estão a decorrer estudos de fase 3 com o objetivo de analisar a eficácia e a segurança a longo prazo de relugolix 40 mg uma vez ao dia em associação com estrogénio e acetato de noretisterona em doses mínimas na dor associada à endometriose ⁽⁴⁰⁾.

Atualmente, o relugolix em associação com estradiol e noretisterona encontra-se disponível em Portugal ⁽¹⁸⁸⁾. As reações adversas frequentes incluem irritabilidade, rubor facial, dispepsia, *spotting*, nódulo na mama, diminuição da líbido e os pouco frequentes incluem angioedema, urticária e expulsão de mioma uterino ⁽¹⁸⁸⁾.

As contraindicações dessa associação englobam as do estrogénio e norestriona, doença tromboembólica venosa, passada ou presente (trombose venosa profunda, embolia

De igual modo aos agonistas GnRH, está a ser analisada a adição de terapêutica *add-back* ⁽¹⁹⁰⁾.

7.1.4.2. LINZAGOLIX

O linzagolix (**Figura 7.1.4.2.1**) pertence à classe dos antagonistas do GnRH ⁽⁸⁰⁾. Este fármaco encontra-se indicado para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva ⁽¹⁹²⁾. Não é aprovado na FDA e não é comercializado em Portugal para a endometriose ^(132, 192). Na EMA encontra-se aprovado para a endometriose ⁽¹⁹³⁾.

De acordo com Chen H. *et al.*, demonstrou ser promissor num estudo de fase II ⁽⁵⁹⁾.

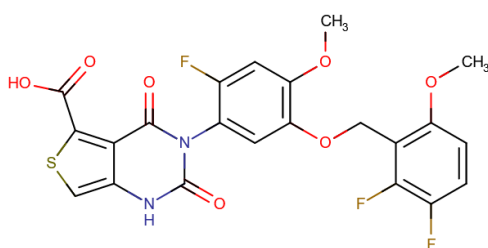


Figura 7.1.4.2.1. Estrutura química do linzagolix. Adaptado de ⁽¹⁹⁴⁾.

O mecanismo de ação atua na ligação competitiva aos recetores de GnRH na hipófise, modulando assim o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal ⁽¹⁹²⁾. A administração de linzagolix resulta numa supressão dose-dependente da hormona luteinizante e hormona foliculo-estimulante, conduzindo à diminuição das concentrações sanguíneas de estradiol e progesterona ⁽¹⁹²⁾.

A forma farmacêutica é comprimido revestido por película, cuja via de administração é a via oral, cujas doses existentes são de 100mg e 200mg ^(59, 132, 154, 192). O modo de administração é 100 mg ou, se necessário, 200 mg uma vez por dia com terapêutica hormonal concomitante *add-back* (estradiol 1 mg e acetato de noretisterona 0,5 mg em comprimido, uma vez por dia) ⁽¹⁹²⁾.

Em doentes com fatores de risco para osteoporose ou perda óssea, recomenda-se a realização de uma avaliação de absorção com Raio X ⁽¹⁹²⁾. Não afeta a função hepática, mas é necessária monitorização renal ⁽¹⁹²⁾. Devem ser realizados exames antes a utilização de linzagolix ⁽¹⁹²⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem afrontamentos. As reações adversas comuns incluem perturbações de humor, dor de cabeça, aumento das enzimas hepáticas, artralgia, hemorragia vaginal, dor pélvica, alteração do ciclo menstrual e astenia ^(59, 132, 154, 192). Com a terapêutica *add-back* estes efeitos são minimizados ⁽¹⁹²⁾.

Deve-se ter especial atenção devido a densidade mineral óssea, compromisso hepático, compromisso renal, doenças cardiovasculares / prolongamento do intervalo QT, enzimas hepáticas, níveis lipídicos, alterações de humor ⁽¹⁹²⁾.

Deve ser evitada a interação de linzagolix com medicamentos que são substratos ao CYP2C8 (paclitaxel, sorafenib e repaglinida) e recomenda-se a sua respetiva monitorização ⁽¹⁹²⁾.

É contraindicada em doentes com hipersensibilidade a mesma, em crianças menores de 18 anos, na gravidez, na amamentação, na osteoporose e na hemorragia genital de etiologia desconhecida ⁽¹⁹²⁾.

Um estudo de fase IIb comparou diferentes posologias de linzagolix, nomeadamente 75, 100 e 200 mg, com placebo durante 24 semanas ^(40, 80). Averiguou-se que a eficácia no alívio das dores era dependente da posologia ^(40, 80).

Os efeitos adversos focam-se no hipoestrogenismo, ondas de calor e dores de cabeça e são igualmente dependentes da dose ⁽⁸⁰⁾. A perda média de DMO foi <1% no grupo de 75 mg, enquanto que no grupo de 200mg foi de 2,6% ⁽⁸⁰⁾. O estudo de extensão, até 52 semanas, demonstrou maior resposta ao linzagolix do que ao fim das 24 semanas ⁽⁸⁰⁾.

O linzagolix tem a vantagem de ser administrado via oral, enquanto os outros antagonistas GnRH apresentam formulações de depósito de ação prolongada, implantes subcutâneos ou soluções nasais diárias, pode ser prescrito em monoterapia e apresenta uma meia-vida curta que o permite uma eliminação mais rápida do que os restantes antagonistas GnRH ⁽¹³²⁾.

7.1.4.3. ELAGOLIX

Em 2018, o elagolix (**Figura 7.1.4.3.1**), antagonista de GnRH, não peptídico, foi aprovado pela FDA em 2018, para o tratamento da dor moderada e grave da endometriose,

de acordo com dois estudos multicêntricos duplo-cegos, randomizados, de fase III, que demonstrou a sua eficácia no alívio dos sintomas (6, 40, 59, 80, 132, 190, 195). É um antagonista parcial da GnRH, o que consequentemente diminui os níveis de estrogénio de forma gradual, diminuindo os efeitos adversos sentidos pelos doentes (17, 20). Não se encontra aprovado pela EMA nem por Portugal.

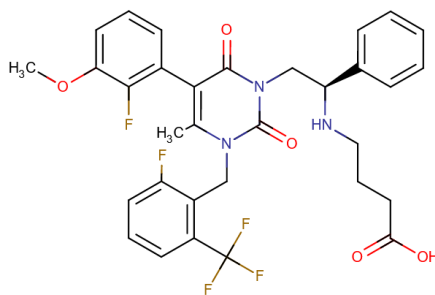


Figura 7.1.4.3.1. Estrutura química do elagolix. Adaptado de (196).

O elagolix, de nome comercial, Orilissa[®], só foi aprovado na FDA, como tal só se encontra comercializado nos Estados Unidos da América (197).

O mecanismo de ação do elagolix é bloquear a sinalização endógena do GnRH, provocando uma diminuição das hormonas LH e FSH, o que resulta na diminuição dos níveis de estrogénio (80, 195, 197). Assim, proporciona alívio da dor relacionado à endometriose evitando o hipoestrogenismo grave (80, 195, 197). Está indicado para dor moderada a severa associada à endometriose (197).

A forma farmacêutica disponível é o comprimido, logo a via de administração é a via oral, cujas posologias podem ser 150mg a 200mg (59, 132, 154, 195, 197). Para quem apresenta uma função do fígado normal o modo de administração é 150mg por dia durante 24 meses, ou 200mg 2 vezes por dia durante 6 meses (132, 190, 195, 197). Se apresenta uma função moderada, o modo de administração é 150mg durante 6 meses (197). A via de administração usual é a via oral (80). A posologia apresentada para este fármaco é 150 mg uma vez ao dia ou 200 mg duas vezes ao dia (36, 80). Segundo a farmacocinética, o tempo de meia-vida varia entre 2 a 6 horas (80). Este é metabolizado pela enzima hepática CYP3A e excretado nas fezes (80). As evidências demonstraram o alívio dos sintomas como dismenorreia e dor pélvica com a utilização de Elagolix (17).

Os efeitos adversos são relacionados com hipoestrogenismo, como cefaleias, náuseas, ondas de calor, diminuição da DMO spotting, elevação das enzimas hepáticas e aumento dos níveis de lipídios séricos (40, 80, 132, 197).

O elagolix é contraindicado na grávida, na osteoporose, em doença hepática crónica (17, 195, 197).

Elagolix é um indutor fraco a moderado do citocromo CYP3A, pelo que a coadministração pode diminuir as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substratos do CYP3A (197). Elagolix é um inibidor da glicoproteína P do transportador de efluxo (P-gp), pelo que a sua coadministração pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substratos da gp-P (digoxina) (197).

A administração concomitante de Orilissa ® com medicamentos que induzem o CYP3A pode diminuir o plasma de elagolix concentrações (197).

O efeito do uso concomitante de inibidores ou indutores da gp-P com o elagolix na farmacocinética é desconhecida. O uso concomitante de elagolix e inibidores fortes do OATP1B1 (ciclosporina e gemfibrozil) é contra-indicado (197).

De acordo com Urits I. *et al.*, os estudos demonstram que melhora 46,4% a 75,8%, dependente da dose, na dismenorreia (195).

7.1.5. INIBIDORES DA AROMATASE

Os inibidores de aromatase são os fármacos mais recentes no mercado utilizados no tratamento da endometriose (17). De acordo com as diretrizes da ESHRE, os inibidores da aromatase são utilizados em associação com progestágenos ou COC ou agonistas GnRH em doentes com dor resistente ou refratária e após a cirurgia para prevenir recorrências (2, 40). Muitos destes fármacos encontram-se ainda em investigação para o tratamento da endometriose, por isso não se encontram disponíveis em alguns países, nem são usados como *off-label* (2). Nos EUA, por exemplo, são considerados tratamento experimental (8).

A aromatase é a enzima que converte androgénios em estrogénios, contribuindo para o desenvolvimento de lesões endometrióticas (40). O mecanismo de ação dos inibidores da aromatase (**Figura 7.1.5.1**) consiste na inibição da enzima P450 aromatase,

a enzima final da produção de estrogênio, reduzindo os níveis de estrogênio produzidos na periferia e nos ovários ^(6, 17, 20, 40, 79). Estes fármacos não inibem a ovulação, porque há uma diminuição do *feedback* negativo induzido pelo estrogênio no eixo hipotálamo-hipofisário ⁽²⁾. Desta forma, segundo Rafique S. *et al.*, estes fármacos podem ser utilizados em mulheres com endometriose na menopausa ⁽⁷⁹⁾.

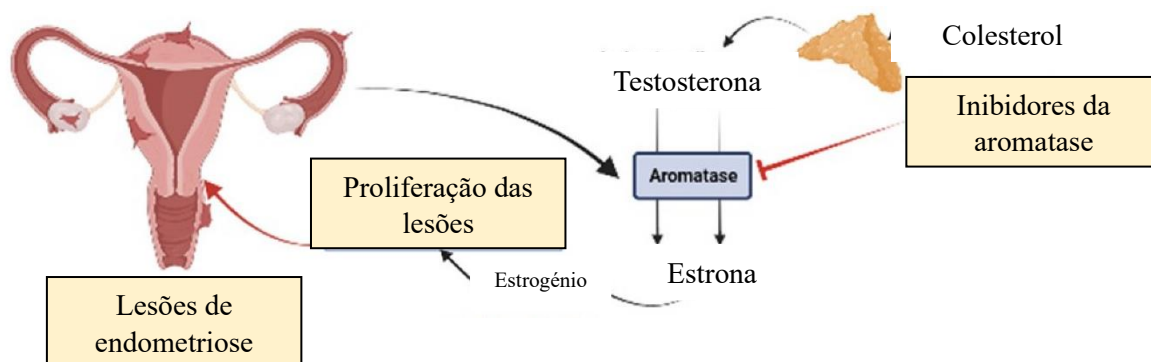


Figura 7.1.5.1. Mecanismo de ação dos inibidores de aromatase. Adaptado de ⁽¹⁷⁾.

Existem inibidores de 1.^a, 2.^a e 3.^a geração ⁽¹⁷⁾. Os inibidores da aromatase mais potentes, nomeadamente o anastrozol, o letrozol e o examestano, correspondem aos fármacos de 3.^a geração ⁽¹⁷⁾, e são inibidores reversíveis da enzima aromatase ⁽²⁾. Após um dia de utilização, os fármacos de 3.^a geração diminuem a concentração de 17 β -estradiol em 97-99% ⁽¹⁷⁾.

A ASRM não considera os inibidores da aromatase uma classe de fármacos definitiva, uma vez que não foram aprovados pela FDA para a endometriose, por outro lado a ESHRE afirma que podem ser utilizados em associação com outras classes de fármacos, nomeadamente COC, progestagénios ou análogos de GnRH ⁽¹³¹⁾.

De acordo com Rafique *et al.*, a aromatase encontra-se induzida na endometriose ^(8, 79). Os inibidores da aromatase são normalmente utilizados em associação com outras terapêuticas, tais como progestagénios, COC ou agonistas GnRH, principalmente em mulheres na pré-menopausa; e as associações que apresentaram menos efeitos adversos foram com os progestagénios e os COC ^(17, 79).

Apesar de os inibidores da aromatase serem fármacos eficazes no alívio dos sintomas, como a dor pélvica e diminuem a dimensão das lesões ⁽¹⁷⁾, não existem estudos

suficientes que avaliem os efeitos adversos a longo prazo ⁽²⁾. A via de administração destes fármacos é a via oral ⁽¹⁷⁾.

Os principais efeitos adversos descritos até à data ocorrem por hipoestrogenismo e incluem osteoporose, dor óssea, mialgias, artralgias, secura vaginal, afrontamentos e insónias, mas também podem surgir sintomas vasomotores, náuseas e dores de cabeça ^(17, 40).

Deverá existir uma precaução em doentes com osteoporose, uma vez que estes fármacos diminuem a densidade mineral óssea ⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾. Deve-se evitar a administração com outros antiestrogénios, uma vez que pode diminuir a ação destes fármacos ⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾.

Estes fármacos estão contraindicados em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, na gravidez, amamentação e na pré-menopausa ⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾.

Não é necessário ajuste em idosos e em doentes com insuficiência renal ou hepática ⁽¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾.

Para atenuar alguns dos efeitos adversos, nomeadamente os afrontamentos e perda de densidade mineral óssea, administra-se progestagénios, como acetato de noretisterona (2,5 a 5mg/d) ⁽²⁰⁾. Esta associação pode ser utilizada antes ou depois da menopausa, no entanto acarreta um risco acrescido de desenvolver cancro da mama em mulheres na menopausa, devido ao uso de progestagénios ⁽²⁰⁾.

7.1.5.1. LETROZOL

O letrozol (**Figura 7.1.5.1.1**) é um inibidor não esteroide da aromatase, cuja indicação terapêutica é o cancro da mama em mulheres que se encontram na menopausa ⁽¹⁹⁸⁾.

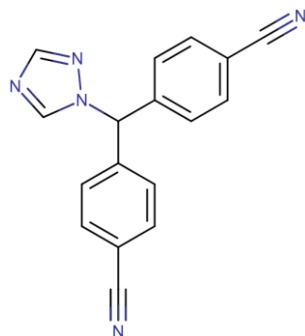


Figura 7.1.5.1.1. Estrutura química do letrozol. Adaptado de ⁽²⁰¹⁾.

O mecanismo de ação é a supressão da estimulação do crescimento mediada por estrogénios ⁽¹⁹⁸⁾.

A forma farmacêutica do letrozol é um comprimido revestido por película, cuja via de administração é a via oral, cuja dose é 2,5mg ^(20, 198). O modo de administração é um comprimido por dia, com ou sem alimentos ⁽¹⁹⁸⁾.

O letrozol é expressamente indicado para mulheres na pós-menopausa, no entanto pode recuperar a função ovárica, pelo que se recomenda contraceção ⁽¹⁹⁸⁾. A ação farmacológica de letrozol é a redução da produção de estrogénio através da inibição da aromatase ⁽¹⁹⁸⁾. Em mulheres pré-menopáusicas, a inibição da síntese de estrogénio conduz ao aumento dos níveis de gonadotrofina (LH, FSH) por estímulo de retroação negativa ⁽¹⁹⁸⁾. Consequentemente, os níveis aumentados de FSH estimulam o crescimento folicular e podem induzir a ovulação ⁽¹⁹⁸⁾.

As reações adversas mais frequentes incluem afrontamentos, hipercolesterolemia, hiperidrose, artralgia, fadiga, sudção e náuseas, osteoporose, fraturas ósseas, acontecimentos cardiovasculares (AVC e tromboembólicos) ⁽¹⁹⁸⁾.

O metabolismo de letrozol é parcialmente metabolizado pela CYP2A6 e CYP3A4. Deve-se evitar interação de letrozol com outros fármacos que sejam metabolizados por essas CYP450, nomeadamente tamoxifeno, antiestrogénios, ou estrogénios, fenitoína e clopidogrel ⁽¹⁹⁸⁾. A cimetidina é um inibidor fraco das enzimas CYP450 e não afetou as concentrações do letrozol ⁽¹⁹⁸⁾. *In vitro*, o letrozol inibe a isoenzima 2A6 e, moderadamente, a isoenzima 2C19 do citocromo P450, mas desconhece-se qual a relevância clínica ⁽¹⁹⁸⁾.

7.1.5.2. ANASTROZOL

O anastrozol (**Figura 7.1.5.2.1**) é um agente não esteroide, potente e altamente seletivo que inibe a aromatase ⁽¹⁹⁹⁾. O fármaco não possui atividade progestagénica, androgénica ou estrogénica, e está indicado para cancro da mama em mulheres que se encontram na menopausa ⁽¹⁹⁹⁾.

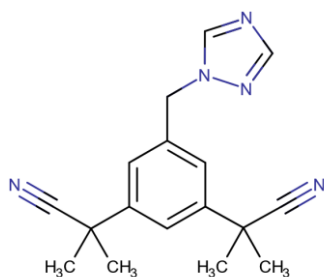


Figura 7.1.5.2.1. Estrutura química do anastrozol. Adaptado de ⁽²⁰²⁾.

O mecanismo de ação é a inibição da enzima aromatase ⁽¹⁹⁹⁾. A forma farmacêutica é um comprimido revestido por película, cuja via de administração é a via oral ⁽¹⁹⁹⁾. A posologia é 1 mg uma vez por dia durante 5 anos ^(20, 199).

As reações adversas muito frequentes incluem cefaleia, afrontamentos, náuseas, erupção cutânea, artralgia, artrite, osteoporose e astenia ⁽¹⁹⁹⁾.

O anastrozol inibe as CYP 1A2, 2C8/9 e 3A4 *in vitro*, mas os ensaios clínicos não revelaram interações clinicamente significativas em doentes tratadas com Anastrozol, que tenham também recebido outros medicamentos frequentemente prescritos ⁽¹⁹⁹⁾.

7.1.5.3. EXEMESTANO

O exemestano (**Figura 7.1.5.3.1**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos inibidores da aromatase ⁽²⁰⁰⁾. O exemestano não possui qualquer atividade progestagénica ou estrogénica ⁽²⁰⁰⁾. Observou-se uma ligeira atividade androgénica, sobretudo com doses elevadas, possivelmente devido ao derivado 17-hidro ⁽²⁰⁰⁾. As indicações terapêuticas do exemestano incluem o cancro da mama ⁽²⁰⁰⁾.

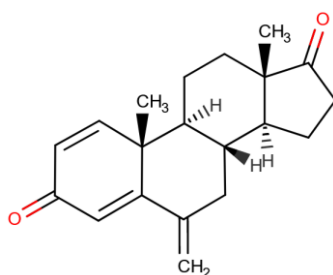


Figura 7.1.5.3.1. Estrutura química do exemestano. Adaptado de ⁽²⁰³⁾.

O mecanismo de ação é a inibição irreversível da aromatase ⁽²⁰⁰⁾. A forma farmacêutica é comprimidos revestidos, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁰⁰⁾. A posologia é 25 mg, uma vez por dia, de preferência após uma refeição ⁽²⁰⁰⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem leucopenia, depressão, insônia, cefaleias, tonturas, afrontamentos, dor abdominal, náuseas, enzimas hepáticas aumentadas, sudorese aumentada, dores articulares e musculoesqueléticas, dor e fadiga ⁽²⁰⁰⁾.

Dados obtidos in vitro demonstraram que o fármaco é metabolizado através do citocromo P450 CYP3A4 e aldocetoreduases e não inibe nenhuma das principais isoenzimas do CYP ⁽²⁰⁰⁾. A interação de exemestano com indutores da CYP3A4, nomeadamente rifampicina, anticonvulsivantes (fenitoína e carbamazepina) e produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* (hipericão ou Erva de S. João), podem reduzir a eficácia do exemestano, devendo ser utilizado com precaução ⁽²⁰⁰⁾. O exemestano não deve ser administrado concomitantemente com medicamentos que contenham estrogénios, uma vez que estes iriam contrariar a sua ação farmacológica ⁽²⁰⁰⁾.

7.1.6. DANAZOL

O danazol (**Figura 7.1.6.1**) é derivado da testosterona 17 α -etinil e foi aprovado pela FDA para tratar a endometriose, em 1971 ^(8, 40, 80). Este foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da endometriose nos anos 80, no entanto atualmente não se encontra comercializado em Portugal, nem autorizado pela EMA, devido aos efeitos adversos ⁽²⁾. As propriedades farmacológicas do danazol incluem: afinidade relativamente marcada para os recetores androgénicos, alguma afinidade para os recetores da progesterona e glicocorticoides e menor afinidade para os recetores estrogénicos ^(2, 204). O grupo farmacoterapêutico deste fármaco são as hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas, hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, seus análogos e antagonistas, antagonistas hipofisários, cuja indicação terapêutica inclui a endometriose ⁽²⁰⁴⁾. O ACOG propõe o danazol como primeira linha, mas esta terapêutica não se encontra recomendada pela ESHRE devido aos efeitos adversos ⁽¹³¹⁾.

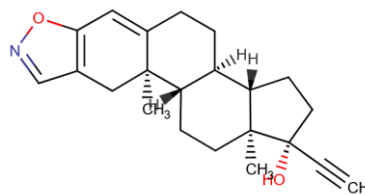


Figura 7.1.6.1. Estrutura química do danazol. Adaptado de ⁽²⁰⁵⁾.

O mecanismo de ação inclui a formação de uma pseudomenopausa, ou seja, impossibilita a estimulação de GnRH, que suprime a liberação da hormona LH, que conseqüentemente inibe a produção de estrogênio nos ovários ^(6, 80): por outro lado, modula o sistema imunitário, estimula as hormonas androgénicas, isto é a testosterona livre, e assim não promove o aumento da espessura do endométrio ^(17, 40, 79, 142).

O danazol interfere com a síntese das hormonas sexuais, possivelmente pela inibição da enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol e outras enzimas da gênese dos esteroides ⁽²⁰⁴⁾. O danazol pode também inibir a acumulação de AMP cíclico nas células granulosas e do corpo amarelo como resposta às hormonas gonadotróficas ⁽²⁰⁴⁾. Observou-se inibição da oscilação do meio do ciclo de FSH e LH e redução da pulsabilidade da LH ⁽²⁰⁴⁾. O danazol pode reduzir os níveis plasmáticos destas gonadotrofinas após a menopausa ⁽²⁰⁴⁾. Observou-se uma vasta gama de ações nas proteínas plasmáticas incluindo o aumento da protrombina, plasminogénio, antitrombina III, macroglobulina alfa-2, inibidor da esterase C1, eritropoietina e redução do fibrinogénio, e das globulinas transportadoras das hormonas tiroideia e sexuais ⁽²⁰⁴⁾. O danazol aumenta a proporção e concentração da testosterona livre no plasma ⁽²⁰⁴⁾. Os efeitos supressores do danazol no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas são reversíveis, reaparecendo a atividade cíclica normalmente 60-90 dias após o tratamento ⁽²⁰⁴⁾.

A forma farmacêutica é a cápsula ⁽²⁰⁴⁾. A via de administração principal é via oral ⁽²⁰⁴⁾, mas surgiu necessidade de administrar através de outras vias de administração, devido aos efeitos adversos sentidos, e, existem evidências de que dispositivos intrauterinos com danazol ou administração vaginal são igualmente eficazes e bem tolerados, mesmo pós-cirurgia são vários os estudos que relatam diminuição de recidiva ^(40, 80). De acordo com Welbery *et al.*, o danazol deve ser iniciado quando a doente estiver menstruada, a dose inicial deve ser 800mg por dia administrada em duas doses orais divididas, mas esta dosagem pode ser reduzida enquanto a amenorreia persistir e os

sintomas de dor estiverem controlados, e, doentes com sintomas menos graves podem receber 200 a 400 mg por dia, em duas doses orais divididas ⁽²⁰⁴⁾. A duração do tratamento é de seis meses, mas pode ser estendida para nove meses em pacientes responsivos com doença grave ⁽²⁰⁴⁾. A taxa de resposta global é de 84 a 92%, com efeitos benéficos que duram até seis meses após a interrupção do tratamento ⁽¹⁴²⁾.

De acordo com diversos autores, a posologia é de 400 a 800 mg por dia via oral e 200mg/dia via dispositivos intrauterinos com danazol ou administração vaginal ^(17, 28, 80). Investigou-se que com posologia baixa (200 mg/dia) e via de administração vaginal, raramente são observados efeitos adversos e alterações nos parâmetros lipídicos e na função hepática ⁽⁴⁰⁾. A dose recomendada, em Portugal era de 200-800 mg por dia ⁽²⁰⁴⁾. O ciclo de tratamento dura normalmente 3 a 6 meses ⁽²⁰⁴⁾. O danazol deve ser administrado em ciclo contínuo e a posologia deve ser ajustada de acordo com a gravidade da situação e resposta do doente ⁽²⁰⁴⁾. Uma vez obtida resposta satisfatória por parte do doente pode reduzir-se a dose ⁽²⁰⁴⁾. Deve ser mantida a dose eficaz mais baixa de danazol. Nas mulheres em idade fértil, o danazol deve ser iniciado durante o ciclo menstrual, para evitar expor uma gravidez aos seus possíveis efeitos, pelo que deverá ser associado um método anticoncepcional não hormonal durante o tratamento ⁽²⁰⁴⁾.

O danazol deve ser imediatamente interrompido se ocorrer virilização (a não interrupção do tratamento pode provocar um aumento do risco de efeitos androgénicos irreversíveis), edema da papila, cefaleias, perturbações visuais ou outros sinais ou sintomas de aumento da pressão intracraniana, icterícia ou outra indicação de alteração hepática significativa, trombose ou tromboembolismo ⁽²⁰⁴⁾.

Deve ser usado com especial cuidado em doentes com doença renal ou hepática, hipertensão ou outra doença cardiovascular, qualquer situação clínica que possa ser exacerbada pela retenção de fluídos, diabetes *mellitus*, policitemia, epilepsia, alterações lipoproteicas, antecedentes de reação androgénica marcada ou persistente com prévia terapêutica esteroide gonadal, enxaqueca ⁽²⁰⁴⁾.

É contraindicado na gravidez, amamentação, em idosos, em crianças com idade inferior a 18 anos, insuficiência hepática, renal ou cardíaca graves porfiria, tumor andrógeno-dependentes, hemorragia genital anormal não diagnosticada, trombose ativa ou doença tromboembólica e antecedentes das mesmas ⁽²⁰⁴⁾.

O danazol deve ser utilizado com atenção quando interage com fármacos, nomeadamente, anticonvulsivantes (barbitúricos (fenobarbital), carbamazepina e fenitoína), uma vez que o danazol pode aumentar os níveis plasmáticos, podendo afetar a resposta a este fármaco; antidiabéticos, dado que o danazol pode provocar resistência à insulina; anticoagulantes orais, pois o danazol pode potenciar a ação da varfarina; anti-hipertensores, já que o danazol pode diminuir a eficácia dos mesmos; ciclosporina e tacrolimus, uma vez que o danazol pode aumentar o nível plasmático dos fármacos, aumentando a toxicidade renal; esteroides interagem com o danazol; o danazol pode aumentar a resposta calcémica ao α -calcidol no hipoparatiroidismo primário; o danazol pode interferir com a determinação laboratorial da testosterona ou proteínas plasmáticas; e as Estatinas (sinvastatina, atorvastatina e lovastatina), o danazol aumenta, porque ambos são metabolizados pela CYP3A4 o risco de miopatia e rabdomiólise é aumentado ⁽²⁰⁴⁾.

Apesar da sua eficácia, mesmo após terminar o tratamento ⁽⁴⁰⁾, apresenta inúmeros efeitos adversos, principalmente devido às hormonas androgénicas, tais como o aumento do crescimento do cabelo (hipertricose), ganho de peso, seborreia, alterações de humor, engrossamento irreversível da voz, aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL) ^(28, 79) e, em casos raros, lesão hepática irreversível e com risco de vida ⁽¹⁷⁾.

Devido aos efeitos adversos referidos, o danazol foi descontinuado ⁽²⁾. Devido aos efeitos adversos referidos, o danazol deve ser utilizado caso os anteriores não sejam bem tolerados e como tratamento de curto prazo ^(17, 40, 80). O danazol foi muito utilizado na endometriose, mas devido aos seus efeitos adversos graves o danazol só deve ser utilizado se mais nenhuma outra terapêutica resultar, ainda que não se encontre descrito na diretriz atual, de acordo com ESHRE ⁽²⁾, para isso, de acordo com o INFARMED, caso o doente não responda a mais nenhum tratamento, pode-se realizar um pedido de autorização de utilização excepcional para utilizar o danazol ⁽²⁰⁶⁾.

De seguida no **Quadro 7.1.6.1**, encontra-se representado um resumo das características dos fármacos da terapêutica hormonal.

Quadro 7.1.6.1. Resumo da terapêutica hormonal. Adaptado de (1, 81, 132, 162).

Fármaco	Mecanismo de ação	Efeitos indesejáveis	Considerações especiais
Primeira linha			
COC	Inibição da FSH e LH, diminuição da proliferação celular e aumento de apoptose endometrial	Náuseas, dor de cabeça, alterações de humor e desconforto mamário	
Progestagênios	Inibição da FSH e LH e a atrofia de lesões do endométrio	Acne, manchas, alterações de humor, dor de cabeça, ganho de peso e desconforto mamário	
Segunda linha			
Agonistas GnRH	Atuam diretamente nos recetores da GnRH, provocando diminuição de LH e FSH	Afrontamentos, dor de cabeça, depressão, diminuição da DMO e secura vaginal	Efeitos adversos minimizados com terapêutica <i>add-back</i>
Antagonistas GnRH	Atuam diretamente nos recetores da GnRH, provocando diminuição de LH e FSH	Afrontamentos, dor de cabeça, depressão, diminuição da DMO e secura vaginal	
Terceira linha			
Inibidores da aromatase	Bloqueio da enzima aromatase que converte androgénio em estrogénio	Afrontamentos, diminuição da DMO e dores de cabeça	Usado em combinação com outros fármacos

7.2. TRATAMENTO NÃO HORMONAL

A maioria das mulheres com dor abdominal toma analgésicos, como o paracetamol ou AINE (85). No entanto, de acordo com a ESHRE e outros autores, são vários os estudos, em que estas terapêuticas não demonstram ser eficazes (2, 81). As limitações dos AINE incluem a inibição da ovulação, o risco de ulceração gástrica e doenças cardiovasculares, e a sua incapacidade de alterar o curso da doença (11). Ainda assim, estes fármacos podem ser utilizados de forma complementar, sozinhos ou em combinação com outros tratamentos, para reduzir a dor associada à endometriose, mesmo que as evidências no alívio da dor em mulheres com endometriose sejam limitadas (2, 103).

Além dos AINE, também se utilizam opioides fracos (p. ex., tramadol e codeína) e fortes (p. ex., morfina, hidromorfona, tapentadol, oxicodona, fentanilo e buprenorfina), ainda que alguns autores considerem que estes são mais indicados para a dor aguda do que para a dor crónica e que causam dependência (**Anexo II**) (7, 135).

Em alguns doentes pode ser instituída terapêutica com são neuromoduladores ⁽¹³⁷⁾, tais como ADT, como por exemplo amitriptilina, nortriptilina e maprotilina; IRSN, como por exemplo duloxetina ou venlafaxina; anticonvulsivantes, como por exemplo carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina ou pregabalina, usados principalmente para alívio da dor crônica e persistente, apesar de não existirem evidências suficientes que suportem a sua utilização (**Anexo II**) ^(2, 7, 81, 135, 137).

De acordo com Andrade *et al.*, os ADT são os neuromoduladores mais estudados e com eficácia comprovada, mas com muitos efeitos adversos ⁽¹³⁷⁾. Os IRSN e os antiepiléticos também têm sido estudados para o tratamento da dor pélvica ⁽¹³⁷⁾. No entanto, o tratamento de dor crônica com neuromoduladores é controverso; a maioria dos estudos demonstrou melhoria dos sintomas, ainda assim as evidências da eficácia e da segurança destes fármacos são limitadas ⁽¹³⁷⁾.

Segundo Speer *et al.*, embora os dados relativos à eficácia de fármacos neuromoduladores no tratamento da dor pélvica crônica sejam limitados, há evidências de benefícios no tratamento da dor neuropática em geral ⁽¹³⁸⁾.

As diretrizes do NICE também consideram estes neuromoduladores para o tratamento da dor nos doentes com endometriose ⁽⁹⁸⁾.

7.2.1. ANALGÉSICOS NÃO OPIÓIDES

Na endometriose, os analgésicos não opioides mais utilizados são o paracetamol e os AINE ⁽⁸⁵⁾.

7.2.1.1. PARACETAMOL

O paracetamol (**Figura 7.2.1.1.1**), apresenta atividade analgésica e antipirética forte, mas tem fraca atividade anti-inflamatória, isto, porque exerce menor efeito sobre as cicloxigenases nos tecidos periféricos ⁽⁷⁸⁾. As indicações terapêuticas do paracetamol (acetaminofeno) são destinadas a situações que necessitam de um analgésico e /ou um antipirético, nomeadamente dismenorrea ⁽²⁰⁷⁾.

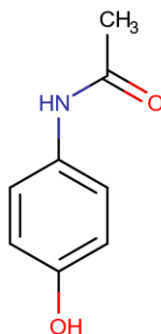


Figura 7.2.1.1.1. Estrutura química do paracetamol. Adaptado de ⁽²⁰⁸⁾.

O mecanismo de ação do paracetamol inclui a inibição das prostaglandinas no SNC e a inibição do efeito dos pirogênicos endógenos no centro de termorregulação do hipotálamo ^(78, 207).

A posologia recomendada do paracetamol depende da idade e do peso corporal ⁽²⁰⁷⁾. A forma farmacêutica mais comum é o comprimido (revestido por película ou efervescente), mas existe solução para perfusão, cápsula, xarope, supositório e granulado ⁽²⁰⁷⁾. A via de administração mais comum é a via oral, mas o paracetamol também pode ser administrado por via retal ⁽²⁰⁷⁾. A administração da dosagem adequada pode ser repetida em intervalos de 6 a 8 horas, mas se necessário o intervalo mínimo pode ser de 4 horas ⁽²⁰⁷⁾. A posologia habitual de um adulto é um comprimido de 1 grama, 2 a 4 vezes por dia, sendo que a dose máxima não pode exceder os 4 gramas por dia ⁽²⁰⁷⁾.

O paracetamol está contraindicado em doentes com doença hepática grave ⁽²⁰⁷⁾.

O paracetamol não interfere na gravidez e na amamentação, no entanto deve ser utilizado na dose mais baixa efetiva possível durante o menor período possível ⁽²⁰⁷⁾.

A reação adversa mais significativa é ser hepatotóxico, mas as mais frequentes são sonolência ligeira, náuseas, vômitos ⁽²⁰⁷⁾. As reações adversas pouco frequentes incluem vertigens, sonolência, nervosismo, diarreia, dor abdominal, obstipação, cefaleias, sudorese e hipotermia ⁽²⁰⁷⁾. As reações adversas raras incluem aumento das transaminases e eritema ⁽²⁰⁷⁾. As reações adversas muito raras incluem distúrbios da hematopoiese, broncospasmo (em doentes predispostos, com asma por exemplo), reações alérgicas ou de hipersensibilidade ao paracetamol ⁽²⁰⁷⁾.

Caso haja uma sobredosagem de paracetamol, isto é, uma ingestão de dose única de 10g a 15g de paracetamol, o antídoto é a acetilcisteína ⁽²⁰⁷⁾.

O paracetamol deve ser utilizado com precaução em associação com determinadas substâncias devido às interações medicamentosas, nomeadamente

anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, barbitúricos e carbamazepina), rifampicina e situações de alcoolismo crônico, porque aumentam a indução enzimática ao nível hepático, podendo provocar lesão hepática; cloranfenicol, uma vez que o paracetamol interfere na sua excreção aumentando o risco de toxicidade; anticoagulantes orais (varfarina), dado que o paracetamol aumenta a sua atividade, zidovudina, dado que o paracetamol pode agravar a neutropenia; agentes que atrasam o esvaziamento gástrico (propantelina), dado que a absorção e o início de ação do paracetamol podem ser retardados; fármacos que aceleram o esvaziamento gástrico (metoclopramida e domperidona), já que aumenta a absorção e antecipa o início de ação do paracetamol⁽²⁰⁷⁾; colestiramina, porque reduz a absorção do paracetamol; probenicida uma vez que causa uma diminuição de quase 2 vezes da depuração do paracetamol, inibindo a sua conjugação com o ácido glucorónico⁽²⁰⁷⁾.

7.2.1.2. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os AINE são utilizados na endometriose, de modo a reduzir a inflamação, e assim aliviar a dismenorrea^(8, 209). Mas, quando existem outros sintomas além da dismenorrea ou existe um diagnóstico confirmado de endometriose estes não são os mais utilizados, porque estes apenas minimizam os sintomas^(17, 80). Logo, estes fármacos são instituídos como terapêutica adjuvante para dor pélvica a curto prazo, associado à endometriose^(80, 131).

Os AINE apresentam características anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas, cujo mecanismo de ação inclui a inibição das enzimas cicloxigenase, inibindo a produção de prostaglandinas, que por sua vez atuam na modulação da dor, na inflamação e na febre^(78, 103). Concretamente, ocorre uma inibição da transformação do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, PGG₂ e PGH₂ que originam prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGE_{2a} e PGD₂, assim como prostaciclina PGI₂ e tromboxanos (TxA₂ e TxB₂)⁽⁷⁸⁾. Por outro lado, a inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar outros mediadores de inflamação como as quininas, causando uma ação indireta que pode ser adicional à ação direta⁽⁷⁸⁾.

Os AINE salicilatos, derivados do ácido acético, derivados do ácido propiônico e derivados sulfanilamídicos apresentam como mecanismo de ação (**Figura 7.2.1.2.1**) a

inibição da COX-1 e a COX-2, enquanto os inibidores seletivos da COX-2 inibem apenas a COX-2 (78, 79).

A inibição da COX-1 é rápida e irreversível, mas a inibição da COX-2 é reversível (78).

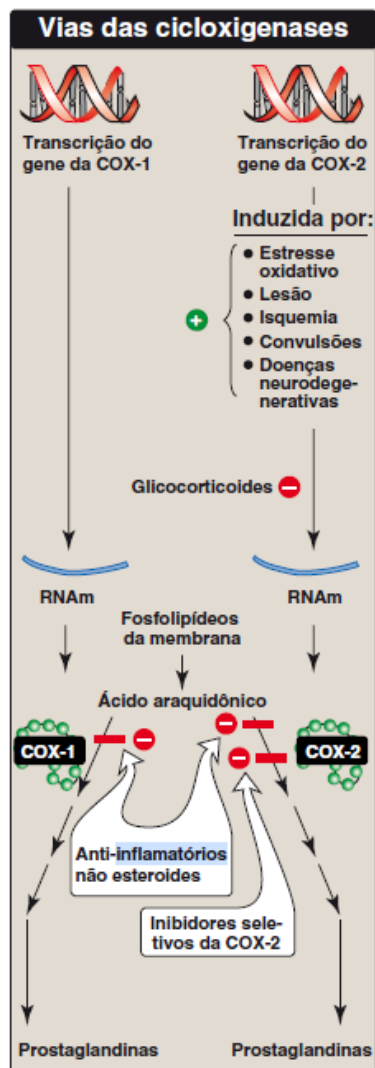


Figura 7.2.1.2.1. Mecanismo de ação dos AINE. Adaptado de (78).

Os AINE mais utilizados são o ácido acetilsalicílico, o diclofenac, o ibuprofeno, o cetoprofeno, o naproxeno, a nimesulida, o piroxicam, o meloxicam, o celecoxib, o etoricoxib e o parecoxib (7).

Os AINE dividem-se em salicilatos (ácido acetilsalicílico), derivados do ácido acético (diclofenac), derivados do ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno e

cetoprofeno), oxicams (piroxicam e meloxicam), derivados sulfanilamídicos (nimesulida) e inibidores seletivos da COX-2 (celecoxib, etericoxib e parecoxib) ⁽⁷⁸⁾.

Segundo Efstathiou *et al.*, os AINE podem inibir o crescimento das lesões, além de serem utilizados para o alívio da dor, mas serão necessários mais estudos ⁽²¹⁰⁾.

Os efeitos indesejáveis dos AINE são principalmente a elevada toxicidade gastrointestinal, pode ocorrer náuseas, vômitos, dor de cabeça e causar úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, principalmente nos idosos ^(17, 78, 80, 134, 211, 212).

Os inibidores seletivos de COX-2 apresentam como efeito adverso principal a cardiotoxicidade ⁽⁷⁸⁾.

Foram relatados edema, hipertensão e insuficiência cardíaca em associação com o tratamento com AINE ⁽²¹¹⁾.

Com a utilização prolongada de quaisquer analgésicos, pode ocorrer cefaleia que não deve ser tratada com doses mais elevadas do medicamento ^(213, 214).

Com o consumo concomitante de álcool, os efeitos indesejáveis relacionados com a substância ativa, especialmente os que dizem respeito ao trato gastrointestinal ou ao sistema nervoso central, podem estar aumentados com a utilização de AINE ⁽²¹³⁾.

Os AINE devem ser usados com precaução em caso de risco de hemorragia, úlceras e perfuração gastrointestinal, em asmáticos devido ao risco de provocar broncoespasmos em quem apresenta problemas renais e deve ser evitado o uso concomitante de outros AINE devido aos efeitos adversos e toxicidade ⁽²¹³⁾. Para evitar as lesões das úlceras gástricas recomenda-se a utilização de inibidores da bomba de prototores de modo a proteger o estômago de efeitos adversos ⁽²¹³⁾.

Os AINE podem causar hemorragias, úlceras e perfuração gastrointestinal, podendo ser fatais e para evitar as lesões das úlceras gástricas recomenda-se a utilização de inibidores da bomba de prototores de modo a proteger o estômago de efeitos adversos ⁽²¹²⁾.

Deve existir uma vigilância da função hepática, renal, em hipertensos, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, fumadores e reações cutânea graves, asmáticos, e doentes do foro respiratório como noutros AINE ⁽²¹²⁾. O risco cardiovascular e os eventos arteriotrombóticos (p. ex., dor no peito, falta de ar e fraqueza) podem aumentar ⁽²¹²⁾.

Os AINE não devem ser usado em crianças e adolescentes com sinais de patologias virais (p. ex., influenza e varicela), com ou sem febre, sem recomendação médica, devido ao risco de ocorrência de síndrome de Reye ⁽²¹⁴⁾. Além de que pode

mascarar os sintomas ⁽²¹⁴⁾. Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas ⁽²¹⁴⁾. Em caso de sobredosagem podem ocorrer zumbidos, vertigens ou confusão mental e nesse caso, o doente não deve conduzir ou utilizar máquinas ⁽²¹⁴⁾.

Os AINE são contraindicados em doentes com hipersensibilidade, com diátese hemorrágica (risco de hemorragia), história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE, úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada), antecedentes de asma induzida pela administração de salicilados ou substâncias de ação similar, em particular fármacos anti-inflamatórios não esteroides, associação com doses de metotrexato iguais ou superiores a 15 mg/semana (aumento da toxicidade hematológica do metotrexato (diminuição da depuração renal do metotrexato por medicamentos anti-inflamatórios em geral e deslocação do metotrexato da sua ligação às proteínas plasmáticas pelos salicilados), insuficiência renal grave (filtração glomerular inferior a 30 ml/min), em asmáticos, doentes com insuficiência cardíaca grave, insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave, situações que envolvam uma tendência aumentada de hemorragia, história de hemorragia ou perfuração gastrointestinal, relacionada com terapêutica anterior com AINE e doença ativa ou história de colite ulcerosa, doença de Crohn, úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrente (definida como dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovadas) ^(152, 211-219).

Os AINE são contraindicados em mulheres que pretendam engravidar, pois podem diminuir a fertilidade ^(152, 211-219). Estes fármacos só devem ser utilizados no primeiro e no segundo trimestre de gravidez se estritamente necessário e indicado pelo médico, devendo ser utilizado raramente e na dose mais baixa efetiva possível e no menor período possível e é contraindicado durante o terceiro trimestre de gravidez ^(152, 211-219). Pode provocar toxicidade cardiopulmonar (constrição/encerramento prematuro do canal arterial e hipertensão pulmonar), disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligodrâmnios expor a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo com doses muito baixas; inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto ^(152, 211-219).

Na amamentação se estritamente necessário e indicado pelo médico, e se realizar tratamento prolongado deverá suspender a amamentação ^(152, 211-219).

Deve-se utilizar com precaução os AINE em associação com determinadas substâncias devido às interações, nomeadamente

- Com outros AINE, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 e ácido acetilsalicílico, devido ao potencial efeito aditivo e aumento de efeitos adversos ^(152, 211-219).
- Glicósidos cardíacos (digoxina) já que os AINE diminuem excreção renal, diminuindo a taxa de filtração glomerular, aumentando os níveis plasmáticos de glicósidos cardíacos, e provocar insuficiência cardíaca ^(152, 211-219).
- Corticosteroides, porque aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal com os AINE ⁽²¹²⁻²¹⁴⁾.
- Glucocorticoides sistêmicos, com exceção da hidrocortisona usada no tratamento de substituição na doença de Addison, porque diminuição dos níveis sanguíneos dos salicilados durante o tratamento com corticosteroides e risco de sobredosagem com salicilados, após a suspensão deste tratamento devido ao aumento da eliminação dos salicilados no caso do ácido acetilsalicílico pelos corticosteroides ^(152, 211-219).
- Anticoagulantes, dado que os AINE podem aumentar os efeitos dos anticoagulantes (cumarina, heparina, varfarina) aumentando o risco de hemorragias através da inibição da função plaquetária, lesão da mucosa gastroduodenal e deslocação dos anticoagulantes orais dos seus locais de ligação às proteínas plasmáticas ^(152, 211-219).
- Antiagregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (IRSS) (clopidogrel e ticlopidina), uma vez que aumentam o risco de hemorragia gastrointestinal com os AINE ^(152, 211-219).
- Lítio, já que os AINE podem diminuir a eliminação do lítio, aumentando as suas concentrações plasmáticas; ^(152, 211-219).
- Anti-hipertensores, beta-bloqueantes e diuréticos, porque os AINE podem diminuir os efeitos dos anti-hipertensores, tais como inibidores da ECA, antagonista dos recetores da angiotensina-II, beta-bloqueantes e diuréticos, dado que os diuréticos podem também aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINE; nalguns doentes com função renal diminuída (doentes desidratados ou idosos com compromisso da função renal) a coadministração de um IECA ou AAI e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível ^(152, 211-219).

- Metotrexato (em doses inferiores a 15 mg/semana), devido ao aumento da toxicidade hematológica do metotrexato, porque os AINE podem inibir a secreção tubular do metotrexato e reduzir a sua depuração (152, 211-219).
- Metotrexato, (em doses elevadas de 15 mg/semana ou superiores) causa aumento da toxicidade hematológica do metotrexato devido a uma diminuição da depuração renal (152, 211-219).
- Ciclosporina, porque a administração de AINE e ciclosporina apresenta um risco aumentado de nefrotoxicidade (152, 211-219).
- Tacrolímus dado que o risco de nefrotoxicidade aumenta quando um AINE é administrado com tacrolímus (152, 211-219).
- Zidovudina aumenta o risco de toxicidade hematológica quando um AINE é administrado com zidovudina (152, 211-219).
- Antibióticos da classe das quinolonas, uma vez que dados em animais indicam que os AINE, em associação com antibióticos da classe das quinolonas, podem aumentar o risco de convulsões (152, 211-219).
- Inibidores CYP2C9 (voriconazole ou fluconazol) em associação com AINE pode aumentar a exposição a AINE (substrato do CYP2C9) (152, 211-219).
- Antidiabéticos (insulina, sulfonilureias), porque a administração de doses elevadas de AINE provoca um aumento do efeito hipoglicêmico, devido à ação hipoglicêmica dos mesmos e à deslocação da sulfonilureia da sua ligação às proteínas plasmáticas (152, 211-219).
- Colestiramina e colestipol que pode reduzir a absorção de ibuprofeno no trato gastrointestinal; aminoglicosídeos em que os AINE podem diminuir a eliminação dos aminoglicosídeos (152, 211-219).
- Extratos à base de plantas *ginkgo biloba* pode potencializar o risco de hemorragia com AINE (152, 211-219).
- Mifepristona, em que teoricamente, pode ocorrer uma diminuição da eficácia do medicamento devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINE (152, 211-219).
- Uricosúricos (probenecida), dado que causa diminuição do efeito uricosúrico (competição da eliminação tubular renal do ácido úrico) (214).
- Ácido valpróico, uma vez que aumenta a toxicidade do ácido valpróico devido à sua deslocação dos locais de ligação às proteínas (152, 211-219).

- Álcool que aumenta as lesões da mucosa gastrointestinal e prolongamento do tempo de hemorragia devido aos efeitos aditivos do álcool e do ácido acetilsalicílico (152, 211-219).
- Quando se administra concomitantemente fenitoína com AINE, é recomendada a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína devido ao esperado aumento da exposição à fenitoína (152, 211-219).

Só deve ser utilizado por prescrição médica em caso de tratamento concomitante com anticoagulantes, de insuficiência hepática, em doentes com compromisso da função renal ou doentes com compromisso da circulação cardiovascular (por exemplo, doença renal vascular, insuficiência cardíaca congestiva, redução do volume intracelular, grande cirurgia, septicemia ou grandes hemorragias), uma vez que o ácido acetilsalicílico pode aumentar o risco de compromisso renal e insuficiência renal aguda (152, 211-219).

Em doentes que sofrem de deficiência grave de glucose-6-fosfato desidrogenase, o AINE pode induzir hemólise ou anemia hemolítica (152, 211-219). Alguns fatores que podem induzir o aumento do risco de hemólise são por exemplo as elevadas dosagens, febre, ou infeções agudas (152, 211-219). Estes fármacos podem desencadear broncospasmo e induzir crises de asma ou outras reações de hipersensibilidade (152, 211-219). Como fatores de risco, podem referir-se a existência de asma brônquica, febre dos fenos, pólipos nasais ou doença respiratória crónica (152, 211-219). Isto aplica-se também a doentes que desenvolvem reações alérgicas (reações cutâneas, prurido e urticária) a outras substâncias (152, 211-219).

Segundo Mechsner *et al.*, o ibuprofeno e naproxeno têm sido alvo de estudos para a dismenorrea⁽¹³⁵⁾.

De acordo com Chen *et al.*, o celecoxib e o parecoxib demonstraram ter efeito terapêutico no crescimento do tecido endometriótico⁽²²⁰⁾.

De seguida será dado o exemplo do ibuprofeno, encontrando-se os restantes AINE descritos nesta dissertação no **Anexo II**.

7.2.1.2.1. IBUPROFENO

O ibuprofeno (**Figura 7.2.1.2.1.1**) é um AINE derivado do ácido propiónico, cuja indicação terapêutica é a analgesia na dismenorrea ou dor associada a processo inflamatório⁽²¹³⁾.

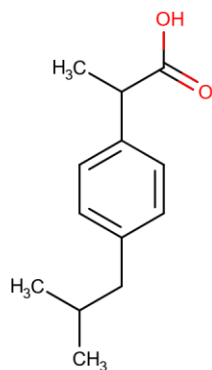


Figura 7.2.1.2.1.1. Estrutura química do ibuprofeno. Adaptado de ⁽²²¹⁾.

De igual modo ao paracetamol a posologia é dependente do peso e da idade ⁽²¹³⁾. Existem várias posologias, as de 200 mg e 400 mg são de venda livre e as de 600 mg são sujeitas a receita ⁽²¹³⁾. A posologia para adultos e crianças com idade superior a 12 anos e com peso maior ou igual a 40 kg é de 1200 a 1800 mg por dia em doses divididas ⁽²¹³⁾. A dose de manutenção é de 600 a 1200 mg/dia (1 a 2 comprimidos por dia) ⁽²¹³⁾. O ibuprofeno 600 mg não são recomendados para crianças de idade inferior a 12 anos ⁽²¹³⁾.

O modo de administração usual é um comprimido de 6 em 6 horas, até sentir melhoras, durante no máximo 5 dias, e este fármaco deve ser tomado após as refeições para evitar efeitos indesejáveis ⁽²¹³⁾.

A forma farmacêutica mais comum é o comprimido revestido por película, no entanto existem outras, nomeadamente, xarope, granulado efervescente, suspensão oral em saqueta e supositório ⁽²¹³⁾.

A via de administração principal é a via oral, no entanto existem outras, nomeadamente a via retal ⁽²¹³⁾.

Os efeitos adversos do ibuprofeno incluem náuseas, dispepsia, vômitos, hematémese, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, hemorragia gastrointestinal, exacerbação de colite e doença de Crohn, reações de hipersensibilidade após tratamento com ibuprofeno, reatividade do trato respiratório (incluindo asma, agravamento de asma, broncospasmo ou dispneia; ou doenças de pele, incluindo erupção cutânea de vários tipos, prurido, urticária, púrpura, angioedema e muito raramente, dermatites bolhosas (incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica) e eritema multiforme) ⁽²¹³⁾.

7.2.2. ANALGÉSICOS OPIOIDES

Se as mulheres sentirem dores mais intensas, às vezes também são usados fármacos conhecidos como opioides ⁽¹³⁴⁾.

Os opioides são utilizados para as indicações terapêuticas de analgesia (dor em traumatismos, cancro e outros tipos de dor intensa (p. ex., morfina), diarreias (p. ex., loperamida que diminui a motilidade intestinal), tosse (p. ex., codeína e dextrometorfano que diminuem o reflexo da tosse), edema pulmonar agudo (por exemplo, a morfina que diminui a dispneia), anestesia (por exemplo, a morfina) ⁽²²²⁾.

Segundo Guan *et al.*, os opioides também afetam a atividade da GnRH afetando as hormonas LH e FSH, no entanto o efeito destes fármacos no eixo hipotálamo-hipófise depende da fase do ciclo menstrual ⁽¹³³⁾.

Os opioides apresentam inúmeros mecanismos de ação, uma vez que atuam nos recetores μ , afetando a nociceção, respiração e trânsito intestinal, atuam nos recetores κ , afetando a nociceção, termorregulação, diurese, secreção neuroendócrina e atuam nos recetores δ , afetando a analgesia, as funções cognitivas e a dependência física ^(133, 222).

Os opioides podem ser de origem natural (p. ex., morfina e codeína), de origem semissintética (p. ex., hidromorfona e oxicodona) e de origem sintética (p. ex., fentanilo, tapentadol e tramadol) ⁽⁷⁸⁾.

Os principais efeitos adversos dos opioides são a hipotensão, disforia (ansiedade, depressão e mal-estar), sedação, obstipação, retenção urinária, náuseas, potencial para dependência (vício) e depressão respiratória ^(133, 134, 222).

A utilização de analgésicos opioides pode estar associada ao desenvolvimento de dependência ou tolerância física e/ou psicológica e pode ocorrer uma síndrome de abstinência quando a administração de opioides é descontinuada subitamente ou quando são administrados antagonistas opioides, e pode ser, por vezes, sentida entre doses ⁽²²³⁾.

Os sintomas de abstinência incluem dores no corpo, tremores, síndrome das pernas inquietas, diarreia, cólica abdominal, náuseas, sintomas gripais, taquicardia e midríase. Os sintomas psicológicos incluem humor disfórico, ansiedade irritabilidade ⁽²²³⁾. O «desejo pelo fármaco» é comum na dependência de fármaco ⁽¹³³⁾, depressão respiratória, sonolência com progressão para letargia ou coma, pupilas mióticas,

rabdomiólise com progressão para insuficiência renal, flacidez músculo-esquelética, bradicardia, hipotensão e morte ⁽²²²⁻²³⁰⁾.

Os sintomas gerais de toxicidade opioide, devido a sobredosagem incluem miose, colapso cardiovascular, convulsões confusão, sonolência, depressão respiratória, contração das pupilas, náuseas, vômitos, obstipação e falta de apetite ⁽²²²⁻²³⁰⁾.

Os idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos destes medicamentos, especialmente à depressão respiratória e provocam reações adversas que podem ocultar a evolução clínica de doentes com traumatismos crânio-encefálicos ⁽²²²⁻²³⁰⁾.

Os analgésicos opioides podem causar insuficiência suprarrenal reversível que exige monitorização e terapêutica de substituição com glucocorticoides ⁽²²²⁻²³⁰⁾. Os sintomas de insuficiência suprarrenal podem incluir, por exemplo, náuseas, vômitos, perda de apetite, fadiga, fraqueza, tonturas ou pressão arterial baixa ⁽²²²⁻²³⁰⁾.

A utilização prolongada de analgésicos opioides pode estar associada a uma diminuição dos níveis de hormonas sexuais e ao aumento da prolactina ⁽²²²⁻²³⁰⁾. Os sintomas incluem diminuição da libido, impotência ou amenorreia ⁽²²²⁻²³⁰⁾.

Os opioides interagem com fármacos:

- Inibidores não seletivos e seletivos da MAO-A, aumenta o risco da síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudção, tremores, confusão, até mesmo coma ⁽²²²⁻²³⁰⁾.
- Inibidores seletivos da MAO-B, que causa excitação central, sintomas evocatórios da síndrome serotoninérgica: diarreia, taquicardia, sudção, tremores, confusão, até mesmo coma ⁽²²²⁻²³⁰⁾.
- Álcool aumenta o efeito sedativo dos opioides ^(225, 226, 228, 229).
- Carbamazepina e outros indutores enzimáticos: Risco de eficácia reduzida e curta duração de ação devido à redução das concentrações plasmáticas de tramadol ⁽²²⁵⁾.
- Opiáceos agonistas-antagonistas (p. ex., buprenorfina, nalbufina e pentazocina): Redução do efeito analgésico devido ao efeito de bloqueamento nos recetores, com o risco de ocorrência da síndrome de abstinência ^(223, 225-227).
- Inibidores seletivos da recaptção da serotonina, IRSN, ADT ou mirtazapina, podem causar síndrome serotoninérgica ^(222, 227-230).

- Outros opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, outros ansiolíticos, hipnóticos, antidepressivos sedativos, anti-histamínicos sedativos (hidroxizina), outros depressores do sistema nervoso central (fenotiazinas), neurolépticos, medicamentos anti-hipertensivos com ação central, talidomida e baclofeno aumentam o risco de analgesia, sedação, depressão respiratória e convulsões, que pode ser fatal em casos de sobredosagem ^(223-227, 229, 230).
- Varfarina aumenta o INR ^(225, 228).

Os opioides são metabolizados via CYP2D6, caso o doente seja metabolizador lento de CYP2D6 irá ter um efeito diminuído do opioide, enquanto que um metabolizador ultrarrápido irá ter toxicidade ^(225, 228).

Os opioides são contraindicados na amamentação ⁽²²⁵⁾.

Em caso de sobredosagem de opioides existem antídotos que são os antagonistas competitivos nos recetores μ , κ e δ , nomeadamente a naloxona e naltrexona ⁽²²²⁾. A naloxona é utilizada na reversão parcial ou total dos efeitos depressivos induzidos pelos opioides, incluindo a depressão respiratória, é indicada para o diagnóstico da sobredosagem com opioides, cujos efeitos indesejáveis são tonturas, vertigens, delírios (psicose), náuseas e vômitos (antiemético) ⁽²²²⁾. A naltrexona tem ação igual à naloxona, mas é mais longa, o efeito adverso mais grave é a hepatotoxicidade ⁽²²²⁾.

Segundo Sanie *et al.*, apesar dos opioides não serem tratamento recomendado para a endometriose, mais de metade das pessoas do estudo receberam prescrição de 1 ano após o primeiro diagnóstico de endometriose ⁽²³¹⁾.

Segundo Zhang *et al.*, os opioides podem ser necessários em dor aguda após tratamento cirúrgico ⁽⁸⁴⁾.

De acordo Speer *et al.*, os opioides podem ser considerados para o tratamento a longo prazo da dor não maligna quando outras opções tiverem sido esgotadas ⁽¹³⁸⁾.

De seguida apresenta-se o tramadol e a morfina, enquanto os restantes opioides descritos nesta dissertação se encontram no **Anexo II**.

7.2.2.1. ANALGÉSICOS OPIÓIDES FRACOS

7.2.2.1.1. TRAMADOL

O tramadol (**Figura 7.2.2.1.1.1**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos e estupefacientes do SNC ⁽²²⁵⁾. O tramadol é indicado no tratamento da dor moderada a severa ^(78, 225). O tramadol é um agonista puro não seletivo dos recetores dos opioides ⁽²²⁵⁾. O fármaco caracteriza-se por ser um analgésico opioide fraco de ação central que se liga ao recetor opioide μ e tem fraca ação na inibição da noradrenalina e serotonina ⁽⁷⁸⁾. O tramadol também possui um efeito antitússico ⁽²²⁵⁾. Não causa depressão respiratória durante um intervalo prolongado, não afeta a motilidade gastrointestinal e os efeitos no aparelho cardiovascular são ligeiros ⁽²²⁵⁾.

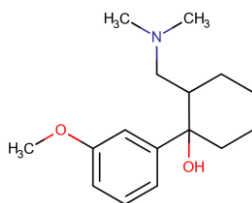


Figura 7.2.2.1.1.1. Estrutura química do tramadol. Adaptado de ⁽²³²⁾.

As formas farmacêuticas disponíveis são comprimido, cápsula, comprimido e cápsula de libertação prolongada, solução injetável, gotas orais, cujas vias de administração são a via oral, a via subcutânea, a intramuscular e a intravenosa ^(78, 225). As reações adversas mais frequentes são reações anafiláticas, náuseas e vertigens, pelo que se deve utilizar um antiemético em associação ^(78, 225). Existe risco de dependência ^(78, 225).

O tramadol é contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao mesmo, em intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central, opioides ou psicotrópicos, em doentes que se encontrem a tomar inibidores da monoaminoxidase (MAO) ou nas duas semanas seguintes após a conclusão deste, insuficiência renal e hepática grave, epilepsia não controlada por tratamento, insuficiência respiratória grave ⁽²²⁵⁾. O tramadol é contraindicado no primeiro e terceiro trimestre de gravidez, porque pode causar síndrome de abstinência no feto, a partir do segundo é possível administrar pontualmente ⁽²²⁵⁾.

Este fármaco é metabolizado pelo CYP2D6, originando um metabolito ativo com maior afinidade com o recetor μ (78, 225). O tramadol interage com ISRS, IMAO e ADT causando toxicidade ao nível do SNC (78, 225). Inibidores do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol e eritromicina) podem inibir o metabolismo do tramadol (225).

7.2.2.2. ANALGÉSICOS OPIÓIDES FORTES

7.2.2.2.1. MORFINA

A morfina (**Figura 7.2.2.2.1.1**) é um analgésico estupefaciente do SNC e atua como agonista dos recetores dos opioides (223). Este fármaco encontra-se indicado para a dor grave (223).

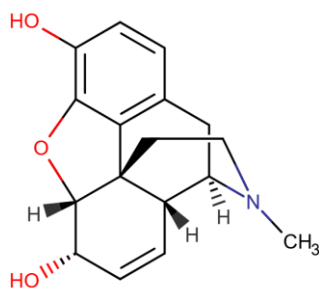


Figura 7.2.2.2.1.1. Estrutura química da morfina. Adaptado de (233).

A morfina apresenta como formas farmacêuticas a cápsula, o comprimido, a solução oral e solução injetável (223). As vias de administração disponíveis da morfina são via oral, via retal, via intramuscular, via intravenosa, via subcutânea e via sublingual (223).

As reações adversas da morfina incluem analgesia, euforia, depressão respiratória, diminuição da tosse, obstipação, náuseas e vômitos, hipotensão e bradicardia, urticária, retenção urinária e miose (223).

A morfina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em crianças com idade inferior a 3 anos, com depressão respiratória, doença obstrutiva das vias aéreas, abdómen agudo, íleus paralítico, doença hepática aguda, administração concomitante de inibidores da monoaminoxidase ou nas duas semanas após ter descontinuado esta terapêutica, em doentes com traumatismo craniano (223).

Os metabolitos ativos são eliminados por via renal e acumulam na insuficiência renal (IR) ⁽⁷⁸⁾. O metabolito M3G não tem ação analgésica, mas pode ser neuro-excitatório. O metabolito M6G é 2 a 4 vezes mais potente do que o original; a acumulação pode causar sedação excessiva e depressão respiratória ⁽⁷⁸⁾.

A morfina em associação com inibidor do P2Y₁₂, demonstrou redução da eficácia do tratamento com inibidor do P2Y₁₂, assim em doentes com síndrome coronário agudo, nos quais a morfina não pode ser retirada e a inibição rápida do P2Y₁₂ é considerada crucial, a utilização de um inibidor do P2Y₁₂ parentérico pode ser ponderada ⁽²²³⁾.

7.2.3. FÁRMACOS COADJUVANTES

7.2.3.1. ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

As indicações dos ADT são depressão moderada e grave (com ou sem ansiedade), pânico, enurese noturna em crianças (> 5 anos) (imipramina), prevenção da enxaqueca (amitriptilina), dor crónica (amitriptilina) e insónia (doxepina) ⁽⁷⁸⁾.

O mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos são inibição da recaptação da serotonina e da noradrenalina, bloqueio de recetores serotoninérgicos, adrenérgicos α_1 , histamínicos H₁ e muscarínicos ⁽⁷⁸⁾.

Os principais ADT utilizados na endometriose são aminas terciárias (amitriptilina), aminas secundárias (nortriptilina) e tetracíclicos (maprotilina) ⁽⁷⁸⁾.

As reações adversas dos ADT mais frequentes são aumento da massa corporal, hipotensão ortostática (bloqueio α_1), xerostomia (muscarínicos), obstipação (muscarínicos), retenção urinária (muscarínicos), visão turva, taquicardia (muscarínicos), arritmias, náuseas, sonolência (H₁) e tonturas ⁽⁷⁸⁾.

Os ADT apresentam índice terapêutico estreito, muitas interações e muitos efeitos indesejáveis ⁽⁷⁸⁾.

Os ADT podem interagir com os seguintes fármacos:

- IMAO (não seletivos e seletivos A (moclobemida e B (selegilina)), devido ao risco serotoninérgico. porque provoca hipertensão, hiperpirexia, convulsões e coma ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

- Agentes simpaticomiméticos, porque a amitriptilina pode potencializar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Bloqueadores adrenérgicos neuronais, já que os ADT podem contra-atacar os efeitos anti-hipertensores dos anti-hipertensores de ação central, tais como a guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Agentes anticolinérgicos (por exemplo, fenotiazinas, agentes antiparkinsonianos, atropina, biperideno e antihistamínicos), os ADT podem potencializar os efeitos destes fármacos ao nível do olho, sistema nervoso central, intestinos e bexiga; deve evitar-se a utilização concomitante dos mesmos devido a um aumento do risco de íleo paralítico, hiperpirexia, etc. ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Fármacos que prolongam o intervalo QT (p. ex., metadona, antiarrítmicos tais como a quinidina, os anti-histamínicos astemizol e terfenadina, alguns antipsicóticos (a pimozida e o sertindol), cisaprida, halofantrina e sotalol, podem aumentar a probabilidade de arritmias ventriculares ao serem tomados com ADT ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- A utilização concomitante de tramadol (um substrato da CYP2D6) e ADT aumenta o risco de convulsões e de síndrome da serotonina ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Os antifúngicos como o fluconazol (inibidor da CYP2C9) e a terbinafina (inibidor da CYP2D6) aumentam os níveis séricos da amitriptilina e da nortriptilina, assim como a toxicidade que os acompanha. Ocorreram síncope e *torsade de pointes* ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Depressores do SNC: os ADT podem aumentar os efeitos sedativos do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC. Na presença de etanol, as concentrações plasmáticas de ADT aumentaram ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Os ADT devem ser utilizados com precaução quando administrado concomitantemente com medicamentos que contêm buprenorfina, pois há risco de síndrome serotoninérgica, uma condição potencialmente fatal ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Os ADT são primariamente metabolizados pelas isoenzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo P450, as quais são polimórficas na população ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Outras isoenzimas envolvidas no metabolismo são a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9 ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- A isoenzima CYP2D6 pode ser inibida por uma variedade de fármacos, neuroléticos, inibidores da recaptação da serotonina, bloqueadores-beta e antiarrítmicos. Exemplos de fortes inibidores da CYP2D6 incluem a bupropiona, fluoxetina, paroxetina e

quinidina, e moderados, como a duloxetina. Estes fármacos podem produzir reduções substanciais no metabolismo dos ADT e aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

- Outros inibidores do citocromo P450: a cimetidina, metilfenidato e bloqueadores dos canais de cálcio (diltiazem e verapamilo) podem aumentar os níveis plasmáticos dos ADT e a toxicidade que os acompanha ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Indutores do citocromo P450: os contraceptivos orais, a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*) podem aumentar o metabolismo dos ADT, resultando em níveis plasmáticos mais baixos de ADT e numa resposta antidepressiva reduzida ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.
- Os ADTs e neuroléticos inibem mutuamente o metabolismo de cada um; isto pode levar a uma redução do limiar convulsivo e de convulsões ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

Os ADT são contraindicados na gravidez e amamentação ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

É de se esperar que os doentes aos quais são prescritos medicamentos psicotrópicos tenham alguma alteração ao nível da atenção e concentração em geral e devem ser advertidos sobre a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

Estes fármacos apresentam sintomas anticolinérgicos, nomeadamente midríase, taquicardia, retenção urinária, membranas mucosas secas, motilidade intestinal reduzida, além de que pode despertar convulsões, febre, ocorrência súbita de depressão do SNC, diminuição do estado de consciência com progressão para coma e depressão respiratória ⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

Estes fármacos são recomendados em associação da endometriose pelo consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e pela NICE ^(7, 98). De acordo com Bedaiwy *et al.*, os ADT podem ser utilizados ainda que os estudos sejam escassos ⁽²³⁷⁾.

De seguida apresenta-se a amitriptilina, enquanto os restantes ADT descritos nesta Dissertação se encontram no **Anexo II**.

7.2.3.1.1. AMITRIPTILINA

A amitriptilina (**Figura 7.2.3.1.1.1**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos psicofármacos antidepressores do SNC ⁽²³⁴⁾. A amitriptilina é um ADT e um analgésico ^(78, 234). Tem propriedades anticolinérgicas e sedativas acentuadas ⁽²³⁴⁾. Previne a recaptação e, por conseguinte, a inativação da noradrenalina e da serotonina nas terminações nervosas ⁽²³⁴⁾. A prevenção da recaptação destes neurotransmissores monoaminas potencia a sua ação no cérebro. Isto parece estar associado à atividade antidepressora ⁽²³⁴⁾. O mecanismo de ação também inclui efeitos de bloqueio dos canais iônicos nos canais do sódio, potássio e NMDA, tanto ao nível central como da medula espinhal ⁽²³⁴⁾. Os efeitos da noradrenalina, sódio e NMDA são mecanismos conhecidos por estarem envolvidos na manutenção da dor neuropática, profilaxia da cefaleia do tipo tensão crónica e na profilaxia da enxaqueca ⁽²³⁴⁾. O efeito de redução da dor da amitriptilina não está associado às suas propriedades antidepressivas ⁽²³⁴⁾. Os ADT possuem uma afinidade, em graus variáveis, pelos recetores muscarínicos e da histamina H1 ⁽²³⁴⁾.

A amitriptilina é indicada para a dor neuropática ⁽²³⁴⁾.

O tratamento para a dor neuropática é sintomático e deve ser continuado durante um período de tempo apropriado (pode durar anos), por isso é necessária reavaliações frequentes para validar a necessidade da terapêutica ⁽²³⁴⁾.

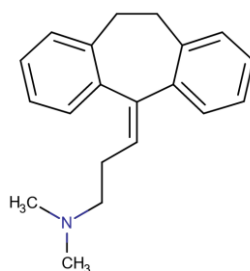


Figura 7.2.3.1.1.1. Estrutura química da amitriptilina. Adaptado de ⁽²³⁸⁾.

A forma farmacêutica é o comprimido revestido, cuja via de administração é a via oral ⁽²³⁴⁾.

As reações adversas mais frequentes incluem agressão, sonolência, tremores, tonturas, cefaleias, perturbações da fala, distúrbios de acomodação, palpitações, taquicardia, hipotensão ortostática, congestão nasal, boca seca, obstipação, náuseas, hiperidrose, aumento de peso ⁽²³⁴⁾.

A amitriptilina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, em doentes com enfarte do miocárdio recente (qualquer grau de bloqueio cardíaco ou distúrbio do ritmo cardíaco e insuficiência da artéria coronária), em doentes com tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase com amitriptilina pode causar síndrome serotoninérgica), doença hepática grave, em crianças com menos de 6 anos de idade ⁽²³⁴⁾.

A concentração plasmática de amitriptilina pode ser aumentada pelo valproato de sódio e pela valpromida ⁽²³⁴⁾.

7.2.3.2. INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA

Os IRSN são eficazes no alívio da dor ⁽⁷⁸⁾.

Os fármacos de IRSN mais utilizados na endometriose são a duloxetina e a venlafaxina ⁽⁷⁸⁾.

O mecanismo de ação (**Figura 7.2.3.2.1**) é a inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina.

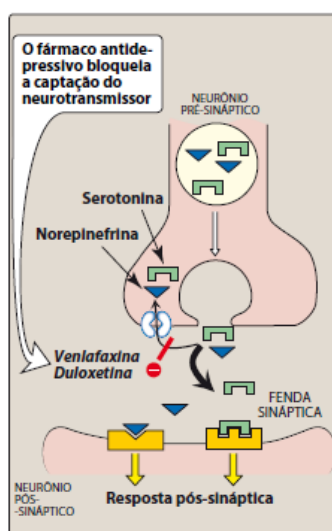


Figura 7.2.3.2.1. Mecanismo de ação dos IRSN. Adaptado de ⁽⁷⁸⁾.

Os IRSN apresentam como efeitos adversos mais frequentes ideias de suicídio, síndrome serotoninérgica, midríase, aumento da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca, convulsões, disfunção sexual, xerostomia ⁽⁷⁸⁾.

Os IRSN são contraindicados na gravidez e na amamentação ^(239, 240).

Os doentes devem ser aconselhados a evitarem tarefas potencialmente perigosas, como conduzir ou utilizar máquinas no caso de sentirem sedação ou tonturas ^(239, 240).

Os IRSN não devem ser utilizados em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ^(239, 240). Os doentes devem ser aconselhados a não consumirem álcool, considerando os seus efeitos no SNC e o potencial de agravamento clínico das condições psiquiátricas ^(239, 240). Não é conhecido nenhum antídoto específico para a duloxetina ou venlafaxina ^(239, 240).

Os IRSN devem ser utilizados com precaução quando interagem com os seguintes fármacos:

- Inibidores da monoamina oxidase (IMAO), devido ao risco de síndrome da serotonina, a duloxetina não deve ser usada em combinação com inibidores da monoamina oxidase não seletivos irreversíveis (IMAO) ou pelo menos, nos 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO, nem com IMAO seletivos reversíveis, como a moclobemida. O antibiótico linezolida é um IMAO reversível não seletivo e não deve ser utilizado em associação com IRSN ^(239, 240).
- Inibidores do CYP1A2, uma vez que o CYP1A2 está envolvido no metabolismo destes fármacos, o uso em associação com inibidores potentes do CYP1A2 (fluvoxamina) pode resultar num aumento das concentrações de IRSN ^(239, 240).
- Medicamentos que atuam no SNC (p. ex., álcool e sedativos (benzodiazepinas, morfínicos, antipsicóticos, fenobarbital, anti-histamínicos sedativos)) vão atuar no IRSN e afetar a sua eficácia e aumentar os efeitos adversos ^(239, 240).
- Agentes serotoninérgicos: triptanos, ISRS, ADT tais como a clomipramina ou a amitriptilina, IMAO, tais como a moclobemida ou linezolida, anfetaminas, lítio, sibutramina, opióides (p. ex., buprenorfina, fentanil, tramadol, dextrometorfano e tapentadol), *Hypericum perforatum*, ou triptanos, tramadol, petidina e triptofano ^(239, 240).
- Metabolizados pelo CYP2D6 (risperidona e AD, tais como, a nortriptilina, amitriptilina e imipramina), particularmente se tiverem uma estreita margem terapêutica (tais como a flecainida, a propafenona e o metoprolol) ^(239, 240).

- Anticoagulantes e antiplaquetários, devido a um possível risco aumentado de hemorragia, atribuível a uma interação farmacodinâmica ^(239, 240).

Estes fármacos são recomendados em associação da endometriose pelo consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia e pela NICE ^(7, 98). De seguida apresenta-se a duloxetina, enquanto os restantes IRSN descritos nesta dissertação se encontram no **Anexo II**.

7.2.3.2.1. DULOXETINA

A duloxetina (**Figura 7.2.3.2.1.1**) é um inibidor combinado da recaptção da serotonina (5-HT) e da noradrenalina, além de que inibe fracamente a recaptção da dopamina e não tem afinidade significativa para os recetores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos e adrenérgicos ⁽²³⁹⁾. A duloxetina, dependendo da dose, aumenta os níveis extracelulares da serotonina e noradrenalina em várias áreas do cérebro ⁽²³⁹⁾. A duloxetina encontra-se indicada para dor neuropática periférica do diabético ^(78, 239).

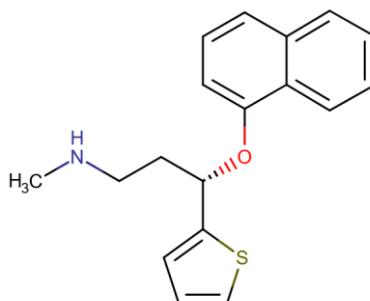


Figura 7.2.3.2.1.1. Estrutura química da duloxetina. Adaptado de ⁽²⁴¹⁾.

A forma farmacêutica é a cápsula gastrorresistente, cuja via de administração é a via oral ⁽²³⁹⁾.

Os efeitos adversos mais frequentes incluem náuseas, xerostomia, obstipação, insónia, tonturas, sonolência, sudorese e disfunção sexual, pode aumentar frequência cardíaca e a pressão arterial ^(78, 239).

A duloxetina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em associação com inibidores da monoaminaoxidase (IMAO) não seletivos irreversíveis, em

doentes com doença hepática e renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min), em associação com fluvoxamina, ciprofloxacina ou a enoxacina, (inibidores potentes do CYP1A2) dado que esta combinação resulta em elevadas concentrações plasmáticas de duloxetine e em doentes com hipertensão não controlada ⁽²³⁹⁾.

7.2.3.3. ANTICONVULSIVANTES OU ANTIEPILÉTICOS

Os anticonvulsivantes ou antiepiléticos utilizam-se no tratamento da dor, sendo os mais utilizados carbamazepina, pregabalina e gabapentina ⁽⁷⁸⁾.

Estes fármacos só são recomendados em associação da endometriose pelo consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia ⁽⁷⁾. De acordo com Bedaiwy *et al.*, os antiepiléticos podem ser utilizados ainda que os estudos sejam escassos ⁽²³⁷⁾.

O mecanismo de ação dos antiepiléticos aparenta ter inúmeros alvos, mas inclui o bloqueio dos canais de sódio e de cálcio, potenciando impulsos da inibição do GABA e interferindo na transmissão excitatória do glutamato ⁽⁷⁸⁾.

Os efeitos adversos dos antiepiléticos incluem hiponatremia, sonolência, fadiga, tonturas, visão turva, síndrome de Steven-Johnson, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia e anemias ⁽⁷⁸⁾.

De seguida apresenta-se a carbamazepina, enquanto os restantes antiepiléticos descritos nesta dissertação se encontram no **Anexo II**.

7.2.3.3.1. CARBAMAZEPINA

A carbamazepina (**Figura 7.2.3.3.1.1**) é um agente que pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos e anticonvulsivantes ⁽²⁴²⁾. A carbamazepina encontra-se indicada para epilepsia, mania aguda e perturbações bipolares, síndrome de abstinência alcoólica, nevralgia do trigêmeo idiopática e neuropatia diabética dolorosa ⁽²⁴²⁾.

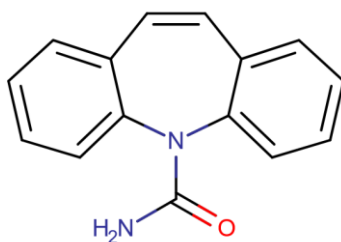


Figura 7.2.3.3.1.1. Estrutura química da carbamazepina. Adaptado de ⁽²⁴³⁾.

O mecanismo de ação da carbamazepina encontra-se parcialmente esclarecido ⁽²⁴²⁾. A carbamazepina estabiliza as membranas nervosas através do bloqueio dos canais de sódio, inibindo, assim, a geração de potenciais de ação repetitivos no foco epiléptico e evitando seu alastramento ^(78, 242).

Como agente neurotrópico é clinicamente eficaz em diversas perturbações neurológicas, por exemplo, evita as crises paroxísticas de dor na nevralgia do trigêmeo idiopática e secundária; para além disso, é utilizado no alívio da dor neurogénica numa diversidade de situações que incluem *tabes dorsalis*, parestesia pós-traumática e nevralgia pós-herpética; na síndrome de abstinência alcoólica, eleva o limiar das convulsões, que se encontra diminuído, e melhora os sintomas de abstinência (por exemplo, hiperexcitabilidade, tremor, desequilíbrio da marcha); na diabetes insípida central ⁽²⁴²⁾.

As formas farmacêuticas incluem comprimido e suspensão oral ⁽²⁴²⁾.

As reações adversas incluem leucopenia, vômitos, náuseas, urticária, dermatite alérgica e fadiga ^(78, 242).

A carbamazepina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em doentes com tratamento com IMAO, em doentes com bloqueio auriculoventricular, em doentes com história de depressão da medula óssea, e em doentes com história de porfíria hepática (por exemplo, porfíria aguda intermitente, porfíria variegada, porfíria cutânea tardia) ⁽²⁴²⁾.

A administração concomitante de inibidores do CYP3A4 pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas da carbamazepina, que pode provocar reações adversas. A administração concomitante de indutores do CYP3A4 pode aumentar a taxa de metabolismo da carbamazepina, levando assim a uma potencial diminuição dos níveis séricos de carbamazepina e potencial diminuição do efeito terapêutico ⁽²⁴²⁾.

A carbamazepina pode alterar a atividade de certos fármacos, nomeadamente:

- Analgésicos, medicamentos anti-inflamatórios: buprenorfina, metadona, paracetamol. Pode ser associada com hepatotoxicidade.
- Antidepressivos: bupropiona, citalopram, sertralina, trazodona, ADT (por exemplo, imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina).
- Antiepiléticos: clobazam, clonazepam, etossuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valpróico e zonisamida.
- Contraceptivos: contraceptivos hormonais ⁽²⁴²⁾.

8. TRATAMENTO CIRÚRGICO

Apesar de a cirurgia apresentar resultados imediatos, podem surgir complicações pós cirúrgicas e o alívio dos sintomas pode ser apenas temporário ^(2, 244). A tomada de decisão da cirurgia é avaliada de acordo com as preferências do doente, a história clínica e cirúrgica anterior, os sintomas e a reserva ovária ^(2, 244).

A vantagem da cirurgia é ser benéfico para a infertilidade, possivelmente melhores resultados a longo prazo, diagnóstico definitivo e opção de tratamento definitivo e desvantagens ser caro e invasivo ^(142, 244). As vantagens da terapêutica médica é custo inicial reduzido e eficaz no alívio da dor e como desvantagens os efeitos adversos e a improbabilidade de melhorar a fertilidade ^(142, 244).

A cirurgia tem como objetivo remover tecido endometrial ectópico, corrigir a distorção anatômica, controlar a dor e aumentar a taxa de fertilidade ^(7, 36, 98, 142). Para a realização da cirurgia, o doente deve ser informado dos benefícios, mas também dos riscos a longo prazo ⁽²⁾.

A ESHRE e o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia não recomendam a utilização de terapêutica hormonal antes da cirurgia com o intuito de melhorar o resultado da cirurgia, uma vez que não existem evidências que esta abordagem seja benéfica para aumentar a taxa de gravidez ou prevenir recorrências ^(2, 7, 81). No entanto, pode ser instituída terapêutica hormonal para alívio de sintomas como a dismenorreia, enquanto o doente aguarda pela cirurgia ^(2, 7, 81).

Como referido anteriormente, para efetuar o diagnóstico da endometriose são necessários exames de imagem, também eles necessários para definir a localização e a extensão da endometriose antes da cirurgia ⁽²⁾.

O tratamento cirúrgico está indicado em mulheres com dor pélvica que não respondam, recusem ou tenham contraindicações para a terapêutica farmacológica ou infertilidade ^(1, 7, 44).

Adicionalmente, se forem detetadas lesões de endometriose durante a laparoscopia diagnóstica, está recomendado o tratamento cirúrgico ⁽⁷⁾.

A cirurgia, nas mulheres que desejam engravidar, deve ser realizada com o objetivo de aliviar a dor e restaurar a anatomia ^(7, 34, 102). A cirurgia definitiva inclui ooforectomia bilateral e deve ser reservada para as mulheres com sintomatologia intensa apesar da terapêutica conservadora, com doença severa e invasiva ou que não desejem gravidezes futuras ^(7, 34).

Existem dois procedimentos, a ablação, em que é realizada a destruição do tecido ectópico, e a excisão, em que se retira todo o tecido endometriótico ^(2, 7, 8, 142, 245). Segundo a ESHRE, os médicos preferem a excisão à ablação ^(2, 7, 85, 245). De facto, por exemplo no caso da endometriose profunda não é possível garantir que todo o tecido foi destruído, pelo que nestes casos a excisão é a melhor opção. Além disso, a excisão permite a confirmação histológica ^(2, 7, 85, 245). No entanto se a excisão não puder ser utilizada, a ablação pode ser realizada para aliviar a dor ^(2, 7, 85, 245). Não existe evidência relativamente à melhor técnica de ablação, nomeadamente laser e eletrocirurgia, uma vez que os estudos são escassos ^(2, 7, 8, 85, 134).

Para os endometriomas, o tratamento cirúrgico recomendado pela ESHRE é a quistectomia (excisão) ou vaporização com laser de CO₂ em troca da drenagem e coagulação (ablação) ^(2, 7, 8, 85). A excisão além de diminuir a dismenorreia, impede a recorrência da endometriose e permite também a confirmação histológica e a exclusão de malignidade ^(2, 7, 8, 85). Além disso, a excisão permite um cuidado especial na cirurgia no ovário, devido ao impacto que poderá ter na reserva ovárica ⁽²⁾. As técnicas de ablação ficam reservadas para endometriomas inferiores a 3 cm e no caso de haver dificuldades em preservar o ovário ^(7, 245). A cirurgia pode envolver a remoção de um ou de ambos os ovários (ooforectomia) ⁽¹⁾.

Os médicos também podem considerar a realização de histerectomia (com ou sem remoção dos ovários) onde há remoção de todas as lesões visíveis de endometriose, naquelas mulheres que não desejam engravidar e cujo tratamento prévio tenha falhado ^(1, 2, 8, 134, 142). A associação da histerectomia com a ooforectomia bilateral aumenta a eficácia do tratamento cirúrgico ^(7, 85). A histerectomia permite diminuir a dismenorreia, mas não cura a doença, uma vez que podem manter-se focos de uma endometriose residual ⁽²⁾. Quando se removem os ovários, deve ser considerada terapêutica de reposição hormonal ⁽²⁾. É preferida uma histerectomia total, a parcial, ou seja, remoção do útero e do colo do útero, para prevenir risco de endometriose persistente ⁽²⁾. A mulher deve avaliar os riscos e os benefícios da cirurgia conservadora e da cirurgia radical (histerectomia total com anexectomia bilateral) e menopausa precoce ⁽⁷⁾. A ooforectomia bilateral está desaconselhada antes dos 40 anos ⁽⁷⁾.

As mulheres com endometriose profunda devem ser encaminhadas para um centro especializado, tal como citado em ESHRE, dado o nível de diferenciação dos procedimentos a realizar serem elevados ^(2, 7). Como referido num capítulo anterior, a endometriose profunda envolve os ligamentos uterossagrados e a vagina, e pode ainda, envolver o colón e o reto, pelo que o tratamento cirúrgico da endometriose colorretal envolve raspagem superficial, ressecção discoide e ressecção segmentar do intestino para remover os nódulos de endometriose profunda ⁽²⁾. A cirurgia utilizada na endometriose profunda deve ser muito bem preparada ⁽²⁾. Nestas situações a cirurgia laparoscópica que envolve excisão (o mais completa possível) é o tratamento de eleição, pois encontra-se associada a uma melhor recuperação pós-operatória, menor tempo de internamento e melhores resultados estéticos ⁽²⁾. A cirurgia da endometriose profunda é eficaz, mas quando envolve cirurgia retal tem maior risco de mais complicações ⁽²⁾. Dada a heterogeneidade das doentes com endometriose profunda, a ESHRE optou por não realizar nenhuma recomendação ⁽²⁾. A WES ⁽³⁾, a ESHRE ⁽²⁾, e a Sociedade Europeia de Endoscopia Ginecológica ⁽²⁴⁶⁾ têm vindo a colaborar para fazer recomendações para o tratamento cirúrgico da endometriose profunda ^(30, 246).

A cirurgia de lesões em localização extrapélvica, nomeadamente do apêndice, do diafragma, do umbigo, da cicatriz cesariana, entre outros, consiste na remoção completa de todas as lesões, exigindo uma equipa multidisciplinar ⁽⁷⁾.

A cirurgia envolve a excisão do endométrio ectópico e a restauração da anatomia pélvica, permitindo o alívio de sintomas e aumentando a taxa de fertilidade ⁽¹⁷⁾. No entanto,

apresenta um risco de recorrência até 22% aos 2 anos após a cirurgia ⁽⁶²⁾ e até 50% aos 5 anos ^(1, 8).

São necessários estudos para avaliar o impacto da cirurgia na endometriose superficial no alívio dos sintomas e na qualidade de vida a curto e longo prazo ⁽²⁾.

Ao realizar cirurgia, deve ser realizada também a biópsia para confirmar o diagnóstico através do exame histológico, no entanto, um exame negativo não permite excluir a doença ⁽²⁾. Os estudos demonstram uma taxa de confirmação de endometriose de 93%, e apesar do custo elevado, é acessível ⁽²⁾.

Segundo o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, ao longo do tempo foram-se estudando substâncias que tivessem impacto na prevenção das lesões após cirurgia e conclui-se que a utilização de celulose regenerada oxidada, membranas cirúrgicas de politetraetileno e produtos de ácido hialurónico durante o procedimento cirúrgico permite prevenir a formação de lesões, mas não especificamente em mulheres com endometriose ⁽⁷⁾. Por outro lado, a utilização de icodextrina não está recomendada ⁽⁷⁾.

Segundo o consenso sobre endometriose da sociedade portuguesa de ginecologia, existe controvérsia na suspensão transitória dos ovários, isto é a ooforopexia abdominal transitória, pelo que não está recomendada no controlo da dor pélvica pós-operatória e sua recorrência ⁽⁷⁾.

Em adolescentes com suspeita de endometriose em que os exames de imagem foram negativos, e cujo tratamento não foi eficaz, deve-se considerar a cirurgia ⁽²⁾. No entanto, deve-se ter em atenção que a aparência das lesões nas adolescentes pode ser diferente daquela observada em mulheres adultas ⁽²⁾. A biópsia também está recomendada ⁽²⁾.

O tratamento cirúrgico é aconselhado pela ESHRE, para mulheres na pós-menopausa que apresentam sinais de endometriose e/ou dor para permitir a confirmação histológica do diagnóstico de endometriose ⁽²⁾.

A cirurgia é utilizada como última linha, portanto está indicada quando a terapêutica farmacológica instituída falhou, os efeitos adversos são graves, e em casos de infertilidade, desde que o benefício supera o risco ^(17, 68), isto porque a cirurgia implica inúmeros riscos, além da possibilidade de se formarem aderências que provocam dor ⁽¹¹⁾.

Apesar dos riscos, de acordo com a ESHRE, a cirurgia é relativamente segura ⁽²⁾. Doentes que apresentem deformação das estruturas pélvicas, aderências, obstruções uretrais ou intestinais também podem ser submetidos a cirurgia como opção de tratamento ^(1, 17).

Em relação à infertilidade, deve haver uma avaliação na vertente da dor e da preservação da fertilidade, devendo a cirurgia ser o mais conservadora possível, de modo a preservar a reserva ovárica ^(1, 17).

A ESHRE recomenda a associação de terapêutica adjuvante após cirurgia; a terapêutica de curto prazo, isto é inferior a 6 meses, tem o intuito de melhorar os resultados cirúrgicos imediatos, por outro lado, a terapêutica de longo prazo, isto é, superior a 6 meses, tem o objetivo de prevenir recorrência da doença ^(2, 8, 23, 81, 141). De acordo com Zakhari *et al.*, a utilização de terapêutica hormonal 6 semanas após a cirurgia demonstrou uma redução da recorrência da endometriose até um ano após cirurgia ⁽²⁴⁷⁾.

Apesar de haver alguma inconsistência nos estudos realizados até ao momento, a utilização de terapêutica hormonal após a cirurgia não apresenta nenhum risco, mas não está recomendada em mulheres que pretenda ⁽²⁾. Caso a mulher pretenda engravidar de imediato deve recorrer à fertilização *in vitro* para aumentar as taxas de gravidez ⁽⁷⁾.

A terapêutica hormonal instituída após cirurgia pode incluir os contraceptivos orais combinados ou o SIU-LNG, mesmo depois de quistectomia nos casos de endometriomas em mulheres que não pretendam uma gravidez imediata ⁽⁷⁾.

9. OUTRAS MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

Múltiplos autores descrevem a utilização de medidas não farmacológicas por mulheres com endometriose, ainda que as evidências sobre os seus benefícios sejam limitadas ⁽²⁾.

Dado que o principal sintoma é a dor, que é muitas vezes debilitante, muitas das medidas não farmacológicas também atuam no sentido de aliviar esse sintoma e melhorar a qualidade de vida das doentes ⁽²⁾. Em relação à infertilidade, não há estudos suficientes que mostrem que as medidas não farmacológicas sejam benéficas para aumentar a probabilidade de gravidez, nem são conhecidos os riscos ⁽²⁾.

São inúmeras as *guidelines* que recomendam a utilização destas medidas não farmacológicas, como é o caso da ESHRE, do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE) e da Associação Europeia de Urologia (EAU) ⁽²⁾.

Segundo Mechsner *et al.*, a dor contínua pode levar a posturas incorretas e a câibras musculares e a inflamação pode aumentar os problemas intestinais, podendo ser benéfico complementar o tratamento medicamentoso com medidas não farmacológicas ⁽¹³⁵⁾.

As medidas não farmacológicas incluem nutrição, prática de exercício físico, medicina tradicional chinesa, acupuntura, fisioterapia, intervenções psicológicas, eletroterapia, fitoterapia e terapia psicológica ^(2, 134).

A complexidade da endometriose implica uma abordagem multidisciplinar no alívio de sintomas como a dor e na melhoria da qualidade de vida, devendo para isto ser considerados além do bem-estar físico, o impacto psicológico e social que a doença tem ^(2, 98, 248).

9.1. NUTRIÇÃO

Sabe-se que a alimentação pode influenciar vários processos inflamatórios e hormonais, daí a importância do consumo de alimentos com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes em doentes com endometriose ⁽²⁾.

De acordo com a ESHRE, consumir alimentos com propriedades antioxidantes como selénio, zinco e propriedades anti-inflamatórias, nomeadamente ómega-3, vitamina D (ainda que exista alguma controvérsia) ^(131, 173), e diminuir a ingestão de laticínios podem ter algum efeito na redução na intensidade e duração da dor pélvica, mesmo que reduzido ^(2, 135). Um menor consumo de vitaminas antioxidantes A, C e E pode aumentar o risco de endometriose como também podemos ver anteriormente ^(2, 135). De facto, alguns estudos sugerem que a suplementação com vitaminas A, B6, C, E, sais minerais, ómega-3 e ómega-6, contribuem para a redução do stress oxidativo, reduzindo a dor e evitando a progressão da doença ^(81, 135, 143, 249-251).

De acordo com Marcinkowska *et al.*, o consumo de gorduras pode aumentar o stress oxidativo e a inflamação, provocando lesões de endometriose, da mesma forma que

os ácidos gordos de origem animal, consumidos em alimentos como manteiga, queijo e leite, ou de origem vegetal, nomeadamente o óleo de coco, estão associados a efeitos adversos para a saúde ⁽²⁵⁰⁾.

Barnard *et al.*, de acordo com o *Nurses' Health Study II* ⁽²⁵²⁾, afirma que a diminuição do consumo de gorduras e o aumento de consumo de fibras diminuem os níveis de estrogénio de 10 a 25%, com eventuais benefícios em doentes com endometriose ⁽¹⁴³⁾.

Este autor também afirma que a ingestão de carnes vermelhas poderá estar associada a maior risco de desenvolver endometriose ⁽¹⁴³⁾. Estas carnes apresentam grande quantidade de dioxinas, hormonas e gordura, o que contribui para um aumento dos níveis de estrogénios ⁽⁶⁾.

Barnard *et al.*, também refere que os vegetais podem ser benéficos pelas suas propriedades anti-inflamatórias, porque possuem elevados níveis de polifenóis, que têm a capacidade de diminuir a inflamação ⁽¹⁴³⁾. Smolarz *et al.*, por sua vez, alerta para as propriedades antioxidantes dos vegetais e das frutas, que promovem o bom funcionamento do sistema imunológico e contribuem para a remoção de radicais livres ⁽⁶⁾.

9.2. PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

A prática de atividade física apresenta inúmeros benefícios, contribuindo para a saúde física e mental ⁽²⁵³⁾. De acordo com a ESHRE, apesar dos estudos sobre a prática de atividade física em doentes com endometriose serem muito limitados, o exercício físico mostrou efeito, ainda que reduzido, na diminuição da dismenorreia ⁽²⁾. Além disso, promove o relaxamento muscular, diminuindo a dor ⁽²⁾.

De acordo com Wojcik *et al.*, a atividade física contribui para a libertação de citocinas anti-inflamatórias e antioxidantes e diminui os níveis de estrogénio ⁽²⁵⁴⁾.

São necessários estudos que permitam avaliar diferentes variáveis, tais como o tipo de exercício físico, a intensidade, a duração e que demonstrem o seu benefício em doentes com endometriose ⁽²⁵⁵⁾.

Ainda que os dados relativamente ao benefício do exercício físico em doentes com endometriose não sejam robustos, deve ser explicada a sua importância para o bem-estar físico e mental e a sua prática deve ser incentivada ⁽²⁵⁵⁾.

9.3. MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

De acordo com ESHRE, os estudos sobre medicina tradicional chinesa são muito controversos e limitados, pelo que não se pode realizar nenhuma recomendação relativamente à sua utilização redução dismenorreia em mulheres com endometriose ⁽²⁾.

9.4. ACUPUNTURA

A acupuntura encontra-se integrado na medicina chinesa e é considerada um tratamento complementar não invasivo na endometriose ^(2, 8, 103).

De acordo com ESHRE, os estudos sobre acupuntura em mulheres com endometriose são pequenos e apresentam limitações ^(2, 8, 103, 256). Esses estudos apresentam resultados não concordantes, mas incluíram diferentes tipos de acupuntura o que dificulta a sua comparação ^(2, 8, 103, 256). Deste modo, com base na literatura atual, nenhuma recomendação pode ser feita sobre o uso da acupuntura para reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida em mulheres com endometriose ^(2, 98, 103, 131, 257).

9.5. FISIOTERAPIA

A fisioterapia aborda o movimento humano e a função afetada por lesão ou doença ^(2, 6, 8, 81, 103, 254). Os fisioterapeutas podem atuar antes ou depois da cirurgia e focam-se na disfunção do pavimento pélvico e em problemas musculoesqueléticos ^(2, 6, 8, 81, 103, 254).

A presença de aderências pode afetar a mobilidade dos órgãos, podendo ser usadas várias técnicas de fisioterapia, que promovem o relaxamento muscular, aumentando a sua mobilidade e diminuindo a dor associada ⁽⁶⁾.

Ainda assim, de acordo com ESHRE, com base na literatura atual, nenhuma recomendação pode ser feita sobre fisioterapia para redução da dor e melhoria da qualidade de vida em mulheres com endometriose ⁽²⁾. Isto, porque ao trabalhar com condições como a dor pélvica persistente, torna-se importante identificar medos, crenças e outras questões psicológicas, incluindo barreiras sociais ^(2, 81). Deste modo, a interação humana, as habilidades de comunicação e o cuidado centrado no paciente afetarão todas as intervenções, sendo por isso difícil avaliar a eficácia destas intervenções ^(2, 81).

9.6. ELETROTERRAPIA

De acordo com ESHRE, os estudos sobre eletroterapia são muito limitados, pelo que não se encontra recomendada a sua utilização na redução da dismenorreia em mulheres com endometriose ⁽²⁾. De facto, estes estudos carecem de rigor metodológico ^(2, 103, 131, 254), e a sua maioria mostrou pouco efeito na redução da dor ^(2, 254).

9.7. INTERVENÇÕES PSICOLÓGICAS

Apesar de não existirem evidências científicas suficientes sobre a eficácia das intervenções psicológicas em doentes com endometriose, a ESHRE recomenda que estes doentes com tenham acompanhamento psicológico, dado o impacto que a dor e a infertilidade podem ter na saúde mental ⁽²⁾. De facto, sabe-se que as mulheres com endometriose tendem a ter sintomas depressivos perturbações de ansiedade ^(2, 81, 135, 145, 258, 259). A ESHRE considera que as mulheres com endometriose podem beneficiar de intervenções psicoterapêuticas expressivas de apoio (individuais ou em grupo) destinadas a facilitar a expressão de pensamentos e sentimentos mais profundos sobre a endometriose, bem como a fortalecer a sua identidade feminina ⁽²⁾.

10. NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

A endometriose tem-se tornado uma preocupação global, tendo surgido a necessidade de desenvolver novos medicamentos ⁽⁷⁾. A terapêutica inovadora pretende

aliviar os sintomas, impedir a progressão da doença e promover a regressão das lesões, sem interferir nos processos fisiológicos e de forma seguro ⁽⁷⁾. As áreas de investigação incidem sobretudo nos processos inflamatórios e hormonais, na sobrevivência, proliferação e invasão celulares e na neoangiogénese ⁽⁷⁾.

Uma vez que já existem tratamentos bem estabelecidos, as novas abordagens farmacológicas devem apresentar maior eficácia ou eficácia comparável, melhor perfil de segurança, sem efeito contraceptivo ^(7, 260).

Segundo a ESHRE, os fitoestrogénios são compostos derivados de plantas não esteroides, semelhantes aos estrogénios endógenos, mas com atividade estrogénica e antiestrogénica, como a isoflavona de soja ⁽²⁾. Estes fitoestrogénios encontram-se em ensaios clínicos e demonstraram que não promove a proliferação no endométrio durante o tratamento de curto prazo por pelo menos 2 anos ⁽²⁶¹⁾, no entanto são necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia e segurança ⁽²⁾.

De acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia são inúmeros os fármacos em estudo, desde agentes antiangiogénicos, com possível controlo das lesões, mas que interferem com os processos de angiogénese fisiológica, nomeadamente cabergolina, Flt-1 solúvel, rapamicina, endostatina, betapep-25, TNP-470, angiostatina, SU-5416, SU-6668; as estatinas, que têm ação na inibição da proliferação celular, propriedades anti-inflamatórias, antiangiogénicas e antioxidantes; moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERM) e imunomoduladores (*natural killer cells*, por exemplo) que diminuem a inflamação ^(7, 8, 59, 79, 220, 251, 262, 263).

Atualmente, existem ensaios clínicos sobre moduladores seletivos de recetores de progesterona e moduladores seletivos de recetores de estrogénio ⁽⁴⁰⁾.

10.1. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE PROGESTERONA

Os moduladores seletivos do recetor de progesterona (SPRM) são substâncias sintéticas que atuam como agonistas, antagonistas ou agonistas/antagonistas parciais, que se ligam aos recetores de progesterona em vários tecidos ^(7, 8, 40, 79, 131). Estes fármacos

não afetam os níveis de estrogénio, mas impossibilitam a ovulação e a proliferação do endométrio, restringem a menstruação, uma vez que atuam nos vasos sanguíneos do tecido do endométrio e reduzem os níveis de prostaglandinas endometriais ^(7, 40, 79, 146). Os efeitos indesejáveis destes fármacos são dor abdominal, náuseas, menstruação abundante, tonturas e dor de cabeça ⁽⁴⁰⁾.

Os SPRM mais estudados são o mifepristona e asoprisnil, no entanto existem outros nomeadamente vilaprisan, tanaproget, onapristona, lonaprisal, acetato de telapristona e acetato de ulipristal (UPA) ^(20, 40, 79, 136, 146). De acordo com Franca *et al.*, existem evidências da eficácia da mifepristona, realizado em ensaios de estudo de fase II/III dependendo do tempo do tratamento e alguns estudos comprovam o efeito do asoprisnil e do acetato de ulipristal na redução da dismenorreia ^(40, 136). No entanto, não existem estudos suficientes que garantam a sua eficácia e segurança ^(40, 136). Segundo o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a mifepristona e o acetato de ulipristal são comercializados para outras indicações clínicas, mas não estão atualmente recomendados na terapêutica de endometriose ⁽⁷⁾.

10.2. MODULADORES SELETIVOS DO RECETOR DE ESTROGÉNIO

Os SERM são fármacos que se encontram em desenvolvimento e atuam como agonistas e/ou antagonistas dos recetores de estrogénio (ER- α e ER- β) ^(8, 40).

Os SERM mais estudados são raloxifeno e bazedoxifeno, utilizados no tratamento da osteoporose ⁽⁴⁰⁾.

O raloxifeno apresenta atividade estrogénica nos ossos e antiestrogénica no endométrio e na mama ⁽¹³⁶⁾. Foram demonstradas algumas evidências que este fármaco diminui o tecido endometrial, mas um estudo recente onde se avaliava a diminuição da dismenorreia foi interrompido, dado que as mulheres tratadas com raloxifeno apresentaram dismenorreia intensa e tiveram de ser submetidas a cirurgia ⁽¹³⁶⁾. O bazedoxifeno demonstrou que atua na inibição da formação do endométrio, diminui o tamanho das lesões e diminui a expressão do recetor seletivo do estrogénio ⁽¹³⁶⁾. Num outro estudo recente, verificou-se que a associação de estrogénios com bazedoxifeno não diminui a atividade do fármaco e não promove o crescimento do endométrio, pelo que se trata de uma potencial nova terapêutica para a endometriose ⁽⁴⁰⁾.

10.3. RESVERATROL

O resveratrol é um polifenol que se encontra em ensaios clínicos, que atua na formação de enzimas antioxidantes, diminui a expressão de IL-6, IL-8, TNF- α e COX-2, apresentando efeito anti-inflamatório e antiangiogénico por inibir a expressão do fator de crescimento endotelial vascular e diminui a produção de espécies reativas de oxigénio afetando a proliferação celular ^(17, 220, 264). Isto é importante porque a endometriose é influenciada pelo stress oxidativo e influencia a expressão da produção de citocinas e da COX ^(17, 220, 264).

10.4. CURCUMINA

A curcumina é uma planta extraída da *Curcuma longa L.*, utilizada na Ásia para tratar doenças ^(17, 264). O mecanismo de ação da curcumina inclui a diminuição da expressão de COX-2, a produção de TNF- α e IL-6, a diminuição do desenvolvimento de células do endométrio, redução do tamanho das lesões, e assim, ao diminuirmos estes processos, diminuimos o desenvolvimento da endometriose ^(17, 264).

10.5. PUERARINO

O puerarino é um isoflavonoide encontrado em *Pueraria lobata* utilizado no tratamento de doenças cardiovasculares e neurológicas ^(17, 264). Trata-se de um futuro candidato para o tratamento da endometriose, porque tem a aptidão de bloquear a enzima aromatase no endométrio ^(17, 264). Assim atua como inibidor da aromatase e diminui os níveis de estrogénio, impedindo o crescimento do tecido endometrial ^(17, 264).

10.6. GINSENG

O ginseng apresenta atividade imunomoduladora, anti-inflamatória, antiproliferativa e pode manter a homeostase e regular o sistema imunológico, como tal

é um promissor candidato para a endometriose ⁽²⁶⁴⁾. O mecanismo de ação inclui atenuar a produção de citocinas inflamatórias ⁽²⁶⁴⁾.

11. ENDOMETRIOSE E CANCRO

A endometriose apresenta características semelhantes aos tumores, nomeadamente resistência à apoptose, desenvolvimento de focos locais e distantes, invasão de outros tecidos e inflamação ⁽²⁾. Alguns autores acreditam que o tratamento e a cirurgia da endometriose podem aumentar a probabilidade de cancro ⁽²⁾. Alguns estudos realizados demonstraram que os contraceptivos orais combinados, principalmente após utilização prolongada, aumentam a probabilidade de cancro da mama, mas por outro lado diminuem o risco de cancro do ovário, cancro do endométrio e cancro colorretal ⁽²⁾.

Segundo a Sociedade Portuguesa de Ginecologia, não existem evidências de que a endometriose cause cancro ou aumente a sua incidência, embora alguns cancros possam ser ligeiramente mais frequentes em mulheres com endometriose, nomeadamente o cancro do ovário os e linfomas não-Hodkin ⁽⁷⁾.

A ESHRE recomenda medidas de prevenção do cancro, nomeadamente, evitar fumar, manter um peso saudável, praticar exercício regularmente, ter uma dieta equilibrada com alta ingestão de frutas vegetais e baixa ingestão de álcool e uso de proteção solar ⁽²⁾. No entanto, não está recomendado um rastreio diferente daquele preconizado para a população em geral, a menos que apresentem fatores de risco adicionais, como história familiar, por exemplo ⁽²⁾. A cirurgia da endometriose, nos ovários e em outros locais, pode reduzir o risco de cancro de ovário ⁽²⁾. No entanto, a remoção do ovário afetado, quando apropriado, pode ter um maior efeito de redução do risco de cancro do que a excisão da doença e a preservação do ovário ⁽²⁾.

Com base na literatura há pouca evidência de que mutações somáticas em doentes com endometriose profunda provoquem cancro de ovário ⁽²⁾. Com base nas evidências atualmente disponíveis, revistas pela ESHRE, o aumento do risco absoluto de cancro em mulheres com endometriose é muito pequeno, como se apresenta na **Figura 11.1** ⁽²⁾. E segundo Bulun *et al.*, a transformação maligna da endometriose não é considerada significativa ^(20, 265).

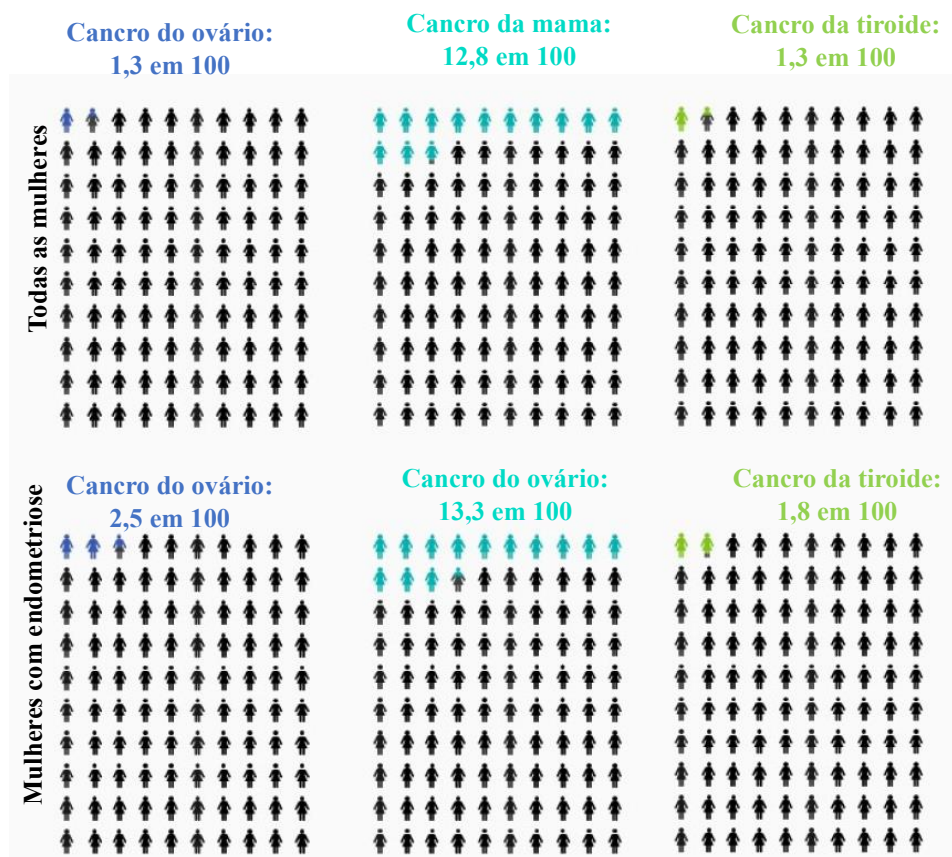


Figura 11.1. Desenvolvimento do cancro nas mulheres. Adaptado de ⁽²⁾.

12. PAPEL DO FARMACÊUTICO

12.1. O PAPEL DO FARMACÊUTICO HOSPITALAR

O farmacêutico hospitalar exerce um papel fulcral na avaliação da eficácia, contraindicações e reações adversas aos medicamentos ⁽²⁶⁶⁾. Para além disto, os farmacêuticos atuam na redução de erros, na reconciliação da medicação e na gestão do custo dos fármacos ⁽²⁶⁷⁾. Uma maior consciencialização para a doença nos cuidados de saúde hospitalares poderá ser útil para o diagnóstico precoce ⁽²⁸⁾.

12.2. O PAPEL DO FARMACÊUTICO COMUNITÁRIO

O papel do farmacêutico comunitário é fundamental, uma vez que os farmacêuticos são muitas vezes o primeiro recurso da população ⁽²⁶⁸⁾. Assim sendo, este profissional de saúde deve ter conhecimentos sobre a doença de modo a detetar sinais e sintomas sugestivos de endometriose podendo aconselhar os doentes a procurar uma avaliação médica para um diagnóstico precoce ⁽²⁶⁸⁾. Para além disto, têm um papel significativo na recomendação do uso adequado dos medicamentos, garantindo a sua eficácia e segurança ⁽²⁶⁸⁾. Adicionalmente, o farmacêutico pode contribuir para o aumento da literacia em saúde e para a consciencialização da endometriose e dos seus sintomas, muitas vezes pouco valorizados pelos doentes ⁽²⁶⁹⁾.

13. CONCLUSÕES

A endometriose é uma patologia complexa de etiologia mal-esclarecida, cujos principais sintomas incluem dor e infertilidade.

O atraso no diagnóstico desta doença é significativo e, conseqüentemente, o atraso no início do tratamento contribuiu para a sua progressão, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Abordagens como a consciencialização da população para a doença e o desenvolvimento de biomarcadores específicos poderão permitir o diagnóstico precoce e modificar o prognóstico.

O objetivo do tratamento é o alívio dos sintomas. O algoritmo de tratamento da endometriose para as mulheres adultas inclui os progestagénios, nomeadamente dienogest, acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona, didrogesterona, desogestrel, levonorgestrel, etonogestrel e gestrinona, e os COC, como primeira linha. Os agonistas da GnRH, particularmente a goserrelina, a leuprorelina, a triptorrelina, a nafarelina e a busserrelina, em associação com terapêutica *add-back* e os antagonistas da GnRH, especialmente o linzagolix, o elagolix e o relugolix, são considerados tratamentos de segunda linha. Como terceira linha utilizam-se os inibidores da aromatase, como o anastrozol, o letrozol e o exemestano. Apesar de o danazol não se encontrar nas diretrizes e não estar comercializado em Portugal, pode ser feito um pedido de autorização de utilização especial, se mais nenhuma terapêutica for eficaz. O tratamento cirúrgico também é uma opção terapêutica.

Com efeito, em caso de dor persistente, à terapêutica hormonal pode-se associar a terapêutica não hormonal, principalmente AINE, paracetamol, opioides, ADT, IRSN e antiepiléticos.

Além da cirurgia, outras medidas não farmacológicas, como mudanças na alimentação, prática de exercício físico, medicina tradicional chinesa, acupuntura, fisioterapia, intervenções psicológicas, eletroterapia, fitoterapia e terapia psicológica, também podem ter o seu lugar no alívio dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

As terapêuticas disponíveis não são 100% eficazes e apresentam vários efeitos indesejáveis, pelo que se encontram em investigação novos fármacos. Um maior conhecimento sobre a etiologia da doença poderá permitir identificar novos alvos terapêuticos.

Por fim, salienta-se que o papel do farmacêutico é fundamental, uma vez que é o profissional de saúde que se encontra mais próximo da comunidade, podendo contribuir para consciencializar a população para a doença, aumentar a literacia em saúde, detetar precocemente doentes com sintomas sugestivos de endometriose e promover o uso racional dos fármacos garantindo a sua eficácia e segurança. Ademais, o farmacêutico deve ainda integrar equipas multidisciplinares, indispensáveis, pela complexidade e morbilidade inerentes à endometriose, para uma abordagem centrada no doente, que visa a prestação dos melhores cuidados de saúde e a melhoria da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ*. 2023;195(10):E363-E71.
2. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, *et al.* ESHRE guideline: endometriosis. Edition 2022.
3. Endometriosis: World Endometriosis Society. [10-04-2023]. Disponível em: <https://endometriosis.ca/endometriosis/>.
4. Endometriosis. Geneva: World Health Organization. [16-04-2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>.
5. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1-9.
6. Smolarz B, Szylo K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
7. Consenso sobre Endometriose: Sociedade Portuguesa de Ginecologia. 2015.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(4):927-35.
9. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, *et al.* Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354 e1- e12.
10. Barbara G, Buggio L, Facchin F, Vercellini P. Medical Treatment for Endometriosis: Tolerability, Quality of Life and Adherence. *Front Glob Womens Health*. 2021;2:729601.
11. Kim MR, Chapron C, Romer T, Aguilar A, Chalermchokcharoenkit A, Chatterjee S, *et al.* Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(12).
12. Avalos Marfil A, Barranco Castillo E, Martos Garcia R, Mendoza Ladron de Guevara N, Mazheika M. Epidemiology of Endometriosis in Spain and Its Autonomous Communities: A Large, Nationwide Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15).
13. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterus. [Atualizado a 6 de dezembro de 2022]. StatPearls [Internet].

- Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470297/>
14. Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. Physiology, Female Reproduction. [Atualizado em 7 de julho de 2022]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>.
 15. Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. [Atualizado a 30 de julho de 2023]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023, Janeiro. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557575/>
 16. Teixeira J, Rueda BR, Pru JK. Uterine stem cells. 2008 Sep 30. StemBook [Internet]. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27042/> doi: 10.3824/stembook.1.16.1
 17. Franca PRC, Lontra ACP, Fernandes PD. Endometriosis: A Disease with Few Direct Treatment Options. *Molecules*. 2022;27(13).
 18. Nguyen A. An investigation of nerve fibres in the endometrial functional layer and peritoneal lesions of adolescents with endometriosis. 2014.
 19. Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Definition, description, clinicopathological features, pathogenesis and natural history of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. 2018/03/16 ed2018 Mar. 156-67 p.
 20. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, *et al*. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048-79.
 21. Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(6):927-34.
 22. Bausic A, Coroleuca C, Coroleuca C, Comandasu D, Matasariu R, Manu A, *et al*. Transvaginal Ultrasound vs. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Value in Endometriosis Diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7).
 23. Alimi Y, Iwanaga J, Loukas M, Tubbs RS. The Clinical Anatomy of Endometriosis: A Review. *Cureus*. 2018;10(9):e3361.
 24. Trigui M, Ouanes Y, Chaker K, Zehani A, Chelly I, Nouria Y. Bladder endometriosis: A serious disease. *Urol Case Rep*. 2023;48:102400.
 25. Chamie LP, Ribeiro D, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics*. 2018;38(1):309-28.

26. Mignemi G, Facchini C, Raimondo D, Montanari G, Ferrini G, Seracchioli R. A case report of nasal endometriosis in a patient affected by Behcet's disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19(4):514-6.
27. Machairiotis N, Stylianaki A, Dryllis G, Zarogoulidis P, Kouroutou P, Tsiamis N, *et al.* Extrapelvic endometriosis: a rare entity or an under diagnosed condition? *Diagn Pathol.* 2013;8.
28. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus.* 2022;14(9):e28864.
29. Wellbery C. Diagnosis and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 2000;60(6):1753-68.
30. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021;38(1):10-8.
31. Capezzuoli, T., Clemenza, S., Sorbi, F., Campana, D., Vannuccini, S., Chapron, C., & Petraglia, F. Classification/staging systems for endometriosis: the state of the art. *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism.* 2020:14-22.
32. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, *et al.* World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24.
33. Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Womens Health Rev.* 2018;14(2):106-16.
34. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1020827.
35. Brosens I PP, Campo R, Gordts S, Brosens J. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15(6):519-22.
36. Cosma S, Benedetto C. Classification algorithm of patients with endometriosis: Proposal for tailored management. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(5):615-22.
37. Endometriosis Stages: Understanding the Different Stages of Endometriosis. Endometriosis Foundation of America. [23-08-2023]. Disponível em: <https://www.endofound.org/stages-of-endometriosis>.
38. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:71-95.

39. Tosti C, Pinzauti S, Santulli P, Chapron C, Petraglia F. Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2015 Sep;22(9):1053-9
40. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):333-55.
41. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):413-9.
42. Brosens I, Benagiano G. Endometriosis, a modern syndrome. *Indian J Med Res.* 2011;133:581-93.
43. Bianek-Bodzak A, Szurowska E, Sawicki S, Liro M. The importance and perspective of magnetic resonance imaging in the evaluation of endometriosis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:436589.
44. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M, *et al.* New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11).
45. Carpinello, Olivia J, *et al.* "Endometriosis." *Endotext*, edited by Kenneth R Feingold *et al.*, MDText.com, Inc., 22 October 2017
46. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;997:229-39.
47. Neto, JN, Abrao MS, Schor E, Silva J, *et al.* "Surgical Classification of Endometriosis." *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* vol. 44,8 (2022): 737-739.
48. Frankel LR. A 10-Year Journey to Diagnosis With Endometriosis: An Autobiographical Case Report. *Cureus.* 2022;14(1):e21329.
49. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, *et al.* Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril.* 2023;119(5):746-50.
50. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, *et al.* Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(10):102228.
51. Gunther R, Walker C. Adenomyosis. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. June 12, 2023.*

52. Taran FA, Stewart EA, S. B. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013 73:924-31.
53. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19).
54. Cousins FL, McKinnon BD, Mortlock S, Fitzgerald HC, Zhang C, Montgomery GW, *et al.* New concepts on the etiology of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023;49(4):1090-105.
55. Baranov V, Malysheva O, Yarmolinskaya M. Pathogenomics of Endometriosis Development. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7).
56. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872-85 e1.
57. Guo SW, Habiba M, Benagiano G. From Retrograde Menstruation to Endometrial Determinism and a Brave New World of "Root Treatment" of Endometriosis: Destiny or a Fanciful Utopia? *Biomolecules*. 2023;13(2).
58. Sourial S, Tempest N, Hapangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:179515.
59. Chen LH, Lo WC, Huang HY, Wu HM. A Lifelong Impact on Endometriosis: Pathophysiology and Pharmacological Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8).
60. Chermula B, Kranc W, Celichowski P, Stelmach B, Piotrowska-Kempisty H, Mozdziak P, *et al.* Cellular Processes in Human Ovarian Follicles Are Regulated by Expression Profile of New Gene Markers-Clinical Approach. *J Clin Med*. 2021;11(1).
61. Bulun SE. Endometriosis caused by retrograde menstruation: now demonstrated by DNA evidence. *Fertil Steril*. 2022;118(3):535-6.
62. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *The Lancet*. 2004;364(9447):1789-99.
63. L. KP. Endometriosis and supernumerary ectopic ovarian tissue in a rhesus monkey. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1951;58(3):430-2.
64. Ridley JH, Edwards IK. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;76(4):783-9; discussion 9-90.
65. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in

- baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;173(1):125-34.
66. Miyazaki Y, Orisaka M, Nishino C, Onuma T, Kurokawa T, Yoshida Y. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome with cervical atresia complicated by ovarian endometrioma: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(2):347-51.
 67. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).
 68. Testini V, Eusebi L, Grechi G, Bartelli F, Guglielmi G. Imaging of Endometriosis: The Role of Ultrasound and Magnetic Resonance. *Current Radiology Reports*. 2022;10(3):21-39.
 69. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Baldi A. Ectopic endometrium in human foetuses is a common event and sustains the theory of mullerianosis in the pathogenesis of endometriosis, a disease that predisposes to cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28(1):49.
 70. Samani EN, Mamillapalli R, Li F, Mutlu L, Hufnagel D, Krikun G, *et al*. Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model. *Oncotarget*. 2017;10(23):2282-91.
 71. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1942;44(3):470-4.
 72. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111(2):327-40.
 73. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update*. 2007;13(1):87-101.
 74. Ikoma T, Kyo S, Maida Y, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, *et al*. Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(6):608 e1-8.
 75. Mints M, Jansson M, Sadeghi B, Westgren M, Uzunel M, Hassan M, *et al*. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Hum Reprod*. 2008;23(1):139-43.
 76. Bratincsak A, Brownstein MJ, Cassiani-Ingoni R, Pastorino S, Szalayova I, Toth ZE, *et al*. CD45-positive blood cells give rise to uterine epithelial cells in mice. *Stem Cells*. 2007;25(11):2820-6.
 77. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update*. 2021;27(6):1086-97.

78. Karen Whalen , Richard Finkel, Panavelil TA. *Farmacologia Ilustrada*. 6ª ed2016.
79. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):485-96.
80. Capezzuoli T, Rossi M, La Torre F, Vannuccini S, Petraglia F. Hormonal drugs for the treatment of endometriosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;67:102311.
81. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022;379:e070750.
82. Armstrong; SA, Herr. MJ. Physiology, Nociception.: In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
83. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006;12.
84. Zhang W, Miller V, Wong M, Loring M, Morris S. Intraoperative Factors Associated with More Postoperative Opioid Use after Laparoscopic Hysterectomy. *JLSLS*. 2022;26(3).
85. Mounsey Al, Wilgus A, David C. Slawson. Diagnosis and management of endometriosis. . *Am Fam Physician* 2006;74(4):594-600.
86. Yang J, Zhu J, Chen J, Zhang S, Feng J. Global Burden of Endometriosis in 204 Countries and Territories from 1990 to 2019. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2022;49(10).
87. Rei C, Williams T, Feloney M. Endometriosis in a Man as a Rare Source of Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:2083121.
88. Signorile PG, Baldi F, Bussani R, D'Armiento M, De Falco M, Boccellino M, *et al*. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(1):142-7.
89. Martire FG, Lazzeri L, Conway F, Siciliano T, Pietropolli A, Piccione E, *et al*. Adolescence and endometriosis: symptoms, ultrasound signs and early diagnosis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1049-57.
90. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, Gharahjeh S, Tehrani S, Varse F, *et al*. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021;154(3):446-54.
91. McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):389-96.

92. 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.
93. Ellis K, Munro D, Clarke J. Endometriosis Is Undervalued: A Call to Action. *Front Glob Womens Health.* 2022;3:902371.
94. Fourquet J, Sinaii N, Stratton P, Khayel F, Alvarez-Garriga C, Bayona M, *et al.* Characteristics of women with endometriosis from the USA and Puerto Rico. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2015;7(4):129-35.
95. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(5):453-61.
96. Jacob P. Christ, Onchee Yu, Renate Schulze-Rath, Jane Grafton, Kelly Hansen, Susan D. Reed. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225:1-9.
97. Medina-Perucha L, Pistillo A, Raventos B, Jacques-Avino C, Munros-Feliu J, Martinez-Bueno C, *et al.* Endometriosis prevalence and incidence trends in a large population-based study in Catalonia (Spain) from 2009 to 2018. *Womens Health (Lond).* 2022;18:17455057221130566.
98. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017.
99. Matorras R, Rodriguez F, Ignaciao J, Soto E, Pérez C, Ramón O, *et al.* Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obster Gynecol.* 1996;174(2):620-3.
100. Pugsley Z, Ballard K. Management of endometriosis in general practice: the pathway to diagnosis. *Br J Gen Pract* 2007;57(539):470-6.
101. Agarwal AK, Agarwal A. A study of dysmenorrhea during menstruation in adolescent girls. *Indian J Community Med.* 2010;35(1):159-64.
102. Saridoğan E. Endometriosis in teenagers. *Womens Health (Lond).* 2015:705-9.
103. Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2022;52(5):101186.
104. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study. Part 1. *BJOG.* 2008;115(11):1382-91.

105. Bonezzi C, Fornasari D, Cricelli C, Magni A, Ventriglia G. Not All Pain is Created Equal: Basic Definitions and Diagnostic Work-Up. *Pain Ther.* 2020;9(Suppl 1):1-15.
106. International Pelvic Pain Society. Chronic Pelvic Pain (CPP). [22-08-2013]. Disponível em: <https://www.pelvicpain.org/images/pdf/Patient%20Info%20Handouts%202023/Chronic%20Pelvic%20Pain%20CPP%202023.pdf>.
107. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. What are the risk factors for endometriosis? Bethesda, Maryland. 2022.
108. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. 2023 Jan 23. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
109. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34-41.
110. Hemmert R, Schliep KC, Willis S, Peterson CM, Louis GB, Allen-Brady K, *et al.* Modifiable life style factors and risk for incident endometriosis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2019;33(1):19-25.
111. Williams C, Long AJ, Noga H, Allaire C, Bedaiwy MA, Lisonkova S, *et al.* East and South East Asian Ethnicity and Moderate-to-Severe Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(3):507-15.
112. Coiplet E, Courbiere B, Agostini A, Boubli L, Bretelle F, Netter A. Endometriosis and environmental factors: A critical review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(7):102418.
113. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:3-7.
114. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200.
115. Cramer DW, Missmer SA. The Epidemiology of Endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2002;955:11-22.
116. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(4):322-8.
117. Chapron C ML, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *RNat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666-82.

118. Edi R, T. C. Endometriosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician* 2022;106(4):397-404.
119. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;66(5):706-11.
120. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2(2):CD009591.
121. Morassutto C, Monasta L, Ricci G, Barbone F, Ronfani L. Incidence and Estimated Prevalence of Endometriosis and Adenomyosis in Northeast Italy: A Data Linkage Study. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154227.
122. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, *et al*. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3412-6.
123. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, *et al*. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(7):829-38.
124. Eaf D, *et al*. Real-world assessment of the patient-centredness of endometriosis care: European countries benchmarked by patients. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology* vol. 87 (2023).
125. Puchar A, Panel P, Oppenheimer A, Du Cheyron J, Fritel X, Fauconnier A. The ENDOPAIN 4D Questionnaire: A New Validated Tool for Assessing Pain in Endometriosis. *J Clin Med*. 2021;10(15).
126. Silva C, Costa P, *et al*. "Validation of the Portuguese Version of EHP-30 (The Endometriosis Health Profile-30)." *Acta medica portuguesa* vol. 28,3 (2015): 347-56. *Health Profile-30*. *Acta Med Port*. 2015;28(3):347-56.
127. Encalada SD, Rassier S, Green IC, Burnett T, Khan Z, Cope A. Endometriosis biomarkers of the disease: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2022(4):210-9.
128. Practice Bulletin No. 114: Management of Endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(1):223-36.
129. Endometriosis Clinical Practice Guideline: Australian clinical practice guideline for the diagnosis and management of endometriosis. Australia: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG); 2021.

130. Harada T, Taniguchi F, Kitajima M, Kitawaki J, Koga K, Momoeda M, *et al.* Clinical practice guidelines for endometriosis in Japan (The 3rd edition). *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(12):2993-3044.
131. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, *et al.* Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):397.
132. Rzewuska AM, Zybowska M, Sajkiewicz I, Spiechowicz I, Zak K, Abramiuk M, *et al.* Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists-A New Hope in Endometriosis Treatment? *J Clin Med.* 2023;12(3).
133. Guan Q, Velho RV, Schouli J, Mechsner S. Endometriosis and Opioid Receptors: Are Opioids a Possible/Promising Treatment for Endometriosis? *Int J Mol Sci.* 2023;24(2).
134. Treatment options for endometriosis. *InformedHealth.org* [Internet]. 2006. [Atualizado no dia 19 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279498/>
135. Mechsner S. Endometriosis, an Ongoing Pain-Step-by-Step Treatment. *J Clin Med.* 2022;11(2).
136. Brichant G, Laraki I, Henry L, Munaut C, Nisolle M. New Therapeutics in Endometriosis: A Review of Hormonal, Non-Hormonal, and Non-Coding RNA Treatments. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19).
137. Andrade MA, Soares LC, Oliveira MAP. The Effect of Neuromodulatory Drugs on the Intensity of Chronic Pelvic Pain in Women: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022;44(9):891-8.
138. Linda M Speer, Saudia Mushkbar, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician.* 2016.
139. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):CD009590.
140. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020:7-17.
141. Surrey ES. GnRH agonists in the treatment of symptomatic endometriosis: a review. *F S Rep.* 2023;4(2 Suppl):40-5.
142. Wellbery C. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Am Fam Physician* 1999;60:175-1762.

143. Barnard ND, Holtz DN, Schmidt N, Kolipaka S, Hata E, Sutton M, *et al.* Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Front Nutr.* 2023;10:1089891.
144. Resumo das Características do Medicamento Azalia ® / Desogestrel, 0,075 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [01-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
145. Cetera GE, Merli CEM, Facchin F, Viganò P, Pesce E, Caprara F, *et al.* Non-response to first-line hormonal treatment for symptomatic endometriosis: overcoming tunnel vision. A narrative review. *BMC Womens Health.* 2023;23(1):347.
146. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68-91.
147. Padmaja U. Chapter-49 Estrogens, Progestins, Hormonal Contraceptives, Androgens and Anabolic Steroids. *Pharmacology for Dental and Allied Health Sciences.* 4th edition. 2017. page 11.
148. Resumo das Características do Medicamento Endovelle ® / Dienogest, 2 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [24-07-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
149. Resumo das Características do Medicamento Primolut Nor ® / Noretisterona, 10 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [27-07-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
150. Resumo das Características do Medicamento Depo-Provera 1000 ® / Medroxiprogesterona, 150 mg/ml, suspensão injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [27-07-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
151. Resumo das Características do Medicamento Anette ® / Etinilestradiol + Etonogestrel, 0,015mg/24h + 0,12 mg / 24 h, sistema de libertação vaginal. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [08-

- 08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
152. Resumo das Características do Medicamento Implanon NXT® / Etonogestrel, 68 mg, implante. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [08-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
153. Resumo das Características do Medicamento Duphaston® / Didrogesteona, 10 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [06-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
154. Donnez J, Dolmans M-M. GnRH Antagonists with or without Add-Back Therapy: A New Alternative in the Management of Endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21).
155. Tayade S, Rai S, Pai H, Patel M, Makhija N. Efficacy of Dienogest in Adolescent Endometriosis: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(3):e36729.
156. Dienogest. DrugBank Online. [16-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB09123/image.svg>.
157. Resumo das Características do Medicamento Dienogest. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [27-07-2023] Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/paediatric-investigation-plans/dienogest>.
158. Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Romer T, Vignali M, *et al*. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907.
159. Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, *et al*. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):84-6.
160. Acetato de medroxiprogesterona. DrugBank Online. [14-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00603/image.svg>.
161. Resumo das Características do Medicamento Noretisterona e Etilnilestradiol. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [27-07-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-article-53-procedure-norethisterone-ethinylestradiol-emea/h/53/1477_en.pdf.

162. Resumo das Características do Medicamento Aygestin ® / Noretisterona. Estados Unidos da América: *Food and Drugs Administration*. [23-08-2023]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/018405s023lbl.pdf.
163. Acetato de noretisterona. DrugBank Online. [18-07-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00717/image.svg>.
164. Didrogesterona. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00378/image.svg>.
165. Xue HL, Hao WJ, Wang B. A comparative study between Dydrogesterone alone and combined with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the treatment of Mild Endometriosis. *Pak J Med Sci*. 2023;39(5):1406-10.
166. Desogestrel. DrugBank Online. [02-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00304/image.svg>.
167. Resumo das Características do Medicamento Levosert One ® / Levonorgestrel, 20 µg/24 h, dispositivo de libertação intrauterino. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [20-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
168. Levonorgestrel. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00367/image.svg>.
169. Resumo das Características do Medicamento Postinor ® / Levonorgestrel, 1,5 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [09-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
170. Etonogestrel. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00294/image.svg>.
171. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD002122.
172. List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports Amsterdam: European Medicines Agency; 2023 [
173. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Daniilidis A, Leeners B, Makieva S, Nirgianakis K, *et al*. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):176.
174. Gestrinona. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB11619/image.svg>.

175. Resumo das Características do Medicamento Zoladex ® / Goserrelina, 3,6 mg, implante. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [10-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
176. Resumo das Características do Medicamento Lutrate Depot ® / Leuprorrelina, 3.75 mg/2 ml, pó e veículo para suspensão injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [18-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
177. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. Fertil Steril. 1999.
178. Goserrelina. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00014/image.svg>.
179. Leuprorrelina. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00007/image.svg>.
180. Resumo das Características do Medicamento Decapeptyl ® / Triptorrelina, 3.75 mg/2 ml, pó e veículo para suspensão injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [18-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
181. Triptorrelina. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB06825/image.svg>.
182. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Amsterdam: European Medicines Agency; 2022 [EMA/PRAC/244588/2022 Human Medicines Division].
183. Drug Safety Communication: Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and possible increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases: Food and Drugs Administration (FDA); 2010. [23-08-2023]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-possible-increased-risk>.
184. Nafarelina. DrugBank Online. [09-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00666/image.svg>.
185. Buserrelina. DrugBank Online. [09-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB06719/image.svg>.

186. Resumo das Características do Medicamento Orgovyx[®] / Relugolix, 120 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [10-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pt.pdf.
187. Resumo das Características do Medicamento Ryeqo[®] / Relugolix + Estradiol + Noretisterona. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [21-08-2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ryeqo>.
188. Resumo das Características do Medicamento Ryeqo[®] / Relugolix + Estradiol + Noretisterona, 40mg + 1mg + 0,5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [19-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ryeqo-epar-product-information_pt.pdf.
189. Resumo das Características do Medicamento Myfembree[®] / Relugolix + Estradiol + Acetato de noretisterona. Estados Unidos da América: *Food and Drugs Administration*. [22-08-2023]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214846s0021bl.pdf.
190. Dolmans MM, Donnez J. Emerging Drug Targets for Endometriosis. *Biomolecules*. 2022;12(11).
191. Relugolix. DrugBank Online. [19-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB11853/image.svg>.
192. Resumo das Características do Medicamento Yselty[®] / Linzagolix, 100mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [23-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yselty-epar-product-information_pt.pdf.
193. Resumo das Características do Medicamento Yselty[®] / Linzagolix. Amesterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA). [23-08-2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yselty-epar-public-assessment-report_en.pdf.
194. Linzagolix. DrugBank Online. [09-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB17083/image.svg>.

195. Urits I, Adamian L, Miro P, Callan J, Patel PM, Patel M, *et al.* An Evidence-Based Review of Elagolix for the Treatment of Pain Secondary to Endometriosis. *Psychopharmacol Bull.* 2020;15:197-215.
196. Elagonix. DrugBank Online. [09-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB11979/image.svg>.
197. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Orilissa ® / Elagolix, 200mg, comprimido. Estados Unidos da América: *Food and Drugs Administration*. [22-08-2023]. Disponível em https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210450s0001bl.pdf
198. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Femara ® / Letrozol, 2,5 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [23-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
199. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Arimidex ® / Anastrozol, 1 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [23-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
200. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Aromasin ® / Exemestano, 25 mg, comprimido revestido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [23-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
201. Letrozol. DrugBank Online. [10-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01006/image.svg>.
202. Anastrozol. DrugBank Online. [10-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01217/image.svg>.
203. Exemestano. DrugBank Online. [10-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00990/image.svg>.
204. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Danatrol ® / Danazol, 100mg, cápsula Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [24-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
205. Danazol. DrugBank Online. [08-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01406/image.svg>.

206. Infarmed IP. Circular Informativa de Lista de medicamentos identificados pelo Infarmed – AUE de benefício clínico bem reconhecido 015/CD/100.20.200 (2022).
207. Resumo das Características do Medicamento Bem-u-ron ® / Paracetamol, 1000mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
208. Paracetamol. DrugBank Online. [07-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00316/image.svg>.
209. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD004753.
210. Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril.* 2005;83(1):171-81.
211. Resumo das Características do Medicamento Keplat ® / Cetoprofeno, 20 mg, emplastro medicamentoso. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [23-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
212. Resumo das Características do Medicamento Voltaren ® / Diclofenac, 25 mg, cápsula mole. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
213. Resumo das Características do Medicamento Brufen ® / Ibuprofeno, 400mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
214. Resumo das Características do Medicamento Aspirina ® / Ácido acetilsalicílico, 500mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
215. Resumo das Características do Medicamento Nimed ® / Nimesulida, 100mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [16-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

216. Resumo das Características do Medicamento Reumoxican[®] / Piroxicam, 20 mg, cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [16-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
217. Resumo das Características do Medicamento Movalis[®] / Meloxicam, 15 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [16-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
218. Resumo das Características do Medicamento Celebrex[®] / Celecoxib, 100mg, cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [16-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
219. Resumo das Características do Medicamento Dynastat[®] / Parecoxib, 40 mg, pó para solução injetável. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [16-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
220. Chen FY, Wang X, Tang RY, Guo ZX, Deng YZ, Yu Q. New therapeutic approaches for endometriosis besides hormonal therapy. Chin Med J (Engl). 2019;132(24):2984-93.
221. Ibuprofeno. DrugBank Online. [07-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>.
222. Grewal N, Huecker. MR. Opioid Prescribing: Treasure Island (FL): StatPearls 2023.
223. Resumo das Características do Medicamento Sevredol[®] / Morfina, 10 mg, comprimido revestido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
224. Resumo das Características do Medicamento Toseína[®] / Codeína, 2 mg/mL, solução oral. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
225. Resumo das Características do Medicamento Tram-u-ron OD[®] / Tramadol, 100mg, cápsula de libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.

226. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Journista ® / Hidromorfona, 16mg, comprimido de libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
227. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Palexia ® / Tapentadol, 100mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
228. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Olbete ® / Oxiconona, 10 mg, comprimido de libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
229. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Abstral ® / Fentanilo, 100 µg, comprimido sublingual. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
230. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Ramatrix® / Buprenorfina, 35 µg/h, sistema transdérmico. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [17-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
231. As-Sanie S, Soliman AM, Evans K, Erpelding N, Lanier RK, Katz NP. Short-acting and Long-acting Opioids Utilization among Women Diagnosed with Endometriosis in the United States: A Population-based Claims Study. J Minim Invasive Gynecol. 2021;28(2):297-306 e2.
232. Tramadol. DrugBank Online. [11-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00193>.
233. Morfina. DrugBank Online. [11-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00295/image.svg>.
234. Resumo das Caraterísticas do Medicamento ADT ® /Amitriptilina, 10 mg, comprimido revestido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [18-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
235. Resumo das Caraterísticas do Medicamento Nortrol ® /Nortriptilina, 25 mg, comprimido revestido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos

- de Saúde I.P. (INFARMED). [18-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
236. Resumo das Características do Medicamento Ludiomil[®] /Maprotilina, 25 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [18-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
237. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):555-65.
238. Amitriptilina. DrugBank Online. [11-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00321/image.svg>.
239. Resumo das Características do Medicamento Cymbalta[®] / Duloxetina, 30 mg, cápsula gastroresistente. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
240. Resumo das Características do Medicamento Zarelax[®] / Venlafaxina, 150 mg, comprimido de libertação prolongada. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
241. Duloxetina. DrugBank Online. [11-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00476/image.svg>.
242. Resumo das Características do Medicamento Tegretol[®] / Carbamazepina, 200mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
243. Carbamazepina. DrugBank Online. [11-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00564/image.svg>.
244. Daniilidis A, Angioni S, Di Michele S, Dinas K, Gkrozou F, D'Alterio MN. Deep Endometriosis and Infertility: What Is the Impact of Surgery? *J Clin Med*. 2022;11(22).
245. Zanelotti A, Decherney AH. Surgery and Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):477-84.
246. Working Group of ESGE EaW, Keckstein J, Christian M. Becker, Canis M, Feki A, Grimbizis GF, *et al*. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis: European society for Gynaecological Endoscopy; 2019.

247. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):96-107.
248. Mardon AK, Leake HB, Hayles C, Henry ML, Neumann PB, Moseley GL, *et al*. The Efficacy of Self-Management Strategies for Females with Endometriosis: a Systematic Review. *Reprod Sci*. 2023;30(2):390-407.
249. Wattier JM. Conventional analgesics and non-pharmacological multidisciplinary therapeutic treatment in endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):248-55.
250. Marcinkowska A, Gornicka M. The Role of Dietary Fats in the Development and Treatment of Endometriosis. *Life (Basel)*. 2023;13(3).
251. Li W, Lin A, Qi L, Lv X, Yan S, Xue J, *et al*. Immunotherapy: A promising novel endometriosis therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1128301.
252. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, *et al*. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod*. 2010;25(6):1528-35.
253. World Health Organization Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour: at a glance. Geneva. Organização Mundial da Saúde. 2020.
254. Wojcik M, Szczepaniak R, Placek K. Physiotherapy Management in Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23).
255. Tennfjord MK, Gabrielsen R, Tellum T. Effect of physical activity and exercise on endometriosis-associated symptoms: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):355.
256. Yang Xu , Wenli Zhao, Te Li, Zhao Y, Huaien Bu, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. . *PLoS One*. 2017.
257. Lund I, Lundeberg T. Is acupuncture effective in the treatment of pain in endometriosis? *J Pain Res*. 2016;9:157-65.
258. Kocas HD, Rubin LR, Lobel M. Stigma and mental health in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2023;19:100228.
259. Koller D, Pathak GA, Wendt FR, Tylee DS, Levey DF, Overstreet C, *et al*. Epidemiologic and Genetic Associations of Endometriosis With Depression, Anxiety, and Eating Disorders. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2251214.

260. Hartner G, Husslein H, Kuessel L, Gstoettner M, Tiringner D, Wenzl R, *et al.* The latest advances in the pharmacological management of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2022;121-33.
261. North American Menopause S. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause.* 2011;18(7):732-53.
262. Hoogstad-van Evert J, Paap R, Nap A, van der Molen R. The Promises of Natural Killer Cell Therapy in Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10).
263. Chen S, Liu Y, Zhong Z, Wei C, Liu Y, Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Front Immunol.* 2023;14:1134663.
264. Song J, Lee Y. Protective role of ginseng in endometriosis during covid-19. *J Ginseng Res.* 2023;47(2):169-72.
265. Terzic M, Aimagambetova G, Kunz J, Bapayeva G, Aitbayeva B, Terzic S, *et al.* Molecular Basis of Endometriosis and Endometrial Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(17).
266. Maria A. Pino. The Pharmacologic Management of Endometriosis. *US Pharm.* 2017;42(9):12-6.
267. Arredondo E, Udeani G, Horseman M, Hintze TD, Surani S. Role of Clinical Pharmacists in Intensive Care Units. *Cureus.* 2021;13(9):e17929.
268. Frackiewicz E. Endometriosis: an overview of the disease and its treatment. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2000:645-57.
269. Manderson L, Warren N, Markovic M. Circuit Breaking: Pathways of Treatment Seeking for Women With Endometriosis in Australia. *Qualitative Health Research.* 2008;18(4):522–34.
270. Resumo das Características do Medicamento Goldar ® / Tibolona, 2,5 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
271. Tibolona. DrugBank Online. [12-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB09070/image.svg>.
272. Ácido Acetilsalicílico. DrugBank Online. [12-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00945/image.svg>.

273. Diclofenac. DrugBank Online. [12-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00586>.
274. Cetoprofeno. DrugBank Online. [12-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB01009/image.svg>.
275. Resumo das Características do Medicamento Momendol[®] /Naproxeno, 200 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
276. Naproxeno. DrugBank Online [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00788/image.svg>.
277. Nimesulida. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB04743/image.svg>.
278. Piroxicam. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00554/image.svg>.
279. Meloxicam. DrugBank Online [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00814/image.svg>.
280. Celecoxib. DrugBank Online. [13-8-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00482/image.svg>.
281. Resumo das Características do Medicamento Arcoxia[®] / Etoricoxib, 120 mg, comprimido revestido por película. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
282. Etoricoxib. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01628>.
283. Parecoxib. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB08439/image.svg>.
284. Codeína. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00318/image.svg>.
285. Hidromorfona. DrugBank Online. [13-08-2023]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/structures/DB00327/image.svg>.
286. List of nationally authorised medicinal products; Amsterdão: Agência Europeia de Medicamentos (EMA); 2016.
287. Center For Drug Evaluations and research. Estados Unidos da América: *Food and Drug Administration*, 2010.

288. Tapentadol. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB06204/image.svg>.
289. Oxycodona. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00497/image.svg>.
290. Fentanilo. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00813/image.svg>.
291. Buprenorfina. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00921/image.svg>.
292. Nortriptilina. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00540/image.svg>.
293. Maprotilina. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00934/image.svg>.
294. Venlafaxina. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00285/image.svg>.
295. Resumo das Características do Medicamento Neurontin® / Gabapentina, 100 mg, cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
296. Gabapentina. DrugBank Online. [14-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00996/image.svg>.
297. Resumo das Características do Medicamento Zigabal® /Oxcarbazepina, 300 mg, comprimido. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
298. Oxcarbazepina. DrugBank Online. [15-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00776/image.svg>.
299. Resumo das Características do Medicamento Lyrica® /Pregabalina, 100 mg, cápsula. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED). [12-08-2023]. Disponível em:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
300. Pregabalina. DrugBank Online. [15-08-2023]. Disponível em:
<https://go.drugbank.com/structures/DB00230/image.svg>.

ANEXOS

ANEXO I - FÁRMACOS DA TERAPÊUTICA HORMONAL

Fármacos da terapêutica *add-back*

1. TIBOLONA

A tibolona (**Figura I.1**) apresenta como grupo farmacoterapêutico tratamento de substituição ⁽²⁷⁰⁾.

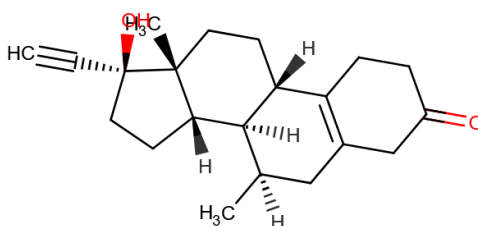


Figura I.1. Estrutura química da tibolona. Adaptado de ⁽²⁷¹⁾.

A tibolona é metabolizada em três compostos (3α -OH-tibolona, 3β -OH-tibolona e $\Delta 4$ -isómero da tibolona) ⁽²⁷⁰⁾. Dois destes metabolitos (3α -OH-tibolona e 3β -OH-tibolona) têm uma atividade predominantemente estrogénica, e o terceiro metabolito tem uma atividade predominantemente progestagénica ⁽²⁷⁰⁾. A tibolona tem uma ação do tipo estrogénico nos afrontamentos e outras queixas do climatério. Além disso, a ação do tipo estrogénio exerce ainda a sua ação sobre a vagina ⁽²⁷⁰⁾. Devido à ação progestagénica, a tibolona não estimula o endométrio. Assim, a ocorrência de hemorragia é devida a atrofia endometrial ⁽²⁷⁰⁾.

A tibolona tem efeitos em certos parâmetros metabólicos e hematológicos, tais como, a diminuição de HDL-colesterol, triglicéridos, lipoproteína a e aumento da atividade fibrinolítica do sangue ⁽²⁷⁰⁾.

A tibolona é indicada para tratar sintomas associados à deficiência de estrogénios na menopausa, nomeadamente afrontamentos e suores noturnos, alterações de humor, libido diminuída, insónia, irritabilidade, depressão e atrofia do trato-urogenital ⁽²⁷⁰⁾. De acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia,

pode-se utilizar a tibolona para substituir a terapêutica *add-back*, caso esta não seja bem tolerada ⁽²⁷⁰⁾.

A forma farmacêutica disponível é o comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁷⁰⁾. O modo de administração é um comprimido de 2,5 mg com água à mesma hora, todos os dias ⁽²⁷⁰⁾. Os efeitos indesejáveis mais comuns da incluem dor abdominal, aumento de peso, *spotting*, leucorreia, dor no peito, prurido genital, monilíase genital, vaginite e hipertricose ⁽²⁷⁰⁾.

A tibolona é contraindicada em crianças, na gravidez, na amamentação, na presença ou suspeita de tumores malignos estrógeno-dependentes (por exemplo, cancro do endométrio), antecedentes ou suspeita de cancro da mama, distúrbios cardiovasculares ou cerebrovasculares, tromboembolismo venoso anterior ou atual (por exemplo trombose venosa profunda ou embolia pulmonar), hemorragia vaginal não diagnosticada, hiperplasia do endométrio não tratada, doença hepática aguda ou história de doença hepática desde que os testes de determinação da função hepática não estejam normalizados, porfíria ⁽²⁷⁰⁾.

Deve-se utilizar a tibolona com precaução em situações clínicas como a endometriose, presença de fatores de risco para doença tromboembólica, fatores de risco para tumores malignos estrógeno-dependentes, como por exemplo hereditariedade em 1.º grau para cancro da mama, hipertensão, doenças hepáticas (por exemplo, adenoma hepático), diabetes *mellitus* com ou sem envolvimento vascular, colelitíase, enxaquecas ou cefaleias (severas) e lúpus eritematoso sistémico.

A tibolona pode potenciar o efeito anticoagulante, logo deve haver uma monitorização, quando administrada concomitantemente com a varfarina ⁽²⁷⁰⁾. O metabolismo dos estrogénios e progestagénios pode aumentar quando administrado com tibolona e indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos como o citocromo P450, nomeadamente antiepiléticos (o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina) e anti-infecciosos (a rifampicina, a rifabutina, a nevirapina e o efavirenz). Ritonavir e nelfinavir, embora conhecidos como inibidores fortes, pelo contrário exibem propriedades indutoras quando usados concomitantemente com hormonas esteroides ⁽²⁷⁰⁾. As preparações à base de plantas contendo a erva de S. João (*Hypericum perforatum*) podem induzir o metabolismo dos estrogénios e progestagénios ⁽²⁷⁰⁾. Clinicamente, um aumento do metabolismo dos estrogénios e progestagénios pode levar a uma diminuição do efeito e a alterações no perfil hemorrágico uterino ⁽²⁷⁰⁾.

ANEXO II - FÁRMACOS DA TERAPÊUTICA NÃO HORMONAL

Fármacos AINE

1. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

O ácido acetilsalicílico (**Figura II.1**) é um AINE derivado dos salicilatos ⁽²¹⁴⁾. O ácido acetilsalicílico com doses entre 300 mg a 1000 mg apresenta indicações terapêuticas para dores de intensidade ligeira a moderada, incluindo dismenorreia primária ⁽²¹⁴⁾. É também usado em perturbações inflamatórias agudas e crônicas ⁽²¹⁴⁾. No entanto, o ácido acetilsalicílico, na dosagem entre 75 a 300 mg, também inibe a agregação plaquetária, bloqueando a síntese do tromboxano A₂ nas plaquetas ⁽²¹⁴⁾.

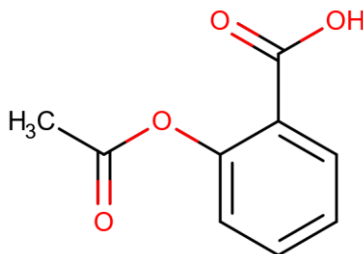


Figura II.1. Estrutura química do ácido acetilsalicílico. Adaptado de ⁽²⁷²⁾.

A forma farmacêutica mais habitual do ácido acetilsalicílico é o comprimido, mas existem outras formas como a cápsula ou granulado ⁽²¹⁴⁾. A via de administração é a via oral ⁽²¹⁴⁾.

O modo de administração é um comprimido de dose habitual de 500 mg, cuja posologia em adultos e crianças com idade superior a 12 anos é 1 comprimido em cada administração não devendo exceder 4g por dia, devendo existir um intervalo de 4 a 8 horas entre administrações ⁽²¹⁴⁾.

As reações adversas frequentes do ácido acetilsalicílico incluem úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais, náuseas, dispepsia, vômitos, hematêmeses, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, melenas, estomatite aftosa, exacerbação de colite ou doença de Crohn ⁽²¹⁴⁾.

O ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal e hepática, em idosos e crianças devido aos efeitos tóxicos dos salicilatos ⁽²¹⁴⁾.

2. DICLOFENAC

O diclofenac (**Figura II.2**) é um AINE derivado do ácido acético ⁽²¹²⁾. As suas indicações terapêuticas incluem alívio de episódios de dor aguda (p. ex., dismenorrea primária) ⁽²¹²⁾.

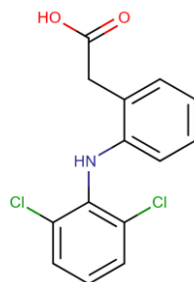


Figura II.2. Estrutura química do diclofenac. Adaptado de ⁽²⁷³⁾.

A dose de venda livre é de 25 mg, no entanto existem outras dosagens de 50, 75 e 100 mg sujeitas a receita médica ⁽²¹²⁾. O modo de administração é uma cápsula de 4 a 6 horas em adultos, e é contraindicado em crianças com menos de 14 anos ⁽²¹²⁾.

As formas farmacêuticas existentes incluem cápsula e comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²¹²⁾.

As reações adversas frequentes incluem cefaleias, tonturas, vertigens, vômitos, diarreia, náuseas, dispepsia, dor abdominal, flatulência, anorexia, aumento das transaminases e *rash* ⁽²¹²⁾.

O diclofenac deve ser evitado em associação com outros AINE, e deve ser utilizado com precaução em idosos ⁽²¹²⁾.

Embora raras, podem ocorrer reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas. As reações de hipersensibilidade podem também progredir para a síndrome de Kounis, uma reação alérgica grave que pode causar enfarte do miocárdio. O uso prolongado de qualquer tipo de analgésico para cefaleias pode agravar esta situação ⁽²¹²⁾.

O diclofenac é contraindicado em doentes com falência renal e hepática, úlcera intestinal ou gástrica ativa, hemorragia ou perfuração, história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINE, úlcera péptica/hemorragia ativa ou história de úlcera péptica/ hemorragia recorrente (dois ou mais episódios distintos de ulceração ou hemorragia comprovada), insuficiência hepática grave, insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva estabelecida, doença

isquêmica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular, em doentes asmáticos, urticária, angioedema ou rinite aguda ⁽²¹²⁾.

3. CETOPROFENO

O cetoprofeno (**Figura II.3**) é um AINE derivado do ácido propiônico ⁽²¹¹⁾. As suas indicações terapêuticas incluem tratamento sintomático da dor ligeira a moderada ⁽²¹¹⁾.

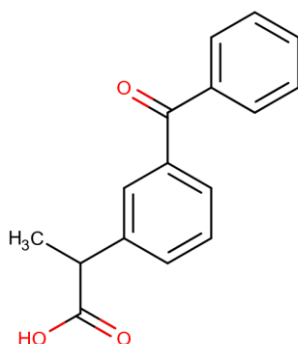


Figura II.3. Estrutura química do cetoprofeno. Adaptado de ⁽²⁷⁴⁾.

A forma farmacêutica mais comum é solução injetável e emplastro ⁽²¹¹⁾. Desta forma, a via de administração mais usual é a via intramuscular ⁽²¹¹⁾.

A dose recomendada é 20 mg ⁽²¹¹⁾.

As reações adversas frequentes incluem náuseas e/ou vômitos, dor abdominal, diarreia e dispepsia ⁽²¹¹⁾.

O cetoprofeno é contraindicado em doentes com sintomas de asma, exposição solar, disfunção hepática ou renal grave, terceiro trimestre de gravidez, crianças com menos de 12 anos de idade e úlceras gastrointestinais.

4. NAPROXENO

O naproxeno (**Figura II.4**) é um AINE derivado do ácido propiônico ⁽²⁷⁵⁾. As suas indicações incluem o tratamento sintomático a curto prazo de dores ligeiras a moderadas tais como dores menstruais ⁽²⁷⁵⁾.

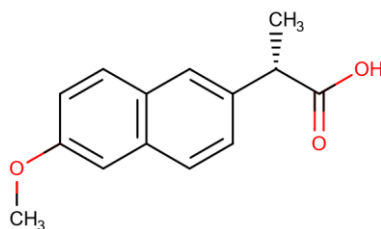


Figura II.4. Estrutura química do naproxeno. Adaptado de ⁽²⁷⁶⁾.

A forma farmacêutica é o comprimido e a via de administração é a via oral ⁽²⁷⁵⁾. As doses disponíveis são 200 mg de venda livre e de 500 mg sujeito a receita médica ⁽²⁷⁵⁾. O modo de administração é um comprimido a cada 8 a 12 horas, após as refeições ⁽²⁷⁵⁾, não devendo exceder 3 comprimidos em 24 horas. Não tomar por mais de 7 dias para o tratamento sintomático da dor e por mais de 3 dias para os estados febris ⁽²⁷⁵⁾.

O naproxeno só está indicado para adultos e adolescentes acima dos 16 anos ⁽²⁷⁵⁾. Nos idosos e doentes com insuficiência renal não se deve exceder 2 comprimidos em 24 horas ⁽²⁷⁵⁾.

As reações adversas frequentes incluem cefaleia, sonolência, tonturas, náuseas, dispepsia, vômitos, pirose, gastralgia e flatulência ⁽²⁷⁵⁾.

5. NIMESULIDA

A nimesulina (**Figura II.5**) é um AINE derivado dos sulfanilamídicos ⁽²¹⁵⁾. As suas indicações terapêuticas incluem dor aguda e dismenorreia primária ⁽²¹⁵⁾. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Nimed[®], este fármaco só deverá ser prescrito como tratamento de segunda linha e realizando uma avaliação dos riscos e dos benefícios ⁽²¹⁵⁾.

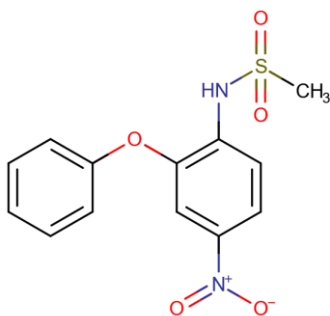


Figura II.5. Estrutura química da nimesulida. Adaptado de ⁽²⁷⁷⁾.

As formas farmacêuticas disponíveis são comprimidas (100 mg), granulado (100 mg) e gel (30 mg/g) ⁽²¹⁵⁾. A nimesulida deve ser utilizada no máximo durante 15 dias, mas deve ser utilizada no menor período possível ⁽²¹⁵⁾.

O modo de utilização em adultos, adolescentes com idade superior a 12 anos e idosos, é um comprimido de 100 mg duas vezes por dia ⁽²¹⁵⁾.

As reações adversas frequentes incluem diarreia, náuseas, vômitos e aumento das enzimas hepáticas ⁽²¹⁵⁾.

A nimesulida é contraindicada em crianças com menos de 12 anos, doentes com febre e/ou sintomas tipo gripe ⁽²¹⁵⁾.

6. PIROXICAM

O piroxicam (**Figura II.6**) é um AINE da subclasse dos oxicams ⁽²¹⁶⁾. De acordo com o RCM, o fármaco é indicado para o tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante ⁽²¹⁶⁾. Todavia, de acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, este também se utiliza para a dor na endometriose ⁽²¹⁶⁾.

Devido ao seu perfil de segurança, o piroxicam não é uma opção de primeira linha, no caso de estar indicado um AINE ⁽²¹⁶⁾. Além disso, deve existir uma avaliação individual dos riscos globais para o doente ⁽²¹⁶⁾.

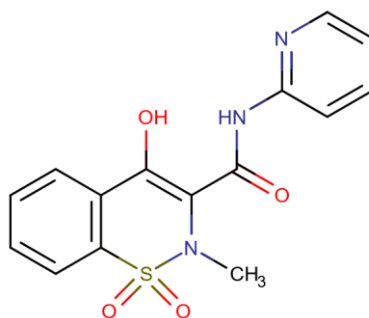


Figura II.6. Estrutura química do piroxicam. Adaptado de ⁽²⁷⁸⁾.

As formas farmacêuticas disponíveis são cápsula, comprimido, gel, solução injetável, supositório e creme ⁽²¹⁶⁾. As vias de administração disponíveis são via oral, via retal e uso externo ⁽²¹⁶⁾.

As reações adversas mais comuns incluem úlceras pépticas, perfuração gastrointestinal, náuseas, dispepsia, vômitos, flatulência, dor abdominal, diarreia, obstipação, doença de Crohn, tonturas dores de cabeça, sonolência e insónias ⁽²¹⁶⁾.

7. MELOXICAM

O meloxicam (**Figura II.7**) é um fármaco AINE da subclasse dos oxicams ⁽²¹⁷⁾. De acordo com o RCM, o fármaco é indicado para o tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante ⁽²¹⁷⁾. No entanto, de acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, este também se utiliza para a dor na endometriose ⁽²¹⁷⁾.

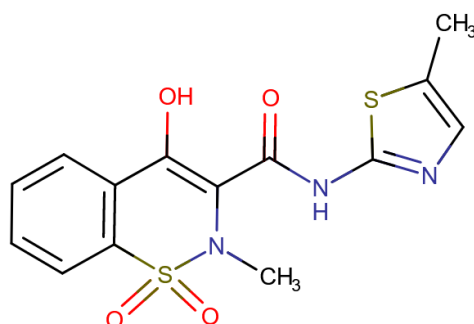


Figura II.7. Estrutura química do meloxicam. Adaptado de ⁽²⁷⁹⁾.

As formas farmacêuticas utilizadas são o comprimido (cujas dosagens disponíveis são 7,5 e 15 mg) e a solução injetável (cuja dosagem disponível é 15mg/1.5ml) ⁽²¹⁷⁾. A via de administração mais usual é a oral, mas a solução injetável é administrada por via intramuscular ⁽²¹⁷⁾.

A posologia é um comprimido de toma única diária. Não se deve ultrapassar a posologia de 15 mg por dia ⁽²¹⁷⁾.

Além de todas as contraindicações dos AINE, este fármaco é contraindicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 16 anos ⁽²¹⁷⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem efeitos gastrintestinais como dispepsia, náuseas, vômitos, dores abdominais, obstipação, flatulência e diarreia ⁽²¹⁷⁾. As reações adversas frequentes incluem cefaleias ⁽²¹⁷⁾.

8. CELECOXIB

O celecoxib (**Figura II.8**) é um AINE da subclasse dos inibidores seletivos da COX-2 ⁽²¹⁸⁾. De acordo com o RCM, o fármaco é indicado para o tratamento da osteoartrite, da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante ⁽²¹⁸⁾. Contudo, de acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, este também se utiliza para a endometriose ⁽²¹⁸⁾. Sublinha-se que a decisão de prescrever um inibidor seletivo da COX-2 deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente ⁽²¹⁸⁾.

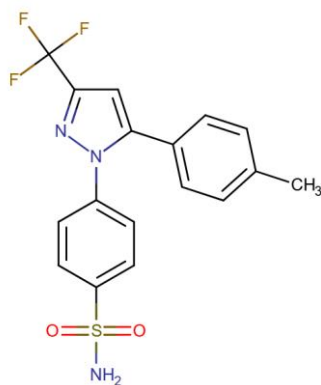


Figura II.8. Estrutura química do celecoxib. Adaptado de ⁽²⁸⁰⁾.

A única forma farmacêutica disponível é a cápsula, cuja via de administração é oral, nas dosagens de 100 mg e de 200 mg ⁽²¹⁸⁾.

Em adultos e idosos, o modo de administração é um comprimido de 100 mg duas vezes ao dia, mas se necessário a dose pode ser aumentada para 200 mg duas vezes ao dia, com ou sem alimentos, cuja dose máxima é de 400 mg por dia ⁽²¹⁸⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem hipertensão ⁽²¹⁸⁾. As reações adversas frequentes incluem sinusite, infeção do trato respiratório superior, faringite, infeção do trato urinário, hipersensibilidade, insónia, tonturas, hipertonia, cefaleias, enfarte do miocárdio, rinite, tosse, dispneia, náuseas, dor abdominal, diarreia, dispepsia,

flatulência, vômitos, disfagia, erupção cutânea, prurido, artralgia, doença do tipo gripe, edema periférico, retenção de líquidos e lesão traumática ⁽²¹⁸⁾.

Uma vez que o celecoxib é metabolizado pelo CYP2C9, deve-se usar com precaução em doentes que sejam metabolizadores lentos, uma vez que pode se tornar tóxico e dever-se-á reduzir a dose ⁽²¹⁸⁾.

Deve-se efetuar a monitorização de doentes com insuficiência hepática e renal ⁽²¹⁸⁾.

O celecoxib é contraindicado em doentes que apresentem hipersensibilidade à mesma, em crianças, em doentes com úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal, doentes com antecedentes de asma, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reações de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico ou outros AINE, incluindo os inibidores da COX-2, na gravidez e em mulheres com potencial para engravidar, a não ser que utilizem um método de contraceção eficaz, amamentação, insuficiência hepática grave, doentes com depuração da creatinina estimada < 30 ml/min, doença intestinal inflamatória, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular estabelecidas ⁽²¹⁸⁾.

9. ETORICOXIB

O etoricoxib (**Figura II.9**) é um AINE da subclasse dos inibidores seletivos da COX-2 ⁽²⁸¹⁾. De acordo com o RCM, o fármaco é indicado para o tratamento de osteoartrite, da artrite reumatoide, da espondilite anquilosante, e da dor e sinais de inflamação associados a artrite gotosa aguda ⁽²⁸¹⁾. No entanto, de acordo com o consenso sobre endometriose da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, este também se utiliza para a endometriose ⁽²⁸¹⁾. A decisão de prescrever um inibidor seletivo da COX-2 deve basear-se na avaliação global dos riscos individuais do doente ⁽²⁸¹⁾.

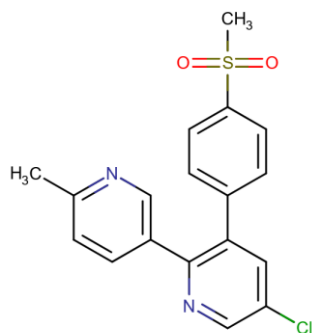


Figura II.9. Estrutura química do etoricoxib. Adaptado de ⁽²⁸²⁾.

A única forma farmacêutica disponível é o comprimido revestido por película, pelo que a via de administração é a via oral ⁽²⁸¹⁾. As dosagens disponíveis são 30, 60, 90 e 120 mg ⁽²⁸¹⁾.

Em relação à posologia, deverá usar-se a menor dose diária eficaz, na menor duração possível ⁽²⁸¹⁾. Devem ser reavaliadas periodicamente a necessidade de alívio sintomático e a resposta do doente à terapêutica ⁽²⁸¹⁾.

O etoricoxib encontra-se indicado para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 16 anos ⁽²⁸¹⁾.

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos ⁽²⁸¹⁾.

As reações adversas frequentes incluem osteíte alveolar, edema, retenção de líquidos, tonturas, cefaleia, palpitações, arritmia, hipertensão, obstipação, flatulência, gastrite, azia/refluxo de ácido, diarreia, dispepsia/mal-estar epigástrico, náuseas, vômitos, esofagite, úlcera da boca, transaminases aumentadas, equimose, astenia e fadiga ⁽²⁸¹⁾.

10. PARECOXIB

O parecoxib (**Figura II.10**) é um AINE da subclasse dos inibidores seletivos da COX-2 ⁽²¹⁹⁾. Este fármaco encontra-se indicado para o tratamento de curta duração da dor pós-operatória em adultos.

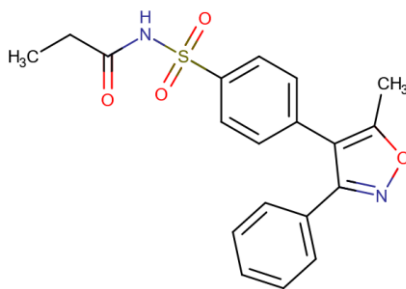


Figura II.10. Estrutura química do parecoxib. Adaptado de ⁽²⁸³⁾.

A única forma farmacêutica disponível do parecoxib é um pó e solvente para solução injetável, cuja dose recomendada é 40 mg de 12 em 12 horas, não excedendo 80 mg por dia. As vias de administração são a via intravenosa e a via intramuscular ⁽²¹⁹⁾.

A injeção em bólus intravenoso pode ser administrada rápida e diretamente na veia ou num sistema intravenoso existente ⁽²¹⁹⁾.

Os opioides podem ser utilizados concomitantemente com o parecoxib, desde que o parecoxib seja administrado em tempos fixos e os opioides serão administrados consoante a necessidade ⁽²¹⁹⁾.

Normalmente, não é necessário ajuste da dose nos doentes idosos (mais de 65 anos). Contudo, nos doentes idosos com menos de 50 kg de peso corporal, o tratamento deve ser iniciado com metade da dose normalmente ⁽²¹⁹⁾.

O parecoxib é contraindicado em menores de 18 anos, antecedentes de qualquer tipo de reações alérgicas graves a medicamentos, em particular reações alérgicas cutâneas como a síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme, ou doentes com hipersensibilidade conhecida às sulfonamidas, úlcera péptica ativa ou hemorragia gastrointestinal, doentes com antecedentes de broncospasmo, rinite aguda, pólipos nasais, edema angioneurótico, urticária ou outras reações de tipo alérgico após ingestão de ácido acetilsalicílico ou AINE, incluindo os inibidores da COX-2, compromisso hepático grave, doença intestinal inflamatória, insuficiência cardíaca congestiva, tratamento da dor pós-operatória após cirurgia de *bypass* da artéria coronária, doença isquémica cardíaca, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular ⁽²¹⁹⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem náuseas ⁽²¹⁹⁾. As reações adversas frequentes incluem faringite, osteíte alveolar (alveolite seca), anemia pós-operatória, hipocaliemia, agitação, insónia, hipoestesia, tontura, hipertensão, hipotensão,

insuficiência respiratória, dor abdominal, vômitos, obstipação, dispepsia, flatulência, prurido, hiperidrose, dor lombar, oligúria, edema periférico e creatinina aumentada ⁽²¹⁹⁾.

O parecoxib é um pró-fármaco do valdecoxib ⁽²¹⁹⁾. O valdecoxib não é removido por hemodiálise ⁽²¹⁹⁾. A diurese ou a alcalinização da urina podem não ser úteis, devido à elevada ligação do valdecoxib às proteínas ⁽²¹⁹⁾.

Fármacos opioides

1. CODEÍNA

A codeína (**Figura II.11**) é um pró-fármaco, pelo que precisa de ser metabolizada pelo CYP2D6 para formar o fármaco ativo, isto é, a morfina ⁽⁷⁸⁾. É indicada no tratamento da dor ligeira a moderada ^(78, 224). A codeína possui ações analgésicas e antidiarreicas, mas o seu efeito analgésico é moderado, e é antitússico ⁽²²⁴⁾.

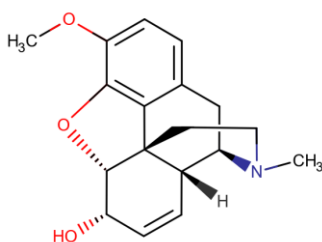


Figura II.11. Estrutura química da codeína. Adaptado de ⁽²⁸⁴⁾.

A forma farmacêutica é a solução oral ⁽²²⁴⁾. A via de administração mais comum é a via oral, no entanto também pode ser administrada por via subcutânea ⁽⁷⁸⁾. Salienta-se que a codeína existe associada a outros fármacos (p. ex., paracetamol) noutras formas farmacêuticas, como o comprimido, xarope, supositório e cápsula ⁽²²⁴⁾.

Os seus efeitos indesejáveis são comparáveis aos de outros opioides, mas, nas doses terapêuticas, são mais raros e moderados ⁽²²⁴⁾. As reações adversas características da classe dos opiáceos mais frequentes são as tonturas, sedação, náuseas e vômitos e sudorese ⁽²²⁴⁾. Além destas, podem acontecer euforia, disforia, estados confusionais,

insónia, agitação, medo, alucinações, sonolência, alteração do humor, cefaleias e alterações da visão ⁽²²⁴⁾.

A codeína é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em doentes com insuficiência renal, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, em doentes com depressão respiratória e ataques de asma agudos, em doentes com diarreia associada a colite pseudomembranosa, em doentes com antecedentes de abuso de drogas, devido à possibilidade de recorrências graves, em crianças com menos de 12 anos de idade devido ao risco acrescido de desenvolvimento de reações adversas graves e potencialmente fatais, em mulheres durante a amamentação, em doentes para os quais se saiba que são metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6 e na gravidez ⁽²²⁴⁾.

Uma vez que necessita de ser metabolizada pelo CYP2D6, qualquer substância que interaja com o CYP2D6 poderá afetar o efeito ⁽⁷⁸⁾.

2. HIDROMORFONA

A hidromorfona (**Figura II.12**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos estupefacientes do SNC ⁽²²⁶⁾. Este é um derivado semissintético da morfina ⁽²²⁶⁾. O fármaco exerce os seus principais efeitos farmacológicos no SNC e músculo liso ⁽²²⁶⁾, devido à sua ação agonista nos recetores μ e fraca afinidade para recetores κ ⁽²²⁶⁾. A hidromorfona está indicada para o tratamento da dor intensa nos adultos ⁽²²⁶⁾.

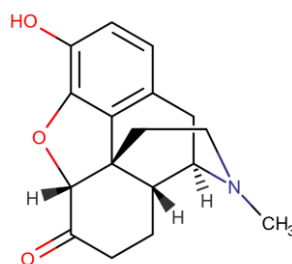


Figura II.12. Estrutura química da hidromorfona. Adaptado de ⁽²⁸⁵⁾.

A hidromorfona apesar de não ser comercializada em Portugal é aprovada pela EMA ⁽²⁸⁶⁾ e pela FDA ⁽²⁸⁷⁾. As formas farmacêuticas disponíveis são o comprimido de libertação prolongada e a cápsula, cuja via de administração é a via oral ⁽²²⁶⁾. Os efeitos

adversos mais comuns são sonolência, tonturas cefaleias, obstipação, náuseas, vômitos e astenia ⁽²²⁶⁾.

A hidromorfona é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em doentes submetidos a intervenções cirúrgicas e/ou com patologia subjacente que possa resultar em estreitamento do trato gastrointestinal, ou que apresentem ansas cegas do trato gastrointestinal ou obstrução gastrointestinal, no tratamento de dor aguda ou pós-operatória, em doentes com diminuição grave da função hepática, em doentes com insuficiência respiratória, em doentes com dor abdominal aguda de etiologia desconhecida, em doentes em *status asthmaticus*, em doentes com tratamento concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ou durante 14 dias após a interrupção do tratamento com estes agentes, em doentes com tratamento concomitante com buprenorfina, nalbufina ou pentazocina, em doentes em estado de coma e durante o trabalho de parto e período expulsivo ⁽²²⁶⁾.

3. TAPENTADOL

O tapentadol (**Figura II.13**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos estupefacientes do SNC e está indicado para a dor aguda moderada a intensa ⁽²²⁷⁾. Este fármaco é um analgésico forte, de ação central, com efeito agonista opioide μ e com propriedades adicionais de inibição da recaptação da noradrenalina ^(78, 227). O tapentadol exerce o seu efeito analgésico diretamente sem metabolitos ativos farmacologicamente e é eficaz no tratamento da dor nociceptiva e neuropática ^(78, 227).

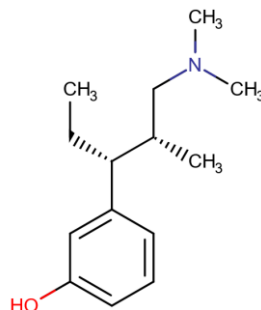


Figura II.13. Estrutura química do tapentadol. Adaptado de ⁽²⁸⁸⁾.

A forma farmacêutica mais usual é o comprimido, cuja via de administração é a via oral ^(78, 227). As reações adversas mais frequentes incluem tonturas, sonolência, cefaleias, náuseas e vômitos ⁽²²⁷⁾.

O tapentadol é contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao mesmo, na amamentação, em doentes com depressão respiratória significativa, em qualquer doente que tenha íleo paralítico e nos doentes com intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos de ação central ou psicotrópicos ⁽²²⁷⁾.

O fármaco só deve ser administrado na gravidez se o benefício for superior ao risco ⁽²²⁷⁾.

Como o principal mecanismo de eliminação do tapentadol faz-se pela conjugação com o ácido glicurónico, isto é, a sua biotransformação é predominantemente por glicuronidação. Assim, a administração concomitante de inibidores potentes das isoenzimas envolvidas na glicuronidação (p. ex., cetoconazol, fluconazol e ácido meclofenâmico) pode levar ao aumento da exposição sistémica de tapentadol ^(78, 227). Este fármaco não apresenta interações com o CYP450. E não precisa de ajuste de dose na insuficiência renal ligeira ou moderada ⁽⁷⁸⁾.

Nos doentes em tratamento com tapentadol, recomenda-se precaução quando, concomitantemente, se inicia ou suspende a administração de potentes indutores enzimáticos (p. ex., rifampicina, fenobarbital e hipericão (*Hypericum perforatum*)), uma vez que pode levar a uma diminuição da eficácia ⁽²²⁷⁾. E deve-se evitar em pacientes que receberam IMAO nos últimos 14 dias ⁽⁷⁸⁾.

4. OXICODONA

A oxicodeona (**Figura II.14**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos estupefacientes do SNC e está indicada para a dor intensa ⁽²²⁸⁾. O fármaco revela uma afinidade com os recetores de opiáceos κ , μ e δ no cérebro e na medula espinal ⁽²²⁸⁾. Atua nestes recetores como um agonista, sem efeito antagonista ⁽⁷⁸⁾, exercendo um efeito analgésico e sedativo ⁽²²⁸⁾.

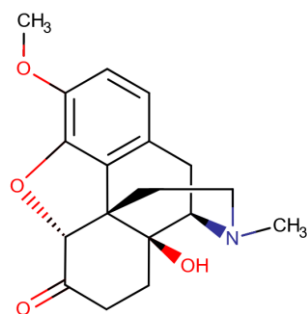


Figura II.14. Estrutura química da oxicodona. Adaptado de ⁽²⁸⁹⁾.

A forma farmacêutica é o comprimido, cuja via de administração é a via oral ^(78, 228).

As reações adversas mais frequentes incluem sonolência, tonturas, cefaleias, obstipação, náuseas, vômitos e prurido ⁽²²⁸⁾.

A oxicodona é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em doentes com depressão respiratória grave com hipoxia e/ou hipercapnia, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave, em doentes com cor *pulmonale*, em doentes com asma brônquica grave, em doentes com íleo paralítico, na gravidez, na amamentação, no abdômen agudo e esvaziamento gástrico retardado ⁽²²⁸⁾.

Destacam-se as interações com os anticolinérgicos (p. ex., neurolépticos, anti-histamínicos e antieméticos) e a cimetidina ⁽²²⁸⁾. A oxicodona apresenta biotransformação pela CYP2D6 e CYP3A4, logo apresenta interações farmacológicas em CYP3A4 ⁽⁷⁸⁾.

5. FENTANILO

O fentanilo (**Figura II.15**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos estupefacientes do SNC ⁽²²⁹⁾. O fármaco é um analgésico μ -opioide potente com rápido início de analgesia e curta duração de ação ⁽²²⁹⁾. O fentanilo é aproximadamente 100 vezes mais potente do que a morfina enquanto analgésico ^(78, 229).

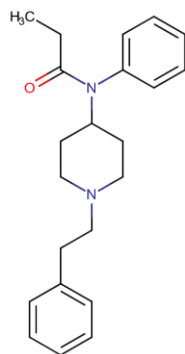


Figura II.15. Estrutura química do fentanilo. Adaptado de ⁽²⁹⁰⁾.

As formas farmacêuticas do fentanilo incluem comprimido sublingual, comprimido para chupar, película bucal, solução injetável, sistema transdérmico, comprimido e solução para pulverização nasal ^(78, 229).

As reações adversas mais frequentes incluem náuseas, depressão respiratória, bradicardia, hipotermia, miose, dependência física e euforia, as frequentes incluem tonturas, cefaleia, sonolência, dispneia, estomatite, vômitos, obstipação, boca seca, hiperidrose e fadiga, ainda que apresente menos liberação de histamina, sedação e obstipação em comparação com a morfina ^(78, 229).

O fentanilo é contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao mesmo, na amamentação, em doentes com risco de depressão respiratória, obstrução pulmonar grave e tratamento de dor aguda, que não dor disruptiva ⁽²²⁹⁾.

O fentanilo só deve ser utilizado na gravidez se estritamente necessário ⁽²²⁹⁾.

O fentanilo é metabolizado pelo CYP3A4, logo substâncias ativas que inibem a atividade do CYP3A4 tais como os antibióticos macrólidos (eritromicina), os antifúngicos (cetoconazol e itraconazol) ou alguns inibidores da protease (ritonavir) podem aumentar a biodisponibilidade do fentanilo ao diminuírem a sua depuração sistêmica ⁽²²⁹⁾. Realça-se que o sumo de toranja é inibidor do CYP3A4. Por outro lado, a coadministração com agentes que induzam a atividade do CYP3A4, tais como os antimicobacterianos (rifampicina e rifabutina), anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) e produtos à base de ervas (erva de S. João ou hipericão) podem reduzir a eficácia do fentanilo ⁽²²⁹⁾.

Não apresenta metabolitos ativos, logo é uma boa opção para pacientes com insuficiência renal, mas deve ser usado com cautela ⁽⁷⁸⁾.

6. BUPRENORFINA

A buprenorfina (**Figura II.16**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos analgésicos estupefacientes do SNC ⁽²³⁰⁾. O fármaco é um opioide forte com atividade agonista parcial ao nível dos recetores opioides μ e atividade antagonística ao nível dos recetores opioides κ ⁽²³⁰⁾.

A buprenorfina é indicada para a dor moderada a intensa e dor intensa que não responde a analgésicos opioides ⁽²³⁰⁾. É um fármaco de longa duração de ação ⁽⁷⁸⁾.

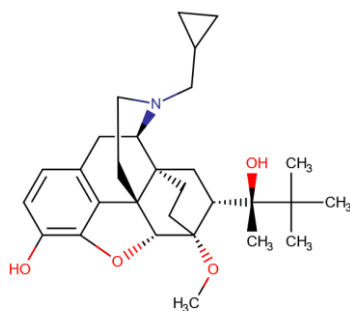


Figura II.16. Estrutura química da buprenorfina. Adaptado de ⁽²⁹¹⁾.

As formas farmacêuticas disponíveis incluem solução injetável de libertação prolongada, comprimido sublingual e adesivo transdérmico. A via de administração principal é a via oral ^(78, 230).

As reações adversas mais frequentes incluem prolongar o intervalo QT ⁽⁷⁸⁾, náuseas, eritema e prurido ⁽²³⁰⁾.

Deve-se evitar o uso em pacientes com hipocalcemia, fibrilhação auricular, insuficiência cardíaca instável ou outros fatores predisponentes que aumentem anormalidades QT ⁽²³⁰⁾.

A buprenorfina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em doentes opioide-dependentes e no tratamento da abstinência de opioides, casos em que o

centro e a função respiratória se encontram gravemente comprometidos ou possam vir a estar, em doentes que estão a ser medicados com inibidores da MAO ou que os tenham tomado nas últimas duas semanas, em associação com atazanavir e conivaptano em doentes com miastenia grave, em doentes com *delirium tremens*, na amamentação e na gravidez ⁽²³⁰⁾. É incompletamente revertida pela naloxona ⁽⁷⁸⁾.

Fármacos antidepressivos tricíclicos

1. NORTRIPTILINA

A nortriptilina (**Figura II.17**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos psicofármacos antidepressores do SNC ⁽²³⁵⁾. O fármaco encontra-se indicado para sintomas de depressão ⁽²³⁵⁾. Os ADT inibem o mecanismo da membrana bombeadora responsável pela captação da noradrenalina e serotonina para os neurónios adrenérgicos e serotoninérgicos. ⁽²³⁵⁾. As propriedades anticolinérgicas e sedativas são menos pronunciadas que as da amitriptilina, enquanto que, por outro lado, as propriedades de estimulação central são mais acentuadas ⁽²³⁵⁾. Enquanto que a amitriptilina bloqueia a captação da serotonina e noradrenalina nas terminações nervosas pré-sinápticas de um modo equitativo, a nortriptilina é um inibidor mais potente da captação da noradrenalina do que da serotonina ⁽²³⁵⁾.

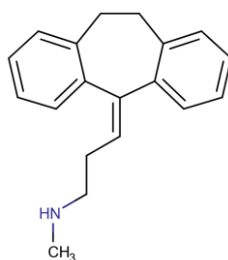


Figura II.17. Estrutura química da nortriptilina. Adaptado de ⁽²⁹²⁾.

A forma farmacêutica disponível é o comprimido revestido, cuja via de administração é a via oral ⁽²³⁵⁾. As reações adversas mais frequentes incluem secura da boca, distúrbios intestinais, distúrbios de acomodação, taquicardia, dores de cabeça,

tremores e fadiga. Estes sintomas no início do tratamento são comuns, mas normalmente são transitórios ⁽²³⁵⁾. A nortriptilina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, na fase de recuperação imediatamente após o enfarte do miocárdio, em defeitos na condução cardíaca, em intoxicação opiácea, barbitúrica e alcoólica aguda, cessação do tratamento e em associação com os inibidores da MAO ⁽²³⁵⁾.

2. MAPROTILINA

A maprotilina (**Figura II.18**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos psicofármacos antidepressores do SNC ⁽²³⁶⁾. O fármaco é um antidepressivo tetracíclico, inibidor não seletivo da recaptção da monoamina ⁽²³⁶⁾. Apresenta um espectro de ação equilibrado, permitindo melhoria do humor, alívio da ansiedade, da agitação e do retardamento psicomotor ⁽²³⁶⁾. Exerce um efeito inibidor potente e seletivo sobre a recaptção de noradrenalina nos neurónios pré-sinápticos das estruturas corticais do SNC, mas apresenta um efeito inibidor reduzido ou nulo sobre a recaptção de serotonina ⁽²³⁶⁾.

A maprotilina apresenta uma afinidade fraca a moderada para os recetores adrenérgicos alfa-1 centrais, uma atividade inibidora acentuada nos recetores da histamina H1, e um efeito anticolinérgico moderado ⁽²³⁶⁾.

Considera-se igualmente que as alterações da capacidade de resposta do sistema neuroendócrino (hormona do crescimento, melatonina e sistema endorfinérgico) e/ou dos neurotransmissores (noradrenalina, serotonina e GABA) observadas durante o tratamento prolongado, estão envolvidas no mecanismo de ação ⁽²³⁶⁾. A maprotilina encontra-se indicada para a depressão e os episódios depressivos ⁽²³⁶⁾.

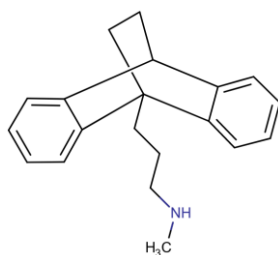


Figura II.18. Estrutura química da maprotilina. Adaptado de ⁽²⁹³⁾.

A forma farmacêutica disponível é o comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²³⁶⁾.

As reações adversas muito frequentes incluem boca seca e as frequentes incluem aumento de apetite, ganho de peso, inquietação, ansiedade, agitação, mania, hipomania, perturbações da libido, agressão, perturbação do sono, insónia, pesadelos, depressão taquicardia sinusal, palpitações, afrontamentos, hipotensão ortostática, náuseas, vômitos, perturbação gastrointestinal, obstipação, dermatite alérgica, erupção cutânea, urticária, reação de fotossensibilidade, hiperidrose, perturbações da micção, disfunção erétil, pirexia e eletrocardiograma anormal (alterações das ondas ST e T) ⁽²³⁶⁾.

A maprotilina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma, em associação com ADT, em doentes com epilepsia ou limiar de convulsão reduzido (por exemplo, epilepsia, lesões cerebrais de diversas etiologias e alcoolismo), fase aguda do enfarte do miocárdio e defeitos da condução cardíaca, incluindo síndrome do segmento QT largo congénito, insuficiência hepática ou renal grave, glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária (por exemplo, devida a patologia da próstata), tratamento concomitante ou recente com um inibidor da MAO, e intoxicação aguda com álcool, hipnóticos ou agentes psicotrópicos ⁽²³⁶⁾.

Fármacos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)

1. VENLAFAXINA

A venlafaxina (**Figura II.19**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antidepressores e é um IRSN ^(78, 240). O fármaco é também um inibidor fraco da recaptação da dopamina ^(78, 240).

A venlafaxina não tem afinidade significativa para os recetores muscarínicos, colinérgicos, histaminérgicos H1 ou adrenérgicos α_1 , e não possui a atividade inibitória da MAO ⁽²⁴⁰⁾. As suas indicações terapêuticas são para a depressão major, ansiedade e pânico ^(78, 240).

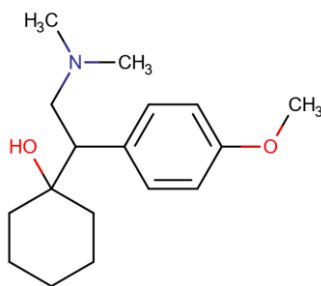


Figura II.19. Estrutura química da venlafaxina. Adaptado de ⁽²⁹⁴⁾.

As suas formas farmacêuticas são a cápsula e o comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁴⁰⁾. As reações adversas mais frequentes incluem náuseas, cefaleia, disfunção sexual, tonturas, insónia, sedação e obstipação, e em doses elevadas pode aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial ^(78, 240).

A venlafaxina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma e com associação com IMAO irreversíveis devido ao risco de síndrome serotoninérgica (deve-se esperar mais de 14 dias após a interrupção com IMAO) ⁽²⁴⁰⁾. Deve-se evitar o uso de fármacos que prolongam o intervalo QT (p. ex., antiarrítmicos), antipsicóticos, macrólidos, anti-histamínicos, antibióticos (quinolonas – moxifloxacina), dado que aumentam as arritmias ⁽²⁴⁰⁾.

Fármacos anticonvulsivantes ou antiepiléticos

1. GABAPENTINA

A gabapentina (**Figura II.20**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos e anticonvulsivantes, mas também dos analgésicos e antipiréticos do SNC. Este fármaco encontra-se indicado para o tratamento da dor neuropática periférica ⁽²⁹⁵⁾.

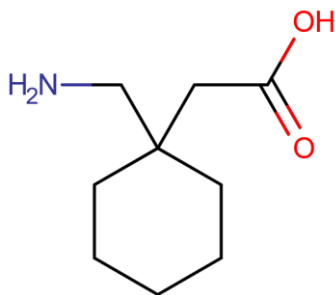


Figura II.20. Estrutura química da gabapentina. Adaptado de ⁽²⁹⁶⁾.

As suas formas farmacêuticas disponíveis são a cápsula e o comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁹⁵⁾. As reações adversas mais frequentes incluem infecção vírica, fadiga e febre ⁽²⁹⁵⁾. A gabapentina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma ⁽²⁹⁵⁾.

2. OXCARBAZEPINA

A oxcarbazepina (**Figura II.21**) pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos e anticonvulsivantes do SNC ⁽²⁹⁷⁾. Este fármaco bloqueia os canais de sódio resultando assim na estabilização das membranas nervosas hiper-estimadas, inibição das descargas neuronais repetidas e diminuição da propagação dos impulsos sinápticos ⁽²⁹⁷⁾. As suas indicações terapêuticas incluem crises epilépticas e nevralgia do trigêmeo ⁽²⁹⁷⁾.

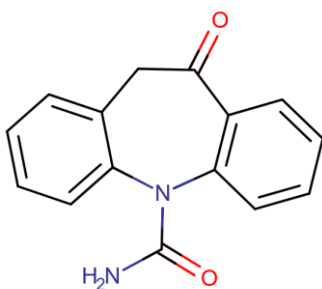


Figura II.21. Estrutura química da oxcarbazepina. Adaptado de ⁽²⁹⁸⁾.

A forma farmacêutica disponível é o comprimido, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁹⁷⁾. As reações adversas mais frequentes incluem fadiga, tonturas, cefaleia,

sonolência, náuseas, vômitos e diplopia ⁽²⁹⁷⁾. A oxcarbazepina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma ⁽²⁹⁷⁾.

3. PREGABALINA

A pregabalina (**Figura II.22**) é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA) e pertence ao grupo farmacoterapêutico dos antiepiléticos, cujo mecanismo de ação é ligar-se aos canais de cálcio dependentes da voltagem no SNC ⁽²⁹⁹⁾. O fármaco encontra-se indicado para a dor neuropática ⁽²⁹⁹⁾.

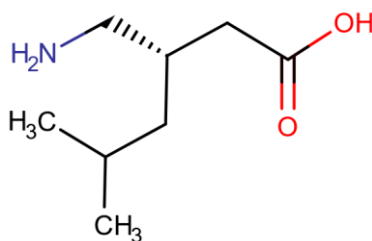


Figura II.22. Estrutura química da pregabalina. Adaptado de ⁽³⁰⁰⁾.

A sua forma farmacêutica disponível é a cápsula, cuja via de administração é a via oral ⁽²⁹⁹⁾. As reações adversas mais frequentes incluem tonturas, sonolência, aumento de peso, edema, disfunção erétil, artralgias e vertigens ⁽²⁹⁹⁾. A pregabalina é contraindicada em doentes com hipersensibilidade à mesma ⁽²⁹⁹⁾. A pregabalina é excretada pela urina de forma inalterada, logo é improvável que produza ou esteja sujeita a interações farmacocinéticas ⁽²⁹⁹⁾.