

Análise de custo efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina versus tratamento padrão na endometriose profunda

Cost effectiveness analysis of goserelin empiric therapy for treatment of deep endometriosis

Eduardo Schor^I, Roberta Benitez Freitas Passos^{II}, Camila Pepe Ribeiro^{II}, Talita Marinho Braz da Cunha^{II}, Alessandra Pimentel da Silva^{III}, Mário Sérgio Marques^{II}

Palavras-chave:

endometriose, dor pélvica, goserrelina, laparoscopia, custos e análise de custo

Keywords:

endometriosis, pelvic pain, goserelin, laparoscopy, costs and cost analysis

RESUMO

OBJETIVO: Realizar, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde, análise de custo-efetividade para comparação do tratamento empírico com acetato de goserrelina em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda versus tratamento com acetato de goserrelina apenas nos casos de endometriose confirmados por videolaparoscopia (tratamento padrão). **MÉTODOS:** Com o objetivo de apresentar as condutas da prática vigente que refletem a realidade do tratamento padrão e empírico da endometriose profunda em nosso meio, buscou-se a opinião de um especialista, ginecologista representante de instituição pública e com longa experiência no tratamento da endometriose. Foi elaborado modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo-efetividade do tratamento empírico com acetato de goserrelina depot, 3,6 mg a cada quatro semanas durante seis meses em comparação ao tratamento padrão. Os dados de eficácia foram obtidos de revisão da literatura. O modelo considera apenas custos médicos diretos, obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares e Banco de preços do Ministério da Saúde. Foi adotado como desfecho o tempo para a melhora dos sintomas da doença. **RESULTADOS:** A análise de custo-efetividade revelou que o tratamento empírico com acetato de goserrelina leva à redução do tempo para melhora dos sintomas em 3 meses e menor custo (redução de R\$ 2.731,00), quando comparado ao tratamento padrão com realização prévia da laparoscopia. **CONCLUSÕES:** O tratamento empírico da endometriose profunda comparado ao tratamento padrão mostrou ser uma alternativa com melhor resultado clínico e menor custo (cost-saving) no Sistema Único de Saúde brasileiro.

ABSTRACT

PURPOSE: To perform a comparative cost-effectiveness analysis from the Brazilian Public Health System's perspective of the standard treatment with goserelin acetate of only patients with deep endometriosis confirmed by videolaparoscopy versus empirical treatment with goserelin acetate of all patients with chronic pelvic pain and suspected deep endometriosis. **METHODS:** To determine the local experience of standard treatment and empiric treatment, it was conducted a specialist consult with a gynecologist from a public institution, with large experience in endometriosis treatment. It was developed an analytic decision model to estimate the cost effectiveness ratio of empiric treatment versus standard treatment with goserelin depot 3,6 mg every 4 weeks, during 6 months. Efficacy rates were obtained from published literature. The model includes only direct costs, obtained from Ambulatory and Hospital Information System and Price Database of Brazilian Ministry of Health. The outcome used was time until symptoms improvement. **RESULTS:** The cost-effectiveness analysis revealed that the empiric therapy with goserelin leads to a reduction of time until improvement of symptoms of 3 months, and lower cost (R\$ 2,731 reduction, equivalent to \$ 1,645), when compared to the standard treatment with previous videolaparoscopy. **CONCLUSIONS:** Empiric therapy of deep endometriosis using goserelin acetate seems to be a cost-saving alternative in the Brazilian Unified Health System scenario.

Recebido em 10/11/2008. Aprovado para publicação em 17/01/2009. Esta pesquisa foi financiada pela AstraZeneca do Brasil.

- I. Universidade Federal do Estado de São Paulo (UNIFESP), Departamento de Ginecologia, São Paulo, Brasil.
- II. Medinsight, Rio de Janeiro, Brasil.
- III. AstraZeneca, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Av. das Américas, 4801/ sala 235- Barra da Tijuca – Rio de Janeiro- RJ – Brasil-CEP 22631-004. E-mail: medinsight@medinsight.com

Introdução

O tratamento da endometriose está indicado apenas nos casos sintomáticos (Jackson & Telner, 2006). A terapêutica pode ser cirúrgica ou medicamentosa, sendo ambas igualmente eficazes, exceto nos casos de infertilidade (Van Gorp *et al.*, 2004). O objetivo do tratamento é reduzir os sintomas ou restabelecer o potencial reprodutivo. A maioria dos tratamentos medicamentosos se baseia na indução do hipoestrogenismo, uma vez que as lesões são estrogênios-dependente (Glasser, 1999).

As drogas atualmente disponíveis para o tratamento da doença são os anti-inflamatórios não esteróides (AINE; como ácido tolfenâmico e naproxeno) para alívio da dor; medicações hormonais como os anticoncepcionais orais (ACOs) e os progestágenos, que podem ser considerados em caso de doença leve; gestrinona e danazol, cujo uso muitas vezes é limitado pelos efeitos adversos e, portanto, não fazem mais parte do arsenal terapêutico moderno; e os análogos do GnRH, provavelmente a classe de medicamentos mais utilizada atualmente para o tratamento da endometriose profunda, dentre eles a goserrelina (Ministério da Saúde, 2006).

Arruda e colaboradores demonstraram em uma coorte retrospectiva de mulheres brasileiras com diagnóstico de endometriose que a mediana do intervalo de tempo entre o aparecimento dos sintomas e o diagnóstico de endometriose foi de 7,0 anos (3,5 a 12,2 anos) (Arruda, 2003). O intervalo mediano entre o início dos sintomas e a consulta médica foi igual a 0,9 ano (0,2-2,0), enquanto entre a consulta médica e o diagnóstico este intervalo foi igual a 5,0 anos. Se este atraso no diagnóstico contribui para a progressão da doença, ainda é uma questão controversa. De qualquer forma, o longo período durante o qual a mulher permanece sem diagnóstico e, como consequência, sem uma terapêutica efetiva leva a um prejuízo importante em sua qualidade de vida.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose, do Ministério da Saúde, o padrão-ouro para o diagnóstico da doença consiste em videolaparoscopia (VDLP) com inspeção direta da cavidade e detecção dos implantes endometriais, não sendo necessária realização de confirmação histopatológica através de biópsia (Ministério da Saúde, 2006).

A laparoscopia é um procedimento invasivo, não isento de complicações, e por isso alguns autores sugerem o tratamento empírico em pacientes com suspeita de endometriose. No caso de falência terapêutica, a laparoscopia estaria indicada (Glasser, 1999), (Valle & Sciarra, 2003), (Kephart, 1999), (Winkel, 2000), (Winkel, 2003), (Scialli, 1999) e (Barbieri, 1997). Além disso, cabe salientar que na realidade do SUS, a necessidade de realização da laparoscopia é um fator que retarda a instituição do tratamento, visto que os centros capacitados para a realização desta cirurgia são escassos.

Diversos estudos avaliaram a acurácia da laparoscopia no diagnóstico de endometriose (Walter *et al.*, 2001), (Strat-

ton *et al.*, 2002), (Stratton, 2003) e (Mettler, 2003). Uma metanálise recente revelou uma sensibilidade igual a 94% e a especificidade foi igual a 79% (Wykes *et al.*, 2004). Isto nos mostra que um resultado negativo à laparoscopia é altamente acurado para excluir endometriose. Por outro lado, uma laparoscopia positiva é menos informativa. A apresentação das lesões é bastante variável, tornando o diagnóstico difícil e inacurado (Martin *et al.*, 1989), (Stripling *et al.*, 1998) e (Redwine, 1987). Cabe ainda ressaltar que aproximadamente 40% dos casos de endometriose são assintomáticos e que há uma lista de diagnósticos diferenciais (Arruda, 2003). Assim, ainda que a laparoscopia evidencie focos de endometriose, não podemos excluir a possibilidade de ser um achado incidental e não a causa dos sintomas da paciente. Assim, há potencial para danos desnecessários devido a tratamentos sem indicação em indivíduos com um teste falso-positivo.

A acurácia do diagnóstico clínico em mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose, considerando-se a laparoscopia com biópsia como padrão-ouro, foi avaliada em um ensaio clínico que comparou um agonista do GnRH com placebo (Ling, 1999). Após 3 meses de tratamento, era realizada laparoscopia com biópsia das lesões suspeitas. O valor preditivo positivo no grupo placebo foi igual a 86%, enquanto no grupo de tratamento ativo foi igual a 81%. Esta diferença se deve, provavelmente, à ação terapêutica do medicamento, levando à redução dos focos de endometriose, tornando mais difícil a detecção à laparoscopia.

Barbieri, há dez anos, propôs uma alternativa para o diagnóstico da endometriose: a terapia empírica com agonista GnRH, substituindo a laparoscopia (Barbieri, 1997). As vantagens desta abordagem envolvem o fato de evitar a realização de um procedimento invasivo e suas potenciais complicações, além de reduzir os custos. É proposto um curso de tratamento durante 3 meses em pacientes selecionados, após exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais. No caso de resposta, o tratamento deve ser estendido até completar 6 meses.

O uso da terapia farmacológica com fins diagnóstico e terapêutico, substituindo ou antecedendo um procedimento invasivo não é algo novo na medicina. Em pacientes com epigastralgia, por exemplo, a terapia empírica com bloqueadores dos receptores H2 de histamina, como a ranitidina, é frequentemente utilizada antes ou em vez da endoscopia. Uma resposta adequada fornece, ao mesmo tempo, diagnóstico presuntivo e tratamento.

Objetivo

Realizar análise de custo-efetividade comparando o tratamento empírico com goserrelina ao tratamento padrão, em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

Com o objetivo de apresentar as condutas da prática vigente que refletem a realidade do tratamento padrão e empírico da endometriose profunda em nosso meio, buscou-se a opinião de um especialista, ginecologista representante de instituição pública e com longa experiência no tratamento da endometriose (Schor, 2008).

Foi elaborado modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo-efetividade do tratamento empírico em comparação ao tratamento padrão, ambos com acetato de goserrelina *depot*, 3,6 mg a cada 4 semanas, durante 6 meses. A população alvo da análise foi uma coorte hipotética de mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda, no cenário do Sistema Único de Saúde, no ano de 2007.

Os dados de eficácia para elaboração do modelo foram obtidos de revisão e análise crítica da literatura no Medline, Liliacs, SciELO, Biblioteca Cochrane até maio de 2008, utilizando-se como palavras-chave: *goserelin, endometriosis, efficacy*. A taxa de resposta ao tratamento com goserrelina foi obtida de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, envolvendo 93 mulheres sintomáticas com diagnóstico de endometriose à laparoscopia (Kiilholma *et al.*, 1995). O tempo médio para melhora clinicamente significativa dos sintomas foi considerado igual a 2 meses (Shaw, 1992). A taxa de resposta após 3 doses de agonista do GnRH encontrada na literatura foi igual a 80% (Ling, 1999). Contudo, optou-se por utilizar o percentual informado pelo especialista (60%) por ser mais conservador.

O percentual de casos suspeitos de endometriose confirmados através do diagnóstico clínico foi definido de forma conservadora, pelo especialista, em 80%. A literatura cita um valor igual a 86% (Ling, 1999). No tratamento padrão, ou seja, após a realização da videolaparoscopia foi considerado que todas as pacientes com endometriose profunda, exceto aquelas submetidas à ooforectomia bilateral (40%), recebiam o acetato de goserrelina.

O modelo considera apenas custos médicos diretos. Entre os custos médicos diretos adotados estão: custo com medicamentos, internação hospitalar e custo com procedimentos e exames. Estes custos foram obtidos dos Sistemas de Informações Ambulatoriais e Hospitalares (SAS/DATASUS) e Banco de preços do Ministério da Saúde (DATASUS, 2001).

O modelo considerou como desfecho o tempo para a melhora dos sintomas da doença. A razão de custo efetividade incremental (RCEI), na comparação do tratamento empírico versus tratamento padrão, baseou-se na seguinte fórmula: $RCEI = (\text{Custo Incremental}) / (\text{Efetividade Incremental})$. O custo incremental corresponde ao custo médio do tratamento empírico menos o custo médio do tratamento padrão. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o tempo para a melhora dos sintomas entre as pacientes em tratamento empírico versus padrão.

Para a estimativa dos custos e consequências dos tratamentos foi elaborado um modelo que simulou a redução do tempo para melhora dos sintomas e projetou o custo total para cada tipo de tratamento. Neste estudo as pacientes iniciam no modelo em um único estado: mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda. O modelo utilizado foi a árvore de decisão. Os fluxogramas representativos das estruturas deste modelo estão apresentados nas Figuras 1 e 2. Estes foram elaborados com base na opinião de um especialista que indicou a conduta do tratamento padrão e empírico de mulheres com essas características.

O modelo acompanhou a paciente desde a primeira consulta com queixa dos sintomas da endometriose profunda até um ano após o término do tratamento com acetato de goserrelina *depot*. Algumas mulheres perderam o acompanhamento antes de completar todo este ciclo. As causas para esta perda de seguimento foram: diagnóstico de endometriose descartado após a primeira consulta; mulheres diagnosticadas submetidas à ooforectomia bilateral e mulheres que não apresentaram resposta após a 6ª. dose de goserrelina.

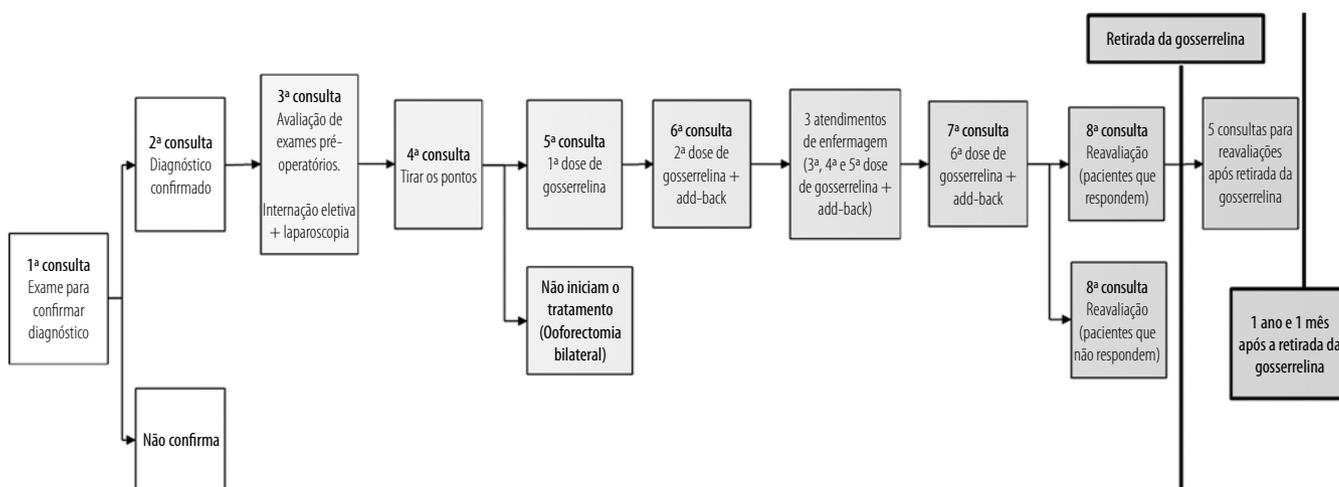


Figura 1. Fluxograma para mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda em tratamento padrão.

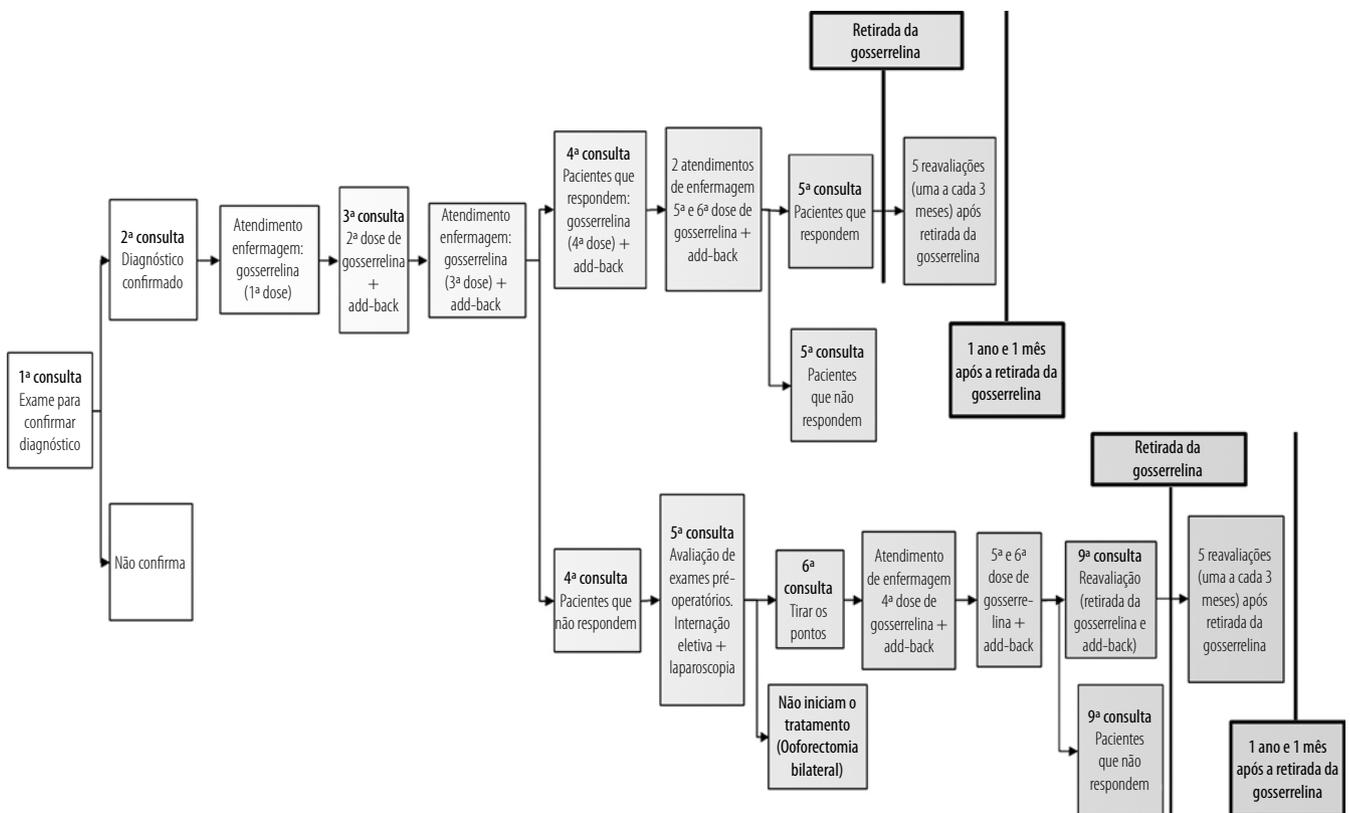


Figura 2. Fluxograma para mulheres com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda em tratamento empírico.

Resultados

Dentre as mulheres com dor pélvica crônica e suspeita de endometriose profunda, 80% têm diagnóstico clínico corroborado pela ressonância magnética (RNM) de pelve na 2ª. consulta. No tratamento padrão estas mulheres realizam exames pré-operatórios e a seguir são submetidas à videolaparoscopia (VDLP). O procedimento videolaparoscópico é associado à ooforectomia bilateral em 40% dos casos. Sendo assim, apenas 60% das pacientes submetidas à VDLP têm indicação para uso de acetato de goserrelina, com administração mensal, até completar 6 doses, associado à *add back* terapia com estrogênios conjugados. Após o término do tratamento, aquelas que apresentam resposta (93%) recebem anticoncepcional oral contínuo e são reavaliadas trimestralmente durante 1 ano.

No tratamento empírico as pacientes que apresentam confirmação diagnóstica recebem 3 doses de goserrelina, mensalmente, e apenas aquelas que respondem (60%) continuam o tratamento até completarem 6 doses. Após a 6ª. dose, 93% das mulheres apresentam melhora dos sintomas. Assim como no tratamento padrão, elas iniciam o uso de anticoncepcional oral contínuo e realizam consultas trimestrais. Aquelas pacientes que não responderam após a 3ª. dose do agonista do GnRH (40%) são submetidas à videolaparoscopia.

Durante este procedimento, 40% dos casos necessitam de ooforectomia bilateral. Os demais casos têm indicação para continuar tratamento com acetato de goserrelina associado à *add back* terapia até completarem 6 doses. Após a 6ª. dose é iniciado anticoncepcional contínuo e acompanhamento trimestral, durante 1 ano.

Os intervalos de tempo decorridos entre cada estado representado nos fluxogramas de tratamento padrão e empírico são exibidos nas Tabelas 1, 2 e 3.

A análise de custo-efetividade revelou que o tratamento empírico leva à redução do tempo para melhora dos sintomas em 3 meses e menor custo, quando comparado ao tratamento padrão, conforme sumarizado na Tabela 4.

Discussão

A análise farmacoeconômica sugere que o tratamento empírico com acetato de goserrelina em pacientes com dor pélvica e suspeita de endometriose profunda após investigação clínica representa estratégia dominante, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). A adoção desta nova modalidade terapêutica levaria a um custo total de tratamento mais baixo, uma vez que restringiria a videolaparoscopia aos casos não responsivos ao tratamento.

Tabela 1. Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento padrão

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses + 15 dias
3ª consulta (avaliação de exames pré-operatórios)	75 dias
Internação eletiva	15 dias
4ª consulta (retirada dos pontos)	7 dias
5ª consulta (1ª dose de gosserelelina)	15 dias
6ª consulta (2ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (4ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento enfermagem (5ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
7ª consulta (6ª dose de gosserelelina e add back terapia)	30 dias
8ª consulta (retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
9ª consulta (1ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
10ª consulta (2ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
11ª consulta (3ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
12ª consulta (4ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
13ª consulta (5ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias

Além disso, o tempo para melhora dos sintomas é reduzido em 3 meses, devido à instituição precoce do tratamento com o acetato de gosserelelina, sem o atraso ocasionado pela espera da realização da videolaparoscopia. Ainda não se sabe se o atraso no diagnóstico contribui para a progressão da doença. De qualquer modo, sabe-se que o tempo que a paciente permanece sem tratamento afeta a sua qualidade de vida.

Cabe ressaltar ainda que o tratamento empírico evita o estresse associado à necessidade de realização de um procedimento invasivo e isenta a paciente de potenciais complicações decorrentes desta cirurgia. Sabe-se que, apesar da laparoscopia ser um procedimento relativamente simples, não é isento de complicações. O *Guideline do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* relata a ocorrência de complicações leves como náuseas, em torno de 3%, e complicações graves como perfuração intestinal e lesão vascular,

Tabela 2. Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento empírico que respondem à gosserelelina

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses + 15 dias
Atendimento de enfermagem (1ª dose gosserelelina)	15 dias
3ª consulta (2ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
4ª consulta (pacientes que respondem - 4ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (5ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (6ª dose gosserelelina e add back terapia)	30 dias
5ª consulta (retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
6ª consulta (1ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	30 dias
7ª consulta (2ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
8ª consulta (3ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
9ª consulta (4ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias
10ª consulta (5ª avaliação após retirada da gosserelelina e add back terapia)	90 dias

entre 0,6/1.000 procedimentos e 1,8/1.000 (Chapron *et al.*, 1998) e (Sirene *et al.*, 1999). Apesar de estes números serem aparentemente baixos, em um encontro médico realizado na Califórnia, onde os ginecologistas respondiam anonimamente a uma pesquisa sobre a ocorrência de complicações graves ou morte consequente à laparoscopia diagnóstica ou laparoscopia para esterilização tubária, a resposta foi positiva para 14% dos participantes.

Uma potencial limitação do presente estudo consiste na utilização de dados obtidos através de consulta a especialista. Contudo, estas informações foram referentes basicamente às condutas indicadas nas duas alternativas terapêuticas. Acredita-se que a utilização de dados obtidos com especialista refletem a conduta brasileira com mais fidedignidade do que dados publicados internacionais. Os dados de resposta após 3 doses de gosserelelina (tratamento empírico), eficácia

Tabela 3. Intervalos de tempo decorridos entre os estados para mulheres em tratamento empírico que não respondem à goserrelina

Utilização de recursos	Intervalo de tempo
1ª consulta (exames para confirmar diagnóstico)	-
2ª consulta (diagnóstico confirmado)	3 meses+15 dias
Atendimento de enfermagem (1ª dose goserrelina)	15 dias
3ª consulta (2ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
Atendimento de enfermagem (3ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
4ª consulta (pacientes que não respondem)	30 dias
5ª consulta (avaliação exames pré-operatórios)	5 dias
Internação eletiva	15 dias
6ª consulta (retirada dos pontos)	7 dias
Atendimento de enfermagem (4ª dose goserrelina e add back terapia)	15 dias
7ª consulta (5ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
8ª consulta (6ª dose goserrelina e add back terapia)	30 dias
9ª consulta (retirada da goserrelina e add back)	30 dias
10ª consulta (1ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	30 dias
11ª consulta (2ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
12ª consulta (3ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
13ª consulta (4ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias
14ª consulta (5ª avaliação após retirada da goserrelina e add back terapia)	90 dias

do tratamento em 6 meses, taxa de recorrência dos sintomas e acurácia do diagnóstico clínico foram encontrados na literatura. Contudo, a taxa de resposta após 3 doses da medicação e a acurácia do diagnóstico clínico utilizadas foram baseadas na opinião do especialista, a qual consistia em valores mais conservadores.

Logo, apesar da consulta a especialistas não estar no topo da hierarquia da evidência, o uso desta estratégia no presente estudo levou a um resultado mais conservador do que seria obtido se todos os dados aplicados no modelo fossem provenientes da literatura publicada.

Desta forma, no pior cenário o tratamento empírico da endometriose profunda levaria a uma redução de custo de R\$ 2.731/ paciente. Extrapolando-se este valor para cada 100

Tabela 4. Resultado da análise de custo-efetividade do tratamento empírico versus tratamento padrão na endometriose profunda

Tipo de tratamento	Custo (R\$)	Efetividade (meses) ¹
Tratamento padrão	6.533	5
Tratamento empírico	3.802	2
Diferença	-2.731	-3

1. Tempo para melhora dos sintomas em meses.

pacientes tratadas empiricamente, haveria uma economia de R\$ 273.100,00. Assim como já ocorre em outras doenças, o tratamento empírico da endometriose profunda demonstrou ser uma alternativa *cost-saving*. Devido à prevalência da doença, o impacto orçamentário da adoção desta estratégia parece ser considerável.

Referências bibliográficas

- Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003(4); 18: 756-9.
- Barbieri RL. Primary Gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for suspected endometriosis: a nonsurgical approach to the diagnosis and treatment of chronic pelvic pain. *Am J Manag Care* 1997; 3(2): 285-90.
- Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29.966 cases. *Hum Reprod* 1998(4); 13: 867-72.
- DATASUS. Disponível em: <http://dtr2001.Saúde.gov/banco/> Acessado: 19/05/2007.
- Glasser M. The Clinical and Economics Benefits of GnRH Agonist in Treating Endometriosis. *Am J Managed Care* 1999; 5 (5 Suppl): 316-25.
- Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced. Approach to endometriosis. *Can Fam Physician* 2006; 52(11): 1420-4.
- Keppart W. Evaluation of loveplace Health Systems Chronic Pelvic Pain Protocol. *Am J Managed Care* 1999; 5 (5 Suppl): 309-15.
- Kiilholma P, Korhonen M, Tuimala R, Hagaman E, Kivinen S. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist goserelin acetate alone versus goserelin combined with estrogen-progestagen add-back therapy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64(5): 903-8.
- Ling FW. Randomized controlled trial of depot leucoprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999(1); 93: 51-8.
- Martin DC, Hubert GD, VanderZwaag R et al. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51(1): 63-7.
- Mettler L, Schollmeyer T, Lehmann-Willenbrock E, Schuppler U, Schumutzler A, Shukla D et al. Accuracy of laparoscopic diagnosis of endometriosis. *JSL* 2003; 7(1): 15-8.
- Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – Endometriose. Available from: http://portal.Saúde.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_endometriose_2006.pdf Acessado: 21/08/2007.
- Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48(6): 1062-3.

- Schor E. Opinião de Especialista. Realizado em: 27/02/2008. Membro da Comissão Nacional de Endometriose
- Responsável pelo Setor de Algia Pélvica e Endometriose da Disciplina de Ginecologia Geral do Departamento de Ginecologia da UNIFESP
- Scialli AR. Clinical Diagnosis in the Evaluation of Chronic Pelvic Pain. *Am J Manag Care* 1999; 5 (5 Suppl): 327-36.
- Shaw RW, Zoladex Endometriosis Study Team. An open randomized comparative study of the effect of goserelin and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1992(2); 58: 265-72.
- Siren PH, Sjöberg J, Kurki T. Major Complications of Laparoscopy: A Follow-up Finish Study. *Obst Gynecol* 1999; 94(1): 94-8.
- Stratton P, Winkel CA, Sinaii N, Merino MJ, Zimmer C, Nieman LK. Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery. *Fertil Steril* 2002; 78(4): 7418-24.
- Stratton P, Winkel CA, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003(5); 79: 1078-85.
- Stripling MC, Martin DC, Chatman DL et al. Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 49(3): 427-31.
- Valle R, Sciarra JJ. Endometriosis: Treatment Strategies. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 229-39.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumors of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(2): 349-71.
- Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: Correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(7): 1407-13.
- Winkel CA. A cost-effective approach to the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4): 317-20.
- Winkel CA. Evaluation and Management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102(2): 397-408.
- Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. *BJOG* 2004; 111(11): 1204-12.