



Brasília, DF | março de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para
pacientes com endometriose com contraindicação ou não
adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs)

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Patentes

Munike Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Marina Kuebler Silva

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Bruna Viana

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS / DGITS / SECTICS / MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

SIGLAS E ABREVIATURAS

| Sigla | Descrição |
|---------|---|
| AINES | Antiinflamatórios Não Esteroidais |
| BPS | Banco de Preços em Saúde |
| CDA-AMC | Canada's Drug Agency |
| CBAF | Componente Básico da Assistência Farmacêutica |
| CEAF | Componente Especializado da Assistência Farmacêutica |
| CMED | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| COCs | Contraceptivos orais combinados |
| Conitec | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS |
| DIU-LNG | Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel |
| DMPA | Acetato de medroxiprogesterona de depósito |
| DMO | Densidade mineral óssea |
| GnRH-a | Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina |
| IM | Intramuscular |
| MPA | Acetato de medroxiprogesterona |
| MS | Ministério da Saúde |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| RoB 2.0 | Risk of Bias 2.0 |
| RS | Revisão Sistemática |
| PCDT | Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas |
| PBAC | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> |
| PSP | pílulas só de progestógeno |
| SMC | Scottish Medicines Consortium |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. SINTOMAS DE DOR EM SEIS MESES PARA A COMPARAÇÃO DIU-LNG VERSUS DMPA..... | 22 |
| FIGURA 2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE DENSITOMETRIA ÓSSEA PARA OS GRUPOS DIU-LNG E DMPA..... | 23 |
| FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO DO MODELO DE CUSTO-UTILIDADE. | 31 |
| FIGURA 4. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA..... | 39 |
| FIGURA 5. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA. | 40 |
| FIGURA 6. RACIONAL PARA ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL NA AIO..... | 43 |
| FIGURA 7. TOTAL DE PACIENTES EM USO DE CADA TECNOLOGIA DE ACORDO COM O <i>MARKET SHARE</i> PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1. | 44 |
| FIGURA 8. TOTAL DE PACIENTES EM USO DE CADA TECNOLOGIA DE ACORDO COM O <i>MARKET SHARE</i> PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 2. | 45 |
| FIGURA 9. RESULTADOS DA AIO PARA O CASO CENÁRIO PROPOSTO 1. | 50 |
| FIGURA 10. RESULTADOS DA AIO PARA O CASO CENÁRIO PROPOSTO 1. | 50 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO DIU-LNG, SEGUNDO INFORMAÇÕES DA BULA. | 18 |
| QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA A TECNOLOGIA PARA O BRASIL. | 19 |
| QUADRO 3. CUSTO MENSAL E ANUAL DO TRATAMENTO POR PACIENTE. | 19 |
| QUADRO 4. PERGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, <i>OUTCOMES</i> [DESFECHE] E <i>STUDY TYPES</i> [TIPOS DE ESTUDOS]). | 20 |
| QUADRO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA ATRAVÉS DA FERRAMENTA GRADE PARA A COMPARAÇÃO DIU-LNG VERSUS ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA. | 25 |
| QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE. | 28 |
| QUADRO 7. PROBABILIDADE DE OCORRÊNCIA DOS EVENTOS DE DESCONTINUAÇÃO APLICADOS AO MODELO. | 32 |
| QUADRO 8. PERDA DE UTILIDADE POR EVENTOS ADVERSOS DO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA COM GNRH-A..... | 33 |
| QUADRO 9. VALORES DE UTILIDADE FINAIS APLICADOS AO MODELO. | 33 |
| QUADRO 10. CUSTOS UTILIZADOS NO MODELO..... | 35 |
| QUADRO 11. PARÂMETROS VARIADOS NAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADES. | 38 |
| QUADRO 12. CUSTOS UTILIZADOS NA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 46 |
| QUADRO 13. PARÂMETROS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA. | 47 |
| QUADRO 14 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE MULHERES COM ENDOMETRIOSE COM CONTRAINDICAÇÃO OU NÃO ADESAO AOS COC..... | 53 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1. RESULTADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE. | 38 |
| TABELA 2. RESULTADOS DETALHADOS DA ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE. | 39 |
| TABELA 3. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE MULHERES COM ENDOMETRIOSE POR FAIXA ETÁRIA. | 42 |
| TABELA 4. POPULAÇÃO UTILIZADA NA AIO. | 42 |
| TABELA 5. <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NO CENÁRIO DE REFERÊNCIA E CENÁRIOS ALTERNATIVOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO..... | 44 |
| TABELA 6. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PESSOAS ELEGÍVEIS AO TRATAMENTO PARA CADA CENÁRIO, CONFORME <i>MARKET SHARE</i> | 48 |
| TABELA 7. RESULTADO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL PARA A ANÁLISE PRINCIPAL (R\$) | 49 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 APRESENTAÇÃO | 8 |
| 2 CONFLITOS DE INTERESSE | 8 |
| 3 RESUMO EXECUTIVO..... | 9 |
| 4 INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS | 13 |
| 4.2 TRATAMENTO..... | 14 |
| 4.3 ASPECTOS RELACIONADOS À SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS HORMONAIS | 15 |
| 5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA..... | 18 |
| 5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS | 18 |
| 5.2 PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA | 19 |
| 6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 20 |
| 6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS | 20 |
| 6.2 EFEITOS DESEJÁVEIS | 21 |
| 6.2.1 <i>Redução da dor e recorrência de lesões endometrióticas</i> | 21 |
| 6.2.2 <i>Adesão ao tratamento</i> | 22 |
| 6.3 EFEITOS INDESEJÁVEIS | 22 |
| 6.3.1 <i>Sangramento irregular</i> | 22 |
| 6.3.2 <i>Densidade mineral ossea</i> | 23 |
| 7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA | 24 |
| 8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS | 27 |
| 9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 28 |
| 9.1 MÉTODOS | 28 |
| 9.2 RESULTADOS | 38 |
| 10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 41 |
| 10.1 MÉTODOS | 41 |
| 10.2 RESULTADOS DA AIO | 47 |
| 11 ACEITABILIDADE..... | 51 |
| 12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE | 51 |
| 13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS..... | 52 |
| 14 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 53 |
| 15 PERSPECTIVA DO PACIENTE..... | 54 |
| 16 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL | 56 |
| 17 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 57 |
| 18 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 58 |
| 19 REFERÊNCIAS | 59 |
| APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 63 |
| APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS | 68 |
| APÊNDICE 3 – AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 72 |
| APÊNDICE 4 – PATENTES VIGENTES | 73 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para mulheres com endometriose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Endometriose. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos desse parecer técnico-científico são: avaliar a eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e viabilidade econômica do sistema intrauterino em comparação com opções terapêuticas preconizadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Endometriose (Portaria SAS/MS nº 879 - 12/07/2016) para mulheres com endometriose que apresentem contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs).

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG).

Indicação: Mulheres com endometriose e contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: A endometriose é uma condição inflamatória comum em mulheres em idade fértil, com alto impacto negativo nos aspectos social, familiar, sexual, educacional e profissional e na qualidade de vida. Os principais sintomas envolvem dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica não cíclica, disquezia, disúria e alterações na motilidade intestinal, podendo causar infertilidade. O tratamento pode ser cirúrgico ou medicamentoso, sendo que este último envolve o uso de analgésicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), e principalmente, alternativas hormonais, como os COCs, progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a). Para pacientes com contraindicação ou não adesão aos COCs, o acetado de medroxiprogesterona de depósito ou oral (DMPA/MPA) é preconizado no PCDT de endometriose para o tratamento de primeira linha da doença. Entretanto, há preocupações com o uso prolongado de DMPA/MPA relacionadas ao risco de perda de densidade mineral óssea (DMO). Por isso, atualmente, outras diretrizes clínicas recomendam o DIU-LNG para tratamento da endometriose quando não há intenção de concepção. Neste sentido, este relatório propõe-se a avaliar o DIU-LNG em comparação com a alternativa preconizada no PCDT da doença para mulheres contraindicadas aos COCs – o MPA/DMPA, compreendendo o potencial farmacológico de se evitar desfechos relacionados à perda de DMO.

Pergunta de pesquisa: O DIU-LNG é eficaz, efetivo e seguro quando comparado ao acetato de medroxiprogesterona (MPA) para o tratamento de primeira linha de mulheres com endometriose e contraindicação ou não adesão aos COCs?

Síntese das evidências científicas: Foi incluído um ensaio clínico randomizado em que se compararam estratégias de tratamento com DIU-LNG (n=15) ou DMPA (n=15). Não foram observadas preocupações de segurança significativas ou reações adversas graves para pacientes que utilizaram DIU-LNG. O Escore de Dor médio foi significativamente reduzido em três meses após a inserção do DIU-LNG ($p<0,02$) ou início da injeção de DMPA ($p<0,002$). O efeito foi mantido em ambos os grupos durante todo o período do estudo, desde que a terapia continuasse, exceto em uma mulher em DMPA. A densitometria óssea mostrou uma pontuação T-DEXA média significativamente maior no grupo DIU-LNG em comparação com o grupo DMPA, sendo que duas pacientes no grupo DMPA desenvolveram perda óssea significativa. Sangramento vaginal irregular foi comum nos grupos DIU-LNG e DMPA; no entanto, a gravidade e a frequência foram maiores com MPA. O estudo reportou ainda que pacientes que receberam DIU-LNG apresentaram uma taxa significativamente maior de conclusão da terapia além de três anos (n=13) do que o grupo que recebeu DMPA (n=7) ($p<0,025$).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Avaliação econômica: Foi elaborado um modelo de Markov para o horizonte temporal de cinco anos, com ciclos semestrais para simular o impacto da adesão ao tratamento/descontinuação e, conseqüentemente, necessidade de utilização do tratamento de segunda linha para endometriose, considerando eventos de sangramento irregular, perda de densidade óssea e outros motivos de não adesão. Na ACU, a utilização do DIU-LNG na primeira linha de tratamento da endometriose gerou redução de custos da ordem de R\$ 212,45 e um incremento em AVAQ de 0,889, sendo a alternativa dominante quando comparado ao uso de DMPA na primeira linha de tratamento da endometriose em pacientes contraindicadas ao uso de COCs. A redução de custos e incremento de AVAQ foi resultante da menor descontinuação do tratamento e, conseqüentemente, da menor proporção de pacientes seguindo para a segunda linha de tratamento com os GnRH-a.

Análise de impacto orçamentário (AIO): A AIO foi elaborada com base na estimativa epidemiológica. Para um horizonte temporal de 5 anos, a incorporação do DIU-LNG comparado ao cenário atual com DMPA/MPA gera impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 135,9 milhões num cenário que atinge 50% de *market share*, e de R\$ 271,8 milhões num cenário que atinge 90% de *market share* no quinto ano. A análise de sensibilidade demonstrou que quanto maior a proporção de pacientes em uso da forma oral, menor é o impacto orçamentário do DIU-LNG, podendo chegar num cenário de redução de custos (-R\$508,4 milhões) uma vez que a apresentação oral tem custo superior.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi identificada 1 tecnologia para compor o esquema terapêutico de mulheres com diagnóstico de endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COC): gestrinona, via implante subcutâneo, em fase 4 de pesquisa no Brasil, sem registro sanitário na Anvisa, EMA e FDA.

Recomendações de agências internacionais de ATS: O DIU-LNG está disponível dentre as opções de tratamento hormonal para manejo da dor em pacientes com endometriose de acordo com a diretriz de tratamento do NICE. A agência disponibiliza um guia para auxílio à decisão do paciente sobre o tratamento hormonal para endometriose. Apesar de estarem listados pelo SMC e PBAC para contracepção e outras situações específicas (e.g. menorrágia idiopática), não foram identificadas avaliações ou recomendações de uso de DIU-LNG para tratamento da endometriose.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 45/2024 esteve aberta de 07/06/2024 a 17/06/2024 e 24 pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou como ocorreu seu diagnóstico da endometriose, o tratamento da condição e a experiência de uso do Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG). Com o uso do DIU-LNG houve redução nos sangramentos e nas dores, relatou um ganho em qualidade de vida devido ao controle de seus sangramentos. Sobre eventos adversos, afirmou que após a inserção do primeiro dispositivo sentiu um pouco de dor, incômodo e houve a ocorrência de sangramentos de três a quatro dias nos três primeiros meses.

Considerações finais: O DIU-LNG parece apresentar eficácia semelhante ao DMPA para a redução da dor em mulheres com endometriose com base em um único estudo com 30 pacientes, com três anos de acompanhamento. DIU-LNG parece apresentar melhor perfil

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de segurança uma vez que apenas pacientes que receberam DMPA apresentaram reduções na DMO. Apesar de sangramento vaginal irregular ter sido uma observação comum nos grupos DIU-LNG e DMPA, a gravidade e a frequência foram piores com DMPA. Além disso, o DIU-LNG parece estar relacionado a uma menor taxa de abandono do tratamento e tem o potencial de gerar maior comodidade às pessoas com endometriose frente às apresentações parenterais de DMPA e redução de custos quando comparado à apresentação oral MPA, uma vez que, após sua inserção, a recomendação de uso é de cinco anos.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: O Comitê de Medicamentos considerou, em relação aos aspectos e evidências clínicas que se apresentou um estudo clínico randomizado com 30 participantes para avaliar os efeitos relativos do DIU de levonorgestrel em comparação à medroxiprogesterona injetável de depósito (DMPA) em desfechos como a dor, adesão e densidade mineral óssea em mulheres adultas com endometriose. Segundo os resultados desse ensaio clínico a DMPA injetável e o DIU de levonorgestrel possuiriam efeitos comparáveis no controle da dor, com alguma diferença no efeito sobre o sangramento e potencial benefício do DIU na manutenção da densidade mineral óssea quando comparado a DMPA. Considerou-se que, apesar do relato dos pareceristas de que o tamanho ótimo da informação tenha sido atingido e que, portanto, não haveria imprecisão associada às estimativas de efeito, a randomização estaria prejudicada em função do baixo quantitativo de pacientes. Entendeu-se que apesar dessa e outras limitações do ensaio clínico randomizado, seria possível apoiar-se, para complementar a evidência clínica, em conceitos prévios bem demonstrados em estudos observacionais sobre os efeitos fisiológicos da reposição hormonal com progestágenos, sejam eles liberados a partir de um dispositivo intrauterino ou de depósito muscular. Entendeu-se que essa triangulação de evidências seria suficiente para demonstrar o efeito do tratamento com progestágenos. Agregando-se às evidências clínicas considerou-se favorável o fato do tratamento com o DIU de levonorgestrel ser uma alternativa dominante em relação à medroxiprogesterona oral ou de depósito. Ponderou-se que, apesar do ganho de eficiência para o sistema de saúde, a incorporação da tecnologia estaria associada a um incremento em impacto orçamentário cuja magnitude seria variável em função do comparador, medroxiprogesterona oral ou de depósito injetável. Entendeu-se que quanto maior a predominância do cenário de uso de medroxiprogesterona oral menor seria o impacto orçamentário estimado. Ponderou-se sobre a inexistência de informações provenientes de demanda aferida para esses tratamentos uma vez que a dispensação no SUS não estaria associada ao CID de endometriose.

Recomendação preliminar da Conitec: Aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) para tratamento da endometriose em mulheres adultas com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs). Considerou-se que apesar da evidência ser baseada em um ECR com 30 participantes, o tamanho ótimo da informação tenha sido atingido e que não haveria impacto importante na precisão das estimativas de efeito, apoiando-se também no já bastante consolidado conhecimento sobre os efeitos hormonais dos progestógenos sejam absorvidos por via oral ou parenteral. Considerou-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

se ainda que apesar do desfecho fraturas ósseas não ter sido explorado no estudo clínico avaliado, o desfecho densidade mineral óssea foi considerado importante pelos especialistas médicos presentes, que mencionaram a existência de advertências na bula da medroxiprogesterona de depósito, em vários países, sobre a necessidade de interrupção do tratamento nos casos de osteopenia. Ainda se considerou a dificuldade em se avaliar o desfecho finalístico fraturas ósseas dada a necessidade de interrupção do tratamento na vigência de osteopenia. Consideraram-se como aspectos favoráveis à incorporação da tecnologia, a maior adesão a estratégias terapêuticas de longo prazo que dispensam a necessidade de repetidas administrações diárias ou trimestrais, o efeito contraceptivo do DIU e a eficiência da tecnologia, considerada dominante em relação à estratégia com medroxiprogesterona de depósito.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A endometriose é uma condição inflamatória comum em mulheres, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero, principalmente na área pélvica, incluindo ovários, ligamentos e cavidade peritoneal, bem como o intestino e a bexiga (1,2). A condição apresenta-se de forma heterogênea, com três fenótipos reconhecidos: lesões peritoneais superficiais, endometriomas ovarianos (massas císticas que surgem do tecido endometrial ectópico e crescem dentro do ovário) e endometriose infiltrativa profunda (nódulos >5 mm de profundidade)(2–4). De acordo com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), a endometriose é classificada em quatro estágios, de acordo com a avaliação cirúrgica do tamanho, localização e gravidade das lesões endométricas e a ocorrência de extensões de aderências: 1) doença mínima; 2) doença leve; 3) doença moderada; e 4) doença grave (1,5).

Existem várias hipóteses referentes à etiologia da endometriose envolvendo fatores hormonais, inflamatórios, imunológicos, genéticos e ambientais (4,6). A endometriose é dependente de estrogênio e, por isso, manifesta-se principalmente durante os anos reprodutivos, estando associada à dor e à infertilidade. A apresentação clínica é muito variável, e pode ser assintomática em aproximadamente 2% a 22% dos casos. Contudo, em geral, há o aparecimento dos seguintes sintomas: dismenorreia¹, dispareunia profunda², dor pélvica não cíclica, disquesia, disúria e alterações na motilidade intestinal (1,2,6). Desta forma, a endometriose resulta em um impacto negativo significativo nos aspectos da vida social, familiar, sexual, educacional e profissional, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes (7).

Considerando a ampla variação clínica, a inespecificidade dos sintomas (ausência de um achado clínico patognômico) e a alta prevalência de endometriose assintomática, o diagnóstico clínico geralmente é inconclusivo. Desta forma, associado ao diagnóstico clínico (história clínica e exame físico), a confirmação da endometriose é realizada principalmente pela visualização dos implantes por laparoscopia. Embora o endometrioma e a endometriose profunda também possam ser detectados por técnicas de imagem como ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética, estes apresentam sensibilidade e especificidade limitados (4,8).

¹ Dismenorreia: dor pélvica que surge no primeiro dia do período menstrual.

² Dispareunia profunda: dor durante a penetração na relação sexual

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Devido à dificuldade da confirmação diagnóstica, estimativas epidemiológicas da endometriose não estão bem consolidadas. O diagnóstico da endometriose é realizado – na grande maioria das vezes – durante a idade fértil, definida como a faixa etária entre 10 e 49 anos, e a idade média no diagnóstico é de 25 a 29 anos (9,10). Estima-se que aproximadamente 10% a 15% em idade fértil apresentam a doença, e 70% apresentam dor pélvica crônica. Estima-se que a prevalência em adolescentes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica é de 62% (4–6,8). Um estudo de coorte estimou que a prevalência por faixa etária em 13.508 australianas variou de 0,24% a 11,44%, ocorrendo com maior frequência em idades mais avançadas (11).

4.2 Tratamento

O tratamento da endometriose pode envolver espera vigilante, medicamentos e/ou cirurgia, e deve ser individualizado, considerando o quadro clínico e o impacto sobre a qualidade de vida (5). O tratamento cirúrgico, conservador (destruição dos focos de endometriose) ou definitivo (histerectomia com ou sem ooforectomia), pode ser indicado em casos de sintomas graves e incapacitantes refratários ao tratamento com COCs ou progestágenos (5).

O tratamento medicamentoso da endometriose visa o manejo dos sintomas, não sendo curativo, e inclui opções hormonais e não hormonais. Alternativas não hormonais incluem o uso de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Já as alternativas hormonais envolvem contraceptivos orais combinados (COCs), progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a). Os tratamentos hormonais para a endometriose suprimem as flutuações hormonais (gonadotrofina e hormônios ovarianos), resultando na inibição da ovulação e da menstruação e, por isso, não são indicados em pacientes que desejam engravidar (5).

Atualmente, estão disponíveis no SUS (PCDT vigente, 2016) para o tratamento de primeira linha:

- COCs: etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: comprimidos ou drágeas
- Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona em comprimidos (MPA) de 10 mg ou suspensão injetável (DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito) de 50 e 150 mg/mL;

Para pacientes com tratamento prévio por 6 meses com contraceptivos orais ou progestágenos sem resposta ao tratamento ou com recidiva de sintomatologia de dor relacionada à endometriose após o tratamento com contraceptivos orais ou progestágenos, estão disponíveis os seguintes tratamentos:

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Antigonadotrofinas: danazol em cápsulas de 100 e 200 mg;
- Análogos de GnRH (GnRH-a):
 - Gosserrelina: seringa preenchida com dose única de 3,6 mg ou 10,8 mg;
 - Leuprorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou 11,25 mg;
 - Triptorrelina: frasco-ampola com 3,75 mg ou 11,25 mg.

Além destas opções, uma das formas mais comuns de utilização do tratamento hormonal e recomendada por diretrizes nacionais e internacionais (9,12) são os implantes de dispositivos intrauterinos liberador de levonorgestrel (DIU-LNG), que é objetivo de avaliação deste PTC.

4.3 Aspectos relacionados à segurança dos tratamentos hormonais

O desenvolvimento do esqueleto humano e a modelação óssea estão intrinsecamente relacionados às alterações sofridas pelo sistema reprodutor feminino ao longo da vida. Em mulheres, durante a menarca, o estrogênio e outros hormônios sexuais estimulam a rápida aquisição de massa óssea e crescimento do esqueleto, enquanto suprimem a atividade osteoclástica (reabsorção óssea), fazendo com que a formação exceda a reabsorção, resultando na aquisição óssea. Tais ganhos na massa óssea continuam até que o pico da densidade óssea seja atingido na terceira década de vida (13).

Já durante a menopausa, a diminuição da função ovariana leva à diminuição dos níveis de estrogênio, resultando em rápida perda óssea. Por isso, supõe-se que a reposição hormonal (de estrogênio) poderia retardar e/ou prevenir essa rápida perda óssea que poderiam resultar em osteoporose. Assim, é esperado que, ao longo da vida da mulher, ocorram variações naturais na densidade mineral óssea (DMO), especialmente com padrão de declínio destes níveis ao longo da vida adulta (13).

A DMO é uma medida importante da força esquelética em mulheres na pós-menopausa, e níveis baixos de DMO são fatores de risco para fraturas em mulheres na pós-menopausa. As evidências demonstram que o DMPA causa redução da densidade óssea, que pode ser reversível após a interrupção desse medicamento. Cabe destacar, entretanto, que a principal questão clínica é se o uso de DMPA e a redução transitória de DMO estão associados ao aumento do risco de fraturas – desfecho clínico de interesse. Sobre este aspecto, os estudos da literatura ainda são controversos (14,15).

Progestagênios (ou progestina) são substâncias com propriedades biológicas semelhantes ao hormônio progesterona, produzido pelos ovários e pela placenta. Alguns métodos contraceptivos hormonais utilizam apenas progestógenos em sua formulação, e incluem:

- DIU-LNG
- implante de etonogestrel
- MPA/DMPA
- pílulas só de progestógeno (PSPs) conhecidas como minipílulas (ex. noretisterona, desogestrel)

O estradiol é um hormônio da classe dos estrogênios, produzido principalmente nos ovários, sendo liberado de forma cíclica durante o ciclo menstrual. O uso de contracepção hormonal pode causar supressão prostestacional da produção ovariana de estradiol. Esta redução nos níveis de estradiol provavelmente é responsável pela diminuição da massa óssea que foi observada em mulheres tratadas com alguns dos contraceptivos hormonais (13).

O efeito do uso atual e passado dos métodos contraceptivos apenas com prostestagênios na DMO é uma preocupação médica especialmente relacionada ao DMPA devido ao hipoestrogenismo transitório que o medicamento pode induzir – fator mais importante associado à perda óssea (16).

Por outro lado, DIU-LNG é capaz de evitar a gravidez através de seu efeito supressor local no endométrio, levando ao afinamento endometrial, atrofia glandular e decidualização estromal sem afetar a ovulação. O DIU-LNG apresenta alta concentração local da liberação do hormônio, porém com níveis plasmático inferiores do que com outras formas de contracepção contendo levonorgestrel (implantes de LNG, contraceptivos orais combinados e minipílula) e não é suficiente para suprimir a ovulação (17–19). Além disso, estudos demonstraram que os níveis de estradiol em usuárias de DIU-LNG são semelhantes aos encontrados durante a fase folicular do ciclo menstrual mesmo em usuárias de longo prazo. Por isso, apesar de a amenorreia ser comum em mulheres em uso de DIU-LNG, considerando os níveis normais de estradiol, não se espera que o DIU-LNG afete a DMO (17,18).

Neste sentido, este relatório propõe-se a avaliar também os aspectos relacionados à segurança do DIU-LNG em comparação com a alternativa disponível em primeira linha no SUS para pacientes contraindicadas aos COCs – o MPA/DMPA, compreendendo o potencial farmacológico de se evitar desfechos relacionados à perda de DMO e fraturas osseas.

De acordo com a bula, os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das condições listadas abaixo:

- Presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- Presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Um alto risco de trombose arterial ou venosa;
- História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- Diabetes mellitus com alterações vasculares;
- Doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- Insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- Uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e associações destes medicamentos;
- Presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Suspeita ou diagnóstico de gravidez;

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O levonorgestrel é um progestágeno com atividade antiestrogênica utilizado principalmente para contracepção, como componente nos COCs ou em monoterapia em pílulas e implantes subdérmicos. O levonorgestrel também pode ser administrado na cavidade uterina por meio do DIU, possibilitando a utilização de baixas doses diárias liberadas diretamente no órgão-alvo, e por isso, o DIU-LNG apresenta efeitos principalmente locais (20). Cabe destacar que mulheres que não iniciaram atividade sexual e com má formação uterina ou qualquer alteração na cavidade uterina não são elegíveis para utilizar o DIU-LNG. O **Quadro 1** apresenta a ficha técnica do DIU-LNG disponível no mercado.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do DIU-LNG, segundo informações da bula.

| | |
|------------------------------------|---|
| Tipo | Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino). |
| Princípio ativo | Levonorgestrel 52 mg |
| Apresentação | Cartucho contendo 1 blister estéril com 1 endoceptivo (DIU) e 1 aplicador. |
| Detentor do registro | BAYER® S.A |
| Fabricantes | Bayer Oy®, Pansiontie Turku – Finlândia |
| Indicação aprovada na Anvisa | Contracepção, menorragia idiopática, prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica. |
| Indicação proposta | Tratamento de endometriose em mulheres com contraindicação aos COCs. |
| Posologia e Forma de Administração | Inserir uma unidade na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por cinco anos. A taxa de liberação in vivo de levonorgestrel é de aproximadamente 20 mcg/24h inicialmente e é reduzida para aproximadamente 18 mcg/24h após um ano e para 10 mcg/24h após cinco anos. A taxa média de liberação de levonorgestrel é de cerca de 15 mcg/24h por até cinco anos. |
| Patentes vigentes | PI0612196 (dispositivo; vigência prevista até 04/04/2026); PI0814697 (dispositivo; vigência prevista até 10/07/2028); PI0919228 (dispositivo; vigência prevista até 14/09/2029); PI0919071 (dispositivo; vigência prevista até 16/09/2029); BR122015016218 (dispositivo; vigência prevista até 09/07/2032); BR112014000440 (dispositivo; vigência prevista até 09/07/2032)* |

Fonte: Bula do medicamento (20). *Para mais informações, consultar o Apêndice 4.

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula, o levonorgestrel micronizado não deve ser usado na presença de quaisquer das seguintes condições (20).

- suspeita ou diagnóstico de gravidez;
- doença inflamatória pélvica atual ou recorrente;
- infecção do trato genital inferior;
- endometrite pós-parto;
- aborto infectado durante os últimos três meses;
- cervicite;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- displasia cervical;
- tumor maligno uterino ou cervical;
- tumores progestógeno-dependentes;
- sangramento uterino anormal não-diagnosticado;
- anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina;
- condições associadas ao aumento de susceptibilidade a infecções;
- doença hepática aguda ou tumor hepático;
- hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Eventos adversos:

As reações adversas mais comuns reportadas em bula foram cefaleia, dor abdominal/pélvica, alterações no padrão do sangramento menstrual, alterações no humor, Enxaqueca, náusea, acne/hirsutismo, dor nas costas, infecção do trato genital superior, cistos ovarianos, dismenorrea, dores nas mamas e expulsão do completa ou parcial do dispositivo (20).

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Adicionalmente foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados, o menor preço de compras públicas nos últimos 18 meses (busca realizada em 08/01/2025) e o valor constante na tabela CMED atualizada em 06 de janeiro de 2025. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

| Princípio ativo | Apresentação | Menor preço de compras públicas* | CMED - PMVG 18%** |
|-----------------|--------------|----------------------------------|-------------------|
| LEVONORGESTREL | 52 MG DIU | R\$ 828,90 | R\$ 924,09 |

*Menor preço registrado no Banco de Preço em Saúde; ** Extraído da CMED referente à publicação de 06 de janeiro de 2025.

Considerando o uso do dispositivo durante cinco anos, como recomendado em bula, e assumindo o uso ininterrupto por todo este período, foram estimados os custos mensais e anuais para os valores de compra apresentados no Quadro 2 (**Quadro 3**).

Quadro 3. Custo mensal e anual do tratamento por paciente.

| Custo | Menor preço compras públicas* | CMED - PMVG 18%** |
|--------|-------------------------------|-------------------|
| Mensal | R\$ 13,82 | R\$ 15,40 |
| Anual | R\$ 165,78 | R\$ 184,82 |

*Menor preço registrado no Banco de Preço em Saúde; ** Extraído da CMED referente à publicação de 06 de janeiro de 2025.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para balizar uma busca estruturada na literatura médica sobre o uso do DIU-LNG no tratamento de endometriose, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa “O dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel é eficaz, efetivo e seguro comparado ao acetato de medroxiprogesterona (MPA/DMPA) para o tratamento de primeira linha de mulheres com endometriose e contraindicação ou não adesão aos COCs?”

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no **Quadro 4**.

Quadro 4. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

| | |
|-----------------------------|--|
| População | Mulheres com diagnóstico de endometriose e contraindicação aos contraceptivos orais combinados (COCs) ^a |
| Intervenção | Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) |
| Comparador | Acetato de medroxiprogesterona (MPA/DMPA) |
| Desfechos (Outcomes) | <u>Primários:</u> Dor (dismenorreia, disporeunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia) Densidade mineral óssea (DMO) <u>Secundários:</u> Qualidade de vida Redução dos implantes de endometriose Sangramento irregular Adesão ao tratamento Eventos adversos gerais |
| Tipo de estudo (Study type) | Revisão sistemática, ensaios clínicos randomizados ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos e caso controle (com grupo comparador) |

Notas: a - Independente de procedimento cirúrgico. Se evidência vazia for identificada para a população específica priorizada, também serão considerados pacientes com endometriose independentemente de contraindicação aos COCs.

Fonte: Elaboração própria.

Uma descrição detalhada dos métodos da revisão da literatura é apresentada no **Apêndice 1** e o processo de seleção dos estudos está descrito no **Apêndice 2**.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foi incluído um ECR (21) no qual foram comparados o DIU-LNG e o DMPA em mulheres na pré-menopausa, com idade maior ou igual a 30 anos, com história de cirurgia conservadora realizada nos últimos cinco anos para endometriose moderada a grave, sem evidência de recidiva da lesão no momento do recrutamento e sem desejo de gravidez nos próximos três anos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O desfecho primário foi o controle dos sintomas e a prevenção da recorrência da endometriose (definida como detecção ultrassonográfica de lesão persistente de tamanho ≥ 3 cm). Os resultados desses desfechos poderiam influenciar na decisão das pacientes em continuar a terapia além de três anos.

O controle de sintomas foi avaliado numa escala de dor cuja pontuação variava entre 0 e 3, segundo a qual 0 significava ausência de dor; escore 1, dor leve que não requer intervenção; pontuação 2, dor moderada que requer analgésicos e pontuação 3, equiparada a dor intolerável.

O desfecho secundário foi a mudança na densidade mineral óssea (DMO) após três anos. A DMO foi medida por meio do escore T-DEXA ou T-escore, por meio do qual se expressa a diferença entre a densidade óssea de uma pessoa e a de um adulto jovem saudável.

Nenhum medicamento foi prescrito para prevenir a perda óssea, e as pacientes seriam aconselhadas a interromper a terapia em caso de perda óssea significativa ($>5\%$ de perda e T-score na faixa osteopênica) ou na vigência de osteoporose grave.

Um total de 30 pacientes foram submetidas à randomização, 15 receberam DIU-LNG (liberação de levonorgestrel na taxa de 20 $\mu\text{g}/24$ h por até cinco anos) e 15 receberam DMPA (150 mg por via intramuscular) trimestral por três anos, e não houve diferença significativa nos dados demográficos na linha de base do estudo entre os grupos.

6.2 Efeitos desejáveis

6.2.1 Redução da dor e recorrência de lesões endometrióticas

No ECR de Wong *et al.* (2010) (21), o escore de dor médio (medida de dismenorreia e dor pélvica crônica) foi significativamente reduzido, em relação à linha de base, em três meses após a inserção do DIU-LNG ($p < 0,02$) ou início da injeção de DMPA ($p < 0,002$). O efeito foi mantido em ambos os grupos durante todo o período do estudo, desde que a terapia continuasse, exceto em uma paciente em DMPA. Em uma visita (36^º mês), o escore médio de dor foi significativamente menor no grupo DIU-LNG do que no grupo MPA. Em todas as outras visitas não foram observadas diferenças significativas no escore de dor médio entre os dois grupos (Figura 1).

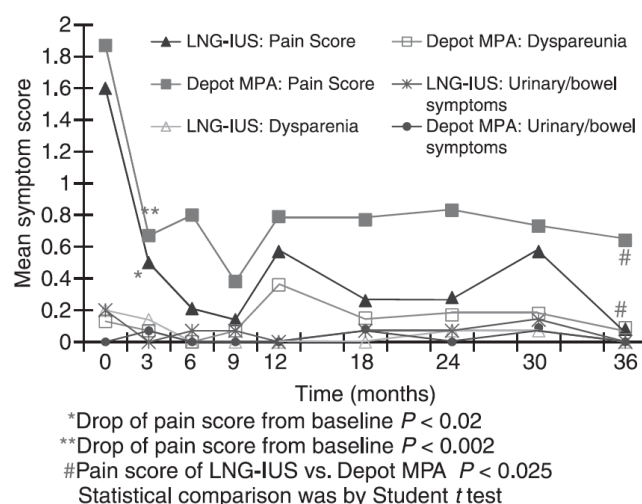


Figura 1. Sintomas de dor em seis meses para a comparação DIU-LNG versus DMPA.

Nota: pontos médios do escore de sintomas extraídos do gráfico utilizando *webplotdigitizer*: DMPA no tempo 0: escore médio 1,87; tempo 36: escore médio 0,64. DIU-LNG no tempo 0: escore médio 1,59; tempo 36: escore médio 0,08.

Fonte: Wong *et al.*, 2010 (21)

No estudo reportou-se ainda que, enquanto a terapia foi continuada, nenhuma recorrência definitiva de lesões endometrióticas pélvicas foi detectada na ultrassonografia em ambos os grupos comparados.

6.2.2 Adesão ao tratamento

No estudo de Wong e colaboradores (2010) (21) reportou-se que pacientes que receberam DIU-LNG concluíram, com taxa significativamente maior, a terapia além de três anos (2 de 15 pacientes descontinuaram a terapia) em relação ao grupo que recebeu DMPA (8 de 15 pacientes descontinuaram a terapia) ($P < 0,025$).

6.3 Efeitos indesejáveis

Não foram observadas variações significativas na dispareunia e sintomas urinários e intestinais para ambos os grupos, uma vez que a intensidade desses sintomas já era mínima no início do estudo. No entanto, os dados numéricos e medidas de efeito não foram reportados.

6.3.1 Sangramento irregular

Sangramento vaginal irregular foi uma observação comum nos grupos DIU-LNG e DMPA; no entanto, a gravidade e a frequência foram maiores no grupo tratado com MPA. A maioria das pacientes em DIU-LNG apresentou sangramento de escape leve por alguns

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

dias, uma vez a cada um a três meses. Pacientes com DMPA frequentemente se queixaram de sangramento de escape vaginal prolongado por mais de uma semana ou por um mês. No grupo que recebeu DIU-LNG, uma paciente descontinuou o tratamento por sangramento vaginal prolongado, e três pacientes descontinuram DMPA pelo mesmo motivo.

6.3.2 Densidade mineral ossea

Nos 12º, 24º e 36º meses, observou-se uma pontuação T-DEXA média significativamente maior, em exame de densitometria óssea, na coluna lombar no grupo que recebeu DIU-LNG em comparação com o grupo DMPA (Figura 2). Segundo interpretação da escala, quanto maior a média do escore T-DEXA mais próximo da densidade mineral óssea saudável. Pela análise da variação do escore T-DEXA médio entre a linha de base e o 36º mês observou-se um ganho positivo nas regiões do quadril e da coluna lombar no grupo tratado com DIU-LNG, ao passo que pacientes que receberam DMPA apresentaram uma variação negativa. Duas pacientes no grupo DMPA desenvolveram perda óssea significativa na região da coluna lombar (reduções de 6,9% e 7,7% na DMO).

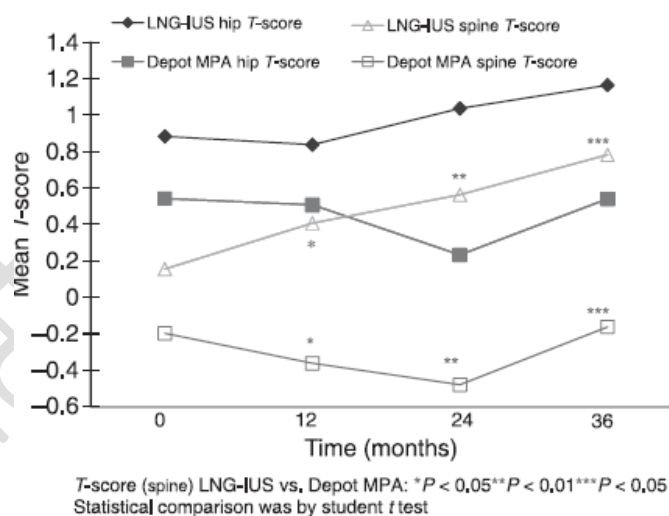


Figura 2. Resultados da análise de densitometria óssea para os grupos DIU-LNG e DMPA.

Interpretação: Entre 0 e -1: Densidade óssea saudável. Entre -1 e -2,5: Osteopenia, o que pode aumentar o risco de osteoporose. -2,5 ou menos: Osteoporose ou ossos enfraquecidos, com um risco aumentado de quebrar um osso.

Fonte: Wong et.al, 2010 (21).

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A certeza na evidência foi baixa para a comparação entre DIU-LNG e MPA (**Quadro 5**) em todos os desfechos avaliados. A certeza na evidência foi rebaixada devido a algumas preocupações quanto ao risco de viés (**Apêndice 3**) e evidência indireta, já que no ECR, as pacientes incluídas apresentavam histórico de cirurgia conservativa para tratamento da endometriose moderada a grave nos últimos cinco anos, ao passo que este relatório avalia o tratamento da endometriose em primeira linha.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência através da ferramenta GRADE para a comparação DIU-LNG versus acetato de medroxiprogesterona.

| Avaliação na certeza da evidência | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|--|--------------|--------------------------|--|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | DIU-LNG | DMPA | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Dor (dismenorreia/dor pélvica crônica, dispareunia) (seguimento: mediana 3 anos; avaliado com: escore de dor) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | O Escore de Dor médio foi significativamente reduzido em três meses após a inserção do DIU-LNG (P < 0,02) ou início da injeção de MPA (P < 0,002). O efeito foi mantido durante todo o período do estudo, desde que a terapia continuasse, exceto em um paciente em MPA. Em uma visita (36º mês), o escore médio de dor foi significativamente menor no grupo DIU-LNG do que no grupo MPA. Todas as outras visitas não mostraram diferença significativa no escore de dor entre os dois grupos | | | | ⊕⊕○○ Baixa | CRÍTICO |
| Adesão ao tratamento | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | 13/15 (86.7%) | 7/15 (46.7%) | RR 1.86 (1.04 para 3.03) | 401 mais por 1000 (de 19 mais para 947 mais) | ⊕⊕⊕○ Baixa | IMPORTANTE |
| Densidade mineral ossea (seguimento: média 3 anos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | Como resultado da densitometria óssea observou-se uma pontuação T-DEXA média significativamente maior para a região da coluna lombar no grupo que recebeu DIU-LNG em comparação com o grupo DMPA. Pacientes que receberam DMPA apresentaram uma redução na DMO no 36º mês. Duas pacientes no grupo DMPA desenvolveram perda óssea significativa sobre a coluna lombar (redução de 6,9% e 7,7% na DMO, respectivamente). | | | | ⊕⊕⊕○ Baixa | IMPORTANTE |

| Avaliação na certeza da evidência | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|-----------------------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | DIU-LNG | DMPA | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Sangramento irregular (seguimento: média 3 anos)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|--|--|--|--|---------------|------------|
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | grave ^b | não grave | nenhum | Sangramento vaginal irregular foi comum nos grupos DIU-LNG e DMPA; no entanto, a gravidade e a frequência foram maiores com MPA. A maioria das pacientes em uso de DIU-LNG apresentou sangramentos de escape leves por alguns dias, uma vez a cada um a três meses. Pacientes com DMPA relataram sangramento de escape vaginal prolongado por mais de uma semana ou por um mês. No grupo que recebeu DIU-LNG, uma paciente descontinuou o tratamento por sangramento de escape vaginal prolongado, e duas pacientes descontinuíram DMPA pelo mesmo motivo. | | | | ⊕⊕⊕○ Baixa | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|--|--|--|--|---------------|------------|

- Preocupações relacionadas principalmente ao desvio das intervenções pretendidas: descontinuação do tratamento por oito pacientes no grupo que recebeu DMPA e dois pacientes no grupo que recebeu DIU-LNG por motivos relacionados à adesão, segurança (densidade óssea) e eficácia (sangramento).
- No ECR, as pacientes incluídas apresentavam histórico de cirurgia conservativa para tratamento da endometriose moderada a grave nos últimos cinco anos, o que caracteriza evidência indireta, já que este relatório avalia o tratamento da endometriose em primeira linha.

Fonte: elaboração própria.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Um único estudo com 30 pacientes, com três anos de acompanhamento, foi identificado, no qual foram comparados tratamentos com DIU-LNG e DMPA para endometriose. As evidências sugerem que o DIU-LNG pode ser igualmente eficaz na redução da dor, abrangendo dismenorreia e dor crônica da pelve, quando comparado ao DMPA.

O tratamento com DIU-LNG parece estar associado a melhor perfil de segurança uma vez que apenas pacientes que receberam DMPA apresentaram reduções na DMO após período de 3 anos. Sangramento vaginal irregular foi uma observação comum nos grupos DIU-LNG e DMPA, porém, a gravidade e a frequência foram maiores no grupo tratado com DMPA. Além disso, o tratamento com DIU-LNG parece estar relacionado a uma menor taxa de abandono do tratamento.

A certeza na evidência foi considerada baixa para todos os desfechos priorizados.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizada uma avaliação econômica (AE) do tipo custo-utilidade para determinar a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) entre tratamentos com DIU-LNG e MPA/DMPA para endometriose. A análise foi realizada no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (22) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no **Quadro 6**.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

| | |
|---------------------------------|--|
| População-alvo | Mulheres com diagnóstico de endometriose com contraindicação ou não adesão aos COCs |
| Perspectiva de análise | Sistema Único de Saúde (SUS) |
| Intervenção | Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) |
| Comparador | DMPA – apresentação injetável de depósito |
| Horizonte temporal | Cinco anos com ciclos semestrais |
| Medidas de efetividade | Descontinuação do tratamento por perda de densidade óssea, sangramento intolerável ou outros motivos de não adesão |
| Desfechos em saúde | Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ) |
| Estimativa de custos | Custos médicos diretos relacionado ao tratamento, consultas e exames de monitoramento. |
| Moeda | Real (R\$) |
| Taxa de desconto | 5% para custos e desfechos clínicos |
| Modelo escolhido | Modelo de estados transicionais de Markov |
| Análise de sensibilidade | Análise determinística univariada e probabilística |

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

População de estudo

A população deste estudo é composta por mulheres com diagnóstico de endometriose, com contraindicação ou não adesão ao uso de COCs.

Esta análise foi desenvolvida com base nas evidências comparativas de eficácia e segurança entre os tratamentos com DIU-LNG e DMPA apresentadas no ECR de Wong *et al.* (2010) (21). Neste estudo, as pacientes incluídas apresentavam idade média entre 40 e 37,8 anos nos grupos DIU-LNG e DMPA, respectivamente, e histórico de cirurgia conservativa para tratamento da endometriose moderada a grave.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS. Sendo assim, os custos estimados foram baseados nos valores extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais - OPM do SUS (SIGTAP) e do Banco de Preços em Saúde (BPS).

Intervenção e comparador

A intervenção é o DIU-LNG, que contém 52 mg de levonorgestrel com taxa inicial de liberação de 20 mcg/24h. A eficácia do DIU-LNG é mantida por cinco anos e recomenda-se que o dispositivo seja removido após este período (23).

O comparador escolhido foi a DMPA 150 mg/mL injetável a cada três meses, conforme o estudo clínico e o que é recomendado no Protocolo de tratamento da endometriose do Ministério da Saúde. Para o caso base, assumiu-se que 100% das mulheres estariam recebendo a apresentação de 150 mg/mL injetável a cada três meses, já que esta é a alternativa de menor custo e mais disseminada na prática clínica. Entretanto, considerando a disponibilidade da apresentação em comprimidos de MPA 10 mg, nas análises de sensibilidade, foram aplicadas diferentes proporções de pacientes que estariam recebendo MPA 10 mg por via oral três vezes ao dia.

Desfechos da avaliação econômica

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$). Os desfechos clínicos considerados para a análise de custo-utilidade foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ).

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado foi de cinco anos devido ao tempo de uso recomendado para o DIU-LNG, e o modelo foi elaborado com base em ciclos semestrais (seis meses) para que fosse compatível com as estimativas de custos para tratamento e monitoramento. Foram aplicadas taxas de desconto de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (24).

Racional do modelo

De acordo com as evidências apresentadas, o DIU-LNG parece ser igualmente eficaz na redução da dor e dismenorréia quando comparado ao DMPA. Entretanto, o efeito do tratamento só permanece enquanto a terapia é mantida. No ECR de Wong *et al.* (2010), duas das 15 pacientes do grupo DIU-LNG descontinuaram o tratamento por intolerância ao sangramento vaginal prolongado ($n=1$) e aumento no tamanho da fibrose ($n=1$). Já no grupo DMPA, oito pacientes descontinuaram o tratamento por motivos de: intolerância ao sangramento vaginal prolongado ($n=2$), aumento da dor e sangramento vaginal intenso ($n=1$), perda óssea importante ($n=2$) e dificuldade de adesão às injeções hormonais prolongadas ($n=3$) considerado no modelo como “outros motivos de descontinuação”.

Assim, este modelo considerou que as pacientes que recebem o tratamento (DIU-LNG ou DMPA) estão com a dor controlada enquanto permanecerem usando as respectivas intervenções. Com o passar do tempo, as pacientes podem descontinuar o tratamento pelos motivos listados anteriormente e iniciar o tratamento de segunda linha.

O modelo é composto por cinco estados de saúde: 1 - controle da dor, em tratamento, 2 - sangramento prolongado intolerável, 3 - perda óssea significativa, 4 - outros motivos de não adesão, e 5 - segunda linha (GnRH ou danazol). Todas as mulheres entram no modelo no estado de saúde 1 e podem permanecer neste estado ou evoluir para os estados 2, 3 e 4. Uma vez que as pacientes progridem para os estados 2, 3 ou 4, elas permanecem neste estado durante um ciclo; no ciclo seguinte, assume-se que, uma vez descontinuado o tratamento da primeira linha (DIU ou DMPA), as mulheres irão migrar para o tratamento de segunda linha (estado de saúde 5). A figura a seguir representa esquematicamente o modelo econômico desenvolvido.

Para o tratamento de segunda linha, segundo o PCDT da Endometriose vigente, estão disponíveis os análogos de GnRH (leuprorrelina, goserrelina e triptorrelina) e o danazol. O danazol é um tratamento cujo uso pode ocasionar eventos adversos masculinizantes, por vezes irreversíveis, como crescimento de pelos, engrossamento de voz, alopecia e aumento de gordura abdominal. Assim, esse medicamento tem sido cada vez menos utilizado na prática clínica (25). Portanto, para o caso base, assumiu-se que na segunda linha, as pacientes receberiam majoritariamente os análogos de GnRH.

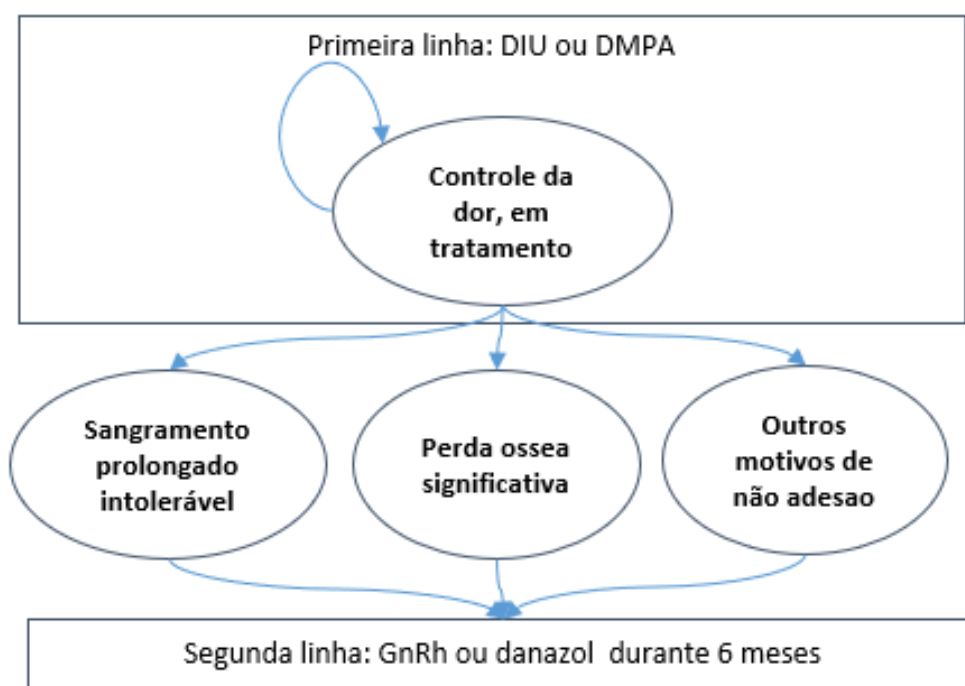


Figura 3. Representação do modelo de custo-utilidade.

Fonte: elaboração própria.

Probabilidades de transição

A probabilidade de ocorrência de eventos e, conseqüentemente, da paciente descontinuar o DIU-LNG ou a DMPA e iniciar a segunda linha de tratamento foi estimada com base no estudo de Wong *et al.* (2010) (21). O estudo teve acompanhamento de três anos e, por isso, a probabilidade de ocorrência dos eventos em três anos foi convertida para a probabilidade ajustada para a duração do ciclo do modelo (seis meses) a partir da equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (26) (**Quadro 7**) e extrapolada durante o horizonte temporal da análise.

Foi assumido no modelo que todas as mulheres que progridem para os estados de saúde 2, 3 e 4 permanecem nestes estados durante apenas um ciclo, e 100% seriam elegíveis para a segunda linha de tratamento, ou seja, progridem para o estado de saúde 5 no ciclo seguinte. Esta premissa foi assumida considerando que esta população fez uso de tratamento hormonal para endometriose (DIU ou DMPA) e é contraindicada aos COCs e, por isso, a próxima alternativa terapêutica disponível mais provável seria o GnRH ou danazol.

Quadro 7. Probabilidade de ocorrência dos eventos de descontinuação aplicados ao modelo.

| Evento | Ocorrência de eventos (n) | Probabilidade e em 3 anos (%) | Probabilidade ajustada para o ciclo (%) |
|---------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---|
| Sangramento intolerável DIU (%) | 1 | 6,67% | 1,14% |
| Perda óssea DIU (%) | 0 | 0,00% | 0,00% |
| Outros motivos de não adesão DIU (%) | 1 | 6,67% | 1,14% |
| Sangramento intolerável DMPA (%) | 2 | 13,33% | 2,36% |
| Perda óssea DMPA (%) | 2 | 13,33% | 2,36% |
| Outros motivos de não adesão DMPA (%) | 4 | 26,67% | 5,04% |

Fonte: elaboração própria.

Valores de utilidade

Para pacientes que entram no modelo em uso de DMPA ou DIU-LNG, considerou-se o valor de utilidade médio referente à população brasileira entre 18 e 44 anos de idade (0,852) (27), uma vez que se assume no modelo que as pacientes em uso do tratamento estarão com controle dos sintomas.

Para pacientes que apresentam o evento de ‘sangramento prolongado intolerável’, assumiu-se uma perda de utilidade que foi aplicada apenas no ciclo em que ocorre este evento e, no ciclo seguinte, a paciente passaria para o estado de saúde “segunda linha de tratamento” recebendo um decremento de utilidade (com relação ao valor de linha de base), referente à ocorrência de eventos adversos comuns com os GnRH.

Não foram identificados estudos que avaliassem a qualidade de vida de mulheres em tratamento hormonal da endometriose e com quadros de sangramento intolerável reportando os respectivos valores de utilidade. Por isso, foram utilizados dados referentes a perda de qualidade de vida por sangramentos menstruais intensos. Nos estudos identificados após busca manual na literatura, a qualidade de vida de uma mulher é reduzida em 0,5 por uma semana por mês de menstruações intensas (ou seja, 0,5/4) (28). Desta forma, esse valor de desutilidade foi aplicado de forma proporcional a um quarto do tempo geral.

Assumiu-se que não haveria perda de utilidade com a ocorrência dos demais eventos de perda óssea significativa (por se tratar de alterações nos exames de densitometria, sem impacto inicial na ocorrência de fraturas, etc), e outros motivos de não adesão.

Pacientes que recebem a segunda linha de tratamento, estavam em risco de apresentar eventos adversos relacionados ao tratamento incluindo dor mamária, depressão, dor de cabeça, ondas de calor, diminuição da libido, náusea e ganho de peso. As taxas de EAs relacionadas ao tratamento foram obtidas a partir dos dados de ocorrência de EA coletados dos estudos clínicos da leuprorrelida e ajustadas para o ciclo de seis meses (29) , (Quadro 8).

Quadro 8. Perda de utilidade por eventos adversos do tratamento de segunda linha com GnRH-a.

| EA com leuprorrelina | Probabilidade no ciclo | Utilidade | Utilidade ajustada |
|------------------------------------|------------------------|-----------|--------------------|
| Dor nos seios | 5,9% | -0,003 | 0,000 |
| Depressão | 24,0% | -0,120 | -0,029 |
| Dor de cabeça | 39,6% | -0,027 | -0,011 |
| Ondas de calor | 87,1% | -0,011 | -0,010 |
| Diminuição da libido | 11,1% | -0,049 | -0,005 |
| Náuseas | 15,7% | -0,040 | -0,006 |
| Ganho de peso | 13,0% | -0,040 | -0,005 |
| Perda de utilidade ajustada | | | -0,066 |

Fonte: elaboração própria.

O **Quadro 9** a seguir apresenta os valores de utilidade finais aplicados ao modelo.

Quadro 9. Valores de utilidade finais aplicados ao modelo.

| Estado de saúde | Utilidade anual | Utilidade no ciclo (6 meses) |
|-------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| (1) Controle da dor, em tratamento | 0,852 | 0,426 |
| (2) Sangramento intolerável | 0,727 | 0,363 |
| (3) Perda óssea significativa | 0,852 | 0,426 |
| (4) Outros motivos de não adesão | 0,852 | 0,426 |
| (5) Segunda linha (GnRH ou danazol) | 0,785 | 0,393 |

Fonte: elaboração própria.

Mensuração e valoração de custos

Os custos diretos relacionados ao uso dos medicamentos foram calculados com base nas posologias recomendadas pelo PCDT da Endometriose do Ministério da Saúde e nos preços mínimos de compras públicas registradas nos últimos 18 meses (consulta ao BPS realizada em setembro de 2024) (**Quadro 10**).

Os custos de inserção/remoção do DIU-LNG e de administração intramuscular (IM) da solução de MPA não foram contemplados uma vez que estes procedimentos apresentam custo de R\$ 0,00 na tabela SUS/SIGTAP por serem de financiamento dos Estados e Municípios, já que ocorrem na Atenção Básica, e não foram encontradas outras informações quanto ao custo deste procedimento. Entretanto, considerou-se a realização de uma ultrassonografia após a inserção do DIU-LNG, e para o DMPA, o exame de densitometria óssea uma vez ao ano, e consulta de acompanhamento, conforme preconizado para monitoramento no PCDT da Endometriose e da Osteoporose do Ministério da Saúde.

Para os eventos, considerou-se a realização de uma consulta nos casos de sangramento intolerável, outros motivos de não adesão e perda óssea. Adicionalmente, previu-se a necessidade de um exame adicional de densitometria óssea. Não foram

inseridos os custos de tratamento de perda óssea uma vez que os estudos indicam que a perda óssea relacionada ao uso de DMPA é transitória e, após a suspensão do tratamento (próximo ciclo do modelo), os resultados do T-score na densitometria óssea tendem a se normalizar.

Para o tratamento de segunda linha, foram incluídos os custos dos GnRH-a e o percentual de utilização entre eles foi assumido como igualitário. Também foi incluído o custo exame de densitometria óssea uma vez ao ano, e consulta de acompanhamento.

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em setembro de 2024. Conversões de moeda não foram realizadas.

Quadro 10. Custos utilizados no modelo.

| Custo DIU (apenas no início) | | | | | |
|--|------------|------------------|----------------|-------------------|-----------------------|
| Recurso | Quantidade | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| DIU-LNG | 1 | 100% | R\$ 828,90 | R\$ 828,90 | BPS, menor preço |
| Ultrassonografia | 1 | 100% | R\$ 24,20 | R\$ 24,20 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Custo total | | | | R\$ 853,10 | |
| Custo DMPA/MPA | | | | | |
| Recurso | Quantidade | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| DMPA IM 150mg/mL | 2 | 100% | R\$ 6,80 | R\$ 13,60 | BPS, menor preço |
| MPA 10 mg via oral três vezes ao dia | 548 | 0,0% (caso base) | R\$ 1,55 | R\$ 0,00 | BPS, menor preço |
| Consulta na atenção especializada | 1 | 100% | R\$ 10,00 | R\$ 10,00 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Densitometria óssea | 0,5 | 100% | R\$ 55,10 | R\$ 27,55 | Sigtap 02.04.06.002-8 |
| Custo total | | | | R\$ 51,15 | |
| Custo sangramento intolerável / não adesão | | | | | |
| Recurso | Quantidade | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| Consulta na atenção especializada | 1 | 100% | R\$ 10,00 | R\$ 10,00 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Custo total | | | | R\$ 10,00 | |
| Custo perda ossea | | | | | |
| Recurso | Quantidade | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| Consulta na atenção especializada | 1 | 100% | R\$ 10,00 | R\$ 10,00 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Densitometria óssea | 1 | 100% | R\$ 55,10 | R\$ 55,10 | Sigtap 02.04.06.002-8 |
| Custo total | | | | R\$ 65,10 | |
| Custo segunda linha (apenas por 6 meses) | | | | | |
| Medicamento | Quantidade | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| Danazol 200 mg duas vezes ao dia | 365 | 0,0% (caso base) | R\$ 3,62 | R\$ 0,00 | Sigtap 06.04.14.003-7 |
| Gosserrelina 10,8 mg trimestral | 2 | 16,7% | R\$ 889,80 | R\$ 296,60 | BPS, menor preço |
| Gosserrelina 3,6 mg mensal | 6 | 16,7% | R\$ 462,00 | R\$ 462,00 | BPS, menor preço |
| Leuprorrelina 11,25 mg trimestral | 2 | 16,7% | R\$ 1.097,70 | R\$ 365,90 | BPS, menor preço |
| Leuprorrelina 3,75 mg mensal | 6 | 16,7% | R\$ 198,79 | R\$ 198,79 | BPS, menor preço |
| Triptorrelina 11,25 mg trimestral | 2 | 16,7% | R\$ 1.090,00 | R\$ 363,33 | BPS, menor preço |
| Triptorrelina 3,75 mg mensal | 6 | 16,7% | R\$ 330,00 | R\$ 330,00 | BPS, menor preço |
| Consulta na atenção especializada | 1 | 16,7% | R\$ 10,00 | R\$ 1,67 | Sigtap 03.01.01.007-2 |

| | | | | | |
|---------------------|-----|------|-----------|---------------------|-----------------------|
| Densitometria óssea | 0,5 | 100% | R\$ 55,10 | R\$ 4,59 | Sigtap 02.04.06.002-8 |
| Custo total | | | | R\$ 2.022,88 | |

Legenda: IM: intramuscular; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

Notas: ¹ Custo anual de administração considerando procedimento SIGTAP 03.01.10.001-2 no valor de R\$ 0,63. ² Custo anual considerando custo de aquisição e administração.

* Medicamentos orais ou de administração/aplicação na Atenção Básica.

Fonte: elaboração própria.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Assumiu-se que:

- As pacientes permanecem em controle da dor enquanto receberem o tratamento de primeira ou de segunda linha;
- A redução da qualidade de vida pelo uso da terapia de segunda linha é decorrente apenas da ocorrência dos eventos adversos da leuprorrelina assumindo que os medicamentos e diferentes doses/esquemas posológicos da classe dos GnRH-a apresentam efeito de classe (eficácia e segurança similares entre si);
- Nas análises de sensibilidade, estimou-se um percentual de pacientes recebendo danazol na segunda linha. Entretanto, foram alterados apenas parâmetros de custo da terapia, sem alterações quando ao decréscimo de utilidade;
- Considerando a ausência de dados e a recomendação do PCDT vigente, os pacientes não foram modelados após os seis meses de utilização da terapia de segunda linha. Ou seja, no ciclo seguinte ao tratamento de segunda linha, no qual foram imputados os custos e o decréscimo de utilidade referente à ocorrência de eventos adversos, não foram contabilizados custos ou QALYs para ambos os braços do modelo.
- Pacientes permanecem na terapia de primeira linha até o ciclo onde ocorre o evento que leva a descontinuação, e muda para o tratamento de segunda linha no próximo ciclo;
- Todas as pacientes que descontinuam o tratamento de primeira linha são indicadas e seguem para o tratamento de segunda linha;
- As pacientes não são encaminhadas para o tratamento cirúrgico e as pacientes não saem do modelo por “resolução do quadro”.

Análises de sensibilidade

Considerando os limites inferiores e superiores dos parâmetros e suas respectivas distribuições de probabilidade (**Quadro 11**), foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas e a confiabilidade dos resultados da ACU. Para a PSA, foram executadas 1.000 iterações de Monte de Carlo em que todos os parâmetros variaram seguindo a distribuição beta para probabilidades relacionadas à eficácia, probabilidades e utilidade, e distribuição gama para custos. Análises de sensibilidade determinística univariada foram realizadas variando os valores dos parâmetros conforme as premissas descritas anteriormente ou para $\pm 20\%$ do valor determinístico e apresentadas em diagrama de tornado.

Quadro 11. Parâmetros variados nas análises de sensibilidade.

| Parametro | Caso base | Limite inferior | Limite superior | Distribuição |
|---------------------------------------|-----------|-----------------|-----------------|--------------|
| Taxa de desconto (%) | 5,00 | 3,00 | 10,00 | NA |
| Fator de correção | 1,00 | 1,00 | 2,80 | NA |
| Proporção DMPA/MPA (%) | 100 | 50,0 | 100,0 | Gama |
| Proporção GnRH/danazol 2linha (%) | 100 | 80,0 | 100,0 | Gama |
| Prob. Sangramento intoleravel DIU (%) | 1,14 | 0,91 | 1,37 | Beta |
| Prob.Perda ossea DIU (%) | 0,00 | 0,00 | 0,00 | Beta |
| Prob.Não adesao DIU (%) | 1,14 | 0,91 | 1,37 | Beta |
| Prob.Sangramento intoleravel DMPA (%) | 2,36 | 1,89 | 2,83 | Beta |
| Prob.Perda ossea DMPA (%) | 2,36 | 1,89 | 2,83 | Beta |
| Prob.Não adesao DMPA (%) | 5,04 | 4,03 | 6,05 | Beta |
| Custo DIU (R\$) | 853,10 | 682,48 | 1.023,72 | Gama |
| Custo DMPA (R\$) | 51,15 | 40,92 | 61,38 | Gama |
| Custo sangramento intolerável (R\$) | 10,00 | 8,00 | 12,00 | Gama |
| Custo perda ossea (R\$) | 65,10 | 52,08 | 78,12 | Gama |
| Custo não adesão (R\$) | 10,00 | 8,00 | 12,00 | Gama |
| Custo segunda linha (R\$) | 2.022,88 | 1.618,31 | 2.427,46 | Gama |
| Utilidade linha de base | 0,426 | 0,681 | 1,000 | Beta |
| Perda de utilidade sangramento | 0,063 | 0,100 | 0,150 | Beta |
| Perda de utilidade perda ossea | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Beta |
| Perda de utilidade não adesao | 0,000 | 0,000 | 0,000 | Beta |
| Perda de utilidade segunda linha | 0,033 | 0,053 | 0,079 | Beta |

Legenda: DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; MPA: acetato de medroxiprogesterona. **Fonte:** elaboração própria.

9.2 Resultados

No horizonte temporal de cinco anos, a utilização do DIU-LNG na primeira linha de tratamento da endometriose gerou redução de custos da ordem de R\$ 212,45 e um incremento em AVAQ de 0,889. Por isso, o DIU-LNG se mostrou como alternativa dominante quando comparado ao uso de DMPA como primeira linha de tratamento da endometriose em pacientes contraindicadas ao uso de COCs (**Tabela 1**).

Tabela 1. Resultados da análise de custo-utilidade.

| Intervenção | Custos | AVAQ | RCUI |
|-------------|--------------|-------|-----------|
| DMPA/MPA | R\$ 1.394,12 | 3,429 | Dominante |
| DIU-LNG | R\$ 1.181,67 | 4,318 | |
| Incremental | -R\$ 212,45 | 0,889 | |

Legenda: DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito. **Fonte:** elaboração própria.

A redução de custos e incremento de AVAQ foi resultante da menor descontinuação do tratamento e, conseqüentemente, da menor proporção de pacientes seguindo para a segunda linha de tratamento com os GnRH-a (**Tabela 2**).

Tabela 2. Resultados detalhados da análise de custo-utilidade.

| | DIU-LNG | DMPA | Diferença |
|------------------------------|------------|--------------|-------------|
| Custos (sem desconto) | | | |
| Tratamento de primeira linha | R\$ 853,10 | R\$ 354,86 | R\$ 498,24 |
| Sangramento | R\$ 1,03 | R\$ 1,55 | -R\$ 0,52 |
| Perda ossea | R\$ 0,00 | R\$ 10,09 | -R\$ 10,09 |
| Não adesao | R\$ 1,03 | R\$ 3,31 | -R\$ 2,28 |
| Tratamento de segunda linha | R\$ 380,18 | R\$ 1.219,49 | -R\$ 839,30 |
| AVAQ (sem desconto) | | | |
| Tratamento de primeira linha | 4,18 | 2,95 | 1,23 |
| Sangramento | 0,04 | 0,06 | - 0,02 |
| Perda ossea | 0,00 | 0,07 | - 0,07 |
| Não adesao | 0,04 | 0,14 | - 0,10 |
| Tratamento de segunda linha | 0,07 | 0,24 | - 0,16 |

Fonte: elaboração própria.

Os resultados do caso base foram confirmados na PSA, sendo que na maior parte das iterações o DIU-LNG reduziu custos (97,80%) e forneceu incrementos de AVAQ (100,00%) quando comparado ao DMPA. Assim, a tecnologia permaneceu sendo dominante na maior parte das simulações (Figura 4).

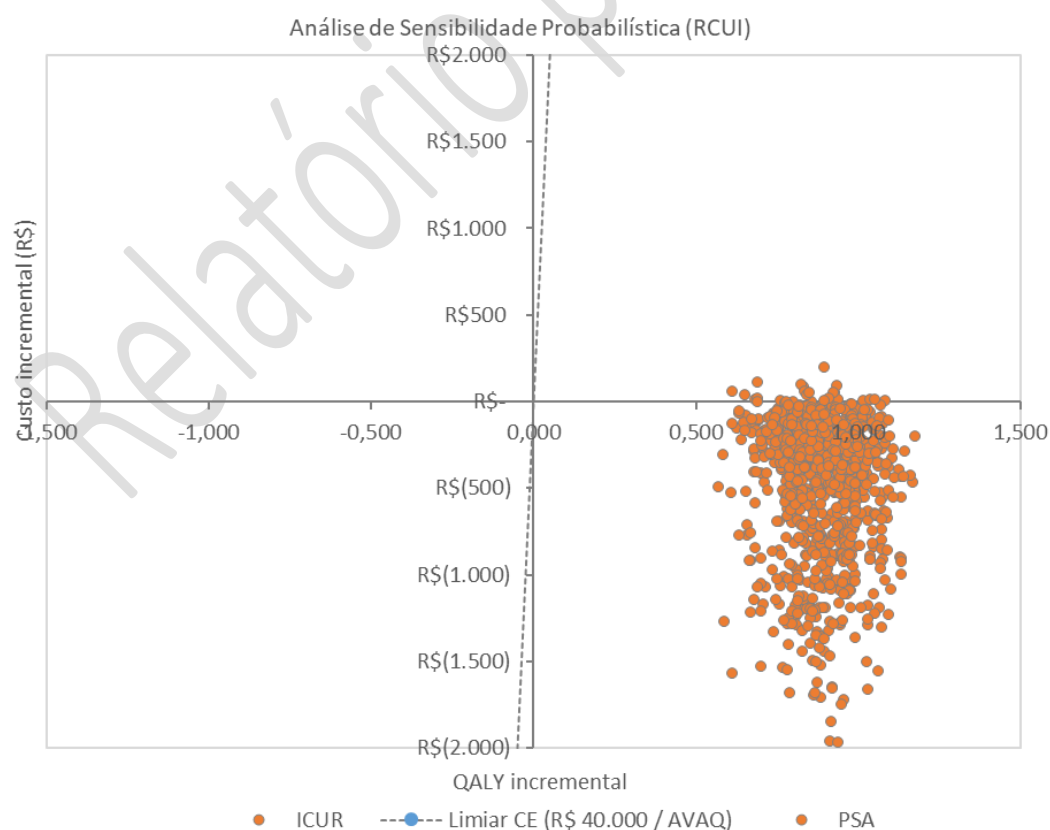


Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Fonte: elaboração própria.

A DSA demonstrou que os parâmetros de maior incerteza são a proporção de uso de DMPA/MPA (injetável ou oral) e a utilização do fator de correção para custos de procedimentos do Sigtap (2,8). Quanto maior a proporção de pacientes em uso da apresentação oral (MPA, 50% no limite superior), maior é a redução de custos observada com DIU-LNG (-R\$ 2.821,30, RCUI -R\$3.172,97), uma vez que a apresentação oral da MPA tem custo superior à apresentação injetável (DMPA).

Entretanto, em todas as simulações o DIU-LNG permaneceu como a alternativa dominante (**Figura 5**).

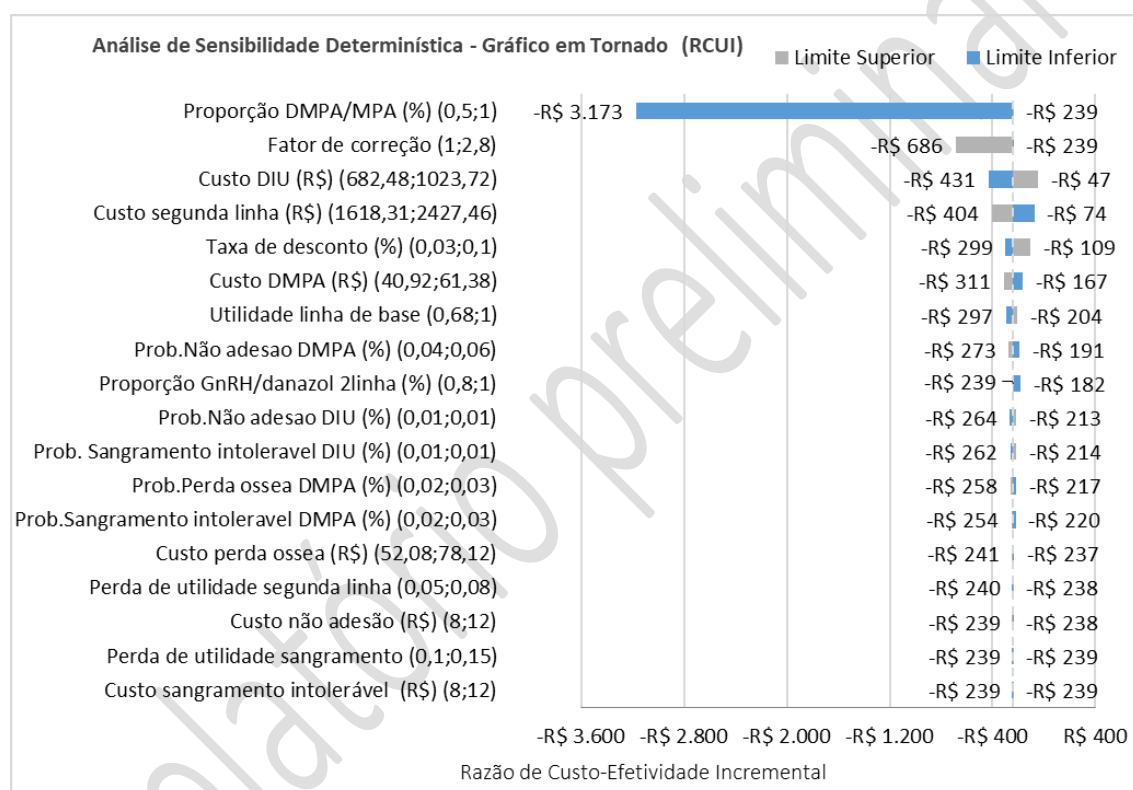


Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade determinística.

Fonte: elaboração própria.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação teve como objetivo estimar o impacto orçamentário da incorporação do DIU-LNG para tratamento de mulheres com endometriose e contraindicação ou não adesão aos COCs no SUS. A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada no *software* Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA) e seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas do MS (30).

10.1 Métodos

População

A população considerada foi a de mulheres diagnosticadas com endometriose e contraindicação aos COCs. Para estimativa da população elegível, adotou-se o método epidemiológico. Apesar de ser preferível em algumas situações, o método da demanda aferida não foi considerado viável para esta análise já que duas das classes de medicamentos mais frequentemente utilizadas para tratamento da endometriose (9,12) (COCs, medicamento disponível: etinilestradiol + levonorgestrel; e os progestágenos, medicamento disponível: MPA) estão disponíveis pelo Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), e dados de consumo do CBAF considerando o código CID-10 para endometriose em nível nacional não estão disponíveis para consulta.

O diagnóstico da endometriose é realizado, na maioria das vezes, durante a idade fértil (entre 10 e 49 anos) (9,10). Para estimativa do número de pacientes diagnosticadas com endometriose, na ausência de dados brasileiros, utilizou-se os dados de prevalência de um estudo de coorte prospectivo realizado entre 1996 e 2018, conduzido com 13.508 mulheres australianas nascidas entre 1973 e 1978 (11).

Assim, a prevalência por faixa etária foi aplicada à estimativa da população brasileira de mulheres entre 10 e 49 anos de idade, projetada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para os anos de 2026 a 2030 (31) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Estimativa do número de mulheres com endometriose por faixa etária.

| Faixa etária | Prevalência (%) | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|--------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 10 – 19 anos | 0,24 | 34.252 | 34.103 | 34.040 | 33.966 | 33.825 |
| 20 – 24 anos | 0,92 | 69.530 | 68.456 | 67.554 | 66.803 | 66.012 |
| 25 – 29 anos | 4,04 | 327.167 | 323.088 | 318.180 | 312.782 | 307.579 |
| 30 – 34 anos | 6,95 | 568.977 | 568.727 | 567.930 | 566.723 | 564.386 |
| 35 – 39 anos | 9,6 | 790.378 | 784.230 | 780.939 | 780.084 | 780.814 |
| 40 – 49 anos | 11,44 | 1.904.692 | 1.918.466 | 1.923.706 | 1.921.180 | 1.913.058 |
| Total | - | 3.694.996 | 3.697.070 | 3.692.349 | 3.681.538 | 3.665.674 |

Nota: As prevalências para as faixas etárias de 15 a 19 anos e de 40 a 44 anos reportadas pelo estudo de Rowlands *et al* (2021), foram estendidas para abranger a faixa etária da população de mulheres em idade fértil, ou seja, 10 a 49 anos. **Fonte:** elaboração própria.

Um estudo transversal conduzido com 1.420 mulheres diagnosticadas com endometriose na Áustria, Alemanha e Suíça demonstrou que 68,5% das pacientes já havia sido tratada em algum momento com progestinas (12). Assim, adotou-se o percentual de 68,5% assumindo que todas as pacientes em uso de progestinas estariam recebendo DMPA/MPA, e seriam elegíveis para o tratamento com DIU-LNG, excluindo aquelas que já utilizaram COCs para tratamento da condição em algum momento (79,6%) (assumindo que estas não estariam contraindicadas ou sem adesão aos COCs), de acordo com o mesmo estudo.

A população obtida para cada ano é apresentada na

Tabela 4, e o racional para estimativa da população elegível para a AIO é demonstrado na **Figura 6**.

Tabela 4. População utilizada na AIO.

| Estimativa populacional | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Ano | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
| Mulheres com idade entre 10 e 49 anos | 62.996.684 | 62.769.664 | 62.524.153 | 62.229.610 | 61.858.979 |
| Prevalência da endometriose | 3.694.996 | 3.697.070 | 3.692.349 | 3.681.538 | 3.665.674 |
| Pessoas em uso de progestinas* | 2.531.072 | 2.532.493 | 2.529.259 | 2.521.853 | 2.510.987 |
| Pessoas que não estão em uso de COCs** | 516.339 | 516.629 | 515.969 | 514.458 | 512.241 |
| População final elegível | 516.339 | 516.629 | 515.969 | 514.458 | 512.241 |

Fonte: elaboração própria. **Notas:** * Progestina isolada. ** Assume-se que estas seriam contraindicadas ou sem adesão ao tratamento com COCs.

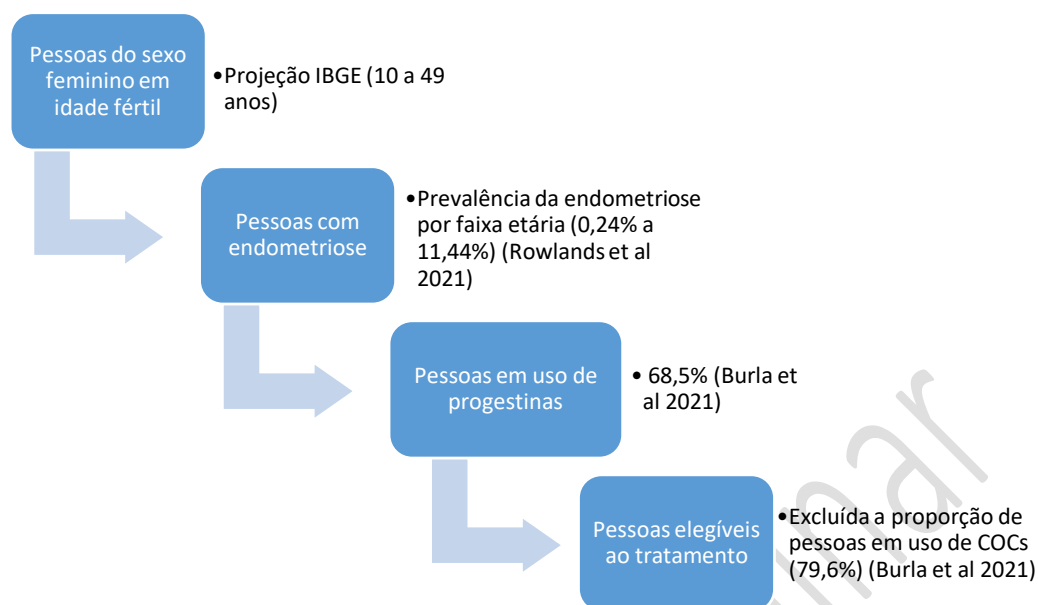


Figura 6. Racional para estimativa da população elegível na AIO

Fonte: elaboração própria.

Market share

O cenário atual considera que todos os pacientes elegíveis estão recebendo MPA/DMPA e não fazem uso de DIU-LNG. Em linha com o que foi descrito na ACU, assumiu-se que 100% das pacientes receberiam DMPA injetável no cenário atual e, nas análises de sensibilidade, outros percentuais de proporção entre DMPA/MPA foram testados.

Foram propostos dois cenários para a AIO. Para o primeiro cenário alternativo foi estimada uma taxa de difusão do DIU-LNG, de 10% ao ano, atingindo 50% das pacientes elegíveis no quinto ano. Para o segundo cenário alternativo estimou-se uma taxa de difusão de 20% ao ano, atingindo 90% das pacientes elegíveis no quinto ano. O cenário de referência e os dois cenários alternativos estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. *Market share* utilizado no cenário de referência e cenários alternativos da análise de impacto orçamentário.

| | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|------------------------------|------|------|------|------|------|
| Cenário de Referência | | | | | |
| DMPA/MPA | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| DIU-LNG | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Cenário Alternativo 1 | | | | | |
| DMPA/MPA | 90% | 80% | 70% | 60% | 50% |
| DIU-LNG | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% |
| Cenário Alternativo 2 | | | | | |
| DMPA/MPA | 90% | 70% | 50% | 30% | 10% |
| DIU-LNG | 10% | 30% | 50% | 70% | 90% |

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito.

Cabe destacar que o *market share* foi adotado referente ao número total de pacientes em uso da tecnologia, como demonstrado nas **Figuras 7 e 8** a seguir. Por isso, o total de pacientes em uso de DIU-LNG de um determinado ano é crescente e reflete o total de pacientes que já havia inserido o dispositivo nos anos anteriores, somado ao número de pacientes que inseriu o dispositivo naquele ano. Sendo assim, o número de pacientes que coloca o DIU-LNG a cada ano permanece relativamente estável.

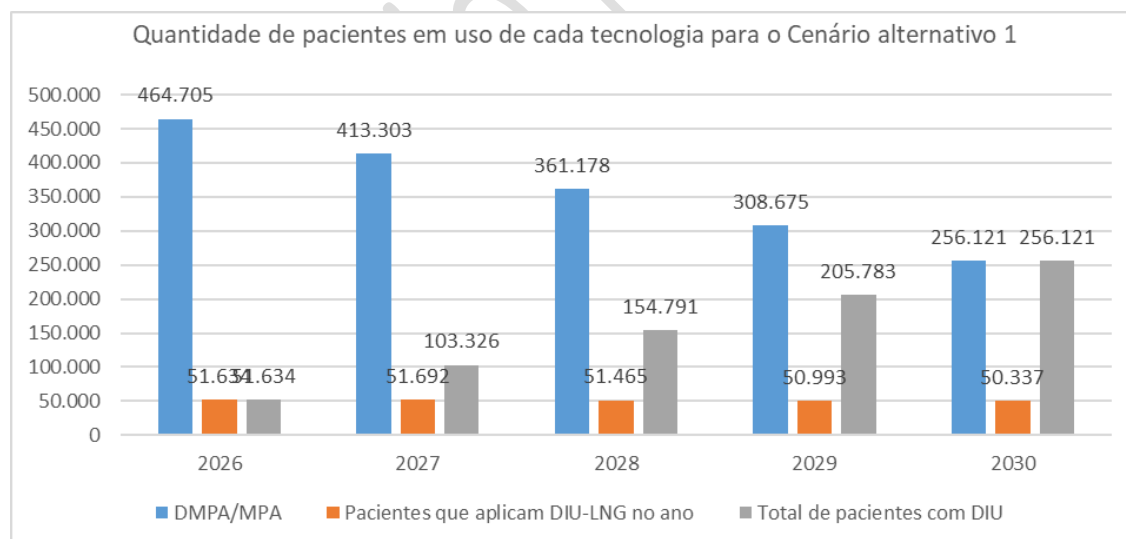


Figura 7. Total de pacientes em uso de cada tecnologia de acordo com o *market share* para o cenário alternativo 1.

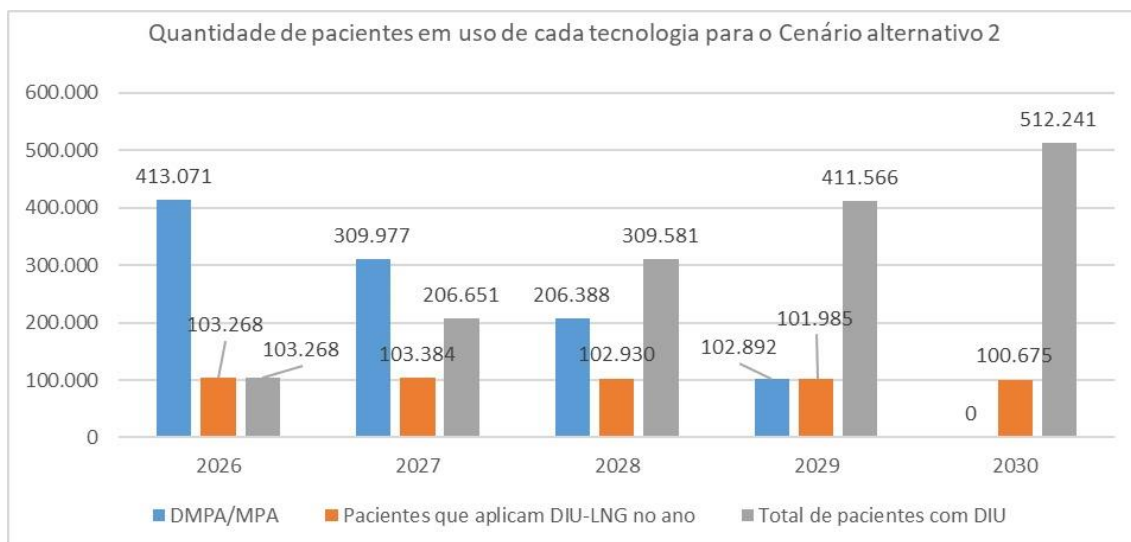


Figura 8. Total de pacientes em uso de cada tecnologia de acordo com o *market share* para o cenário alternativo 2.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (30).

Custos

Foram considerados apenas os custos médicos diretos relacionados com o tratamento, exames e consultas recomendadas para monitoramento, conforme PCDT da Endometriose do Ministério da Saúde. Para os custos do tratamento no cenário de referência foram utilizadas as mesmas posologias e preços descritos na avaliação econômica. No caso base, assumiu-se que 100% das pacientes no cenário atual estão em uso da apresentação injetável DMPA em detrimento da apresentação oral; esta premissa foi testada na análise de sensibilidade.

Os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em setembro de 2024. Conversões de moeda não foram realizadas.

Quadro 12. Custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

| Custo DIU (apenas no início) | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|----------------|----------------|-------------------|-----------------------|
| Recurso | Quantidade para os cinco anos | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| DIU-LNG | 1 | 100% | R\$ 828,90 | R\$ 828,90 | BPS, menor preço |
| Ultrassonografia | 1 | 100% | R\$ 10,00 | R\$ 10,00 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Custo total | | | | R\$ 838,90 | |
| Custo DMPA/MPA | | | | | |
| Recurso | Quantidade por ano | % que utiliza | Custo unitário | Custo final | Referência |
| DMPA injetável 150mg/mL | 4 | 100% | R\$ 6,80 | R\$ 27,20 | BPS, menor preço |
| MPA 10 mg via oral três vezes ao dia | 1095 | 0% (caso base) | R\$ 1,55 | R\$ 0,00 | BPS, menor preço |
| Consulta na atenção especializada | 2 | 100% | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 | Sigtap 03.01.01.007-2 |
| Densitometria | 1 | 100% | R\$ 55,10 | R\$ 55,10 | Sigtap 02.04.06.002-8 |
| Custo total | | | | R\$ 102,30 | |

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito.

Análise de sensibilidade

Considerando os limites inferiores e superiores dos parâmetros (**Quadro 13**) foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) para avaliar as incertezas e a confiabilidade dos resultados da AIO, e apresentadas em diagrama de tornado.

Quadro 13. Parâmetros da análise de sensibilidade determinística.

| Parametro | Determinístico | Limite inferior | Limite superior |
|--|----------------|-----------------|-----------------|
| Fator de correção | 1,00 | 1,00 | 2,80 |
| Proporção DMPA/MPA (%) | 100% | 50,0% | 100,0% |
| Custo DIU (R\$) | R\$ 838,90 | R\$ 671,12 | R\$ 1.006,68 |
| Custo DMPA (R\$) | R\$ 102,30 | R\$ 81,84 | R\$ 122,76 |
| Prevalência 10-19 | 0,24% | 0,14% | 0,42% |
| Prevalência 20-24 | 0,92% | 0,84% | 1,01% |
| Prevalência 25-29 | 4,04% | 3,89% | 4,21% |
| Prevalência 30-34 | 6,95% | 6,74% | 7,16% |
| Prevalência 35-39 | 9,60% | 9,36% | 9,84% |
| Prevalência 40-44 | 11,44% | 11,15% | 11,75% |
| Prevalência 45-49 | 11,44% | 11,15% | 11,75% |
| Proporção em uso de progestinas | 68,50% | 54,80% | 82,20% |
| Proporção em uso de COCs | 79,60% | 63,68% | 95,52% |

Legenda: COCs: contraceptivos orais combinados; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

Fonte: elaboração própria.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente.

10.2 Resultados da AIO

A **Tabela 6** a seguir apresenta a quantidade de pacientes estimada para cada ano da AIO, considerando o *market share* para cada cenário. Cade destacar que o DIU-LNG, uma vez inserido na paciente, tem duração de cinco anos e não há outros custos de manutenção relacionados. Por ter sido calculado o número de pessoas prevalentes ao ano, estimou-se a quantidade de pessoas inserindo o DIU-LNG a cada ano pela subtração da população elegível no ano pela população que já inseriu o dispositivo nos anos anteriores.

Tabela 6. Estimativa do número de pessoas elegíveis ao tratamento para cada cenário, conforme *market share*.

| | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |
|--------------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Cenário atual | | | | | |
| DMPA/MPA | 488.317 | 488.591 | 487.967 | 486.538 | 484.442 |
| DIU-LNG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cenário proposto 1 | | | | | |
| DMPA/MPA | 464.705 | 413.303 | 361.178 | 308.675 | 256.121 |
| Pacientes que aplicam DIU-LNG no ano | 51.634 | 51.692 | 51.465 | 50.993 | 50.337 |
| Total de pacientes com DIU | 51.634 | 103.326 | 154.791 | 205.783 | 256.121 |
| Cenário proposto 2 | | | | | |
| DMPA/MPA | 413.071 | 309.977 | 206.388 | 102.892 | 0 |
| Pacientes que aplicam DIU-LNG no ano | 103.268 | 103.384 | 102.930 | 101.985 | 100.675 |
| Total de pacientes com DIU | 103.268 | 206.651 | 309.581 | 411.566 | 512.241 |

Legenda: DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

Fonte: elaboração própria.

O resultado da AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação do DIU-LNG comparado ao cenário atual com DMPA/MPA gera impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 135.919.383 no cenário 1 (**Figura 9**) e de R\$ 271.838.766 no cenário 2 (**Tabela 7**). É importante destacar que a inserção do DIU-LNG é realizada apenas uma vez na paciente, que permanecerá com ele durante cinco anos. Assim, pacientes que inserem o DIU-LNG no ano 1 do impacto orçamentário permanecem em tratamento no ano 2, porém, não há custos associados ao tratamento destas pacientes neste segundo ano, como pode ser observado no **Quadro 12**. Por isso, apesar de o *market share* do DIU-LNG aumentar ao longo dos anos, o custo anual referente à inserção do dispositivo nas pacientes elegíveis ao ano permanece relativamente estável (**Tabela 6**). Por este mesmo motivo, o impacto orçamentário anual decresce ao longo dos anos, já que se acumula um maior número de pacientes com o dispositivo já inserido, e reduz-se os custos com tratamento com DMPA/MPA pela redução do *market share* deste comparador.

Tabela 7. Resultado da análise de impacto orçamentário incremental para a análise principal (R\$)

| | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 | Acumulado em 5 anos |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| Cenário atual (R\$) | | | | | | |
| DMPA/MPA | 52.821.458 | 52.851.096 | 52.783.610 | 52.629.063 | 52.402.281 | 263.487.508 |
| DIU-LNG | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 52.821.458 | 52.851.096 | 52.783.610 | 52.629.063 | 52.402.281 | 263.487.508 |
| Cenário proposto 1 (R\$) | | | | | | |
| DMPA/MPA | 47.539.312 | 42.280.877 | 36.948.527 | 31.577.438 | 26.201.140 | 184.547.294 |
| DIU-LNG | 43.315.661 | 43.364.270 | 43.173.942 | 42.777.687 | 42.228.037 | 214.859.597 |
| Total | 90.854.972 | 85.645.146 | 80.122.469 | 74.355.125 | 68.429.178 | 399.406.891 |
| Impacto orçamentário incremental | 38.033.515 | 32.794.051 | 27.338.859 | 21.726.062 | 16.026.897 | 135.919.383 |
| Cenário proposto 2 (R\$) | | | | | | |
| DMPA/MPA | 42.257.166 | 31.710.658 | 21.113.444 | 10.525.813 | 0 | 105.607.080 |
| DIU-LNG | 86.631.321 | 86.728.539 | 86.347.884 | 85.555.374 | 84.456.074 | 429.719.193 |
| Total | 128.888.487 | 118.439.197 | 107.461.328 | 96.081.187 | 84.456.074 | 535.326.274 |
| Impacto orçamentário incremental | 76.067.030 | 65.588.101 | 54.677.718 | 43.452.124 | 32.053.793 | 271.838.766 |

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

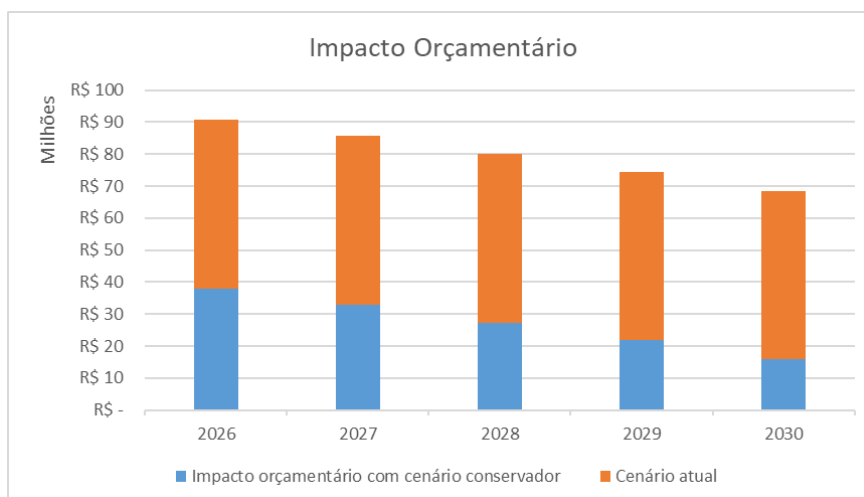


Figura 9. Resultados da AIO para o caso cenário proposto 1.

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade (**Figura 10**), o parâmetro de maior incerteza na AIO foi a proporção de pacientes que utiliza a apresentação injetável (DMPA) ou oral (MPA). Quanto maior a proporção de pacientes em uso da forma oral, menor é o impacto orçamentário do DIU-LNG, podendo chegar num cenário de redução de custos (-R\$508,4 milhões) uma vez que a apresentação oral tem custo superior.

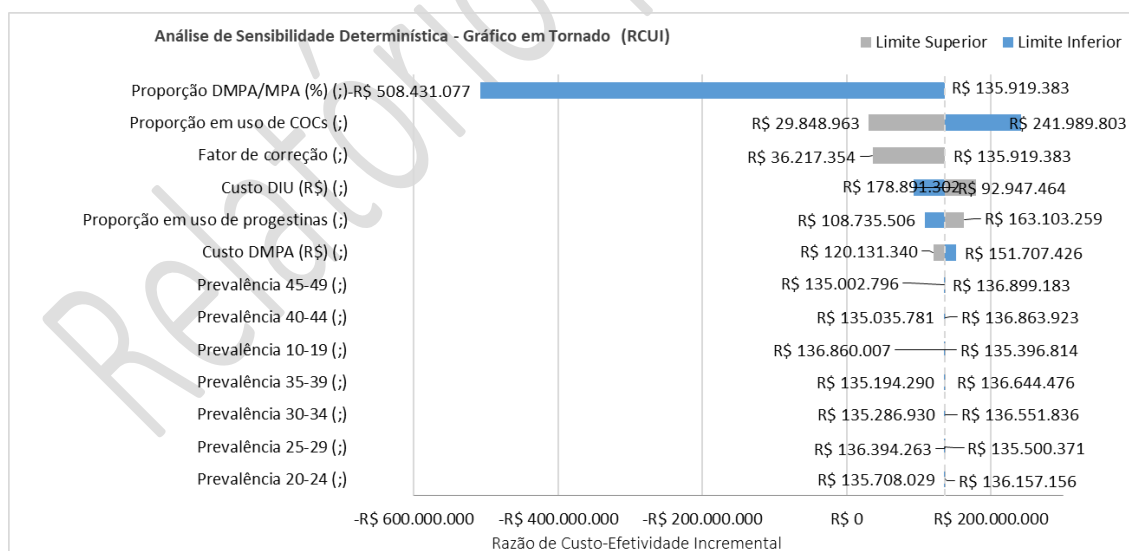


Figura 10. Resultados da AIO para o caso cenário proposto 1.

Fonte: elaboração própria.

11 ACEITABILIDADE

As evidências identificadas não indicaram prejuízo da segurança no grupo que utilizou DIU-LNG. Entretanto, apesar de não se tratar de um EA grave que requeira tratamento médico ou hospitalizações, a presença de sangramento irregular pode afetar a satisfação da paciente com o uso do DIU-LNG. Por outro lado, as baixas taxas de descontinuação do tratamento parecem sugerir boa aceitabilidade de DIU-LNG para tratamento da endometriose.

Cabe destacar que, ao considerar o DIU-LNG para mulheres com endometriose como alternativa ao uso dos MPA de depósito (injetável), a incorporação deste medicamento pode gerar maior comodidade à população elegível por eliminar a necessidade das aplicações IM mensais e por representar um método de contracepção e controle da endometriose de longo prazo sem necessidade de manutenção durante seu uso. Por outro lado, quando comparado à apresentação oral de MPA, o DIU-LNG apresenta o potencial de reduzir custos relacionados ao tratamento em cinco anos.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Atualmente, está disponível no SUS o DIU de cobre, que pertence ao elenco do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CEAF). Assim, estão disponíveis os seguintes procedimentos relacionados à inserção/remoção de DIU:

- 03.01.04.014-1 - INSERÇÃO DO DISPOSITIVO INTRA-UTERINO (DIU)
- 03.01.04.015-0 - RETIRADA DO DISPOSITIVO INTRA-UTERINO (DIU)

Portanto, além do investimento necessário para adquirir o DIU-LNG, não são esperadas barreiras adicionais para a implementação e viabilidade.

13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

O DIU-LNG está disponível dentre as opções de tratamento hormonal para manejo da dor em pacientes com endometriose de acordo com a diretriz de tratamento do NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Reino Unido). A agência disponibiliza um guia para auxílio à decisão do paciente sobre o tratamento hormonal para endometriose (32,33).

No site do SMC (Scottish Medicines Consortium – SMC – Escócia), foram identificados os DIU-LNG Kyleena® (19,5mg), Jaydess® (13,5mg) e Levosert® (52mg) para contracepção de longa duração. Levosert® também está indicado para sangramento uterino intenso. Não foram identificadas recomendações de uso destes medicamentos para tratamento da endometriose (34).

Em 2021, o CDA-AMC (Canadá), publicou o resultado de uma busca de evidências para a eficácia clínica do uso de DIU de cinco anos de baixa dose para tratamento de endometriose. A agência conclui no documento que não foram identificadas evidências sobre a eficácia clínica de DIU de baixa dosagem de 5 anos para o tratamento da endometriose. Não foram identificadas outras avaliações ou recomendações de uso de DIU-LNG para endometriose.

O DIU-LNG Mirena® e Kyleena® estão disponíveis no PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – Austrália) para contracepção. Mirena® também está recomendada para tratamento de menorrágia idiopática quando os tratamentos orais são contraindicados. Não foram identificadas outras avaliações ou recomendações de uso de DIU-LNG para endometriose.

14 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento mulheres com diagnóstico de endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COC). A busca foi realizada em agosto de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 N80.
- (ii) ClinicalTrials: Endometriosis | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies.
- (iii) Cortellis™: Current development status (Indication (Endometriosis) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos nos últimos 5 anos nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foi identificada uma tecnologia potencial para o tratamento de mulheres com endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COC) (**Quadro 14**).

Quadro 14 - Medicamentos potenciais para o tratamento de mulheres com endometriose com contraindicação ou não adesão aos COC.

| Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de Eficácia | Aprovação para a população em análise |
|-----------------|--|----------------------|---------------------|---------------------------------------|
| Gestrinona | Supressão de gonadotrofinas hipofisárias e ação antiestrogênica, que leva à anovulação, amenorréia e atrofia endometrial | Implante subcutâneo | Fase 4 | - |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 19 de agosto de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; COC – contraceptivos orais combinados

Gestrinona é um hormônio esteroide progestágeno sintético derivado da 19-nortestosterona⁶. Tem ação antigonadotrófica e antiestrogênica, que leva à anovulação, amenorréia e atrofia endometrial^{4,6}. O medicamento, via implante subcutâneo, é avaliado em estudo (NCT06543550), de fase 4, em recrutamento de 70 participantes entre 18 a 45 anos de idade. No estudo se compara o implante de gestrinona ao

dienogeste oral no alívio de queixas relacionadas à endometriose e se apresenta como desfechos: avaliação da gravidade da dismenorreia, dispareunia e dor pélvica não cíclica, além da regressão dos focos de endometriose⁴. O estudo teve início em julho/2024, está previsto para finalizar em 2025 e é desenvolvido em quatro centros de pesquisa no Brasil⁴. Não foi identificado registro do referido ensaio na Anvisa⁸. A gestrinona, de uso oral, teve seu registro sanitário caduco/cancelado/inativo na Anvisa desde 2015^{1,7}.

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Acessado em fevereiro de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5097&substanciaDescricao=GESTRINONA>
2. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
4. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/search?cond=Spondyloarthritis,%20Axial&studyComp=2015-01-01_&aggFilters=phase:3%204,status:not%20rec%20act%20com,studyType:int
5. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em agosto de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
6. National Library of Medicine – NLM. [Internet]. Acesso em agosto de 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/27812#section=Pharmacodynamics>
7. BOGUSZEWSKI, C.L.; HOHL, A. Posicionamento da SBEM sobre o uso (e abuso) de implantes de gestrinona no Brasil. Acesso em: 23 de agosto de 2024. Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/posicionamento-da-sociedade-brasileira-de-endocrinologia-e-metabologia-sbem-sobre-o-uso-e-abuso-de-implantes-de-gestrinona-no-brasil/>
8. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. Acesso em fevereiro de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>

15 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 45/2024 esteve aberta durante o período de 07/06/2024 a 17/06/2024 e recebeu 24 inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

A representante iniciou sua apresentação declarando que não possui vínculo com a indústria e que reside em São Paulo (SP). Seu diagnóstico de endometriose foi realizado aos 25 anos, período em que estava tentando engravidar. Após passar por algumas dificuldades buscou auxílio médico, a fim de compreender a causa da condição, e descobriu a endometriose. Apesar do diagnóstico aos 25 anos, afirmou que durante a sua adolescência e início da vida adulta sempre teve sintomas como cólicas e desconfortos menstruais.

Após o diagnóstico realizou um procedimento cirúrgico, cujo efeito foi positivo na melhora de seu quadro. Nesse momento, a representante já fazia uso de contraceptivos orais, método que iniciou aos 16 anos.

No ano posterior à cirurgia passou por uma gravidez e, com a condição de endometriose, as dores permaneceram. Devido a continuidade dos sintomas, em um período de um ano passou por mais dois procedimentos cirúrgicos. Além disso, durante sua gravidez a representante passou por uma pré-eclâmpsia (síndrome hipertensiva), cuja consequência foi a contraindicação de uso dos contraceptivos orais combinados (COCs).

Com essa mudança em seu quadro clínico, realizou a primeira inserção do Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG) em 2007 e, desde então, a faz trocas regulares a cada quatro a cinco anos. Em três meses após a primeira inserção do DIU-LNG reparou uma redução nos sangramentos e nas dores, além disso relatou um ganho em qualidade de vida. Como monitoramento da terapia, faz anualmente ultrassonografias para verificar se o DIU está numa posição correta e a densitometria óssea (um exame de imagem que mede a densidade dos ossos).

A representante já realizou cinco trocas do dispositivo e opta por não fazer intervalos de uso. Entre a primeira e a segunda inserção, em conjunto ao seu médico, optou por testar um intervalo de uso de três meses. Nesse período os sintomas retornaram, com a ocorrência de dores e sangramentos.

Em sua fala reafirmou a importância deste tema ser debatido no 13 de março, Dia Nacional de Luta contra a Endometriose. Com relação ao acesso à tecnologia, a representante realizou as três primeiras inserções com recursos privados, ao passo que nas últimas duas conseguiu o acesso por meio do plano de saúde.

A representante foi questionada pelos membros do comitê por quanto tempo fez uso dos contraceptivos orais combinados e afirmou que começou o uso com 16 anos, a fim de controlar uma série de sintomas menstruais, como cólicas, oleosidade da pele e intensidade do fluxo. Utilizou esse método por alguns anos e só descobriu uma contraindicação a ele quando teve diagnóstico da pré-eclâmpsia na gravidez. Também foi questionada sobre a idade de seu diagnóstico, afirmou que tinha 25 anos e estava tentando engravidar, como teve dificuldades no processo decidiu investigar a causa e descobriu a endometriose.

Com relação ao uso do DIU-LNG, a representante foi questionada se percebeu algum evento adverso e afirmou que após a inserção do primeiro dispositivo sentiu um pouco de dor e incômodo até seu corpo se ajustar. Além disso, houve a ocorrência de sangramentos de três a quatro dias nos primeiros meses. Com o tempo percebeu uma melhora em sua condição, parou de sentir dores, sua pressão foi normalizada e teve uma melhora na qualidade de vida devido ao controle de seus sangramentos. No período de

três meses em que fez um intervalo no uso do DIU, percebeu um retorno rápido da dor e sangramentos.

Por fim, a representante relatou que nos procedimentos de inserção do dispositivo costuma sentir um pequeno incômodo e sangramento por dois a três dias. Passado esse período, os sintomas decorrentes da inserção cessam e o organismo se ajusta novamente ao DIU. Em seu caso, o procedimento de inserção foi realizado no consultório médico, mas está ciente da possibilidade de realizá-lo em centros cirúrgicos.

O vídeo da 138ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui.

16 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos considerou, em relação aos aspectos e evidências clínicas que se apresentou um estudo clínico randomizado com 30 participantes para avaliar os efeitos relativos do DIU de levonorgestrel em comparação à medroxiprogesterona injetável de depósito (DMPA) em desfechos como a dor, adesão e densidade mineral óssea em mulheres adultas com endometriose. Segundo os resultados desse ensaio clínico a DMPA injetável e o DIU de levonorgestrel possuiriam efeitos comparáveis no controle da dor, com alguma diferença no efeito sobre o sangramento e potencial benefício do DIU na manutenção da densidade mineral óssea quando comparado a DMPA. Considerou-se que, apesar do relato dos pareceristas de que o tamanho ótimo da informação tenha sido atingido e que, portanto, não haveria imprecisão associada às estimativas de efeito, a randomização estaria prejudicada em função do baixo quantitativo de pacientes. Entendeu-se que apesar dessa e outras limitações do ensaio clínico randomizado, seria possível apoiar-se, para complementar a evidência clínica, em conceitos prévios bem demonstrados em estudos observacionais sobre os efeitos fisiológicos da reposição hormonal com progestágenos, sejam eles liberados a partir de um dispositivo intrauterino ou de depósito muscular. Entendeu-se que essa triangulação de evidências seria suficiente para demonstrar o efeito do tratamento com progestágenos. Agregando-se às evidências clínicas considerou-se favorável o fato do tratamento com o DIU de levonorgestrel ser uma alternativa dominante em relação à medroxiprogesterona oral ou de depósito. Ponderou-se que, apesar do ganho de eficiência para o sistema de saúde, a incorporação da tecnologia estaria associada a um incremento em impacto orçamentário cuja magnitude seria variável em função do comparador, medroxiprogesterona oral ou de depósito injetável. Entendeu-se que quanto maior a predominância do cenário de uso de medroxiprogesterona oral menor seria o impacto orçamentário estimado. Ponderou-se

sobre a inexistência de informações provenientes de demanda aferida para esses tratamentos uma vez que a dispensação no SUS não estaria associada ao CID de endometriose.

17 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na literatura médica, foi identificado apenas um ECR com 30 participantes com comparação entre o DIU-LNG e DMPA/MPA. De acordo com o estudo sugere-se que o DIU-LNG pode reduzir a dor da mesma forma que o tratamento com DMPA ao final de 36 meses. De maneira geral, o efeito do tratamento foi mantido em ambos os grupos durante todo o período do estudo, desde que a terapia continuasse. Em exame de densitometria óssea observou-se que duas pacientes no grupo DMPA desenvolveram perda óssea significativa. Sangramento vaginal irregular foi comum nos grupos DIU-LNG e DMPA; no entanto, a gravidade e a frequência foram maiores com DMPA. O estudo reportou ainda que pacientes que receberam DIU-LNG foram mais aderentes ao tratamento, com taxa significativamente maior de conclusão da terapia além de três anos em relação ao grupo que recebeu DMPA. A certeza na evidência foi classificada como baixa para todos os desfechos.

Na ACU, no horizonte temporal de cinco anos, a utilização do DIU-LNG na primeira linha de tratamento da endometriose gerou redução de custos da ordem de R\$ 212,45 e um incremento em AVAQ de 0,889. Por isso, o DIU-LNG se mostrou como alternativa dominante quando comparado ao uso de DMPA como primeira linha de tratamento da endometriose em pacientes contraindicadas ao uso de COCs. A redução de custos e incremento de AVAQ foi resultante da menor descontinuação do tratamento e, consequentemente, da menor proporção de pacientes seguindo para a segunda linha de tratamento com os GnRH-a.

Já na AIO, para um horizonte temporal de 5 anos, mostra que a incorporação do DIU-LNG comparado ao cenário atual com DMPA/MPA gera impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 135,9 milhões num cenário que atinge 50% de *market share*, e de R\$ 271,8 milhões num cenário que atinge 90% de *market share* no quinto ano. A análise de sensibilidade demonstrou que quanto maior a proporção de pacientes em uso da forma oral, menor é o impacto orçamentário do DIU-LNG, podendo chegar num cenário de redução de custos (-R\$508,4 milhões) uma vez que a apresentação oral tem custo superior.

A presença de sangramento irregular pode afetar a satisfação do paciente com o uso do DIU-LNG. Por outro lado, as baixas taxas de descontinuação do tratamento parecem sugerir boa aceitabilidade de DIU-LNG para tratamento da endometriose. A utilização do DIU-LNG como alternativa ao uso da DMPA (injetável) pode gerar maior

comodidade à população por eliminar a necessidade das aplicações IM mensais e por representar um método de contracepção e controle da endometriose de longo prazo sem necessidade de manutenção durante seu uso. Por outro lado, quando comparado à apresentação oral de MPA, o DIU-LNG apresenta o potencial de reduzir custos relacionados ao tratamento em cinco anos.

18 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) para tratamento da endometriose em mulheres adultas com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs). Considerou-se que apesar da evidência ser baseada em um ECR com 30 participantes, o tamanho ótimo da informação tenha sido atingido e que não haveria impacto importante na precisão das estimativas de efeito, apoiando-se também no já bastante consolidado conhecimento sobre os efeitos hormonais dos progestógenos sejam absorvidos por via oral ou parenteral. Considerou-se ainda que apesar do desfecho fraturas ósseas não ter sido explorado no estudo clínico avaliado, o desfecho densidade mineral óssea foi considerado importante pelos especialistas médicos presentes, que mencionaram a existência de advertências na bula da medroxiprogesterona de depósito, em vários países, sobre a necessidade de interrupção do tratamento nos casos de osteopenia. Ainda se considerou a dificuldade em se avaliar o desfecho finalístico fraturas ósseas dada a necessidade de interrupção do tratamento na vigência de osteopenia. Consideraram-se como aspectos favoráveis à incorporação da tecnologia, a maior adesão a estratégias terapêuticas de longo prazo que dispensam a necessidade de repetidas administrações diárias ou trimestrais, o efeito contraceptivo do DIU e a eficiência da tecnologia, considerada dominante em relação à estratégia com medroxiprogesterona de depósito.

19 REFERÊNCIAS

1. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*. 7 de setembro de 2022;14(9).
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, organizador. <https://doi.org/101056/NEJMra1810764>. 25 de março de 2020;382(13):1244–56.
3. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis.
4. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Reviews Endocrinology* 2019 15:11. 5 de setembro de 2019;15(11):666–82.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 879, DE 12 DE JULHO DE 2016 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. 2016.
6. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–75.
7. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
8. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. março de 2017;6(1):34.
9. O'Hara R, Rowe H, Fisher J. Managing endometriosis: a cross-sectional survey of women in Australia. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2022;43(3):265–72.
10. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 17 de junho de 1993;328(24):1759–69.
11. Rowlands IJ, Abbott JA, Montgomery GW, Hockey R, Rogers P, Mishra GD. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG*. 2021;128(4):657–65.
12. Burla L, Kalaitzopoulos DR, Metzler JM, Scheiner D, Imesch P. Popularity of endocrine endometriosis drugs and limited alternatives in the present and foreseeable future: A survey among 1420 affected women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;262:232–8.
13. Isley MM. Progestin-Only Contraception and Bone Health. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(2):94–9.
14. Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P. The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporosis International*. 26 de janeiro de 2017;28(1):291–7.
15. Dragoman M V., Gaffield ME. The safety of subcutaneously administered depot medroxyprogesterone acetate (104 mg/0.65 mL): A systematic review. *Contraception*. setembro de 2016;94(3):202–15.
16. Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human Reproduction*. 2010;25(5):1158–64.
17. Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel- Releasing Intrauterine Device. 1990;

18. Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L. Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. julho de 2009;80(1):84–9.
19. Abou-Setta A, Attia A, Ibrahim M. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence*. agosto de 2013;777.
20. Bayer S.A. Bula do medicamento Mirena® Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino) – 52 mg [Internet]. 2023 [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/mirena-profissionais.pdf
21. Wong AYK, Tang LCH, Chin RKH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) and Depot medroxyprogesterone acetate (Depoprovera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: A randomised controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2010;50(3):273–9.
22. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
23. Bayer S.A. Mirena® dispositivo intrauterino (DIU) com liberação de levonorgestrel. Bula do Medicamento. 2022.
24. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
25. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril* [Internet]. outubro de 2015;104(4):771–92. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028215018774>
26. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
27. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 10 de dezembro de 2021;19(1):162.
28. Cooper NAM, Barton PM, Breijer M, Caffrey O, Opmeer BC, Timmermans A, et al. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for the management of abnormal uterine bleeding (heavy menstrual bleeding and post-menopausal bleeding): a decision analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. abril de 2014;18(24).
29. Wang ST, Johnson SJ, Mitchell D, Soliman AM, Vora JB, Agarwal SK. Cost-effectiveness of elagolix versus leuprolide acetate for treating moderate-to-severe endometriosis pain in the USA. *J Comp Eff Res*. 2019;8(5):337–55.
30. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos D de C e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da população. 2023;
32. NICE. NICE guideline. 2017 [citado 2 de agosto de 2023]. Endometriosis: diagnosis and management. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>

33. NICE. Patient decision aid. Hormone treatment for endometriosis symptoms – what are my options? [Internet]. 2017 [citado 2 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/patient-decision-aid-pdf-4595573197>
34. SMC. Scottish Medicines Consortium. Search for “levonorgestrel” [Internet]. 2023 [citado 2 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=levonorgestrel&from=&to=>
35. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA N° 879, DE 12 DE JULHO DE 2016 - Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Endometriose. 2016.
36. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group. Endometriosis - Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022;
37. Gibbons T, Georgiou EX, Cheong YC, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021;2021(12).
38. Rocca ML, Palumbo AR, Visconti F, Di Carlo C. Safety and benefits of contraceptives implants: A systematic review. *Pharmaceuticals*. 2021;14(6):1–26.
39. Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(1):101798.
40. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Res*. setembro de 2017;6:1645.
41. Febrasgo FB das A de G e O. Manual de Endometriose. 2015;
42. World Health Organization - WHO. Programme on Mental Health: WHOQOL User Manual. 2012;
43. Nicolas-Boluda A, Oppenheimer A, Bouaziz J, Fauconnier A. Patient-Reported Outcome Measures in Endometriosis. *J Clin Med*. outubro de 2021;10(21):5106.
44. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 5 de dezembro de 2016;5(1):210. Disponível em: <http://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
45. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2022. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses | Cochrane Training.
46. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 12 de outubro de 2016;i4919.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart HJPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (in press). 2019;(August).
48. Review Manager. (RevMan) [Computer Program]. Version 54 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration,.

49. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 26 de abril de 2008;336(7650):924–6.
50. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por mulheres com diagnóstico de endometriose, independentemente de ter realizado procedimento cirúrgico prévio, com contraindicação ou não adesão aos COCs. O diagnóstico da endometriose pode ser clínico, cirúrgico (por meio de achados da laparoscopia/laparotomia e histológicos) e por meio de exames de imagem (35,36). Se evidência vazia for identificada para a população específica priorizada, também serão consideradas pacientes com endometriose independente de contraindicação aos COCs.

De acordo com a bula, os contraceptivos orais combinados (COCs) não devem ser utilizados na presença das condições listadas abaixo:

- Presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio; ou de acidente vascular cerebral;
- Presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo: episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- Um alto risco de trombose arterial ou venosa;
- História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;
- Diabetes mellitus com alterações vasculares;
- Doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- Insuficiência renal grave ou insuficiência renal aguda;
- Uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e associações destes medicamentos;
- Presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de esteroides sexuais (por exemplo: dos órgãos genitais ou das mamas);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Suspeita ou diagnóstico de gravidez;

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o DIU-LNG. O DIU-LNG é um tipo de dispositivo intrauterino (DIU) que libera uma dose constante e baixa de levonorgestrel na cavidade uterina induzindo a atrofia e pseudodecidualização do endométrio. Como a liberação de levonorgestrel restringe seus efeitos quase exclusivamente ao endométrio, os efeitos colaterais sistêmicos decorrentes da maioria dos medicamentos são menos frequentes, supostamente aumentando a adesão da mulher com endometriose (37–39).

Comparadores

O comparador avaliado neste PTC é a opção preconizada no Protocolo Clínico de Endometriose do Ministério da Saúde (5) para o tratamento dos casos contraindicados aos COCs, em primeira linha, ou seja, acetato de medroxiprogesterona.

Desfechos

A definição de cada um deles é apresentada a seguir (40–43):

Primários:

- Desfechos de dor relatados:
- Dismenorreia: indica a presença de cólicas dolorosas de origem uterina que ocorrem durante a menstruação e representa uma das causas mais comuns de dor pélvica, distúrbio menstrual e endometriose.
- Dispareunia: dor sentida dentro do canal vaginal, ao nível do colo do útero, na região pélvica/uterina/abdominal, dor na região vulvar e/ou introito vaginal durante a relação sexual.
- Dor pélvica não menstrual: dor que ocorre na parte inferior do abdômen (região pélvica) que não ocorra no período menstrual.
- Disquezia: dor hipogástrica ou na região lombossacral, ou desconforto pélvico associado ao ato de defecar.

Secundários:

- Qualidade de vida relacionada à saúde: percepção do indivíduo sobre a condição de sua vida diante da enfermidade e as consequências e os tratamentos referentes a ela a, medida por escalas que consideram múltiplas dimensões.
- Redução dos implantes de endometriose: diminuição do número de cistos de endometriose (endometriomas).
- Desfechos reportados pelos pacientes: medida de desfecho relata pelos pacientes sobre o impacto da condição de saúde no seu bem-estar, são desfechos sob a perspectiva do paciente.
- Número de pacientes com ao menos um evento adverso: qualquer ocorrência médica que ocorre pela primeira vez ou piora em gravidade a qualquer momento após o procedimento do estudo e que não necessariamente tem que ter uma causal relação com a intervenção

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, ECR ou quasi-randomizados, estudos de coorte prospectivos e caso-controle que possuíssem um grupo comparador. Não foi feita restrição por idioma, fase do ensaio

clínico ou número de participantes ou tempo de acompanhamento. Entretanto, revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas, foram excluídas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em novembro de 2024 nas plataformas PubMed, Cochrane library e EMBASE. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. O Quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Estratégia de busca nas plataformas consultadas em novembro de 2024.

| Plataformas de busca | Estratégia de busca | Resultados |
|----------------------|--|------------|
| PubMed* | ("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometriosis" OR "endometriotic" OR "endometrioma") AND ("Levonorgestrel"[Mesh] OR Levonorgestrel OR "Mirena" OR "levonorgestrel-releasing intrauterine system" OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device" OR "LNg IUD" OR "LNG-IUD" OR "LNg IUS" OR "LNG-IUS") | 296 |
| Cochrane library* | MeSH descriptor: [Endometriosis] explode all trees AND (Levonorgestrel OR "Mirena" OR "levonorgestrel-releasing intrauterine system" OR "levonorgestrel-releasing intrauterine device" OR "LNg IUD" OR "LNG-IUD" OR "LNg IUS" OR "LNG-IUS") | 69 |
| EMBASE | ('endometriosis'/syn OR 'endometriosis') AND ('levonorgestrel releasing intrauterine system'/exp OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system' OR 'levonorgestrel-releasing intrauterine system' OR 'lng-ius' OR 'mirena') | 520 |
| TOTAL | | 885 |

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Rayyan® (44), onde duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração dos dados

Extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos:

i) Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média.

ii) Desfechos e resultados: para resultados dicotômicos, os dados foram extraídos para permitir o cálculo da razão de risco (RR). Para resultados contínuos, os dados foram extraídos para permitir o cálculo da diferença média (DM). Se os dados de resultados contínuos forem apresentados em formatos diferentes (por exemplo, gravidade dos períodos dolorosos), a diferença média padronizada (SMD) era calculada. Dados ordinais (por exemplo, escores de qualidade de vida) foram tratados como dados contínuos. Os intervalos de confiança (IC) de 95% foram apresentados para todos os resultados (45).

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

O risco de viés dos desfechos primário dos estudos incluídos foi avaliado por ferramentas específicas de acordo com o delineamento do estudo. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Estudos observacionais de coorte foram avaliados pela ferramenta ROBINS-I (46) e ensaios clínicos randomizados pela ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2 (47).

Síntese e análise de dados

A síntese e análise dos dados foram conduzidas por representação individual dos estudos e meta-análises, conforme descrito abaixo.

As características do estudo, características dos participantes, resultados individuais e avaliação da qualidade dos estudos incluídos foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e intervalo de confiança 95% [IC 95%] dos desfechos de interesse). A heterogeneidade foi analisada pelas semelhanças e divergências nas características dos estudos e das amostras incluídas, resultados e potenciais modificadores de efeito.

Existindo homogeneidade entre os estudos incluídos, a sumarização dos dados por meio de meta-análises *pairwise* foi realizada com o uso do *software* RevMan (Review Manager, versão 5.4) (48). O modelo de efeito randômico de Mantel-Haenszel foi utilizado na meta-análise. Resultados foram apresentados em tabelas e *forest plot*.

Avaliação da qualidade da evidência

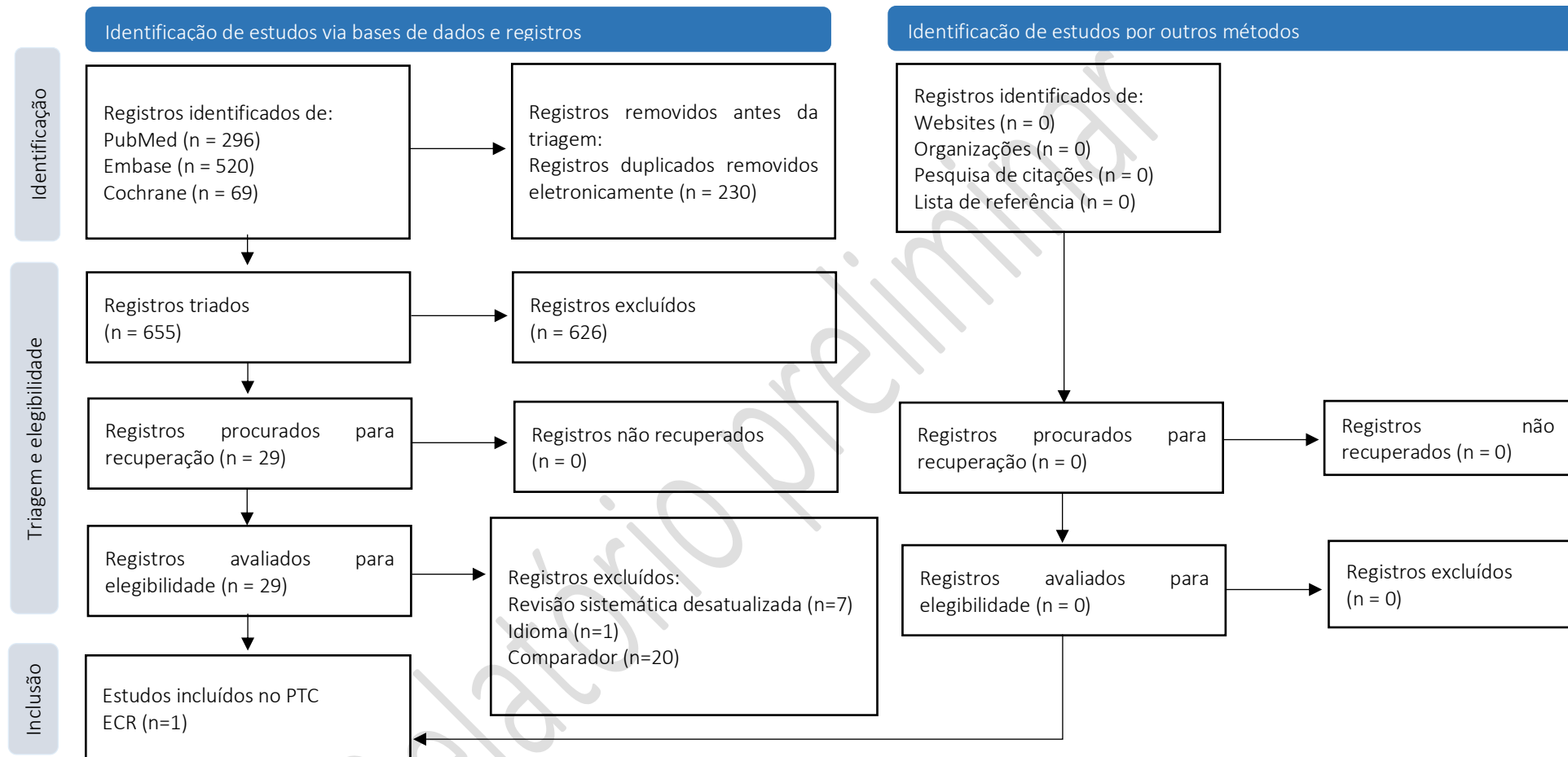
A qualidade ou certeza da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) Working Group (49), diretrizes metodológicas: sistema GRADE (50).

Desfechos relevantes para paciente e/ou gestores foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa certeza, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação). Na análise dos desfechos extraídos de ECR, a certeza da evidência foi inicialmente classificada como de alta qualidade, assim como os estudos observacionais avaliados com a ferramenta ROBINS-I.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

Foram recuperadas 885 publicações nas bases de dados consultadas, restando 655 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 29 estudos foram incluídos para leitura da íntegra, e destes, um ECR foi incluído.

Relatório preliminar



Fluxograma de seleção dos estudos

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

O **Quadro a seguir** apresenta os estudos excluídos na elegibilidade com os motivos.

Estudos excluídos na elegibilidade com os motivos.







| Primeiro autor, ano | Título | Motivo de exclusão |
|---------------------|---|--|
| Bayoglu, 2011 | Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue | Compara DIU com GnRH-a. |
| Gomes, 2007 | The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging | Compara DIU com GnRH-a. |
| Petta, 2005 | Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis | Compara DIU com GnRH-a. |
| Ferreira, 2010 | Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue | Compara DIU com GnRH-a. |
| Taneja, 2010 | Evaluating the Efficacy of Levonorgestrel Intrauterine System and Danazol for Relief of Postoperative Pain in Endometriosis | Compara DIU com danazol. |
| Carvalho, 2018 | Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. | Comparação: dispositivos com etonorestel vs. Levonorgestrel |
| Chen, 2017 | Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. | Gnrh+ DIU |
| Chiu, 2022 | Maintenance Therapy for Preventing Endometrioma Recurrence after Endometriosis Resection Surgery - A Systematic Review and Network Meta-analysis. | Gnrh+ DIU, não avalia o DIU sozinho |
| Cho, 2014 | Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence | Gnrh+ DIU, não avalia o DIU sozinho vs. Anticoncepcional oral, sem especificar qual, mas ambos grupos utilizam gnrh |
| Ferrero, 2020 | Treatment of rectovaginal endometriosis with the etonogestrel-releasing contraceptive implant. | Outra intervenção: DIU de etonogestrel |
| Gibbons, 2021 | Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. | Conferidos estudos incluídos na RS e os elegíveis foram incluídos no PTC |
| Harada, 2022 | Real-world outcomes of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding or dysmenorrhea in Japanese patients: A prospective observational study (J-MIRAI). | Sem grupo comparador |
| Kim, 2022 | Long-term efficacy and safety of levonorgestrel-releasing intrauterine system as a maintenance treatment for endometriosis. | Comparador não tem no SUS: SIU-LNG vs contraceptivos orais combinados cíclicos com etinilestradiol 20mg e drospirenona 3mg (EE/DRSP), ou dienogest contínuo 2 mg |
| Lee, 2018 | Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis | Comparador não tem no SUS: SIU-LNG vs dienogest contínuo 2 mg |
| Liu, 2014 | Effectiveness of levonorgestrel intrauterine extended release system in postoperative patients with endometriosis. | Comparador: Gestrinone |




| | | |
|-------------------------------|--|--|
| Morelli, 2013 | Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. | Comparador não tem no SUS |
| Rocca, 2021 | Safety and benefits of contraceptives implants: A systematic review | Revisão da literatura |
| Samy, 2021 | Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. | Conferidos estudos incluídos na RS e os elegíveis foram incluídos no PTC |
| Song, 2018 | Efficacy of levonorgestrel releasing intrauterine system as a postoperative maintenance therapy of endometriosis: A meta-analysis | Conferidos estudos incluídos na RS e os elegíveis foram incluídos no PTC |
| Tian, 2017 | Analysis of the long-term efficacy of levonorgestrel intrauterine extended-release system in the treatment of endometriosis. | Comparador: Gestrinone |
| Wang, 2016 | Analysis of the efficacy and safety of levonorgestrel intrauterine delayed-release system after endometriosis surgery. | Artigo em chinês |
| Wang, 2022 | Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. systemic medication or blank control for women with dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. | Conferidos estudos incluídos na RS e os elegíveis foram incluídos no PTC |
| Wattanayingcha roenchai, 2021 | Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. | Incluiu so 1 estudo com gnrh+ DIU, não avalia o DIU sozinho |
| Zajec, 2022 | Current status and challenges of drug development for hormonal treatment of endometriosis: a systematic review of randomized control trials. | Incluiu so 1 estudo com anastrozol+ DIU, não avalia o DIU sozinho |
| Zakhari, 2020 | Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis | Conferidos estudos incluídos na RS e os elegíveis foram incluídos no PTC |
| Zhu, 2020 | Preventive therapeutic options for postoperative recurrence of ovarian endometrioma: gonadotropin-releasing hormone agonist with or without levonorgestrel intrauterine system insertion. | Gnrh+ DIU, não avalia o DIU sozinho |
| Tanmahasamut, 2012 | Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: A randomized controlled trial | Comparador: Conduta expectante |
| Vercellini, 2003 | Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: A pilot study | Comparador: Conduta expectante |

APÊNDICE 3 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Ensaio clínico randomizado

O ECR foi avaliado pela ferramenta de risco de viés *Cochrane Risk of Bias tool 2.0* para o desfecho de dor. O estudo de Wong 2010 foi classificado como algumas preocupações no desvio das intervenções pretendidas devido a descontinuação do tratamento reportada por presença de sangramentos e outros eventos adversos. Além disso, foi relatada alta taxa de abandono por escolha das pacientes no grupo MPA.

| <u>Study ID</u> | <u>Experimental</u> | <u>Comparator</u> | <u>D1</u> | <u>D2</u> | <u>D3</u> | <u>D4</u> | <u>D5</u> | <u>Overall</u> |
|-----------------|---------------------|-------------------|---|---|---|---|---|---|
| Wong 2010 | DIU-LNG | MPA |  |  |  |  |  |  |

 Low risk
 Some concerns
 High risk

D1

Randomisation process

D2

Deviations from the intended interventions

D3

Missing outcome data

D4

Measurement of the outcome

D5

Selection of the reported result

Avaliação do risco de viés dos ECR incluídos, para os desfechos de dor (ROB 2.0).

APÊNDICE 4 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 27 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra chave: ["levonorgestrel"].
- (2) Espacenet; PatentScope: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para o princípio ativo, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para o princípio ativo levonorgestrel, foram encontrados 6 (seis) documentos patentários vigentes na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

TABELA 1. Documento de patente do medicamento levonorgestrel depositados no INPI.

| Número do Depósito no INPI | Título | Titular | Prazo de Validade | Tipo de patente |
|----------------------------|--|-------------------------------|-------------------|-----------------|
| PI0612196 | Sistema intrauterino ultra-sonicamente detectável | BAYER OY (FI) | 04/04/2026 | Dispositivo(a) |
| PI0814697 | Dispositivo de liberação de fármacos | Agile Therapeutics, INC. (US) | 10/07/2028 | Dispositivo(a) |
| PI0919228 | Insensor para um sistema intrauterino e kit compreendendo um insensor para um sistema intrauterino | BAYER OY (FI) | 14/09/2029 | Dispositivo(a) |
| PI0919071 | Dispositivo para inserção | BAYER OY (FI) | 16/09/2029 | Dispositivo(a) |
| BR122015016218 | Dispositivo de inserção | MEDICINES360 (US) | 09/07/2032 | Dispositivo(a) |
| BR112014000440 | Dispositivo de inserção para um diu e kit | MEDICINES360 (US) | 09/07/2032 | Dispositivo(a) |

Legenda: (a) Dispositivos- Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). (Fonte: Cortellis Intelligence)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências

9. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 29 de jan. de 2025.
10. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 29 de jan. de 2025.
11. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 29 de jan. de 2025.
12. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 29 de jan. de 2025.
13. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 29 de jan. de 2025.
14. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 29 de jan. de 2025.
15. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 29 de jan. de 2025.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136