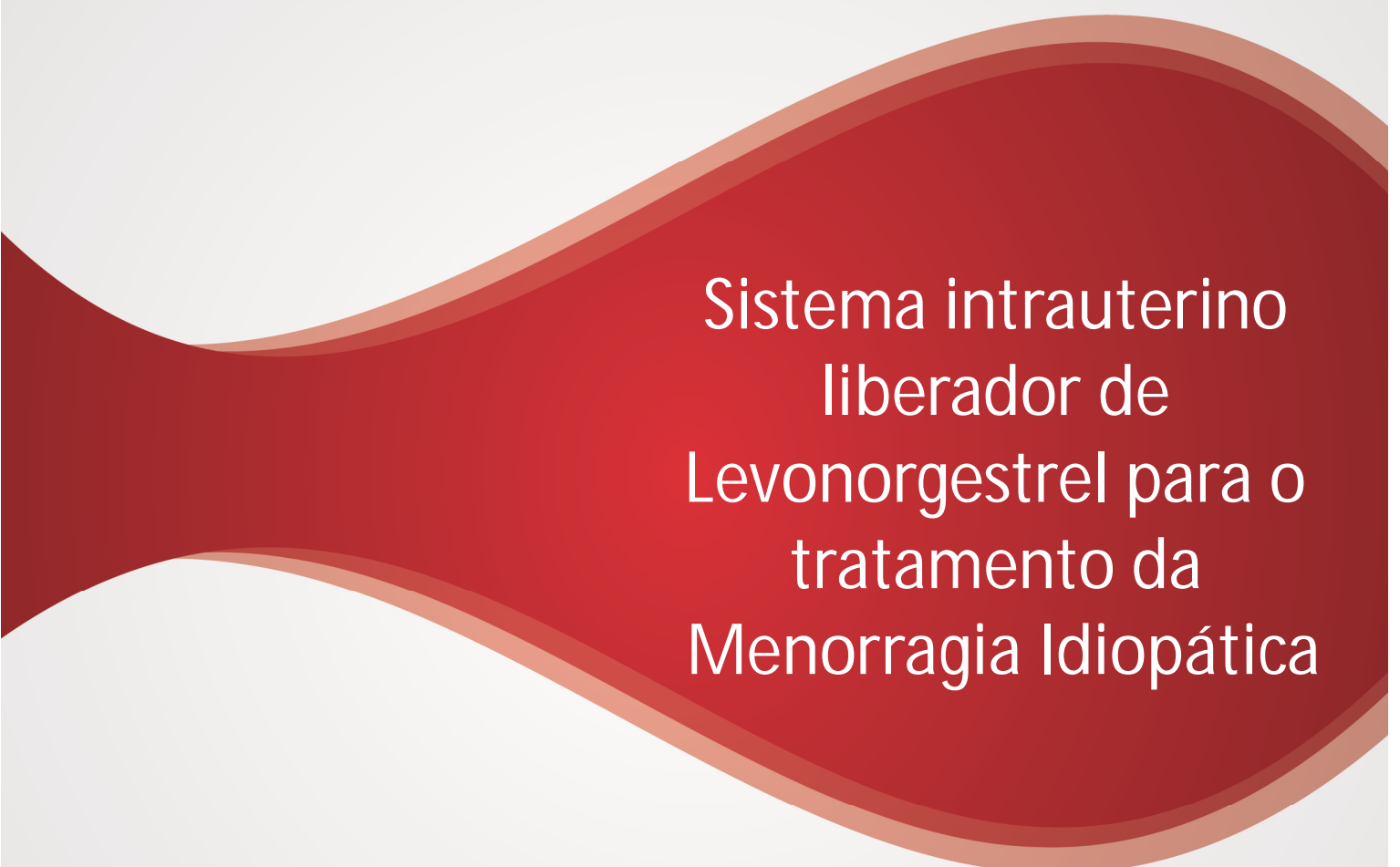


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Sistema intrauterino
liberador de
Levonorgestrel para o
tratamento da
Menorragia Idiopática

Julho de 2013

2013. 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933.

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1.	A DOENÇA.....	2
2.	A TECNOLOGIA	6
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	8
4.	EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	18
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
6.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	26
7.	CONSULTA PÚBLICA.....	27
8.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	31
9.	DECISÃO.....	31
10.	REFERÊNCIAS.....	33

1. A DOENÇA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença:

A menorragia é clinicamente definida como a perda sanguínea, durante o período menstrual, excessiva em quantidade ou número de dias (definidos como habituais naquela mulher).¹ O sangramento excessivo é considerado na maioria dos casos, aquele que envolvem uma perda de sangue menstrual maior que 80 ml. Em um sentido mais amplo, a menorragia também é definida como a perda excessiva de sangue menstrual que interfere com a qualidade física, social, emocional e /ou material de uma mulher². Isso pode ocorrer por si só ou em combinação com outros sintomas. Esta condição não está associada com uma mortalidade significativa, no entanto, trata-se de causa comum de procura ao ginecologista².

Deve-se distinguir a menorragia de outros diagnósticos ginecológicos comuns. Isso inclui a metrorragia (perda sanguínea, de origem corporal, fora do período menstrual), menometrorragia (perda sanguínea irregular e prolongada) e polimenorréia (sangramento com intervalos menores do que 21 dias)^{1,3}. Muitas vezes estes termos recebem descrições e definições conflitantes⁴.

Em boa parte das mulheres que sofrem de menorragia, as patologias ou causas que levam à perda excessiva de sangue não podem ser identificadas, justificando dessa forma a denominação **menorragia idiopática**². Esse diagnóstico é firmado após a realização de exames diagnósticos, como a ultrassonografia, e o descarte de outras condições que poderiam levar à desregulação ou sangramento em excesso, como endometriose, terapia de reposição hormonal, dentre outros. Outras causas como complicações da gestação (ectópica, aborto), doenças pélvicas (mioma, pólipos endometrial ou cervical, adenomiose, cervicite, grave infecção vaginal, carcinoma do trato reprodutivo, hiperplasia endometrial), doenças sistêmicas (distúrbios hemostáticos, distúrbios da tireóide, lúpus eritematoso sistêmico, insuficiência renal crônica, insuficiência hepática) e causas iatrogênicas (hormonioterapia, contraceptivos injetáveis, medicamentos como tranquilizantes, antidepressivos, anticoagulantes e corticoides) também devem ser afastadas⁵.

Os dados epidemiológicos da menorragia idiopática são bastante imprecisos, pela própria subjetividade ou dificuldade em se determinar um sangramento menstrual excessivo. Assim, os estudos trazem acometimentos entre 8,0-51,6% de mulheres com uma maior prevalência em mulheres com idade mais avançada^{6,7,8,9,10,11}. É provável que as diferenças em como menstruação é medida ou percebida nas populações

amostradas sejam responsáveis por boa parte destas variações. Os métodos para medida do sangramento menstrual variam desde entrevistas presenciais, questionários auto-aplicáveis, aplicação de gráfico pictórico da avaliação da perda de sangue ou mesmo por meio da medida objetiva de perda de sangue menstrual (método da hematina alcalina) obtidos dos absorventes utilizados¹².

No Brasil, não há uma estatística nacional sobre a doença, mas um estudo realizado em 2011 na cidade de Pelotas-RS mostrou que a prevalência de mulheres com menorragia atendidas pelo SUS de 2006 a 2011 foi de 35,3%, com maior prevalência entre as mulheres mais velhas e com elevado número de gravidezes¹³.

Apesar de não ser uma condição que impacte em mortalidade, as mulheres com sangramento menstrual excessivo estão sujeitas a danos à saúde, podendo desenvolver anemia ferropriva como resultado da perda sanguínea, ou mesmo, nos casos mais graves, disfunções orgânicas decorrentes da depleção de volume sanguíneo, como dispnéia, fadiga, palpitações e outros sintomas relacionados. Além dos impactos na saúde da mulher, existe também um impacto socioeconômico, resultante das faltas ao trabalho ou queda da produtividade provocada pela menorragia, que pode impedir ou dificultar a realização das atividades profissionais das mulheres acometidas por essa condição¹⁴.

1.2 Tratamento recomendado:

O tratamento médico da menorragia pode envolver tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos, e a escolha do tratamento adequado deve levar em conta algumas condições individuais das mulheres, como idade, doença concomitantes, tratamentos anteriores, opção pela fertilidade e o próprio custo do tratamento, que estará relacionado à sua adesão ao tratamento. Como alternativas de tratamento para a menorragia temos:

- a) Antiinflamatórios não esteróides: atuam na redução dos níveis de prostaglandinas através da inibição da ciclo-oxigenase, aumentando a relação prostaciclina/tromboxano. São utilizados somente durante o ciclo menstrual. Incluem o ácido mefenâmico, naproxeno e ibuprofeno.
- b) Contraceptivos orais: o mecanismo de ação ocorre por supressão endometrial, reduzindo o sangramento menstrual. É umas das terapias mais prescritas no tratamento da menorragia.
- c) Terapia com prostagênio: também atuam pela supressão endometrial, resultando numa diminuição considerável do fluxo menstrual. Os progestagênios atuam

como antiestrogênicos, minimizando o efeito do estrogênio nas células-alvo, mantendo, dessa forma, o endométrio em um estado de “down-regulation” (diminuição do número de receptores de estrogênio nas células) com a consequente supressão endometrial.

- d) Agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina: atuam no eixo hipofisário-ovariano, inibindo a liberação de LH e FSH e promovendo redução do sangramento menstrual.
- e) Danazol: exerce efeito supressivo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, possivelmente interferindo com a síntese de esteróides gonadais através da inibição de enzimas envolvidas na esteroidogênese. Assim, ele inibe os picos de FSH e LH, provocando atrofia do endométrio, regressão dos tecidos endometriais e supressão das funções ovarianas, com consequente anovulação e amenorréia.
- f) Estrogênios conjugados: associação entre hormônios estrógenos femininos.
- g) Ácido tranexâmico: produto não hormonal, é um derivado da lisina com efeitos antifibrinolíticos. Atua na menorragia através da fibrinólise e quebra dos coágulos através da inibição do ativador endometrial do plasminogênio.
- h) Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG): dispositivo instalado no útero com liberação gradual de levonorgestrel que promove a inibição da proliferação endometrial, provocando redução no volume menstrual ou mesmo amenorréia.
- i) Curetagem: procedimento de retirada de material endometrial da cavidade uterina, com um efeito temporário sobre a menorragia, sendo necessária a repetição do procedimento após um período.
- j) Ablação endometrial: conjunto de técnicas para a remoção do endométrio. São classificadas como histeroscópicas (de primeira geração) ou não histeroscópicas (de segunda geração). As histeroscópicas incluem ressecção endometrial com alça, eletrocoagulação com *rollerball*, combinação de ressecção com eletrocoagulação e destruição com laser. As técnicas de segunda geração são menos complexas, porém de custo mais elevado. Estas incluem crioablação, irrigação com solução salina aquecida, hipertermia com *laser* diodo, ablação com micro-ondas, sistema de ablação térmica e terapia fotodinâmica. Em geral,

as técnicas de segunda geração utilizam a aplicação controlada de calor, frio, micro-ondas ou outras formas de energia para destruir o endométrio.

- k) Histerectomia: consiste na remoção cirúrgica do útero. Pode ser total (remoção do útero e colo uterino), subtotal ou parcial (útero é removido e colo uterino é preservado) e radical (remoção do útero, colo uterino e alguns gânglios linfáticos pélvicos). Apesar de ser um tratamento radical, é o mais eficaz, e assim, encontra índice de satisfação muito elevado².

Hurskainen et al 2007¹⁵, traz uma tabela comparativa entre os tratamentos ofertados para menorragia e sua eficácia em termo de redução do sangramento, sumarizados no Quadro 1:

Quadro 1 - Eficácia, benefícios adicionais e complicações das opções de tratamento da menorragia (adaptada)¹⁵

TRATAMENTO	DIMINUIÇÃO DO SANGRAMENTO (%)	NÚMERO DE PACIENTES COM DIMINUIÇÃO DO SANGRAMENTO (%)
HISTERECTOMIA	100	100
ABLAÇÃO ENDOMETRIAL	80-94	75
SIU-LNG	79-97	98
PROGESTAGÊNIOS ORAIS (CONTÍNUO OU 21 DIAS POR MÊS)	87	86
CONTRACEPTIVOS ORAIS	20-50	50
ÁCIDO TRANEXÂMICO	20-60	56
ANÁLOGO GnRH	ACIMA 90	ACIMA 90
PROGESTAGÊNIOS NA SEGUNDA FASE DO CICLO	0-10	18

Não existe um PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento da menorragia. Em 2007, o *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)², publicou uma diretriz clínica que traz que, se o tratamento farmacológico for indicado e, tanto as opções hormonais como as não hormonais são aceitáveis, os tratamentos devem ser considerados na seguinte ordem:

- I) Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.
- II) Ácido tranexâmico ou antiinflamatórios não esteroidais ou contraceptivos orais combinados
- III) Noretisterona (15mg) diariamente do 5° ao 26° dia do ciclo menstrual, ou progestógenos injetáveis de longa ação.

Para o NICE, uma segunda opção de tratamento farmacológico deve ser considerada antes da cirurgia, e a histerectomia deve ser considerada apenas quando: outros tratamentos falharam, são contra-indicados ou rejeitados pela mulher; a mulher deseja conscientemente este tratamento ou caso a mulher não deseje mais manter seu útero e fertilidade. Essa posição leva em consideração o caráter invasivo dos procedimentos cirúrgicos e o maior risco de eventos adversos sérios advindos deste tipo de intervenção².

2 A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Princípio Ativo: Levonorgestrel.

O levonorgestrel é um progestógeno com atividade anti-estrogênica utilizado em ginecologia de diversas formas: como componente progestogênico em contraceptivos orais e na terapia de reposição hormonal ou isoladamente para contracepção em pílulas contendo somente progestógeno e implantes subdérmicos. O lenorgestrel também pode ser administrado na cavidade uterina por meio de um endoceptivo (SIU) possibilitando o uso de doses menores, com liberação diretamente no órgão-alvo¹⁶.

Considerando o mecanismo de ação do endoceptivo de levonorgestrel proposto, a elevada concentração do levonorgestrel no endométrio atua inibindo os receptores endometriais de progesterona e estrogênio, tornando o endométrio insensível ao estradiol circulante e promovendo, dessa forma, efeito antiproliferativo. O espessamento do muco cervical previne a passagem do esperma através do canal cervical evitando a fertilização¹⁶.

Nome comercial: Mirena®.

Fabricante: Bayer Health Care SA.

Indicação aprovada na Anvisa¹⁶:

É indicado para: contracepção, menorragia idiopática, prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica.

Indicação proposta pelo demandante: incorporação no SUS do medicamento levonorgestrel 52 mg para tratamento de Menorragia Idiopática em pacientes acima de 18 anos que apresentam fluxo sanguíneo aumentado acima de 80 mL com volume

uterino normal, que podem ter ou não anemia ferropriva associada, com relação às evidências de eficácia, segurança e custo-efetividade disponíveis na literatura científica. A solicitação do demandante utilizou como comparador principal a histerectomia, tecnologia já disponível no SUS.

Posologia e Forma de Administração: Levorgestrel 52mg é um endoceptivo, ou seja, um sistema intrauterino com liberação de levonorgestrel (SIU-LNG) que deve ser inserido na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por 5 anos. A taxa média de liberação é de cerca de 14mcg/24h por até 5 anos.

Quadro 2. Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço
Cartucho contendo um blíster estéril com 1 endoceptivo (SIU) de levonorgestrel 52 mg e 1 insertor	R\$ 604,86*
	R\$ 568,57** (desc. 6%)

* Preço Fábrica aprovado pela CMED¹⁷ (ICMS 18%). ** Preço proposto para incorporação.

Contraindicações¹⁶: Levonorgestrel 52mg é contraindicado nas seguintes condições: suspeita ou diagnóstico de gravidez, doença inflamatória pélvica atual ou recorrente; infecção do trato genital inferior; endometriose pós-parto; aborto infectado durante os últimos 3 meses; cervicite; 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 com aumento de susceptibilidade a infecções; doença hepática aguda ou tumor hepático; hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções¹⁶: Levonorgestrel 52mg pode ser usado com precaução, após avaliação médica, ou deve-se considerar a remoção do endoceptivo (SIU), se existirem quaisquer das seguintes condições ou se estas aparecerem pela primeira vez: enxaqueca, enxaqueca focal com perda assimétrica ou outros sintomas indicativos de isquemia cerebral transitória; cefaleia excepcionalmente intensa; icterícia; aumento acentuado da pressão arterial; doença arterial grave, como acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Levonorgestrel 52mg pode ser usado, com precaução, em mulheres que apresentam cardiopatia congênita ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa. Deve-se administrar antibiótico profilaticamente quando o endoceptivo (SIU) for inserido ou removido nestas pacientes. A administração de

levonorgestrel em baixas doses pode afetar a tolerância à glicose. A glicemia deve ser controlada em usuárias de levonorgestrel 52mg que sejam diabéticas. No entanto, de modo geral, não há necessidade de alterar o regime terapêutico em usuárias diabéticas do levonorgestrel 52mg. Sangramentos irregulares podem mascarar alguns sinais e sintomas de pólipos ou câncer endometriais; nestes casos medidas diagnósticas devem ser consideradas. Levonorgestrel 52mg não é o método de primeira escolha para mulheres jovens nuligestas nem para mulheres na pós-menopausa com atrofia uterina avançada.

Eventos adversos da classe medicamentosa¹⁶: hipersensibilidade, incluindo *rash*, urticária e angioedema, humor deprimido, depressão, cefaleia, enxaqueca, dor abdominal/pélvica, náusea, acne, hirsutismo, alopecia, dor nas costas, alterações no sangramento incluindo sangramento menstrual aumentado e diminuído, gotejamento (*spotting*), oligomenorréia e amenorreia, vulvovaginite, corrimento genital, infecção do trato genital superior, cistos ovarianos, dismenorreia, dores nas mamas, expulsão do contraceptivo intrauterino, perfuração uterina, aumento da pressão arterial.

3 ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Bayer Health Care SA.

3.1 Evidências Clínicas

No parecer submetido pelo demandante, a busca na literatura encontrou 17 artigos relacionando SIU-LNG, menorragia e histerectomia, dos quais o demandante incluiu apenas 10 para análise. Destes, nove se referem à mesma população, e analisaram apenas desfechos diferentes ou tempos de seguimento diferentes para o mesmo grupo de pacientes, sem modificação na intervenção ou outro aspecto metodológico. Assim, foram eliminadas da análise a seguir as atualizações do artigo principal cujos desfechos não contemplavam o objetivo deste trabalho, de forma que apenas 5 artigos foram efetivamente utilizados.

Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial¹⁸.

Hurskainen *et al.* compararam de maneira randomizada a histerectomia e o SIU-LNG em relação ao tratamento da menorragia. De 598 mulheres encaminhadas com diagnóstico de menorragia para cinco hospitais universitários da Finlândia, 236 foram incluídas no estudo. Estas foram randomizadas para o tratamento com o SIU-LNG (n=119) ou histerectomia (n=117). O desfecho primário do trabalho foi qualidade de vida relacionada à saúde após 12 meses de acompanhamento. Outros desfechos medidos foram o bem-estar psicológico (ansiedade, depressão e função sexual), além dos custos. A eficácia dos métodos foi avaliada em termos de perda sanguínea objetivamente medida, que ocorreu antes da randomização e após os 12 meses, usando o método da hematina alcalina. A concentração de hemoglobina sanguínea e ferritina sérica também foram medidas. Uma análise de custo-efetividade também foi elaborada. Todas as análises foram feitas tendo como base a intenção de tratamento (*intention-to-treat analysis*). Foram elegíveis mulheres de 35 a 49 anos de idade, mas a média de idade das mulheres participantes em ambos os grupos foi de 43,0-43,1 anos. As participantes foram indicadas por médicos clínicos ou ginecologistas de cinco hospitais universitários da Finlândia devido ao diagnóstico de menorragia. Todas as mulheres eram elegíveis para a histerectomia.

A qualidade de vida foi medida por meio de questionário validado EQ-5D, que inclui 5 dimensões de 3 níveis cada: auto-cuidado, atividades usuais, morbidade, dor e humor e também formulário RAND-36, validado na Finlândia, que inclui outros 8 itens relacionados à qualidade de vida. O nível de ansiedade foi medido com a versão finlandesa validada da escala de ansiedade de Spielberger e colaboradores. A depressão foi medida através do Inventário de Depressão de Beck, e fatores relacionados à sexualidade com a escala de McCoy, modificada por Wiklung e colaboradores. Os questionários foram respondidos nas visitas de seguimento de 6 e 12 meses. Os dados de uso dos serviços hospitalares, medicamentos, e dias de recuperação e retorno às atividades foram extraídos dos registros médicos e dos questionários.

No grupo de pacientes que recebeu o SIU-LNG, após 12 meses, cerca de um terço dos dispositivos foram removidos, com 24 (20%) do total de mulheres do grupo sendo submetidas à histerectomia. Oitenta e um (68%) das mulheres continuavam a utilizar o sistema ao final de 12 meses, havendo redução significativa do sangramento menstrual. Das mulheres randomizadas para ser submetidas à histerectomia, 107 (91,4%) foram submetidas à cirurgia. A qualidade de vida relacionada à saúde e fatores correlacionados melhorou significativamente em ambos os grupos do estudo (variação 0,10 [95% CI 0,06-0,14]), assim como os componentes laboratoriais analisados (Hb

sanguínea e ferritina sérica). Das mulheres que tiveram o sistema removido, 29 (94%) relataram o sangramento intermenstrual como um motivo para tal, 12 (40%) relataram sangramento volumoso e 17 (55%), sintomas hormonais (algumas mulheres relataram mais de um motivo para a retirada do sistema).

No grupo da histerectomia, ocorreram, como complicação intra-operatória, 3 perfurações de bexiga e 1 perfuração intestinal. As complicações pós-operatórias ocorreram em 33 (30%) mulheres e incluíram infecção da ferida cirúrgica (12), hematoma pélvico infectado (6), retenção urinária (4), dor abdominal grave (3), obstrução intestinal (2), sangramento pós-operatório (2), febre (2), deiscência de sutura (2), peritonite (1), lesão de ureter (1) e fístula vesico-vaginal (1).

Segundo o estudo, os custos globais foram cerca de três vezes maiores no grupo da histerectomia do que no grupo do SIU-LNG, mostrando, portanto, este último como mais custo-efetivo no primeiro ano de seguimento. A melhora significativa de qualidade de vida relacionada à saúde realça a importância do tratamento da menorragia.

Limitações do estudo

-Deve-se considerar que há um percentual significativo de mulheres que tiveram o SIU-LNG removido no primeiro ano do estudo (cerca de um terço da amostra) e que 20% do total de mulheres randomizadas para o grupo do SIU-LNG foram submetidas à histerectomia durante este período de seguimento (12 meses).

-O estudo apresenta a histerectomia com maior custo em relação à inserção do SIU-LNG no período de seguimento (12 meses), mas deve-se considerar que o efeito do tratamento da histerectomia é permanente e que a maioria das complicações ocorrem logo após a cirurgia. Já o dispositivo intrauterino deve ser substituído a cada 5 anos. O horizonte de tempo deste estudo não considera os custos envolvidos com os demais dispositivos e suas reinsertões, inclusive a possibilidade da necessidade de histerectomia, continuidade de realização de exames como esfregaço cervical e risco de câncer no útero, trazendo em sua discussão que a avaliação em longo prazo dos grupos é necessária.

Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up¹⁹

Hurskainen *et al.* realizou o seguimento de cinco anos da população do estudo previamente relatado¹⁸, comparando os parâmetros de qualidade de vida e custos do

tratamento da menorragia empregando o SIU-LNG e a histerectomia em um horizonte de longo prazo. As 236 pacientes incluídas no estudo original (119 no grupo do SIU-LNG e 117 no grupo da histerectomia) foram acompanhadas por cinco anos. A idade média das participantes foi de $43 \pm 3,4$ anos. A qualidade de vida relacionada à saúde e outros parâmetros de bem-estar psicossocial, além dos custos de tratamento foram novamente considerados.

Cinco anos após a randomização, 57 (48%) mulheres (8 das quais tiveram o SIU-LNG substituído) tinham o SIU-LNG *in situ* e 10 (8%) estavam sem o SIU-LNG. Cinquenta mulheres (42%) do grupo SIU-LNG foram submetidas à histerectomia. Quinze (30%) dessas 50 mulheres desenvolveram complicações, incluindo infecção pélvica pós-operatória (9), fortes dores abdominais (3), infecção da ferida cirúrgica (2), sangramento pós-operatório volumoso (1), oclusão intestinal (1), hemorragia pós-operatória (1), febre no pós-operatório (1) e retenção urinária (1).

Das 57 mulheres com o SIU-LNG *in situ*, 43 (75%) relataram amenorréia ou oligomenorréia, 11 (19%) relataram sangramento irregular e 3 (6%) relataram sangramento escasso regular. Entre as 60 (50,4%) mulheres que não continuaram o tratamento com o SIU-LNG, 42 (70%) relataram sangramento intermenstrual, 19 (32%), sangramento volumoso e 18 (30%) sintomas hormonais como motivo para a remoção do SIU-LNG. Seis mulheres desenvolveram dor abdominal, duas das quais foram diagnosticadas com diverticulose. Duas mulheres tiveram o SIU-LNG removido após desenvolverem depressão, uma em função de distúrbio tromboembólico recorrente e uma por causa de cisto ovariano benigno.

Após cinco anos de acompanhamento, 232 mulheres (99%) foram avaliadas em relação aos objetivos primários do estudo. Os dois grupos de pacientes não apresentavam diferenças significativas em termos da qualidade de vida relacionada à saúde ou ao bem-estar psicossocial. Segundo os autores, embora 50 mulheres (42%) randomizadas para receber o SIU-LNG tenham sido submetidas à histerectomia posteriormente, os custos diretos e indiretos descontados no grupo do SIU-LNG (US\$ 2.817 dólares [IC 95%: US\$ 2,222- US\$ 3,530] por participante) permaneceram substancialmente mais baixos (40%) do que aqueles do grupo da histerectomia (US\$ 4.660 dólares [IC 95%: US\$4,014- US\$5,180 dólares]). O grau de satisfação com o tratamento foi semelhante em ambos os grupos.

Limitações do estudo

-O estudo estendido, assim como o inicial, não demonstrou superioridade em termos de qualidade de vida, apenas a não-inferioridade da tecnologia em relação à histerectomia.

- O estudo foi realizado na Finlândia, havendo, portanto, controvérsias quanto à generalização dos resultados de sua análise econômica para outros países, principalmente os subdesenvolvidos, principalmente em relação a gastos com assistência em saúde e procedimentos hospitalares.

- Na análise dos custos no grupo do SIU-LNG, também foram considerados os custos das histerectomias das pacientes que não continuaram o tratamento com o dispositivo, assim como a substituição deste nas pacientes que permaneceram com o SIU-LNG ao longo dos 5 anos. No entanto, observa-se para toda a análise, que o custo adotado para o dispositivo foi de US\$ 165-185 (variação nos 5 anos) enquanto os custos com a histerectomia alcançaram US\$ 1864-2055 (variação nos 5 anos). Dessa forma, o valor máximo do SIU-LNG no estudo em questão corresponde a menos 10% do custo da histerectomia neste país, um cenário muito distinto do brasileiro, no qual o valor proposto para incorporação é próximo ao do procedimento cirúrgico (90% na histerectomia total).

Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy²⁰

O estudo analisou a ocorrência e história de cistos ovarianos em mulheres em idade fértil que utilizam o SIU-LNG, comparando com as mulheres que fizeram histerectomia, como também o efeito do SIU-LNG no tamanho uterino e o tamanho da fibrose uterina de mulheres com menorragia. Trata-se de uma extensão do estudo inicial de Hurskainen¹⁸, utilizando a mesma população já descrita. Ultrassom transvaginais foram feitas no início do estudo, com 6 e 12 meses de seguimento. No início do estudo, o tamanho da fibrose uterina, e outras características das pacientes como idade, índice de massa corporal ou número de filhos não diferiu entre os dois grupos. A incidência total de cistos ovarianos era de 5,1%.

Após 6 e 12 meses, a ultrassonografia foi realizada, respectivamente, em 97 e 79 mulheres que ainda utilizavam o SIU-LNG (24 mulheres fizeram histerectomia, 10 mulheres não utilizavam mais o SIU-LNG e 03 mulheres perderam o seguimento no estudo ao longo dos 12 meses). No grupo da histerectomia, 101 mulheres realizaram a ultrassonografia aos 6 e 12 meses de seguimento. No 6º mês, a ultrassom revelou novos cistos ovarianos em 20 pacientes, 17 no grupo do SIU-LNG e 03 no grupo da histerectomia. No 12º mês, 25 pacientes tinham cistos ovarianos, 17 no grupo SIU-LNG

e 08 no grupo da histerectomia, sendo assim, a incidência de cistos ovarianos nos dois grupos foi de 21,5% e 8,0%, respectivamente. Apesar da maior incidência de cistos no grupo do SIU-LNG, eles se mostraram assintomáticos e com alta taxa de resolução espontânea nos meses subseqüentes à análise. O SIU-LNG não afetou o tamanho do útero, mas esteve associado com a diminuição da espessura do endométrio. A ocorrência de cistos de ovário também não se correlacionou com a idade ou com os níveis de FSH.

The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular disease risk factors in menorrhagia patients: a 10-year follow-up of a randomized trial²¹

Heliovaara-Peippo *et al.* apresentaram resultados de seguimento das pacientes incluídas no estudo de Hurskainen *et al.*¹⁸ e avaliaram se o risco cardiovascular de mulheres com menorragia tratadas por histerectomia ou pela inserção do SIU-LNG apresentava diferença após um período de acompanhamento de 10 anos. Os parâmetros avaliados foram circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, lípidos sanguíneos, PCR de alta sensibilidade (hsCRP- uma citocina inflamatória) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Não houve diferença entre os grupos em relação ao uso de medicação cardiovascular, nem em relação à pressão arterial, circunferência da cintura, IMC ou níveis de lipídios sanguíneos.

Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy²²

Lahteenmaki P *et al.* avaliaram se o SIU-LNG poderia ser usado como uma alternativa conservadora à histerectomia no tratamento da menorragia. Trata-se de um estudo fase III, randomizado, aberto e multicêntrico com 2 grupos paralelos: o grupo SIU-LNG (28 mulheres) e o grupo controle (28 mulheres), que haviam sido encaminhadas para ser submetidas à histerectomia em função do quadro de menorragia. O estudo foi conduzido em três hospitais da Finlândia. A alocação foi sigilosa (envelopes selados). As pacientes no grupo controle continuaram com os seus tratamentos médicos prévios para menorragia ou dismenorreia ou ambos. A média de idade das mulheres do grupo SIU-LNG foi de $42,7 \pm 3,4$ anos, e do grupo controle foi de $41,7 \pm 4,5$ anos.

A medida primária de eficácia foi a proporção de mulheres que cancelou a decisão de se submeter à histerectomia, avaliado aos 6 e 12 meses de acompanhamento.

Aos seis meses de acompanhamento, 64,3% (IC95% 44,1 a 81,4%) das mulheres no grupo SIU-LNG e 14,3% (4,0 a 32,7%) daquelas do grupo controle haviam cancelado a sua decisão de se submeter à histerectomia ($p < 0,001$). Após doze meses de acompanhamento, 12 (42,8%) mulheres do total alocadas no grupo SIU-LNG decidiram descontinuar o tratamento, sendo todas submetidas à histerectomia.

Limitações do estudo

- O principal desfecho observado no estudo foi a proporção de mulheres que desistiu de submeter-se a histerectomia, o que permite apenas uma comparação indireta em relação à eficácia e segurança do SIU-LNG com outros tratamentos (que não foram descritos no estudo), assim como outras variáveis relacionadas à qualidade de vida entre os grupos estudados.

3.2 Análise Custo-minimização

O demandante realizou uma análise de custo-minimização a fim de comparar os custos médicos diretos envolvidos no tratamento da menorragia com SIU-LNG versus histerectomia.

Para a estimativa dos custos dos tratamentos foram acompanhadas pacientes com menorragia submetidas à inserção do SIU-LNG ou realização de histerectomia ao longo de 1 ano após o procedimento. O uso de recursos associado ao tratamento da menorragia com SIU-LNG ou histerectomia baseou-se na coleta de dados de estudo observacional e retrospectivo que avaliou pacientes, através da revisão de prontuários, acompanhadas em um ambulatório da Universidade Estadual de Campinas no Brasil²³ com base no uso de recursos previamente publicados por Bahamondes *et al.*²⁴. O desfecho analisado foi a quantificação dos custos associados ao controle da menorragia com SIU-LNG ou histerectomia sob a perspectiva do SUS em 1 ano. Histerectomias foram consideradas 100% efetivas. Para pacientes tratadas com SIU-LNG foram incluídos custos referentes à inserção e reinserção do SIU-LNG, complicações e recursos utilizados após a colocação do SIU-LNG incluindo consultas, exames e procedimentos subsequentes. Para pacientes tratadas com histerectomia, foram incluídos custos pré-operatórios, cirurgia, complicações e custos de acompanhamento, incluindo consultas e exames médicos realizados após a histerectomia.

Utilizou-se na valoração dos recursos sob a perspectiva do SUS o Banco de Preços em Saúde, a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, considerando-se o preço de fábrica (PF) com ICMS de 18% e Lista Positiva. Também se utilizou como fonte de consulta de preços dos recursos, das hospitalizações e do

custo médio da diária de internação em UTI a tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS (SIGTAP).

Tabela 1. Custo médio total dos tratamentos com SIU-LNG ou histerectomia²³

Tipo de Custo	SIU-LNG	Histerectomia	Incremental
Inserção ou Procedimento			
Inserção SIU-LNG	R\$ 601,66*	R\$0,00	R\$ 601,66
Histerectomia	R\$0,00	R\$ 622,49	-R\$622,49
Exames pré-operatórios	R\$0,00	R\$ 83,03	-R\$83,03
Hospitalização	R\$ 11,22	R\$ 70,46	-R\$59,24
Complicações	R\$ 40,81	R\$ 64,58	-R\$ 23,77
Total	R\$ 653,69	R\$ 840,55	-R\$ 186,86
*custo SIU-LNG + custo de inserção			
Pós Inserção			
Medicamentos	R\$ 58,48	R\$ 1,07	R\$57,41
Procedimentos	R\$ 36,68	R\$ 13,16	R\$23,52
Hospitalização	R\$ 0,00	R\$ 15,25	-R\$15,25
Outros recursos	R\$ 35,61	R\$ 0,00	R\$35,61
Total	R\$ 130,77	R\$ 29,48	R\$101,29
Custo total	R\$784,46	R\$870,03	-R\$ 85,57

Pelos dados do estudo, o custo total do tratamento com SIU-LNG foi inferior ao custo do tratamento com histerectomia no horizonte de tempo de um ano, com redução de custo média de 9,8%. A análise de sensibilidade apresentada, assumindo-se uma variação de 30% nos custos, gerou uma simulação de Monte Carlo com 5000 interações, suportando o resultado determinístico do menor custo do uso do SIU-LNG em 85,80% das interações realizadas.

Limitações do estudo

O estudo utilizado para embasar a análise econômica possui algumas fragilidades, a saber:

- a) A média da idade das participantes do grupo de histerectomia era de 47,9±0,6 anos enquanto que do grupo do SIU-LNG era de 39,7±0,7 anos. Não houve

alocação aleatória, a decisão entre a utilização de SIU-LNG e histerectomia foi baseada na escolha da paciente e na indicação de seu médico.

b) A presença de comorbidades como hipertensão arterial, diabetes e endometriose pélvica era significativamente maior no grupo das pacientes para a histerectomia (86,1% versus 74,0%, $p < 0,01$). A presença maior de comorbidades neste grupo pode refletir em maiores custos com complicações operatórias e pós-operatórias da histerectomia. As mulheres do grupo da inserção do SIU-LNG também tinham menor número de filhos e sintomas de menorragia por um tempo 50% menor em relação às mulheres do grupo submetido à histerectomia.

c) Trinta (24,2%) mulheres do grupo SIU-LNG e sessenta e cinco (53,3%) mulheres do grupo da histerectomia já tinham sido submetidas a um tipo de tratamento médico anterior aos citados. Além disso, 14 e 36 pacientes no grupo do SIU-LNG e da histerectomia reportaram já ter sido hospitalizadas por causa da menorragia ou ter feito ultrassonografia e testes sanguíneos, com algumas submetidas a alguns procedimentos cirúrgicos como dilatação e curetagem ou ablação endometrial antes da inserção do SIU. Essas informações sugerem que as pacientes do grupo da histerectomia apresentavam sintomatologia ou consequências mais sérias advindas da menorragia do que as pacientes do grupo SIU-LNG, o que também pode elevar os custos do tratamento neste grupo.

d) as tecnologias não tem eficácia semelhante, por isso, a análise de custo-minimização não seria a mais apropriada. A histerectomia apresenta-se 100% efetiva, enquanto que o SIU-LNG, neste estudo, alcançou 83,1% de controle da menorragia.

e) A avaliação econômica apresentada não leva em conta que, durante o tempo de vida útil de 5 anos do produto, outros procedimentos podem ser requeridos e algumas mulheres podem, inclusive, necessitar da cirurgia de histerectomia. Além disso, após 5 anos, o dispositivo deve ser substituído e a análise econômica não estima este novo custo.

3.3 Análise de Impacto Orçamentário:

O cálculo da população elegível apresentado pelo demandante levou em consideração o número de histerectomias realizadas devido a patologias benignas no SUS no ano de 2011²⁵, e o percentual de histerectomias consideradas como

sendo associadas ao tratamento da menorrágia (31,9%)²⁶. Assim, chegou-se ao número estimado de mulheres elegíveis ao tratamento com SIU-LNG, igual a 32.605 mulheres nesse período.

Tabela 2. População elegível

Parâmetros	População
Número de histerectomias realizadas no SUS em 2011	102.209
% de histerectomias devido à menorrágia	31,90%
Número de mulheres elegíveis ao tratamento com SIU-LNG	32.605

O impacto orçamentário foi calculado multiplicando-se o número de pacientes elegíveis ao tratamento com SIU-LNG ou histerectomia pelo custo de tratamento por paciente com cada uma das alternativas avaliadas. O resultado mostrou uma redução de custo esperada de aproximadamente 2,8 milhões (9,8%) de redução em um ano com o uso do SIU-LNG.

Tabela 3. Impacto Orçamentário

Alternativas	Custo Total
SIU-LNG	R\$ 25.577.206
Histerectomia	R\$ 28.367.417
Impacto Orçamentário	-R\$ 2.790.211 (-9,8%)

Para a estimativa de impacto no orçamento para os próximos 5 anos utilizou-se as projeções populacionais projetadas pelo IBGE em 2008 para 2012 a 2016 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A tabela abaixo considerou o impacto orçamentário para os próximos 5 anos com a incorporação de SIU-LNG com redução de custo esperada de R\$ 14,1 milhões.

Tabela 4 - Impacto Orçamentário para os próximos 5 anos

Ano	Populaçã o elegível	Custo Total SIU-LNG	Custo Total Histerectomia	Impacto Orçamentário
2012	32.605	R\$25.577.206	R\$28.367.417	-R\$2.790.211
2013	32.856	R\$25.774.104	R\$28.585.795	-R\$2.811.691
2014	33.096	R\$25.962.374	R\$28.794.603	-R\$2.832.229
2015	33.324	R\$26.141.230	R\$28.992.970	-R\$2.851.741
2016	33.544	R\$26.313.810	R\$29.184.378	-R\$2.870.567
Em 5 anos	165.425	R\$129.768.723	R\$143.925.163	-R\$14.156.439

Limitações do estudo:

O impacto orçamentário resumido na tabela 4, apesar de ter sido feito com um horizonte de tempo recomendado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (5 anos), pode deixar alguns questionamentos devido este período ser coincidente com a vida útil do produto avaliado. Isto porque o impacto orçamentário considerado neste período não prevê a substituição do dispositivo intrauterino após o período de 5 anos para a continuidade do tratamento da menorragia. Assim, admitindo-se a situação ideal em que toda a população elegível no primeiro ano responda positivamente ao tratamento, o custo da troca do dispositivo (necessária após cinco anos) seria de R\$ 18.538.224,85 (considerando apenas o valor com a substituição e inserção do SIU-LNG). Esse valor, certamente subestimado por não levar em consideração o percentual de falha terapêutica e os casos de histerectomia mesmo após introdução do SIU-LNG, supera em mais de quatro milhões o valor **total** da economia de recursos apresentado na tabela para os cinco primeiros anos da utilização do SIU-LNG. Seguindo o mesmo raciocínio, nos anos seguintes a 2017, o valor resultante da substituição do dispositivo será ainda mais evidente, considerando-se que o impacto orçamentário dos cinco primeiros anos já foi descontado. Dessa forma, a economia aparente em relação ao uso do dispositivo em relação à histerectomia não se mantém quando se visualiza um horizonte acima de 5 anos, onde deve-se considerar as substituições do dispositivo para a continuidade do tratamento (vida útil de 5 anos), ao passo que a histerectomia é um procedimento permanente e portanto, não incorporará custo similar.

4 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi

considerada a estratégia de busca descrita no Quadro 3, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel no tratamento de Menorragia Idiopática.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. Não houve restrições com relação à data de publicação, sendo resgatados artigos até a data de 29/01/2013.

Quadro 3. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via Bireme) ⁱ	Levonorgestrel AND Menorrhagia Limites: revisões sistemáticas	17	2	2
<i>Medline</i> (via Pubmed) ⁱⁱ	("Levonorgestrel"[Mesh] OR (levonorgestrel-releasing intrauterine system)) AND ("Menorrhagia"[Mesh] OR (heavy menstrual bleeding)) Limites: Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Meta-Analysis; Clinical Trial, Phase III; Humans; English; Portuguese; Spanish	67	30	6
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) ⁱⁱⁱ	Levonorgestrel AND Menorrhagia	22	03	1

Ao contrário da busca feita pelo demandante, esta análise não se restringiu ao comparador hysterectomia, resgatando artigos e revisões que comparam o SIU-LNG a outras terapias disponíveis no SUS.

ⁱ *The Cochrane Library* (via Bireme). Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=pt>>. Acesso em: 29/01/2013.

ⁱⁱ *Medline* (via Pubmed). Disponível em: www.pubmed.gov. Acesso em: 29/01/2013.

ⁱⁱⁱ *Center for Reviews and Dissemination* (CRD). Disponível em <www.york.ac.uk/inst/crd>. Acesso em: 29/01/2013.

Na busca realizada na Cochrane Library, consideraram-se apenas as revisões sistemáticas, obtendo como resultado 10 referências: 10 revisões sistemáticas completas. Destas, a partir da leitura dos títulos e resumos, foram pré-selecionadas 2 revisões. Foram excluídas outras 8 revisões sistemáticas por tratar-se de avaliações de outras intervenções ou outras tecnologias não cobertas pelo SUS, incluindo-se ao final 2 estudos na análise.

A busca realizada no Medline obteve como resultado 66 referências, entre as quais inicialmente foram selecionadas 30. As demais foram excluídas por um ou mais dos seguintes motivos: tipo de estudo, indicação clínica, por tratarem de outra intervenção ou por tratarem da associação do levonorgestrel com outras tecnologias. Após leitura do texto completo, foram excluídas 24 referências, 10 delas por já terem sido citadas pelo demandante, e as demais por não se referirem à população-alvo, indicação prevista ou tipo de estudo selecionado para a análise, restando 6 estudos para análise.

A busca realizada no CRD retornou 22 resultados, sendo selecionadas previamente 3 referências. Foram excluídas 11 pelo tipo de estudo (avaliações econômicas), 02 por serem avaliações de tecnologias e as demais por duplicidade, indicação ou por tratarem de outra intervenção. Das 3 referências selecionadas, 02 foram excluídas por duplicidade com referência encontrada no Pubmed, restando 1 referência para análise.

Entre os estudos analisados, o primeiro apresentado a seguir trata-se de uma análise combinada sobre a redução do fluxo menstrual ao longo de 5 anos da utilização do SIU-LNG. Todos os demais estudos tratam da comparação entre o SIU-LNG e demais tratamentos (farmacológico e cirúrgico) no tratamento da menorragia.

Endrikat *et al.*, 2012²⁷

Este estudo realizou uma análise combinada de 5 estudos clínicos randomizados e prospectivos para mensurar a perda menstrual sanguínea com o uso do SIU-LNG do início do tratamento até 5 anos de uso em 230 mulheres com menorragia. Os dados foram obtidos no início e após 3 e 6 meses e anualmente até o quinto ano, nos estudos que quantificaram até esta data. A média de redução do fluxo menstrual sanguíneo foi de 84,5% após 3 meses, 92,9% após 6 meses, 93,8% após 1 ano e 96% entre 2 e 5 anos com o SIU-LNG. Em paralelo, os níveis de hemoglobina e ferritina sérica, também medidos nos estudos, aumentaram significativamente. Vale considerar que para cada período acima mencionado houve uma redução significativa no número amostral, dada a diferença metodológica entre os estudos avaliados (os dados para avaliação em 2 e 5

anos estavam disponíveis apenas para 31 e 10 mulheres, respectivamente) e que nenhum dos estudos tinham dados disponíveis para todos os intervalos de tempos medidos. Na declaração de conflito de interesse foi citado que 3 autores são funcionários da Bayer Health Care.

Lethaby *et al.*, 2012²⁸

O objetivo desta revisão foi determinar a eficácia e aceitabilidade da progesterona oral ou do dispositivo intrauterino liberador de progesterona em promover uma redução no sangramento menstrual excessivo. Foram utilizados na revisão ensaios clínicos randomizados controlados de mulheres em idade reprodutiva tratadas com progesterona ou sistemas intrauterinos liberadores de progesterona versus placebo, nenhum tratamento ou outro tratamento medicamentoso ou cirúrgico. O desfecho principal foi a redução do sangramento menstrual, mas a incidência de efeitos colaterais e alteração em qualidade de vida e satisfação também foram medidos. Houve grande heterogeneidade nos estudos selecionados. Uma das análises comparou o SIU-LNG à noretisterona oral administrada dos dias 5 a 26 do ciclo menstrual, sendo o primeiro significativamente mais efetivo embora houvesse uma grande perda de seguimento em relação ao início do estudo em ambos os grupos. Alguns efeitos adversos de curto prazo foram mais comuns no grupo SIU-LNG, mas uma proporção significativamente maior de mulheres neste grupo estava satisfeita e desejava continuar neste tratamento. Os autores concluíram que o SIU-LNG é mais eficaz que a noretisterona cíclica (para 21 dias) como tratamento para menorragia. Para os autores, mulheres com o SIU-LNG estão mais satisfeitas e desejam continuar o tratamento, mas são acometidas por mais efeitos colaterais, como sangramento intermenstrual e hipersensibilidade mamária.

Kaunitz *et al.*, 2012²⁹

Os autores promoveram uma revisão para avaliar a evidência clínica e promover uma atualização dos riscos e benefícios do uso do SIU-LNG no tratamento da menorragia. A pesquisa foi feita nas principais bases de dados científicas até abril de 2011. Os dados sugerem que o SIU-LNG reduz o sangramento menstrual excessivo em maior extensão que outras terapias farmacológicas, incluindo contraceptivos orais combinados, prostágenos orais (curto e longo ciclo), ácido tranexâmico e ácido mefenâmico. A redução do volume menstrual excessivo com essas terapias foi de 11% a 44%, enquanto que com o SIU-LNG chegou de 62% a 96% após 3 a 12 meses de tratamento. Já em relação aos efeitos adversos esta comparação se mostrou similar. Em relação ao ganho de atributos relacionados à qualidade de vida o SIU-LNG foi ao menos comparável com os ganhos alcançados na ablação endometrial e na

histerectomia. Na declaração de conflito de interesse, declarou-se que a pesquisa recebeu suporte financeiro da Bayer Health Care e os autores são consultor e funcionário da empresa.

Gupta *et al.*, 2013³⁰

Estudo multicêntrico, randomizado, para comparar o SIU-LNG com outros tratamentos farmacológicos usuais (ácido tranexâmico, ácido mefenâmico, estrogênios e progestágenos combinados e progesterona) no tratamento da menorragia. O desfecho primário foi analisado através de um instrumento que mediu o efeito da menorragia em seis âmbitos da vida diária das 571 mulheres randomizadas, numa escala de 0 a 100, durante 6, 12 e 24 meses em 63 centros de saúde no Reino Unido. A idade média das participantes foi de 42 anos. Os índices avaliados tiveram melhoras nos dois grupos do estudo, porém foram significativamente maiores no grupo do SIU-LNG (diferença médica entre os grupos de 13,4 pontos, IC 95% 9,9-16,9; $p < 0,001$). Ao fim dos 2 anos, mais mulheres ainda usavam o SIU-LNG em relação ao grupo com o tratamento farmacológico usual (64% vs 38%, $p < 0,001$). No entanto, não houve diferença significativa nas taxas de intervenção cirúrgica ou de efeitos adversos sérios entre os grupos. Concluiu-se que ambos os grupos reduziram o efeito da menorragia nesta amostra ao longo de 2 anos, com o SIU-LNG mais efetivo, quando avaliado a redução do sangramento na qualidade de vida das participantes.

Shaaban *et al.*, 2011³¹

Ensaio Clínico aberto randomizado, unicêntrico, comparou a eficácia do SIU-LNG com baixas doses de contraceptivos orais combinados no tratamento da menorragia idiopática. Cento e doze mulheres foram randomizadas para receber uma das intervenções. Como desfechos principais estavam a medida da perda menstrual sanguínea e a falha de tratamento (necessidade de terapia alternativa). Utilizou-se o método da hematina alcalina (objetivo) e o gráfico de quantificação de perda sanguínea (subjetivo) nas medições, no início e após 6 e 12 meses. Houve menor número de falha de tratamento no grupo SIU-LNG ($n=6$; 11%) comparado com o contraceptivo oral ($n=18$; 32%). A redução objetiva do sangramento menstrual foi significativamente maior no grupo do SIU-LNG ($87,4 \pm 11,3\%$) comparada com o grupo do contraceptivo oral ($34,9 \pm 76,9\%$); $p=0,013$, mostrando ser o SIU-LNG mais efetivo no tratamento da menorragia. A falta de cegamento do estudo, pela própria natureza da intervenção, além da perda de dados na análise final devido às falhas e perdas de seguimento, se mostram como algumas das limitações do estudo.

Sesti et al., 2012³²

Estudo randomizado realizado com 72 mulheres elegíveis para tratamento da menorragia, que foram alocadas em 2 braços (36 pacientes em cada) para o uso do SIU-LNG ou para a histerectomia laparoscópica supracervical. As mulheres participantes eram não-responsivas a outros tratamentos farmacológicos, e tinham idade média de 47 anos. O desfecho primário foi a diminuição da perda sanguínea menstrual em 12 meses após os procedimentos, utilizando o gráfico de quantificação de perda sanguínea. Houve redução em ambos os grupos. Os autores concluíram que o SIU-LNG foi considerado a primeira opção para o tratamento da menorragia não responsiva a outras terapias farmacológicas e que a histerectomia supracervical laparoscópica pode ser considerada a melhor opção cirúrgica em mulheres com menorragia não responsiva a qualquer tratamento médico, visto seu caráter menos invasivo em relação ao procedimento de histerectomia tradicional.

Middleton et al., 2010³³

Desenvolveram revisão sistemática e meta-análise de pacientes individuais para avaliar a eficácia relativa da histerectomia, da ablação endometrial (primeira e segunda geração) e do Mirena® no tratamento da menorragia, com o objetivo de avaliar a insatisfação das mulheres com seus respectivos tratamentos. Os dados foram originados de comparações diretas e indiretas de 30 ensaios clínicos randomizados, identificados na busca das principais bases de dados, lista de referências e contato com especialistas. Na comparação entre SIU-LNG e histerectomia, o primeiro teve um maior índice de insatisfação (17,2% versus 5,3%; odds ratio 2.2, IC 0,9-5,3, P=0.07), embora essa comparação tenha baixo poder estatístico devido à quantidade limitada de dados disponíveis para análise. Os autores concluíram que as taxas de insatisfação são baixas em todos os tratamentos, e a histerectomia está associada com um maior tempo de estadia no hospital e um maior tempo de recuperação.

Bhattacharya et al., 2011³⁴

Os autores desenvolveram revisão sistemática comparando a efetividade clínica e custo-efetividade da histerectomia, ablação endometrial e SIU-LNG no tratamento da menorragia através de meta-análise de dados individuais dos pacientes de 17 dos 30 ensaios clínicos randomizados controlados identificados, totalizando 2814 mulheres. Comparações diretas e indiretas foram feitas para avaliar o efeito das intervenções na insatisfação das pacientes com o resultado do tratamento. Apesar do grande número de estudos, apenas um deles promovia a comparação direta entre histerectomia e SIU-

LNG, portanto, a evidência encontrada que sugere que a histerectomia é preferível ao SIU-LNG pelas pacientes é frágil [insatisfação de 5.3% vs 17.2% (23/432 vs 22/128); OR 2.22; IC 95% 0.94 a 5.29; $p = 0.07$]. A revisão não mediu eficácia em diminuição da perda sanguínea menstrual, mas sim a satisfação das pacientes com o tratamento.

Marjoribanks *et al.*, 2012³⁵

Essa revisão realizada pela Cochrane objetivou comparar a eficácia, segurança e aceitabilidade da cirurgia versus terapia medicamentosa no tratamento da menorragia. A revisão compilou dados de 12 ensaios clínicos randomizados que somaram 1049 mulheres dentro dos critérios de inclusão. Comparando-se os medicamentos orais com a cirurgia, 58% das mulheres randomizadas para o tratamento medicamentoso foram submetidas à cirurgia dentro de 2 anos. Na comparação do SIU-LNG com a cirurgia conservadora ou a histerectomia, em um ano não houve diferença estatisticamente significativa no índice de satisfação e também na maioria das medidas de qualidade de vida, embora os efeitos adversos foram significativamente menores na cirurgia conservadora [RR 0.51 (95% IC 0.36 a 0.74)]. A cirurgia conservadora foi significativamente mais efetiva que o SIU-LNG no controle do sangramento por um ano [(RR 1.19 (IC 95% 1.07 a 1.32)]. Dois pequenos estudos com um seguimento mais longo não encontraram diferenças ou favorecimento para o SIU-LNG, mas ambos os estudos tiveram perdas de seguimento, interferindo na avaliação dos dados. Os autores concluíram que o procedimento cirúrgico, especialmente a histerectomia, reduzem o sangramento menstrual mais que os tratamentos medicamentosos em um ano, mas que o SIU-LNG pode ser comparável em aumento na qualidade de vida. A evidência para comparações para longo prazo é fraca e inconsistente.

Limitações

Deve-se destacar que a maioria dos ensaios clínicos e revisões encontradas avaliando o uso do SIU-LNG têm como população-alvo mulheres que já falharam aos tratamentos medicamentosos usuais ou que já possuem prole completa, com idade acima dos 35 anos. A indicação da opção pelo SIU-LNG ocorreu nessas mulheres como substituição ao tratamento cirúrgico ou alternativa à falha terapêutica, e não em toda a população de mulheres com menorragia, como sugere a indicação do demandante para incorporação. Ressalta-se também que, em se tratando dos procedimentos cirúrgicos, a maioria dos estudos compara o SIU-LNG com a ablação endometrial em sua primeira e segunda geração (não disponível no SUS), havendo apenas 1 ensaio clínico que compara diretamente a tecnologia com a histerectomia. Outra limitação apresentada foi a diversidade de desfechos entre os estudos, que vão desde a forma como é medida a

redução do fluxo sanguíneo menstrual; as diversas medidas para a satisfação no tratamento/qualidade de vida, ou mesmo o uso de outros desfechos como o que avaliou a desistência das participantes de se submeter-se ao procedimento cirúrgico. Tais diferenças tendem a fragilizar o poder estatístico das análises compiladas das revisões apresentadas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis sobre eficácia e segurança do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52mg mostram que o produto apresentou-se como alternativa **possível** a mulheres com menorragia idiopática, com resultados de redução do sangramento menstrual superior ao das terapias farmacológicas existentes e, em termos de melhora na qualidade de vida, similares ao da histerectomia, alternativa cirúrgica padrão-ouro com 100% de eficácia. No entanto, a evidência comparando **diretamente** os desfechos entre o uso do SIU-LNG e a histerectomia ainda é escassa, e não demonstrou superioridade em relação à histerectomia sob qualquer aspecto, sugerindo-se que estudos de longo prazo sejam realizados para avaliar as taxas de permanência e satisfação com o dispositivo, e se o tratamento cirúrgico está sendo de fato evitado ou apenas postergado. Mesmo considerando o fato de que a opção pelo SIU-LNG é menos invasiva e com menor potencial para complicações do que o procedimento cirúrgico da histerectomia, observou-se nos estudos uma alta taxa de descontinuação do uso do SIU-LNG pelas mulheres e posterior opção pela cirurgia.

A análise econômica apresentada pelo demandante, cumprindo as exigências do Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011, mostra algumas limitações metodológicas, como já apresentadas nesse relatório. A principal delas foi a realização de uma análise de custo-minimização, que pode não ser a mais adequada para o contexto avaliado, bem como o horizonte de tempo utilizado para a avaliação, visto que deve-se considerar que a histerectomia é uma intervenção permanente ao passo que a tecnologia proposta necessita de substituição a cada 5 anos, portanto, devem-se considerar os novos custos com os dispositivos e os procedimentos de inserção e retirada a cada período, além das falhas de tratamento que resultarão na opção futura pela histerectomia. Isso repercute diretamente no impacto orçamentário proposto para a incorporação da tecnologia. Além disso, a proposta apresentada pelo demandante sugere a utilização do SIU-LNG como alternativa **de forma ampla** na menorragia idiopática (pacientes acima de 18 anos com fluxo sanguíneo aumentado acima de 80 ml

com volume uterino normal), o que pode implicar na utilização do SIU-LNG em detrimento de outras possibilidades terapêuticas já disponibilizadas e empregadas pelo SUS para esta população, aumentado ainda mais o impacto orçamentário proposto para a incorporação da tecnologia.

Dessa forma, considerando todas as limitações metodológicas e de impacto orçamentário já apresentadas, os resultados sugerem que a tecnologia demandada, no contexto do Sistema Único de Saúde, não apresentou superioridade clínica e pode não ser mais custo-efetiva que a histerectomia, procedimento padrão já incorporado ao SUS, com similaridade em relação aos aspectos de qualidade de vida, além de maior eficácia. Assim, o conjunto de argumentos à disposição configura-se como insuficiente para assegurar que a incorporação do produto, dentro da indicação e escopo oferecidos, apresenta reais e inequívocas vantagens para o sistema de saúde público brasileiro.

6 RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

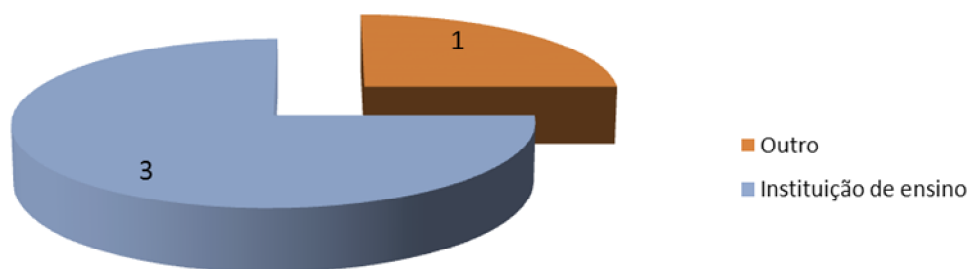
Pelo exposto, a CONITEC, em sua 13ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do Dispositivo intrauterino liberador de Levonorgestrel para a Menorragia Idiopática. Considerou-se que os estudos não comprovavam a superioridade do tratamento apresentado frente à histerectomia, e que já existem outras opções terapêuticas para tratamento da menorragia disponíveis no SUS. A pergunta de pesquisa não foi compatível com a população-alvo sugerida pelo demandante, além de existirem muitas incertezas quanto ao diagnóstico e ao custo, que ainda é oneroso para o SUS.

7 CONSULTA PÚBLICA

Foram recebidas 07 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 60, que tratou da demanda sobre “Dispositivo Intrauterino de Levonorgestrel para tratamento da Menorragia Idiopática”. A consulta pública esteve disponível no período de 03 a 23 de abril de 2012 e as contribuições foram encaminhadas pelo site da CONITEC, em formulário próprio.

Das 07 contribuições enviadas, 02 referiam-se a outro medicamento e em 1 houve apenas a identificação do emissor, sem envio de contribuição. Por isso, a análise será feita para as 04 contribuições recebidas acerca do tema.

O perfil de contribuições enviadas está apresentado nos gráficos 1 e 2.



Todas as contribuições são provenientes do estado de São Paulo-SP.

Principais contribuições da consulta pública do Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel	
Contribuições	Avaliação das Contribuições
“(…) Dificilmente, uma terapia se mostrará mais eficaz do que a histerectomia, pois, evidentemente, sem útero não há menstruação. Em nenhum dos estudos apresentados ocorreram diferenças estatisticamente significantes acerca da satisfação das mulheres, ou da qualidade de vida entre usuárias do SIU – LING e mulheres histerectomizadas.”	O dispositivo pleiteado não mostrou superioridade em nenhuma das comparações.

<p>“(…) uma intervenção cirúrgica de grande porte e mutiladora como a histerectomia, se contamos com uma alternativa terapêutica que pode evitá-la ou postergá-la para um grande contingente de mulheres. A gravidade das complicações intra e pós-operatórias desta cirurgia não podem ser ignoradas.”</p>	<p>O SUS oferece alternativas de tratamento farmacológico para o tratamento da menorragia, sendo a histerectomia indicada geralmente apenas quando tais tratamentos não são eficazes ou são contraindicados.</p>
<p>“O SIU –LNG é um contraceptivo de alta eficácia que se apresenta como uma das melhores opções para as portadoras de menorragia e que ainda não constituíram as suas proles – aproximadamente um terço das mulheres atendidas no SUS teriam esse benefício secundário. Assim, seria oportuno oferecermos a elas uma opção contraceptiva que possa também ser terapêutica. Embora também sejam disponibilizados anticoncepcionais hormonais combinados, minipílulas e injetáveis trimestrais com esse propósito, é preciso considerar as necessidades individuais e selecionar a via de administração hormonal que seja ao mesmo tempo segura e com menos efeitos colaterais.”</p>	<p>A população-alvo indicada pelo demandante não se restringiu a grupos de mulheres com prole incompleta, mas sim a todas as mulheres acima de 18 anos com sangramento intrauterino superior a 80 mL. Análises posteriores poderão ser realizadas para se avaliar a disponibilização para este grupo específico ou outros grupos de interesse.</p>
<p>“(…)O SIU-LNG não deve ser incorporado ao “kit” de métodos anticoncepcionais atualmente adquiridos pelo Ministério da Saúde para todos os municípios brasileiros. Este dispositivo seria inserido por médico ginecologista capacitado para tal e se destinaria a uma parcela da população feminina que apresenta menorragia. Assim sendo, sua</p>	<p>A contribuição não altera a decisão do relatório. Em caso de incorporação posterior desta tecnologia, esta sugestão poderá ser considerada.</p>

<p>aquisição e fornecimento deveria ter por destino centros de referência para atenção em saúde reprodutiva existentes em todas as unidades da federação e onde se concentram, em geral, estas mulheres.”</p>	
<p>“ (...)Considero que esta decisão constitui um equívoco. É verdade que a histerectomia é 100% efetiva e isto é obvio já que se retiramos o útero não haverá mais sangramento menstrual abundante (SMA). Entretanto, não é possível ter em conta apenas o custo da histerectomia para rejeitar o uso de uma terapia não cirúrgica já consagrada e aprovada pela ANVISA. Na cirurgia devemos ter em conta: 1) o afastamento da mulher de sua casa e família, com o custo indireto financeiro e psicológico; 2) os riscos inerentes a uma cirurgia maior incluído a possibilidade de morte.”</p>	<p>A recomendação da CONITEC não leva em conta apenas o custo do tratamento, mas também as evidências apresentadas pelo demandante, que não demonstraram superioridade do tratamento proposto em relação à qualidade de vida e satisfação das pacientes, frente a histerectomia, comparador proposto pelo demandante no pedido de incorporação. Os critérios utilizados pela ANVISA para registro são diferentes dos critérios utilizados pela CONITEC para incorporação no SUS, pois além da eficácia e segurança, a custo-efetividade da terapia proposta em relação às terapias já disponíveis na linha de cuidado no sistema público deve ser levada em consideração, além do impacto orçamentário.</p>
<p>“(…)É verdade que o numero de histerectomias no horizonte de 5 anos de uso do SIU-LNG pode chegar a 50% das mulheres (vide editorial ao artigo de Hurskkainen et al da revista JAMA). Mesmo nestas circunstancias, o uso do SIU-LNG é custo efetivo no sistema público. Por que não seria custo efetivo se o NICE do Reino Unido recomenda esta terapia como de primeira linha antes de praticar uma</p>	<p>Não existem estudos nacionais que demonstrem que o SIU-LNG é mais custo-efetivo no horizonte de 5 anos. Os resultados de estudos internacionais em relação a custos não podem ser extrapolados para a realidade brasileira, visto que os custos de procedimentos hospitalares podem ser bastante distintos em diferentes regiões, assim como o próprio valor da tecnologia oferecida pela empresa nos diferentes países. A análise</p>

<p>histerectomia? Porque todos os serviços de seguro privados dos Estados Unidos reembolsam 100% o custo do SIU-LNG antes de realizar uma histerectomia? Por outro lado, como seria possível que o custo do SIU-LNG seja igual ou maior que uma histerectomia se, eu imagino, que o SUS poderia adquirir este produto a um preço menor que para o setor privado.”</p>	<p>da CONITEC se baseou no preço proposto pelo fabricante para venda ao SUS (incorporação), que foi de R\$ 568,57. Essa valor atinge 90 a 100% do valor da tabela SUS para uma histerectomia, enquanto que no estudo de Hurkkainen, o valor do SIU-LNG representava cerca de 10% do custo da histerectomia. Assim, o fato de ser custo-efetivo para um país, não significa que assim o será no Brasil.</p>
<p>“(…)Porque não disponibilizar ele, similar ao realizado com outros produtos chamados de alto custo como Gn-RH para tratamento da endometriose para centros universitários ou de terceiro nível.”</p>	<p>A contribuição não altera a decisão do relatório. Em caso de incorporação posterior desta tecnologia, esta sugestão poderá ser considerada.</p>
<p>“(…)Experiência clínica no tratamento do sangramento aumentado com sistema de levonorgestrel. Temos realizado pesquisas sobre o tema na Universidade de Campinas e vários anos de uso clínico que atestam a satisfação de usuárias e menor risco de complicações quando comparado a histerectomia.”</p>	
<p>“(…)Todos devem ter direito ao melhor medicamento possível uma vez que pagamos altos impostos para que sejam revertidos em benefícios.”</p>	

8 DELIBERAÇÃO FINAL

Na 15ª reunião ordinária, os membros do plenário da CONITEC discutiram todas as contribuições da consulta pública, no entanto nenhuma delas trouxe informações ou dados relevantes para a mudança da decisão. Houve consenso que o SIU-LNG não se aplica a toda a população-alvo apresentada pelo demandante, e que o SUS dispõe de outras opções terapêuticas farmacológicas para o tratamento desta condição, nos casos em que não é necessária a histerectomia. Assim, os membros da CONITEC presentes na 15ª reunião ordinária, ratificaram, por unanimidade, a deliberação de não recomendar a incorporação do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52mg para o tratamento da menorragia idiopática.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS. Segundo decisão do CNS, os seus representantes na CONITEC participam das discussões em pauta, entretanto não votam nas matérias que são deliberadas pela Comissão.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 47/2013.

9 DECISÃO

PORTARIA Nº 31, DE 3 DE JULHO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para o tratamento da menorragia idiopática no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para o tratamento da menorragia idiopática no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 127, de 4 de julho de 2013, pág. 45.

10 REFERÊNCIAS

- ¹ Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso sobre hemorragias uterinas anormais. Disponível em: <http://www.spGINECOLOGIA.pt/uploads/metrorragias.pdf>. Acesso em 26 de dezembro de 2012.
- ² National Institute for Health and Clinical Excellence (2007). Heavy menstrual bleeding. NICE clinical guideline 44. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf>. Acesso em 10/12/2012.
- ³ Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. *Am Fam Physician*. 2004 Apr 15;63(8):1915-26.
- ⁴ Woolcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2269-80.
- ⁵ Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Speroff L. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade*, São Paulo, Manole, 1995, p. 555-72.
- ⁶ Harlow SD, Campbell OMR. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: A systematic review. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2004;111(1):6–16.
- ⁷ Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, et al. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *International Journal of Fertility* 1967; 12(1 Pt 2):77–126.
- ⁸ Matsumoto S, Nogami Y, Ohkuri S. Statistical studies on menstruation; a criticism on the definition of normal menstruation. *Gunma Journal of Medical Science* 1962;11:294–318.
- ⁹ Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Reconsidering menorrhagia in gynecological practice. Is a 30-year-old definition still valid? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1998;78(1):69–72.
- ¹⁰ Cote I, Jacobs P, Cumming DC. Use of health services associated with increased menstrual loss in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188(2):343–8.
- ¹¹ Janssen CA, Scholten PC, Heintz AP. Menorrhagia--a search for epidemiological risk markers. *Maturitas* 1997;28(1):19–25.
- ¹² Huchon C, Fritel X: Epidemiology of menometrorrhagia. *Journal Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2008, 37:S307-S316.
- ¹³ Santos IS, Minten GC, Valle NC, et al. Menstrual Bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 8-45 years in Southern Brazil. *BMC Womens Health*. 2011 Jun 7;11(1):26.
- ¹⁴ Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstet Gynecol*. 2002 Oct;100(4):683-7.
- ¹⁵ Hurskainen R, Grenman S, Komi I, et al. Diagnosis and treatment of menorrhagia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(6):749-57.

¹⁶ Bula Mirena.

¹⁷ Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em: 01/09/2012.

¹⁸ Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomized trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):273-7.

¹⁹ Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Vuorma S, Yliskoski M, Paavonen J. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA*. 2004 Mar 24;291(12):1456-63.

²⁰ Inki P, Hurskainen R, Palo P, Ekholm E, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, Teperi J, Yliskoski M, Paavonen J. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Oct; 20(4):381-5.

²¹ Heliovaara-Peippo S, Oksjoki R, Halmesmaki K, Kaaja R, Teperi J, Hurskainen R, Grenman S, Kivela A, Surcel HM, Tomas E, Tuppurainen M, Paavonen J. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular disease risk factors in menorrhagia patients: a 10-year follow-up of a randomized trial. *Maturitas*. 2011 Aug; 69 (4):354-8.

²² Lahteenmaki P, haukkamaa M, Puolakka J, RiiKonen U, Sainio S, Suvisaari J, Nilsson CG. Open randomized study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ*. 1998 Apr 11;316(7138):1122-6.

²³ Teich V, Bahamondes MV, Lima Y, et al. Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorrhagia idiopática com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do sistema único de saúde (SUS). *JBES*. Ago 2012.

²⁴ Bahamondes MV, de Lima Y, Teich V, et al. Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system(LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil. *Contraception*. 2012 Sep;86(3):244-50.

²⁵ TabNet Win32 2.7. Procedimentos Hospitalares do SUS.

²⁶ David-Montefiore E, Rouzier R, Chapron C, Darai E, et al. Surgical routes and complications of hysterectomy for Bening disorders: a prospective observational study in French university hospitals. *Human Reproduction* VI. 22, No.1 pp.260-265, 2007.

²⁷ Endrikat J, Vilos G, Muysers C, Fortier M, Solomayer E, Lukkari-Lax E. The levonorgestrel-releasing intrauterine system provides a reliable, long-term treatment option for women with idiopathic menorrhagia. *Arch Gynecol Obstet* (2012) 285:117–121.

-
- ²⁸ Lethaby A, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD002126.
- ²⁹ Kaunitz AM, Inki P. The Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System in Heavy Menstrual Bleeding: a benefit-risk review. *Drugs* 2012; 72(2): 193-216.
- ³⁰ Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J. Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. *N Engl J Med* 2013; 368 (2).
- ³¹ Shabaan MM, Zakherah MS, El-Nashar SA, Sayed GH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial. *Contraception* 83 (2011) 48–54.
- ³² Sesti F, Piancatelli R, Pietropolli A, Ruggeri V, Piccione E. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Versus Laparoscopic Supracervical Hysterectomy for the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Study. *Journal of women's health* 2012; 21(8):851-857.
- ³³ Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, O'Donovan P, Gannon M, Gray R, Khan KS, International Heavy Menstrual Bleeding Individual Patient Data Meta-analysis Collaboration Group. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients *BMJ* 2010; 341:c3929.
- ³⁴ Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2011;15(19).
- ³⁵ Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 12, Art. No. CD003855.