

Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel no tratamento do Sangramento Uterino Anormal: uma *Scoping Review*

Levonorgestrel Releasing Intrauterine System for Abnormal Uterine Bleeding: a *Scoping Review*

Adriano Bueno Tavares¹
 Silvia Caixeta de Andrade Agostinho²
 Raquel Fonseca Nogueira Tavares³

¹Doutor em Tocoginecologia pela Universidade de São Paulo – USP. Docente do programa de Mestrado da Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/Fepecs

²Mestre pela Escola Superior de Ciências da Saúde – ESCS/Fepecs. Médica ginecologista da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SESDF

³Médica anesthesiologista. Instituto Hospital de Base do Distrito Federal – IHBDF

Recebido em 31.01.20

Aprovado em 14.04.20

RESUMO

Objetivo: avaliar a literatura sobre efetividade do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel para o tratamento do sangramento uterino anormal.

Método: Scoping Review de artigos extraídos das bases de dados PUBMED, Cochrane e Lilacs, publicados até setembro de 2019. Aplicado o protocolo PRISMA, selecionados dez artigos nos quais o SIU-LNG foi utilizado no SUA.

Resultados: o SIU-LNG é uma opção terapêutica custo-efetiva, considerada de primeira linha de tratamento em alguns países. No Brasil, esse medicamento não é disponível no sistema público de saúde.

Conclusões: as evidências sugerem que este medicamento pode reduzir a exposição das mulheres tratamentos invasivos.

Palavras-chave: dispositivos intrauterinos; Menorragia; Sangramento uterino disfuncional.

ABSTRACT

Objective: to evaluate the literature available about Intrauterine Levonorgestrel Releasing Intrauterine System's effectiveness for the abnormal uterine bleeding - AUB treatment.

Methods: a Scoping Review was carried out in the PUBMED, Cochrane and Lilacs databases, including articles published until September 2019. After applying the PRISMA protocol, were selected ten articles in which the LNG-IUS was used for this treatment.

Results: the review showed that LNG-IUS is a cost-effective therapeutic option and is even considered the first line of treatment in some countries. In Brazil, this medication is not available in the public health system.

Conclusions: the evidence suggest that LNG-IUS can reduce women's the exposure to invasive treatments.

Key-words: Intrauterine device medicated; Abnormal uterine bleeding; Heavy menstrual bleeding.

INTRODUÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma síndrome caracterizada pela alteração do padrão menstrual fisiológico e que prejudica a qualidade de vida da mulher. Ele acomete cerca de um terço das mulheres na idade fértil, acarretando uma série de morbidades para as mulheres afetadas, tais como anemia, admissões hospitalares, necessidade de transfusão sanguínea, absenteísmo do trabalho e redução na qualidade de vida². Existem vários termos na literatura internacional para caracterizá-lo. Os descritores incluem *abnormal uterine bleeding* e *heavy menstrual bleeding*. Em geral, o segundo constitui o quadro de sangramento uterino excessivo que não está associado a alterações anatômicas uterinas, porém os estudos utilizam esses termos de forma a caracterizar a mesma síndrome clínica³. A maioria das mulheres não têm causa definida para o SUA⁴.

Visando padronizar a denominação do SUA, o Grupo de Trabalho em Desordens Menstruais da Federação Internacional em Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) determinou que a expressão padrão deve ser *sangramento uterino disfuncional* (SUD) e seu conjunto de causas deve ser determinado pelo acrônimo PALM-COEIN, em que cada uma das letras iniciais representa um conjunto de causas. Em geral, os componentes de PALM (*Pólipo, Adenomiose, Leiomioma, Malignidade*) são estruturais, enquanto que os componentes de COEIN (*Coagulopatia, causas Ovulatórias, alterações Endometriais, Iatrogenias e Não conhecidas/idiopáticas*) englobam alterações funcionais⁵.

A distribuição das causas PALM-COEIN varia conforme a idade. Além delas, as mulheres em

idade reprodutiva devem ser primeiramente avaliadas para a ocorrência de gestação, cujas causas relacionadas podem ser: aborto espontâneo, aborto séptico e gravidez ectópica⁶.

O diagnóstico do SUA inicia-se na anamnese, com detalhamento das características menstruais, antecedentes clínicos e história familiar. A história menstrual deve incluir: menarca, início dos sintomas, data da última menstruação, descrição do padrão de sangramento e sintomas associados. O histórico médico deve ser avaliado considerando uso de medicações, doenças sexualmente transmissíveis, infecções vaginais, além de história obstétrica, desordens endocrinológicas e psicológicas⁵⁻⁶.

O exame físico deve incluir exame especular para diagnóstico de lesões cervicais evidentes, cervicite, pólipos e sinais de gravidez (exceto nas mulheres que não iniciaram a vida sexual). Deve-se realizar também um exame vaginal bimanual para avaliar aumento do volume uterino ou aneural, além de outras anormalidades estruturais. Adicionalmente, no exame físico pode-se avaliar sinais de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), disfunção tireoideana, aumento de índice de massa corporal e galactorreia⁶.

A determinação da acuidade do sangramento, o histórico médico da paciente, a avaliação dos fatores de risco e o estabelecimento de um diagnóstico individualizarão seu regime médico⁷. Em relação ao primeiro item, vários instrumentos dedicados a quantificar o volume do sangramento menstrual têm sido estudados, porém eles não são fidedignos

e variam entre os diferentes estudos. Adiciona-se a isso o fato de que atualmente a definição de SUA envolve apenas alterações que signifiquem prejuízo à qualidade de vida da mulher, o que não está necessariamente relacionado apenas ao seu volume. Sendo assim, a forma ideal de avaliar essas mulheres é associar métodos visuais e avaliação da qualidade de vida⁶⁻⁸.

Por meio da avaliação laboratorial deve-se descartar gestação. Um hemograma completo informará sobre a ocorrência de anemias e plaquetopenias. Níveis séricos de ferritina podem ser úteis para avaliar a depleção de ferro a longo prazo. Para mulheres com contagem de plaquetas normal, deve ser feita uma investigação mais minuciosa com coagulograma (6). Segundo Davies e Kadir⁹, até 20% das mulheres com menorragia (volume menstrual aumentado e cíclico) têm desordens sanguíneas hereditárias, o que deve ser lembrado nos casos de sangramento menstrual intenso desde a menarca, história familiar sugestiva ou história pessoal de algum episódio de sangramento uterino excessivo.

As técnicas propedêuticas básicas para investigação das diferentes causas de SUA incluem: ultrassonografia transvaginal (e/ou abdominal), biópsia de endométrio e histeroscopia (quando indicadas), podendo-se utilizar exames mais onerosos, como ressonância nuclear magnética da pelve. A primeira é uma das mais convenientes, econômicas e úteis nessa avaliação. Uma amostra do endométrio deve ser considerada em mulheres, usualmente após 45 anos de idade e com história familiar de doenças genéticas que aumentem o risco de câncer endometrial (como a Síndrome do Câncer Colorretal Não Polipóide Hereditário)⁵.

O tratamento do SUA tem como objetivo tornar o ciclo menstrual tolerável, de forma a não prejudicar a qualidade de vida da mulher, o que não necessariamente significa interrompê-lo¹⁰. Existe uma série de opções de tratamento, que inclui o uso de métodos farmacológicos de uso oral, injetável, por meio de implante, ou o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). Nos casos de falha terapêutica do tratamento farmacológico, alternativas cirúrgicas irreversíveis como a histerectomia e a ablação endometrial estão disponíveis¹. Embora a histerectomia resolva definitivamente o sangramento uterino, ela está associada a cerca de 3% de complicações pós-operatórias¹¹, sendo importante que o tratamento seja definido a partir do esclarecimento às mulheres

sobre seus riscos e benefícios, além de critérios de elegibilidade para cada opção¹².

Dados obtidos no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) mostraram que no ano de 2018 foram realizadas no Brasil 97.792 histerectomias não oncológicas (incluindo histerectomia total abdominal, histerectomia total vaginal, histerectomia videolaparoscópica). No mesmo período, o Distrito Federal foi responsável por 756 das cirurgias registradas, sendo a cirurgia ginecológica mais frequente.

Dentre as opções terapêuticas farmacológicas destaca-se o SIU-LNG. Esse dispositivo foi criado na década de 1970, revolucionando o mercado de contraceptivos devido à sua excelente eficácia e alta taxa de continuidade. A ação do SIU-LNG consiste na liberação intrauterina contínua de progestágeno durante cinco anos, oferecendo adicionalmente benefícios não-contraceptivos relacionados à diminuição da frequência dos sangramentos menstruais e seu volume, prevenindo, desta forma, a anemia ferropriva causada por eles¹³.

Cerca de 20% das mulheres que utilizam o SIU-LNG apresentam amenorréia (ausência de menstruação por pelo menos 90 dias consecutivos). Embora isso possa ser uma causa de descontinuação do método principalmente quando utilizado como opção contraceptiva, outros estudos apontam que esse efeito também pode ser procurado por outras mulheres em busca de melhor da qualidade de vida, bem como pelo seu potencial efeito não-contraceptivo de melhorar a saúde geral¹⁴.

Embora introduzido há mais de 30 anos, o uso do SIU-LNG é mais prevalente em países em que ele está disponível no sistema de saúde, enquanto a baixa prevalência de uso em países em desenvolvimento tem sido limitada principalmente pelo alto preço do produto¹⁵. Enquanto os *guidelines* internacionais de ginecologia para o tratamento de SUA recomendam o uso do SIU-LNG como uma das terapias de primeira escolha¹⁶, no Brasil ele não é disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

Em razão da prevalência do SUA, da influência importante na qualidade de vida da mulher e da possibilidade de um tratamento não invasivo e efetivo com o SIU-LNG, foi conduzida uma *scoping review* com o intuito de mapear sistematicamente as pesquisas nessa área, assim como identificar quaisquer lacunas de conhecimento.

Os objetivos desse estudo são avaliar as evidências científicas vigentes para a utilização do SIU-LNG no tratamento do SUA e analisar sua custo-efetividade, auxiliando na formulação de um protocolos institucionais para a assistência de mulheres adequadas dentro dos critérios de elegibilidade para sua utilização.

MÉTODOS

No intuito de identificar a literatura vigente a respeito do assunto, foi realizada uma *Scoping Review* orientada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Protocols* (PRISMA). A questão estudada foi: *o Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG) é efetivo no controle do sangramento uterino anormal - SUA?*

A estratégia de busca foi baseada no acrônimo PICO, em que **P=população**, **I=intervenção**, **C=controle** e **O=desfecho estudado**. No presente estudo foi avaliado:

P – mulheres com sangramento uterino anormal (SUA)

I – sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)

C – tratamentos disponíveis no SUS

O – efetividade para o controle do SUA

Foi realizada busca nas bases de dados Cochrane, Lilacs e PUBMED com as seguintes palavras-chaves

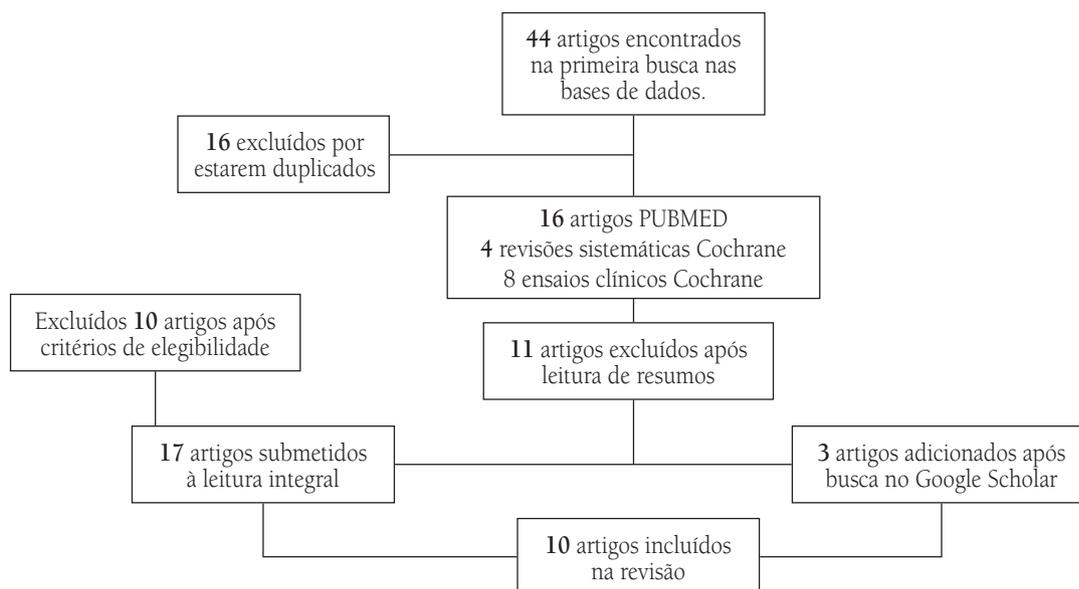
adquiridas no *Medical Subject Headings – MeSH* e *Descritores em Ciências da Saúde – DECS*: (*medicated intrauterine device*) AND (*abnormal uterine bleeding OR heavy menstrual bleeding*).

Foram considerados todos os estudos disponíveis nas bases de dados nos últimos cinco anos e até setembro de 2019, tendo em vista que esse foi considerado o período mínimo de seguimento para relevância estatística a partir dos dados obtidos em revisão bibliográfica no assunto. Não houve limitação quanto ao idioma. Não houve limitação quanto ao desenho de estudo, desde que fosse analisado o SIU-LNG como uma das intervenções principais. Foram excluídos estudos que focaram em efeitos colaterais, efeitos contraceptivos, comparação com dispositivo de cobre (por se tratar de um método apenas anticoncepcional e que não é utilizado no tratamento do SUA), fisiologia do método, utilização de SIU-LNG com dose diversa da comercializada no Brasil (uma vez que não seria possível adotar sua prática no país) ou controle de sangramento iatrogênico (associado ao uso dessa medicação).

Foram encontrados na primeira busca 44 artigos (Figura 1). Dezesesseis foram excluídos por estarem duplicados (todos do Lilacs também estavam disponíveis no PUBMED). A seguir, foi realizada uma seleção utilizando-se a avaliação de título e resumo. Dos 16 artigos encontrados no PUBMED, foram descartados seis (um relato de caso em paciente fora do critério de elegibilidade para utilização do SIU-LNG, um com enfoque em DIU de cobre,

Figura 1

Fluxograma do processo de identificação e inclusão dos estudos - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)



um apenas com medicação oral, um com utilização de um SIU-LNG cuja a dose não está disponível no Brasil, um com enfoque em contracepção e um com enfoque apenas no uso do SIU-LNG no pós-operatório). Na Cochrane foram encontradas quatro revisões sistemáticas (uma foi descartada por focar em antifibrinolíticos) e oito ensaios clínicos (sendo quatro descartados por foco em efeito fisiológico, tratamento de mulheres com câncer, foco em DIU de cobre e revisão apenas de uma patologia específica). Ao final, totalizaram-se 17 artigos. Foi, então, realizada leitura do conteúdo integral dos artigos selecionados, sendo excluídos dez artigos que não se adequavam nos critérios de elegibilidade por não detalharem o efeito do SIU-LNG no controle do SUA e/ou impacto na qualidade de vida, que foram os desfechos pesquisados mais importantes. Para ampliar a busca para artigos brasileiros, foi realizada a mesma estratégia de busca no Google Scholar, sendo encontrados três artigos, que foram adicionados aos resultados válidos dessa revisão, totalizando dez artigos incluídos no final do protocolo de busca, o mais atual com publicação em 2017.

RESULTADOS

Conforme transcrito na Tabela 1, os estudos selecionados após o protocolo PRISMA se distribuíram, em relação ao seu desenho, da seguinte maneira: duas revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados, um estudo transversal, dois estudos de impacto econômico e três estudos de coorte histórica brasileiros.

Uma revisão sistemática comparou o SIU-LNG com tratamentos farmacológicos, enquanto a segunda o comparou com tratamentos cirúrgicos. Os principais desfechos avaliados foram o impacto na qualidade de vida e controle do SUA, porém

também foram elencados efeitos colaterais e/ou complicações relacionadas aos métodos.

Os ensaios clínicos estudados fizeram a comparação de dois grupos de tratamentos (SIU-LNG versus histerectomia). Os principais desfechos avaliados foram o controle do sangramento e o efeito na qualidade de vida das mulheres. Foram utilizados instrumentos de avaliação de qualidade de vida (SF-36) e para mensuração objetiva do sangramento (Pictorial Blood Loss Chart – PBLC). Como análise secundária, um deles fez uma avaliação de custo-efetividade entre as opções terapêuticas.

Os estudos de impacto econômico utilizaram metodologias diferentes para sua análise. O primeiro realizou uma coorte hipotética para comparar três opções de tratamentos farmacológicos. O segundo utilizou-se de uma revisão sistemática de artigos que estudaram o custo do tratamento do SUA com opções terapêuticas farmacológicas e cirúrgicas.

O estudo transversal avaliou os critérios de preferência das mulheres entre o SIU-LNG e a ablação endometrial para o tratamento da SUA. Médicos generalistas e especialistas selecionaram pacientes com esse distúrbio menstrual e aplicaram um questionário para avaliar qual tratamento tinha maior preferência.

Os estudos brasileiros incluídos compõem-se de duas coortes de pacientes. A primeira foi utilizada em dois artigos, um focado em descrever os insumos utilizados em dois grupos de tratamento (cirúrgico versus medicamentoso), enquanto o segundo realizou uma análise de volume de insumos necessários para a aplicação dos mesmos. O segundo estudo comparou o custo do tratamento de mulheres com SUA utilizando SIU-LNG, ablação endometrial e histerectomia com uma casuística diferente, baseando os valores dos insumos utilizados a partir de tabelas de valores utilizados nos órgãos públicos brasileiros.

Tabela 1

Apresentação dos resultados da pesquisa

Nº	Autores/Ano	Objetivo do estudo	Tipo de estudo	Principais desfechos
1	Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC 2015	Comparação de progesterona oral ou SIU-LNG para tratamento do SUA	Revisão sistemática	SIU-LNG foi mais efetivo nos dois desfechos, QV e controle de SUA, em relação à progesterona oral
2	Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C 2016	Comparação entre tratamento cirúrgico e farmacológico para o tratamento do SUA	Revisão sistemática	Controle objetivo do SUA melhor com tratamento cirúrgico, porém ganho de QV similar com SIU-LNG
3	Adiguzel C, Seyfettinoglu S, Aka Satar D, Arlier S, Eskimez E, Kaya F, et al. 2017	Avaliação de qualidade de vida de custo-efetividade de opção cirúrgica ou SIU-LNG para o tratamento do SUA	Ensaio clínico	Para ambos houve melhora da QV com quesito saúde geral melhor com a cirurgia, porém o custo do SIU-LNG foi menor em comparação com os outros grupos
4	Sesti F, Piancatelli R, Pietropolli A, Ruggeri V, Piccione E 2012	Comparação entre SIU-LNG e histerectomia laparoscópica supracervical para o tratamento do SUA	Ensaio clínico	Ambas as opções melhoraram de sangramento, sendo a cirurgia mais efetiva e com dor pós-operatória tolerável, porém a avaliação de QV no quesito saúde mental superior nas mulheres com SIU-LNG
5	Lete I, Cristóbal I, Febrer L, Crespo C, Arbat A, Hernández F, et al. 2011	Avaliação econômica do uso de SIU-LNG no tratamento do SUA	Estudo de impacto econômico – Coorte hipotética	Controle de sangramento, MLS, QV e custo melhores com SIU-LNG. A demora na resposta terapêutica com opções orais leva mais frequentemente à HT por falha de tratamento
6	Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R 2011	Avaliação de qualidade de vida de custo-efetividade de opção cirúrgica ou SIU-LNG para o tratamento do SUA	Estudo de impacto econômico-revisão sistemática	Todos os estudos mostraram que o SIU-LNG foi mais custo-efetivo e proporcionou mais QALY, mesmo quando a HT era feita imediatamente ao diagnóstico
7	Bahamondes MV, de Lima Y, Teich V, Bahamondes L, Monteiro I 2012	Comparação dos desfechos clínicos entre mulheres com SUA tratadas com SIU-LNG versus histerectomia	Coorte histórica	Mulheres submetidas à HT necessitaram de mais exames pré-operatórios. O controle do SUA no grupo de SIU-LNG foi de 83,1% ao final do primeiro ano com boa taxa de continuidade

8	Teich V, Bahamondes MV, Lima Y, Santoni NB, Bahamondes L, Monteiro I, et al. 2012	Avaliação dos insumos necessários para realizar o tratamento do SUA com SIU-LNG versus hysterectomia	Coorte histórica	Taxa de continuidade do SIU-LNG de 85,5% e o controle do sangramento de 83,1%. O custo total médio por mulher foi de R\$824,65 para o grupo de SIU-LNG e R\$870,03 para o de HT. Quando aplicado à população do SUS elegível para o tratamento economia seria de quase R\$1,5 milhão
9	Silva Filho ALd, Rocha ALL, Pereira FdAN, Tavares RL, Ferreira MCF, Lamaita RM, et al. 2016	Avaliação dos insumos necessários para realizar o tratamento do SUA com SIU-LNG, hysterectomia ou ablação endometrial	Coorte histórica	O custo com AEBT foi significativamente mais elevado em comparação com o SIU-LNG e HT após um e cinco anos de seguimento, tanto no SUS quanto no SSS. No SUS, o tratamento com SIU-LNG foi de 38,2% dos custos da HT no primeiro ano e de 45,2% após cinco anos. No SSS a diferença foi ainda maior, sendo o custo do SIU-LNG de 29,1% dos custos da HT no primeiro ano e 37,4% após cinco anos.
10	van den Brink MJ, Beelen P, Herman MC, Claassen NJJ, Bongers MY, Geomini PM, et al. 2018	Avaliação dos critérios de preferência das pacientes entre o SIU-LNG e a ablação endometrial para o tratamento de SUA	Estudo transversal	As participantes do estudo optaram por características específicas de cada método, não sendo possível elencar um superior.

Legenda: HT – hysterectomia; MLS – meses livres de sintomas; QV – qualidade de vida; QALY – ano de vida ajustado pela qualidade; AEBT – ablação endometrial por balão térmico; SSS – sistema de saúde suplementar

DISCUSSÃO

O artigo 1 compreende uma revisão sistemática com intenção de avaliar o uso de SIU-LNG no controle do SUA reuniu 21 ensaios clínicos randomizados, com total de 2082 mulheres. A partir desses estudos, constatou-se que o SIU-LNG foi mais efetivo nos dois desfechos, qualidade de vida e controle de SUA, comparado a terapias farmacológicas orais. O grau de satisfação não foi avaliado. O maior inconveniente desse tratamento foram os efeitos colaterais, tais como mastalgia, ganho de peso e cistos ovarianos, mas não se mostraram suficientes para fazer com que as mulheres desistissem do tratamento. O sistema intrauterino não foi tão efetivo no controle do sangramento quanto à hysterectomia, porém não houve diferença na qualidade de vida das mulheres ao final. Apesar de ter havido alguns casos que, durante o tratamento conservador, houve mudança para o tratamento cirúrgico, o SIU-LNG ainda assim não

se mostrou mais oneroso que ablação endometrial e hysterectomia¹⁷.

O artigo 2 consiste em uma revisão sistemática que comparou opções terapêuticas cirúrgicas ao SIU-LNG e confirmou que o controle objetivo do SUA foi mais observado nas mulheres submetidas à ablação endometrial ou hysterectomia, porém com níveis de qualidade de vida similares. Além disso, enquanto o tratamento farmacológico tinha como efeitos adversos a persistência de um padrão menstrual desfavorável ou alterações hormonais, as complicações da hysterectomia foram perfuração intestinal, lesão vesical ou fístulas¹⁸.

Apesar do SIU-LNG ter eficácia similar em relação à qualidade de vida, quando comparado à cirurgia, um estudo retrospectivo de 10 anos mostrou que, apesar de as taxas de inserção de SIU-LNG estarem crescendo, há uma manutenção das taxas de hysterectomia, mostrando que muitas mulheres

acabam sendo submetidas ao procedimento invasivo¹⁹. Isso talvez possa ser explicado pelo aumento populacional e, conseqüentemente de mulheres com SUA demandando serviços terapêuticos.

O artigo 3 é um ensaio clínico realizado na Turquia com 98 mulheres entre 20 e 55 anos com queixa de SUA. Ele objetivou comparar três tipos de tratamento: SIU-LNG, histerectomia total abdominal (HTA) e histerectomia total laparoscópica (HTL). Os critérios de inclusão foram: SUA, idade fértil, prole definida, falha dos tratamentos farmacológicos orais de primeira linha, exame de rotina para prevenção de câncer de colo uterino normal, ausência de enfermidades pélvicas ao exame de ultrassonografia, biópsia endometrial normal e o pictorial blood loss chart – PBLC > ou igual a 100 (média de dois ciclos). Foram excluídas mulheres com tratamento de ablação endometrial prévio, qualquer enfermidade uterina por exames prévios ou histeroscopia, investigação incompleta de SUA e sangramento pós-menopausa. Os desfechos analisados foram: qualidade de vida (comparação de antes e após 6 meses) por meio da utilização do questionário reduzido para avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde – OMS (SF-36) e custo-efetividade dos procedimentos (por meio dos registros médicos)²⁰.

Foram analisadas, ao final, 29 mulheres no grupo de HTA, 35 no grupo de SIU-LNG e 34 no HTL. As mulheres do grupo do SIU-LNG tiveram idade e paridade menores (com diferença estatisticamente significativa). Também foi significativa a diferença de instrução educacional, com maior proporção no grupo SIU-LNG de mulheres com mais anos de estudo. Quanto à qualidade de vida, todos os grupos tiveram melhora expressiva, principalmente nos quesitos físico e emocional. Especificamente nos grupos cirúrgicos a saúde geral teve melhora significativa, enquanto no grupo do SIU-LNG e da HTL ressalta-se vitalidade e função social. A saúde mental não teve mudanças estatisticamente significativas em nenhum grupo. Nesse estudo não houve complicações cirúrgicas. Houve uma perfuração por SIU-LNG, cujo dispositivo foi retirado laparoscopicamente. Uma das mulheres desse grupo também precisou ser submetida a histerectomia por não ter apresentado melhora dos sintomas. Os sangramentos tipo *spotting* associados ao SIU-LNG foram comuns durante os primeiros meses e na maioria dos casos se resolveu em 3 a 6 meses de uso. Em relação à análise de custo-efetividade, o valor gasto com SIU-LNG, HTA e HTL foi de \$99.15 ± 4.90, \$538.82 ± 193.00, e \$1617.05

± 258.44, respectivamente, e o SIU-LNG foi a escolha terapêutica mais custo-efetiva. Todos os custos foram significativamente menores no grupo SIU-LNG em relação aos outros²⁰.

Outro ensaio clínico randomizado, artigo 4, comparou o SIU-LNG e a histerectomia supracervical videolaparoscópica, cujo desfecho principal foi o controle do SUA, realizado ao longo de doze meses por meio do questionário visual de predição de sangramento – PBLC, e que teve como avaliação secundária: a qualidade de vida, a intensidade da dor pós-operatória e as complicações cirúrgicas precoces, mostrou que, ambas as opções melhoraram o padrão de sangramento, sendo a cirurgia mais efetiva e com resultado de dor pós-operatória tolerável, porém a avaliação de qualidade de vida, por meio do SF-36, mostrou melhora do quesito saúde mental superior nas mulheres submetidas à inserção do SIU-LNG²¹.

Dois estudos avaliaram o impacto econômico do SIU-LNG. O artigo 5, realizado na Espanha, fez uma simulação de custos e avaliação de meses livres de sintomas (MLS), meses livres de cirurgia (MLC) e qualidade de vida. Foi feita uma avaliação com uma coorte hipotética de mulheres com sangramento uterino disfuncional sendo comparados três tratamentos: progestágeno oral isolado, SIU-LNG e terapia oral combinada com progestágeno e estrógeno. Conforme os modelos de previsão do estudo, o controle de sangramento uterino em um ano ocorria em 22,0%, 87,0%, e 55,0%, respectivamente. Em relação aos MLS, o SIU-LNG também foi melhor, com 34,8% em comparação com hormônios combinados (30,3%) e progestágeno isolado (28,0%). Quanto à avaliação de custo, mesmo considerando o custo inicial da inserção do SIU-LNG, ele ainda foi mais efetivo devido à maior taxa de continuidade do tratamento. Observou-se que, muitas vezes, o início de tratamento farmacológico com as opções orais leva mais frequentemente à histerectomia por falha de tratamento. Também houve melhora significativa da qualidade de vida com o SIU-LNG²².

Já o artigo 6 consta uma análise econômica a partir de uma revisão sistemática que reuniu artigos publicados até julho de 2010, nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, em que foram incluídos aqueles que relatavam custos relacionados ao uso do SIU-LNG. Foram encontrados seis estudos (5 ensaios clínicos e 1 estudo de fundo governamental), dos quais 4 relatavam a custo-efetividade do ponto de vista das mulheres medida a partir de qualidade

de vida ajustada aos anos (QALY) ou por sucesso adicional no tratamento (medido com o PBLC e considerado para score menstrual menor que 75, que corresponde a uma perda sanguínea menor que 60mL por ciclo, e sucesso contraceptivo incluído). Embora os estudos relatassem os custos incluindo o atendimento médico e o tratamento, alguns incluíram o custo dos efeitos adversos, de complicações cirúrgicas e da falha contraceptiva. Todos os estudos mostraram que o SIU-LNG foi mais custo-efetivo e proporcionou mais anos de vida ajustados pela qualidade – QALY, mesmo quando a histerectomia era feita imediatamente ao diagnóstico²³.

Três estudos que avaliaram o SIU-LNG como opção de tratamento para o SUA no Brasil. O artigo 7 consiste em um estudo observacional, retrospectivo e descritivo realizado na Universidade Estadual de Campinas em que foram realizadas duas coortes com 124 mulheres no grupo de SIU-LNG e 122 no grupo de histerectomia, sendo ambos os procedimentos indicados para tratamento de SUA e baseados tanto na decisão da mulher quanto na indicação médica. Não foram avaliados os custos devido às diferenças dos valores entre setor público e privado, mas sim a quantidade de recursos necessários para a realização de cada procedimento, desde a triagem e até um ano após a sua realização. Observou-se que o número de consultas e exames de colpocitologia foram os mesmos, porém as mulheres submetidas à histerectomia necessitaram de mais exames pré-operatórios. Além disso, foram relatadas como principais complicações no grupo cirúrgico: hemorragia, perfuração de bexiga ou intestino, complicações relacionadas à anestesia, necessidade de reimplante ureteral e dor abdominal. O controle do SUA no grupo de SIU-LNG foi de 83,1% ao final do primeiro ano e 106 mulheres continuaram usando esse método²⁴.

O artigo 8 utilizou a mesma casuística do estudo anterior, porém com levantamento dos custos associados ao tratamento da menorragia idiopática dessas mulheres. Para o cálculo do impacto orçamentário, a população elegível para a inserção do SIU-LNG foi estimada a partir de estatísticas nacionais sobre histerectomias benignas realizados no ano de 2011 no SUS, sendo que 31,9% destas foram consideradas associadas ao tratamento da menorragia. Os custos unitários para os medicamentos e materiais foram obtidos a partir do Banco de Preços em Saúde do DATASUS ou da lista de medicamentos publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, considerando os preços de fábrica

com 18% de ICMS, enquanto os custos de hospitalização em enfermaria ou UTI foram obtidos a partir do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP. Estes custos unitários foram multiplicados pelo número de mulheres para obter o custo total. Observou-se que a taxa de continuidade do SIU-LNG foi de 85,5% e o controle do sangramento de 83,1%. O custo total médio por mulher foi de R\$824,65 para o grupo de SIU-LNG e R\$870,03 para o de histerectomia. Quando aplicado à população do SUS elegível para o tratamento (32.605 mulheres), o impacto orçamentário estimado resultaria em uma economia de aproximadamente R\$1,5 milhão²⁵.

No artigo 9, comparou-se retrospectivamente os custos diretos e indiretos do SIU-LNG em comparação com ablação endometrial com balão térmico (AEBT) e histerectomia para o tratamento de SUA. Foram avaliadas 88 mulheres durante cinco anos, sendo enumerados todos os procedimentos desde a investigação do sangramento até determinação de conduta, tratamento e manejo de complicações imediatas. Foram estimados os custos pelo Sistema Único de Saúde – SUS e sistema de saúde suplementar. Observou-se que o custo com AEBT foi significativamente mais elevado em comparação com o SIU-LNG e histerectomia após um e cinco anos de seguimento, tanto no SUS quanto no sistema de saúde complementar. No SUS, o tratamento com SIU-LNG correspondeu a 38,2% dos custos da histerectomia no primeiro ano (R\$769,83 vs R\$2.012,21) e de 45,2% após cinco anos (R\$927,83 vs R\$2.052,21). No sistema de saúde suplementar a diferença foi ainda mais expressiva, sendo o custo do SIU-LNG de 29,1% dos custos da histerectomia no primeiro ano (R\$1.551,92 vs R\$5.324,74) e 37,4% após cinco anos (R\$ 2069,35 vs R\$5.538,74)²⁶.

Por fim foi incluído o artigo 10, um estudo transversal que avaliou os critérios de preferência das mulheres entre o SIU-LNG e a ablação endometrial para o tratamento da SUA. Esse estudo tipo *experimento de escolha discreta (EED)* teve a intenção de comparar qual dos métodos acima descritos as mulheres preferem, baseado na importância de suas características. Após um estudo piloto, foram selecionados os seguintes itens: (1) procedimento feito por ginecologista ou médico generalista, (2) probabilidade de dismenorréia (1% vs 10%), (3) probabilidade de sangramento uterino irregular (0% vs 15%), (4) necessidade de contracepção adicional, (5) necessidade de repetir o

procedimento após cinco anos e (6) tratamento hormonal. Cento e sessenta e cinco mulheres completaram o questionário, das quais 36 foram recrutadas por médico generalista e 129 por ginecologista. As participantes do estudo optaram por tratamento não-hormonal, que não necessitaria ser repetido após cinco anos, que não precisava de contracepção adicional e que não fosse reversível, além de prover menor chance de dismenorréia ou sangramento irregular. Também preferiram ser tratadas pelo especialista. Isso mostra que houve uma heterogeneidade na escolha pelo tratamento¹⁶.

Apesar de não se enquadrar nos critérios de inclusão e não ter sido utilizado como parâmetro para a avaliação do SIU-LNG, um estudo merece ser destacado por avaliar o processo de decisão das pacientes pelas opções terapêuticas cirúrgicas disponíveis, tendo em vista que, além da importância estatísticas e segurança dos métodos terapêuticos, emerge a autonomia da mulher em optar por um deles.

Esse estudo foi realizado na Grã-Bretanha e procurou definir os principais fatores relacionados à realização de procedimentos cirúrgicos em mulheres com SUA. Foram avaliadas mulheres na faixa etária de 18 a 60 anos com encaminhamento para avaliação de SUA. As informações sobre seus atendimentos em serviços de atenção primária e tratamentos recebidos em hospitais secundários foram coletadas a partir de bancos de dados nacionais. As mulheres submetidas a cirurgias foram divididas em grupos de causas a partir do código internacional de doenças (CID), em três grupos: (1) endometriose (com ou sem pólipos ou mioma), (2) mioma e/ou pólipo (sem endometriose) e (3) sem causa definida. Essas mulheres foram submetidas a um questionário que avaliou idade, etnia, duração e severidade do SUA, história obstétrica, tratamento para o SUA e comorbidades. Foram analisadas 14.545, das quais aproximadamente 40% receberam tratamento cirúrgico para o SUA no primeiro ano após o primeiro atendimento médico, sendo 57,8% submetidas a ablação endometrial e 37,2% a histerectomia. Os principais fatores relacionados a ter recebido o tratamento cirúrgico foram: a gravidade dos sintomas, faixa etária (mais frequente entre 40-49 anos) e ter sido atendida inicialmente em serviços de atenção primária sem o início de algum tratamento antes de serem referenciadas ao serviço de atenção secundária. Aquelas que já tinham uma causa definida também foram mais operadas do que aquelas sem causa. Para os casos com leio-

miomatose ou pólipo (sem endometriose) a chance de receber histerectomia foi duas vezes maior e naquelas com endometriose associada o risco de quatro vezes mais¹¹.

CONCLUSÃO

O tratamento do SUA possui uma variedade ampla de possibilidades terapêuticas, que vão desde tratamentos por via oral até a realização de procedimentos cirúrgicos e irreversíveis. A escolha passa por critérios de avaliação clínica que incluem a doença de base e a repercussão clínica, a intenção de gestação futura, a disponibilidade do tratamento e a recorrência dos sintomas (quando houver).

A pesquisa bibliográfica resultou em artigos com diferentes desenhos de estudo, o que não possibilita uma comparação linear entre eles. Porém, a intenção de avaliar a efetividade do SIU-LNG foi mostrada nos estudos principalmente do ponto de vista de controle de SUA e na melhora da qualidade de vida, mas também em sua avaliação de custo-efetividade. Observou-se que foi recorrente a constatação de que o SIU-LNG é uma opção viável e custo efetiva, sendo necessário individualizar sua utilização.

No Brasil, esse medicamento é disponibilizado pelo Sistema de Saúde Suplementar, inclusive com financiamento pelos planos de saúde. Alguns serviços que dispensam o SIU-LNG no SUS o fazem devido a iniciativas dos governos locais de comprarem o mesmo ou por doação de organismos não-governamentais. O SIU-LNG não foi incorporado ainda ao rol de insumos praticados no SUS.

Conforme Portaria nº31, de 03 de julho de 2013, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS optou por não inserir o SIU-LNG no rol de tratamentos disponíveis no SUS. Uma das justificativas foi a falta de estudos com cinco anos de projeção que avaliassem o real impacto de custo efetividade da terapêutica no âmbito público nacional, uma vez que o produto poderia ter valores diferentes em outros países. Outra justificativa foi a de já haver no SUS opções farmacológicas para o tratamento do SUA e a histerectomia nos casos refratários.

Entretanto, considerando os dados da literatura já disponíveis, pode-se concluir que já existem evi-

dências científicas suficientes para que o SIU-LNG seja incorporado como opção terapêutica para as mulheres com SUA refratário ao tratamento medicamentoso disponível. No momento, elas aguardam filas longas e duradouras para conseguirem realizar uma histerectomia, tempo

esse em que sofrerão as repercussões de perda em qualidade de vida.

É razoável que possa ser oferecida a maior quantidade de opções possíveis para que as pacientes sejam tratadas adequadamente e oportunamente.

REFERÊNCIAS

1. Freitas F. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2011.
2. Shaw V, Vandal AC, Coomarasamy C, Ekeroma AJ. The effectiveness of the levonorgestrel intrauterine system in obese women with heavy menstrual bleeding. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2016;56(6):619-23. <http://doi.org/10.1111/ajo.12528>
3. Lethaby A, Wise MR, Weterings MA, Bofill Rodriguez M, Brown J. Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2019;2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000154.pub3>
4. Gupta JK, Daniels JP, Middleton LJ, Pattison HM, Prilezky G, Roberts TE, et al. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2015;19(88):i-xxv, 1-118. <https://doi.org/10.3310/hta19880>
5. Chen Y-J, Li Y-T, Huang B-S, Yen M-S, Sheu B-C, Chow S-N, et al. Medical treatment for heavy menstrual bleeding. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;54(5):483-8. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.08.001>
6. Davidson BR, DiPiero CM, Govoni KD, Littleton SS, Neal JL. Abnormal uterine bleeding during the reproductive years. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2012;57(3):248-54. <https://doi.org/10.1111/j.1542-2011.2012.00178.x>
7. Bradley LD, Gueye N-A. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(1):31-44. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.044>
8. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C, Seitz C. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. 2018;18(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0627-8>
9. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thrombosis research*. 2017;151 Suppl 1:S70-s7. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(17\)30072-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(17)30072-5)
10. Health Quality Ontario. Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (52 mg) for Idiopathic Heavy Menstrual Bleeding: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(18):1-119. Acessado em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5159479/>>
11. Geary RS, Gurol-Urganci I, Kiran A, Cromwell DA, Bansi-Matharu L, Shakespeare J, et al. Factors associated with receiving surgical treatment for menorrhagia in England and Wales: findings from a cohort study of the National Heavy Menstrual Bleeding Audit. *BMJ Open*. 2019;9(2):e024260. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024260>
12. NICE guidance. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. 2018 10 ago. 2019. Acessado em: < <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>>

13. Hubacher D. The levonorgestrel intrauterine system: reasons to expand access to the public sector of Africa. *Global Health: Science and Practice*. 2015;3(4):532-7. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-15-00178>
14. Sergison JE, Maldonado LY, Gao X, Hubacher D. Levonorgestrel intrauterine system associated amenorrhea: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(5):440-8.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.008>
15. Eva G, Nanda G, Rademacher K, Mackay A, Negedu O, Taiwo A, et al. Experiences With the Levonorgestrel Intrauterine System Among Clients, Providers, and Key Opinion Leaders: A Mixed-Methods Study in Nigeria. *Global health, science and practice*. 2018;6(4):680-92. <https://doi.org/10.9745/GHSP-D-18-00242>
16. van den Brink MJ, Beelen P, Herman MC, Claassen NJJ, Bongers MY, Geomini PM, et al. Women's preferences for the levonorgestrel intrauterine system versus endometrial ablation for heavy menstrual bleeding. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2018;228:143-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.020>
17. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126.pub3>
18. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003855.pub2>
19. van Dongen H, van de Merwe AG, de Kroon CD, Jansen FW. The impact of alternative treatment for abnormal uterine bleeding on hysterectomy rates in a tertiary referral center. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2009;16(1):47-51. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.09.608>
20. Adiguzel C, Seyfettinoglu S, Aka Satar D, Arlier S, Eskimez E, Kaya F, et al. Evaluation of quality of life and cost-effectiveness of definitive surgery and the levonorgestrel intrauterine system as treatment options for heavy menstrual bleeding. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):789-94. <https://doi.org/10.3906/sag-1512-115>
21. 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):851-7. <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.3261>
22. Lete I, Cristóbal I, Febrer L, Crespo C, Arbat A, Hernández F, et al. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;154(1):71-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.08.019>
23. Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;112(3):171-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2010.08.025>
24. Bahamondes MV, de Lima Y, Teich V, Bahamondes L, Monteiro I. Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil. *Contraception*. 2012;86(3):244-50. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.12.005>
25. Teich V, Bahamondes MV, Lima Y, Santoni NB, Bahamondes L, Monteiro I, et al. Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorragia idiopática com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Econ Saúde*. 2012;4(2):373-81. Acessado em: < <http://www.jbes.com.br/images/v4n2/art02.pdf>>
26. Silva Filho ALd, Rocha ALL, Pereira FdAN, Tavares RL, Ferreira MCF, Lamaita RM, et al. Tratamento do sangramento uterino anormal: uma análise sob a perspectiva dos custos no Sistema Único de Saúde e da medicina suplementar. *Reprodução & Climatério*. 2016;31(1):31-6. <https://doi.org/10.1016/j.recli.2016.01.003>