



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1003

Progestágenos orais para o tratamento de endometriose

2025 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Érika Maria Henriques Monteiro – UATS/HAOC

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Mariana Millan Fachi – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Perspectiva do Paciente

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

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Viviane Del Lama Cardoso Salas

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patentes

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

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

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS



Marco Legal

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

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

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

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

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

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

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica para a análise de custo-utilidade.....	45
Figura 2. Resultados da análise de custo-utilidade.....	50
Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para os três cenários avaliados.	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do desogestrel, segundo informações da Anvisa.....	17
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da didrogesterona, segundo informações da Anvisa	20
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do dienogeste, segundo informações da Anvisa.....	21
Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do acetato de noretisterona, segundo informações da Anvisa	25
Quadro 5. Apresentação de preço disponível para os progestágenos orais.	27
Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos])......	28
Quadro 7 - Características dos estudos incluídos	30
Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de recorrência pós-operatória.....	38
Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dor pélvica.....	38
Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dismenorrea.	39
Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dispareunia.	39
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de dor pélvica.	40
Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de dispareunia.	40
Quadro 14. Características do modelo da análise econômica.	42
Quadro 15. Parâmetros utilizados no modelo	46
Quadro 16. Parâmetros de custo utilizados no modelo	48
Quadro 17. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.....	52
Quadro 18. Cenário de referência do <i>market share</i> utilizado na AIO para o caso base.	54
Quadro 19. Cenário alternativo 1 do <i>market share</i> utilizado na AIO para a análise principal....	56
Quadro 20. Cenário alternativo 2 do <i>market share</i> utilizado na AIO para a análise principal....	56
Quadro 21. Cenário de referência do <i>market share</i> utilizado na AIO para o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).	56
Quadro 22. Cenário alternativo 3 do <i>market share</i> utilizado na AIO para a o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).	57
Quadro 23. Cenário alternativo 4 do <i>market share</i> utilizado na AIO para a o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).	57
Quadro 24. Medicamentos potenciais para o tratamento da endometriose.....	64
Quadro 25. Opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias em avaliação presentes nas contribuições enviadas à CP nº 19/2025.	69
Quadro 26. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos das tecnologias em avaliação apresentadas à CP 19/2025.	71
Quadro 27. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados das meta-análises para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais (resultados expressos em risco relativo).....	32
Tabela 2. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)	33
Tabela 3. Resultados das meta-análise em rede para o desfecho de dor pélvica para os ensaios clínicos randomizados (resultados expressos como diferença de média).....	34
Tabela 4. Resultados das meta-análises para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)	34
Tabela 5. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)	35
Tabela 6. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os ensaios clínicos randomizados (resultados expressos como diferença de média).....	36
Tabela 7. Perda de utilidade por eventos adversos do tratamento de segunda linha com GnRH-a.....	46
Tabela 8. Valores de utilidade finais aplicados ao modelo.	47
Tabela 9. Custos, desfechos e RCUI por paciente para a análise de custo-utilidade.....	50
Tabela 10. Valores utilizados na AIO e valores mínimos e máximos aplicados nas análises de sensibilidade.....	58
Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 – Análise principal.	59
Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3, Análise adicional.	61

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	9
2	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3	RESUMO EXECUTIVO	10
4	INTRODUÇÃO	14
4.1	Tratamento recomendado.....	15
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1	Características gerais	16
5.1.1	Desogestrel	16
5.1.2	Didrogesterona	19
5.1.3	Dienogeste	21
5.1.4	Acetato de noretisterona	24
5.2	Preços e custo das tecnologias	27
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	28
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos.....	28
6.2	Efeitos desejáveis.....	32
6.3	Efeitos indesejáveis.....	36
7	AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA	37
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	41
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	41
9.1	Métodos.....	42
9.2	Resultados.....	49
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	51
10.1	Métodos	52
10.2	Resultados	59
11	ACEITABILIDADE.....	61
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	61
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	63
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	66
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE	68
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	68
18	CONSULTA PÚBLICA.....	68
18.1	Considerações sobre a recomendação preliminar.....	69
18.2	Contribuições para o tópico experiência com as tecnologias	71
18.3	Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias	71
18.4	Contribuições para o tópico evidências científicas	72
18.5	Contribuições para o tópico estudos econômicos	73
19	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL	73
20	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	73
21	DECISÃO FINAL.....	75
22	REFERÊNCIAS	76
	LISTA DO APÊNDICE	82
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas.....	84
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....	90
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos.....	91
	APÊNDICE 4 – Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas	95
	APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés	96
	APÊNDICE 6 - Resultados detalhados dos desfechos avaliados	98
	APÊNDICE 7 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica	115
	APÊNDICE 8 – Custos das análises de impacto orçamentário.....	116
	APÊNDICE 9 – Resultados das análises de cenário de impacto orçamentário	117
	APÊNDICE 10 – Patentes vigentes	120

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da proposta de incorporação de progestágenos orais para tratamento de endometriose no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Endometriose. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do relatório são: avaliar a eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário associados aos progestágenos orais para tratamento de endometriose.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Progestágenos orais

Indicação: Mulheres com diagnóstico de endometriose

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

Introdução: A endometriose é uma condição inflamatória, resultante da presença de tecido endometrial fora do útero. A apresentação clínica é muito variável, sendo comum o aparecimento de dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica não cíclica, disquezia, disúria e alterações na motilidade intestinal. Assim, visando a minimizar o impacto negativo na qualidade de vida do paciente, o manejo terapêutico é fundamental. Atualmente os tratamentos medicamentosos para a endometriose incluem os não hormonais, (analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)), e hormonais (contraceptivos orais combinados, progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotropina – GnRH-a). Considerando a importância do manejo terapêutico, o objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre eficácia, efetividade, segurança, bem como evidências econômicas sobre a utilização de progestágenos orais para o tratamento de endometriose.

Pergunta de pesquisa: Para pacientes com diagnóstico de endometriose, um progestágeno oral, é eficaz, efetivo, seguro, custo-efetivo e viável economicamente comparado a placebo, etinilestradiol + levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona?

Síntese das evidências científicas: Foram incluídos e meta-analisados 25 estudos primários (17 estudos observacionais e 8 ECRs) nos quais foram avaliados diferentes progestágenos (dienogeste, noretisterona e desogestrel) em comparação a tratamentos hormonais no controle da dor (dismenorreia, dispareunia e dor pélvica) por meio de escalas visuais analógicas (VAS). Em quatro estudos foram incluídas exclusivamente pacientes sem tratamento cirúrgico prévio, ao passo que em dezesseis foram incluídas mulheres após o tratamento cirúrgico (usualmente, laparoscópico) com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento hormonal na recorrência dos focos de endometriose após o tratamento cirúrgico. Para o desfecho de recorrência, o tratamento com dienogeste foi mais eficaz que a intervenção com contraceptivos orais combinados (COCs) (RR 0,16 [IC 95% 0,03 a 0,72]). O tratamento com desogestrel foi mais eficaz quando comparado aos COCs, apresentando redução nos escores de dor, incluindo dor pélvica (DM -1,90, [IC 95% -0,67 a -3,13]), dismenorreia (DM -3,10, [IC 95% -2,98 a -3,22]) e dispareunia (DM -2,20 [IC 95% -0,79 a -3,61]). Os tratamentos com dienogeste (DM -1,85 [IC 95% -1,53 a -2,16]) e noretisterona (DM -1,85 [IC 95% -1,31 a -2,39]) foram mais eficazes que COCs para dismenorreia. Quando comparado ao acetato de medroxiprogesterona (MPA), o dienogeste não apresentou diferença significativa para o desfecho de dor pélvica nos ECRs. Para os desfechos de qualidade de vida e segurança, não houve diferenças estatisticamente significativas entre as tecnologias avaliadas.

Avaliação econômica: Considerando o horizonte temporal de dois anos, o cenário em que se considera a incorporação do desogestrel foi o mais custo-efetivo, quando comparado ao cenário atual, sendo dominante, com redução de custos (- R\$ 80) e incremento de efetividade (0,0019 QALY). O cenário com dienogeste foi custo-efetivo considerando o limiar de disponibilidade a pagar de R\$ 40.000, com RCU de R\$ 11.227. Já o cenário de incorporação da noretisterona não se mostrou custo-efetivo quando comparado ao cenário atual, com RCU de R\$ 121.855. Pelo resultado das análises de sensibilidade determinísticas e probabilística, observa-se pouco impacto resultante da variação dos parâmetros incluídos.

Análise de impacto orçamentário: Para esta análise foi avaliado a incorporação dos progestágenos orais em um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda

epidemiológica para a estimativa da população-alvo. Para mulheres diagnosticadas com endometriose, considerando um *market share* entre 5% e 25%, o impacto orçamentário total acumulado foi de R\$ 10,3 milhões para desogestrel, R\$ 146,2 milhões para o dienogeste e R\$ 309,3 milhões para a noretisterona 10 mg. Considerando apenas mulheres com endometriose com contraindicação ao uso de COCs, o impacto total acumulado foi de -R\$ 1,1 milhões para desogestrel, R\$ 732 mil para o dienogeste e R\$ 2,15 milhões para a noretisterona 10 mg. Os principais parâmetros que geraram incerteza na AIO foram o percentual de mulheres em uso de tratamento hormonal para a endometriose e os custos das tecnologias. Cenários alternativos da incorporação dos progestágenos também foram avaliados considerando *market share* mais agressivo (de 10% a 50%) e um subgrupo de pacientes (mulheres com endometriose, com contraindicação ao uso de COCs).

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 5 (cinco) tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticadas com endometriose. Sendo elas: 3 (três) antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (relugolix + estradiol + acetato de noretisterona; linzagolix e merigolix); 1(um) inibidor seletivo da enzima induzível prostaglandina e sintase 1 microssomal (mPGES-1) (vipoglanstat hidrogensulfate) e 1 (um) anticorpo anti-IL-8 (AMY-109). Dentre esses, a tecnologia relugolix + estradiol + acetato de noretisterona e linzagolix possuem registro na EMA. As outras tecnologias estão em fase 2 de pesquisa clínica.

Recomendações internacionais: não foram encontradas recomendações sobre os progestágenos orais avaliados (dienogeste, didrogestrona, desogestrel e acetato de noretisterona) para endometriose nas agências internacionais.

Considerações finais: Na síntese de evidência clínica demonstrou-se que para o desfecho de recorrência de endometriose, o dienogeste, se apresentou mais eficaz ou sem diferença quando comparado às tecnologias preconizadas no PCDT da doença, enquanto para dor (dismenorreia e dor pélvica) os progestágenos orais (dienogeste, desogestrel e noretisterona 10 mg), mostraram-se mais eficazes quando comparados aos COCs. O tratamento com dienogeste não apresentou diferenças quando comparado à MPA para a dor pélvica. Contudo, para os desfechos secundários de segurança (eventos adversos) e qualidade de vida, em geral não há diferença entre os progestágenos orais, COCs, MPA e placebo. Na análise de custo-utilidade observou-se que, dos progestágenos orais avaliados, apenas o desogestrel se mostrou dominante, com incremento de benefícios clínicos e redução de custos, e o dienogeste foi custo-efetivo. A noretisterona não foi custo-efetiva considerando o limiar de R\$ 40.000 por QALY ganho. Na análise de impacto orçamentário, demonstrou-se que a incorporação do desogestrel, dienogeste e noretisterona (10 mg) no SUS, o impacto acumulado em cinco anos pode ser de R\$ 10,3 milhões a R\$ 309,3 milhões.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 01/2025 esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu cinco inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Após a única representante que manifestou interesse em participar da ação realizar todo o processo preparatório, ela não pôde participar da reunião da Conitec por conflitos de agenda. Não houve tempo hábil para consolidação de novas representações pela Secretaria-Executiva da Conitec. Assim, não houve participação.

Recomendação preliminar da Conitec: aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram preliminarmente por unanimidade recomendar a incorporação do desogestrel e a não incorporação de acetato de noretisterona (10 mg), e por maioria simples a não incorporação de dienogeste para tratamento da endometriose. Foram discutidos os efeitos de cada

progestágeno identificado nos estudos (dienogeste, desogestrel e acetato de noretisterona), assim como os resultados das avaliações econômicas. Foram ponderadas as diferenças nos custos de tratamento e a razão de custo-efetividade incremental dominante para desogestrel e não-custo-efetiva para noretisterona.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 19/2025 recebeu 23 contribuições, sendo a maioria favorável à incorporação dos progestágenos orais para o tratamento de endometriose no âmbito do SUS. As opiniões favoráveis à incorporação apresentaram comentários sobre a garantia de acesso ao tratamento, a melhora da qualidade de vida e a necessidade de disponibilização de alternativas terapêuticas. Dentre o total de respondentes, 15 informaram ter experiência com as tecnologias em avaliação. Sobre os efeitos positivos e facilidades dos medicamentos, foram mencionados o controle dos sintomas da endometriose e a melhora da qualidade de vida. Já em relação aos efeitos negativos e dificuldades, citaram eventos adversos e a dificuldade de acesso ao tratamento. No que se refere à experiência com outras tecnologias utilizadas para o tratamento de endometriose, os respondentes citaram os progestágenos não orais e os progestágenos combinados ao estrogênio, com menções acerca do controle dos sintomas, da melhora da qualidade de vida e dos eventos adversos. Com relação às contribuições recebidas sobre as evidências clínicas, não foram identificadas novas evidências elegíveis à revisão sistemática, além de não ter sido identificada nenhuma contribuição relacionada ao estudo econômico que desencadeasse uma nova análise.

Discussão da Conitec na apreciação final: Após a demonstração de que as contribuições recebidas na consulta pública não trouxeram novas evidências que levassem a novas análises, os membros do Comitê reforçaram que desogestrel foi a opção com menor impacto orçamentário, em comparação ao dienogeste e noretisterona, e foi o único dominante na análise de custo-utilidade. Além disso, relembrou a importância de melhorias nas estratégias para diagnóstico clínico precoce da endometriose na atenção primária e melhora de acesso aos exames complementares necessários para confirmar o diagnóstico da endometriose e permitir melhor programação terapêutica ao longo do cuidado. Assim, a recomendação inicial foi apenas para incorporar o desogestrel, mas na expectativa de que a consulta pública trouxesse mais elementos para considerar também a inclusão de outra opção, o que não aconteceu. Nesse sentido, o Comitê de Medicamentos demonstrou que seu entendimento sobre o tema continuou favorável à incorporação apenas do desogestrel. Não havendo questionamentos, o Comitê deliberou, por unanimidade, pela manutenção de sua recomendação inicial, ou seja, pela incorporação do desogestrel e não incorporação do acetato de noretisterona e de dienogeste no SUS.

Recomendação final da Conitec: Aos 08 (oito) dias do mês de maio de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS – Conitec, deliberaram, i) por unanimidade, recomendar a incorporação do desogestrel; ii) por unanimidade, recomendar a não incorporação de acetato de noretisterona (10 mg); e iii) por unanimidade a não incorporação de dienogeste; para o tratamento de endometriose. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1000/2025.

Decisão: incorporar o desogestrel para tratamento da endometriose, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar o acetato de noretisterona (10 mg) e o dienogeste para tratamento da endometriose, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, publicada no Diário Oficial da União, número 102, seção 1, página 146, em 2 de junho de 2025.

COMPÊNPIO ECONÔMICO	
Preço da Tecnologia	Desogestrel: R\$ 0,11 (BPS/Siasg); R\$ 0,44 (CMED – PMVG 18%) Didrogestrona: R\$ 1,73 (CMED – PMVG 18%) Dienogeste: R\$ 0,36 (BPS/Siasg); R\$ 1,47 (CMED) Acetato de noretisterona: R\$ 0,66 (BPS/Siasg); R\$ 0,53 (CMED – PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Não houve proposta de redução de preço pelo fabricante.
Desconto sobre preço CMED	Não houve proposta de redução de preço pelo fabricante.
Custo de tratamento por paciente	Desogestrel: R\$ 3,30 (mensal); R\$ 19,80 (semestral) Dienogeste: R\$ 10,80 (mensal); R\$ 64,80 (semestral) Acetato de noretisterona: R\$ 19,80 (mensal); R\$ 118,80 (semestral)
RCEI final	Desogestrel: - R\$ 4.163/Qaly ganho (dominante) Dienogeste: R\$ 11.227/Qaly ganho Acetato de noretisterona: R\$ 121.855/Qaly ganho
População estimada	2.011.377 pacientes elegíveis em 2025 , 2.016.308 em 2026 , 2.017.439 em 2027 , 2.014.863 em 2028 e 2.008.964 em 2029 .
Impacto orçamentário estimado	<p>Cenário com market share de 5% a 25%: Desogestrel: R\$ 685.156 no primeiro ano e R\$ 10.287.525 acumulado em cinco anos. Dienogeste: R\$ 9.736.354 no primeiro ano e R\$ 146.190.131 acumulado em cinco anos. Acetato de noretisterona: R\$ 20.597.792 no primeiro ano e R\$ 309.273.259 acumulado em cinco anos.</p> <p>Cenário com market share de 10% a 50%: Desogestrel: - R\$ 1.087.047 no primeiro ano e - R\$ 16.321.867 acumulado em cinco anos. Dienogeste: R\$ 732.244 no primeiro ano e R\$ 10.994.557 acumulado em cinco anos. Acetato de noretisterona: R\$ 2.915.393 no primeiro ano e R\$ 43.774.266 acumulado em cinco anos.</p>

4 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição inflamatória comum em mulheres, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora do útero principalmente na área pélvica, incluindo ovários, ligamentos e cavidade peritoneal, bem como intestino e bexiga (1–3). Apresenta-se de forma heterogênea, com três fenótipos bem reconhecidos: lesões peritoneais superficiais, endometriomas ovarianos (massas císticas que surgem do tecido endometrial ectópico e crescem dentro do ovário) e endometriose infiltrativa profunda (nódulos >5 mm de profundidade) (2,4,5). De acordo com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), a endometriose é estratificada em quatro estágios, de acordo com a avaliação cirúrgica do tamanho, localização e gravidade das lesões endometriais e a ocorrência de extensões de aderências: 1) doença mínima; 2) doença leve; 3) doença moderada; e 4) doença grave (6–8).

Devido à dificuldade da confirmação diagnóstica, a estimativa da prevalência é difícil. Estima-se que aproximadamente 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva apresentam a doença, e 70% das mulheres com dor pélvica crônica. No entanto, é importante destacar que também existem casos de pacientes com endometriose após a menopausa e em adolescentes. Estima-se que a prevalência em adolescentes submetidas à laparoscopia por dor pélvica crônica é de 62% (5,6,9,10).

Existem várias hipóteses referentes à etiologia da endometriose. Um dos possíveis mecanismos consiste na menstruação retrógrada, associada a fatores hormonais, inflamatórios, imunológicos, genéticos e ambientais (5,10). A endometriose é dependente de estrogênio, manifesta-se durante os anos reprodutivos e está associada a dor e infertilidade. A apresentação clínica é muito variável, podendo em alguns casos ser assintomática (aproximadamente de 2% a 22%). Contudo, em geral há o aparecimento dos seguintes sintomas: dismenorrea, dispareunia profunda, dor pélvica não cíclica, disquezia, disúria e alterações na motilidade intestinal (8,11,12). Desta forma, esta condição clínica resulta em um impacto negativo significativo nos aspectos da vida social, familiar, sexual, educacional e profissional, comprometendo a qualidade de vida das pacientes (9).

Considerando, que a variação clínica é ampla, a inespecificidade dos sintomas (ausência de um achado clínico patognômico), e a alta prevalência de endometriose assintomática, o diagnóstico clínico geralmente é inconclusivo. Desta forma, associado ao diagnóstico clínico (história clínica e exame físico), a confirmação da endometriose é realizada principalmente pela visualização em procedimento cirúrgico, mais especificamente por laparoscopia. Embora o endometrioma e a endometriose profunda também possam ser detectados por técnicas de

imagem como ultrassonografia transvaginal ou ressonância magnética, estes apresentam sensibilidade e especificidade limitadas (4,6).

O tratamento deve ser individualizado, considerando sempre o quadro clínico e o impacto da doença e do tratamento sobre a qualidade de vida. Idealmente, no manejo terapêutico da endometriose, deve ser envolvida uma equipe multidisciplinar especializada, visando a contemplar diferentes aspectos (13,14).

Os tratamentos medicamentosos para a endometriose incluem os não hormonais, como analgésicos e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e hormonais, como contraceptivos orais combinados (COCs), progestágenos e análogos do hormônio liberador de gonadotropina (GnRH-a). Ambos visam a diminuir o processo inflamatório que é característico da patogênese da doença. Além disso, os tratamentos hormonais para a endometriose suprimem as flutuações hormonais (gonadotrofina e hormônios ovarianos), resultando na inibição da ovulação e da menstruação. Portanto, esses tratamentos não são indicados em pacientes que desejam engravidar. É importante pontuar, que os tratamentos hormonais visam o manejo sintomático, e não são curativos (5,6,11). Dentre estas classes terapêuticas, destacam-se os progestágenos orais, como o dienogeste, didrogesterona, acetato de noretisterona, desogestrel e acetato de medroxiprogesterona (15,16).

4.1 Tratamento recomendado

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de endometriose (6), o tratamento da endometriose pode envolver espera vigilante, medicamentos e/ou cirurgia, e deve ser individualizado, considerando o quadro clínico e o impacto sobre a qualidade de vida. O tratamento cirúrgico, conservador (destruição dos focos de endometriose) ou definitivo (histerectomia com ou sem ooforectomia), pode ser indicado em casos de sintomas graves e incapacitantes refratários ao tratamento com COCs ou progestágenos.

Como mencionado, o tratamento medicamentoso da endometriose visa o manejo dos sintomas e inclui opções hormonais e não hormonais.

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

- **COCs:** etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg: comprimidos ou drágeas;

- **Progestágenos:** acetato de medroxiprogesterona (MPA) em comprimidos (MPA) de 10 mg ou suspensão injetável (DMPA, acetato de medroxiprogesterona de depósito) de 50 e 150 mg/mL.

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

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

Desta forma, estas tecnologias utilizadas na ausência de resposta ao tratamento com COCs ou progestágenos, não foram consideradas comparadores dos progestágenos orais por serem tratamentos de segunda linha.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A seguir são apresentadas as características gerais dos seguintes progestágenos orais: desogestrel, didrogesterona, dienogeste e acetato de noretisterona. Cabe destacar que a noretisterona (0,35 mg) já está disponível no componente básico. Além disso, foram apresentadas as fichas técnicas somente dos progestágenos com registro vigente válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e que contêm apresentação isolada do progestágeno (16).

5.1 Características gerais

5.1.1. Desogestrel

O **desogestrel** é um progestágeno isolado utilizado como anticoncepcional hormonal de uso sistêmico, que atua principalmente inibindo a ovulação (**Quadro 1**)

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do desogestrel, segundo informações da Anvisa

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Desogestrel
Apresentação	Comprimido revestido 0,075 mg
Detentor do registro	<p>Registro 105730725, 105730765, 105730721 e 105730770 - ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92</p> <p>Registro 135170055 - Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19</p> <p>Registro 155840548 - BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10</p> <p>Registro 115600207 e 115600208 -CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA - 17.562.075/0001-69</p> <p>Registro 178170845 - COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07</p> <p>Registro 102351336 e 102351299 - EMS S/A - 57.507.378/0003-65</p> <p>Registro 135690739 -- EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31</p> <p>Registro 100431280 e 100431284 - EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92</p> <p>Registro 135640006 - EXELTIS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA - 19.136.432/0001-52</p> <p>Registro 103900209- FARMOQUÍMICA S/A - 33.349.473/0001-58</p> <p>Registro 105830957 - GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65</p> <p>Registro 167730633 e 167730632 - LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26</p> <p>Registro 100330171 - LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75</p> <p>Registro 118190312 e 118190241 - MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05</p> <p>Registro 100681149 - NOVARTIS BIOCENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30</p> <p>Registro 100290218 e 100290194 - ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34</p> <p>Registro 100470517 e 100470518 - SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16</p> <p>Registro 104971433 e 104971434 - UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18</p>
Fabricante	<p>ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92</p> <p>Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19</p> <p>BRAINFARMA INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICA S.A - 05.161.069/0001-10</p> <p>CIFARMA CIENTÍFICA FARMACÊUTICA LTDA - 17.562.075/0001-69</p> <p>COSMED INDUSTRIA DE COSMETICOS E MEDICAMENTOS S.A. - 61.082.426/0002-07</p> <p>EMS S/A - 57.507.378/0003-65</p> <p>EMS SIGMA PHARMA LTDA - 00.923.140/0001-31</p> <p>EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92</p> <p>EXELTIS LABORATORIO FARMACEUTICO LTDA - 19.136.432/0001-52</p> <p>FARMOQUÍMICA S/A - 33.349.473/0001-58</p> <p>GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65</p> <p>LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26</p> <p>LIBBS FARMACÊUTICA LTDA - 61.230.314/0001-75</p> <p>MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05</p> <p>NOVARTIS BIOCENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30</p> <p>ORGANON FARMACÊUTICA LTDA. - 45.987.013/0001-34</p> <p>SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16</p> <p>UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18</p>

Indicação aprovada na Anvisa	Anticoncepção
Indicação proposta	Tratamento da endometriose
Posologia e forma de administração	Os comprimidos devem ser tomados oralmente diariamente com um pouco de líquido, preferencialmente no mesmo horário, na ordem indicada pelas setas impressas na cartela. Deve-se tomar um comprimido ao dia durante 28 dias consecutivos. Cada cartela subsequente deve ser iniciada imediatamente após o término da anterior.
Patente	BR112013003668 (formulação, combinação de medicamentos; vigência prevista até 15/09/2031)*

Fonte: Bula do medicamento desogestrel. *Para mais informações, consultar o apêndice 10.

O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa:

CONTRAINDICAÇÕES:

Anticoncepcionais só de progestagênio não devem ser usados na presença de qualquer das condições relacionadas a seguir. Se alguma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de desogestrel, o produto deve ser descontinuado imediatamente.

- hipersensibilidade à substância ativa ou a quaisquer dos excipientes.
- distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- doença maligna sensível a esteroides sexuais conhecida ou suspeita.
- sangramento vaginal não diagnosticado.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar grávidas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

- O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais hormonais orais combinados (AHCos), o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de um anticoncepcional oral e não está relacionado ao tempo de uso, mas à idade da mulher quando utilizava o AHCos.
- Uma vez que o efeito biológico dos progestagênios no câncer hepático não pode ser excluído, deve-se avaliar individualmente a relação risco/benefício na mulher com câncer hepático.
- Quando ocorrerem distúrbios agudos ou crônicos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para avaliação e orientação.
- Se durante o uso de DESOGESTREL ocorrer hipertensão arterial mantida, ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, a descontinuação do uso de DESOGESTREL deve ser considerada.
- DESOGESTREL deve ser descontinuado em caso de trombose. A descontinuação de DESOGESTREL deve, também, ser considerada em caso de imobilização prolongada devida a cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.

- Embora os progestagênios possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas usando anticoncepcionais só de progestagênio. Entretanto, pacientes diabéticas devem ser cuidadosamente observadas durante os primeiros meses de uso.
- A proteção contra gravidez ectópica com anticoncepcionais só de progestagênio tradicionais não é tão boa como aquela com anticoncepcionais orais combinados, que foi associada à ocorrência frequente de ovulações durante o seu uso. Apesar do fato de DESOGESTREL inibir a ovulação de modo consistente, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.
- Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem DESOGESTREL.
- As seguintes condições foram relatadas na gravidez e durante uso de esteroide sexual, mas uma associação com o uso de progestagênios não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome urêmica-hemolítica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).
- DESOGESTREL contém lactose (menos de 65 mg) e, por essa razão, não deve ser administrado em pacientes com o raro problema hereditário de intolerância à galactose, à deficiência de lactase Lapp ou à má absorção de glicose-galactose.

Redução da eficácia: A eficácia de DESOGESTREL pode ser reduzida no caso de esquecimento de tomar os comprimidos, distúrbios gastrintestinais ou de utilização de medicamentos concomitantes que diminuem a concentração plasmática de etonogestrel, o metabólito ativo de desogestrel.

Alterações no padrão de sangramento vaginal: Durante o uso de anticoncepcionais só de progestagênio, pode ocorrer sangramento vaginal mais frequente ou de duração mais longa em algumas mulheres, enquanto em outras o sangramento pode ser esporádico ou totalmente ausente. Essas alterações podem ser uma razão para que a mulher rejeite o método, ou não cumpra a prescrição.

Lactação: DESOGESTREL não influencia a produção ou qualidade do leite materno (concentrações de proteína, lactose ou gordura). Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite.

5.1.2 Didrogesterona

A didrogesterona é um progestágeno sintético, que atua de forma semelhante ao progestágeno natural, sendo indicado para os casos de deficiência de progesterona endógena. A didrogesterona não tem atividade estrogênica, androgênica, termogênica, anabólica ou corticoide (17,18). Esta tecnologia possui registro válido na Anvisa, conforme apresentado no quadro a seguir.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da didrogesterona, segundo informações da Anvisa

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Didrogesterona
Apresentação	Comprimidos Revestidos 10 mg
Detentor do registro	Registro 105530347 - ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16
Fabricante	ABBOTT® LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16
Indicação aprovada na Anvisa	Didrogesterona é indicado para o tratamento da: Deficiência de Progesterona Tratamento de deficiências de progesterona, tais como: tratamento da dismenorreia; tratamento da endometriose ; tratamento da amenorreia secundária; tratamento de ciclos irregulares; tratamento do sangramento uterino disfuncional, tratamento da síndrome pré-menstrual; tratamento de aborto habitual ou ameaça de aborto; tratamento de infertilidade devido à insuficiência lútea. Suporte ou suplementação da fase lútea durante ciclos de fertilização obtidos por tecnologias de reprodução assistida (FIV – Fertilização In Vitro).
Indicação proposta	Tratamento da endometriose
Posologia e forma de administração	As doses, esquema de tratamento e duração do tratamento deve ser adaptada conforme a severidade da disfunção e a resposta clínica. Modo usar: Tomar os comprimidos de didrogesterona com água. Didrogesterona pode ser administrado com ou sem alimentos. Caso a paciente tenha que tomar mais de 1 comprimido, distribuí-lo uniformemente ao longo do dia. Por exemplo, tomar 1 comprimido de manhã e outro à noite. Sugere-se que a paciente tome os comprimidos no mesmo horário todos os dias. O sulco do comprimido não deve ser usado para fracionar a dose. Dismenorreia 10 mg duas vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo. Endometriose 10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.
Patente	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo.*

Fonte: Bula do medicamento didrogesterona. *Para mais informações, consultar o apêndice 10.

O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa:

CONTRAINDICAÇÕES:

- Hipersensibilidade conhecida à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- Neoplasia suspeita ou diagnosticada dependente de progestagênio (ex: meningioma);
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- O suporte à fase lútea como parte de um tratamento de Tecnologia de Reprodução Assistida (TRA) deve ser descontinuado após o diagnóstico de aborto;
- Nos casos em que é contraindicado o uso de estrogênio mesmo que em combinação com a didrogesterona.
- Este medicamento é contraindicado para uso por homens.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Antes de iniciar o tratamento com DUPHASTON® para sangramento anormal, a etiologia do sangramento deve ser esclarecida. Hemorragias e sangramentos de escape podem ocorrer durante os primeiros meses de tratamento.

Condições que necessitam acompanhamento médico

Se qualquer uma das condições seguintes estiver presente, tenha ocorrido previamente e/ou se agravou durante a gravidez ou tratamento hormonal anterior, a paciente deve ser supervisionada atentamente:

- Porfiria
- Depressão
- Valores da função hepática anormais causados por doença hepática aguda ou crônica

Gravidez: Categoria de risco na gravidez: B Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: Não existem dados sobre a excreção da didrogesterona no leite materno. Experiência com outros progestagênios indica que progestagênios e os metabólitos passam para o leite materno em pequenas quantidades.

5.1.3 Dienogeste

O **dienogeste (DNG)** é um derivado da nortestosterona com atividade antiandrogênica de aproximadamente um terço da atividade do acetato de ciproterona. O dienogeste liga-se ao receptor de progesterona no útero humano com apenas 10% da afinidade relativa da progesterona. Apesar de sua baixa afinidade pelo receptor de progesterona, o dienogeste apresenta potente efeito progestogênico *in vivo*. O dienogeste não apresenta atividade androgênica, mineralocorticoide ou glicocorticoide significativa *in vivo* (19). O dienogeste possui registro válido na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) **Quadro 3**.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do dienogeste, segundo informações da Anvisa

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Dienogeste
Apresentação	Comprimido revestido 2 mg
Detentor do registro	Registro 167730666 e 167730665 - LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26 Registro 114620011, 114620009 e 114620030 - MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 17.440.261/0001-25 Registro 170560088 - BAYER S.A. - 18.459.628/0001-15 Registro 100431405, 100431109 e 100431116 - EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92 Registro 154230287 - GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04 Registro 105830988 - GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65

	<p>Registro 118190307 e 118190326 - MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05</p> <p>Registro 109740266 - BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06</p> <p>Registro, 105730766 e 105730658 - ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92</p> <p>Registro 135170036 - Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19</p> <p>Registro 102351369 e 102351355 - EMS S/A - 57.507.378/0003-65</p>
Fabricante	<p>ACHÉ LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS S.A - 60.659.463/0029-92</p> <p>Althaia S.A Indústria Farmacêutica - 48.344.725/0007-19</p> <p>BAYER S.A. - 18.459.628/0001-15</p> <p>BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA - 49.475.833/0001-06</p> <p>EMS S/A - 57.507.378/0003-65</p> <p>EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. - 61.190.096/0001-92</p> <p>GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A - 03.485.572/0001-04</p> <p>GERMED FARMACEUTICA LTDA - 45.992.062/0001-65</p> <p>LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 05.044.984/0001-26</p> <p>MULTILAB INDUSTRIA E COMERCIO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS LTDA - 92.265.552/0009-05</p> <p>MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 17.440.261/0001-25</p>
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da endometriose
Indicação proposta	Tratamento da endometriose
Posologia e forma de administração	<p>Método de administração</p> <p>Uso oral</p> <p>A ingestão dos comprimidos de dienogeste pode ser iniciada em qualquer dia do ciclo menstrual.</p> <p>A dose de dienogeste é de um comprimido por dia sem intervalo de pausa, tomado, preferencialmente, no mesmo horário todos os dias, com um pouco de líquido, se necessário. Os comprimidos devem ser tomados continuamente, independentemente de sangramento vaginal.</p> <p>- Ao término de uma cartela, a próxima deve ser iniciada, sem interrupção.</p> <p>Em caso de comprimido(s) esquecido(s), a mulher deve tomar apenas um comprimido assim que se lembrar e continuar no dia seguinte a tomar os comprimidos no horário habitual. Um comprimido não absorvido devido a vômito ou diarreia deve ser igualmente substituído por outro comprimido.</p> <p>Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.</p>
Patente	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo, porém há dois documentos de patentes em análise “sub judice”: PI0510005 e BR122019 002970 (formulação, vigência de ambas prevista para 15/04/2025).*

Fonte: Bula do medicamento dienogeste. *Para mais informações, consultar o apêndice 10.

O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa:

CONTRAINDICAÇÕES:

DNG não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, as quais são parcialmente provenientes de informação sobre outros medicamentos contendo somente progestógeno. Caso a paciente apresente qualquer uma dessas condições durante o uso de DNG, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente:

- Distúrbio tromboembólico venoso em atividade;

- Presença ou histórico de doença cardiovascular e arterial (por exemplo, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica);
- Diabetes mellitus com envolvimento vascular;
- Presença ou histórico de hepatopatia grave enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- Presença ou histórico de tumor hepático (benigno ou maligno);
- Suspeita ou diagnóstico de neoplasias dependentes de hormônios sexuais;
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da formulação.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Distúrbios circulatórios: Em mulheres com hipertensão, o risco de acidente vascular cerebral pode ser levemente aumentado por medicamentos contendo somente progestógeno. Alguns estudos indicam que pode haver risco levemente aumentado de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda, embolia pulmonar), sem significância estatística, associado ao uso de medicamentos contendo somente progestógeno. Em caso de imobilização prolongada, é recomendável descontinuar o uso de dienogeste (no caso de cirurgia eletiva, com pelo menos 4 semanas de antecedência) e não reiniciar o tratamento até que sejam decorridas 2 semanas após a recuperação completa da mobilidade. O tratamento deve ser interrompido imediatamente caso haja suspeita ou sintomas de evento trombótico venoso ou arterial.

Tumores: Em uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos foi relatado leve aumento do risco relativo (RR = 1,24) de câncer de mama diagnosticado em usuárias de contraceptivos orais (COs), principalmente aqueles contendo a combinação progestógeno-estrogênio. O excesso de risco desaparece gradualmente ao longo dos 10 anos subsequentes à suspensão do contraceptivo oral combinado (COC). Uma vez que o câncer de mama é raro em mulheres com menos de 40 anos, o aumento de cânceres de mama diagnosticados em usuárias atuais e recentes de COCs é pequeno em relação ao risco global de câncer de mama. Em casos raros, tumores hepáticos benignos, e ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos foram relatados em usuárias de substâncias hormonais, tais como a contida em dienogeste.

Alterações no padrão de sangramento: O tratamento com dienogeste afeta o padrão de sangramento menstrual na maioria das mulheres. Sangramento uterino, por exemplo, em mulheres com adenomiose ou leiomiomatose uterinas, pode ser agravado pelo uso de dienogeste.

Alterações na Densidade Mineral Óssea (DMO): O uso de dienogeste em adolescentes (12 a 18 anos), durante um período de tratamento de 12 meses, foi associado com uma redução média de 1,2% na Densidade Mineral Óssea (DMO) na coluna lombar. Após a interrupção do tratamento, a DMO voltou a aumentar nestas pacientes.

Outras condições: Pacientes que apresentam histórico de depressão devem ser cuidadosamente observados e o medicamento deve ser descontinuado em caso de agravamento da depressão. De modo geral, dienogeste parece não afetar a pressão arterial em mulheres normotensas. O dienogeste pode apresentar leve efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose. Mulheres diabéticas, sobretudo aquelas com histórico de

diabetes mellitus gestacional, devem ser cuidadosamente observadas durante o uso de dienogeste. Ocasionalmente pode ocorrer cloasma, principalmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Podem ocorrer folículos ovarianos persistentes (frequentemente referidos como cistos funcionais de ovário) durante o uso de dienogeste. A maioria destes folículos é assintomática, embora alguns possam ser acompanhados de dor pélvica.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

- Dienogeste não deve ser administrado a mulheres grávidas uma vez que não há necessidade de tratar a endometriose durante a gravidez. Categoria B – Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
- O tratamento com dienogeste durante a lactação não é recomendado.
- Com base nos dados disponíveis, a ovulação é inibida na maioria das pacientes durante o tratamento com dienogeste. Entretanto, dienogeste não é um contraceptivo. Caso seja necessário prevenir a gravidez, deve-se utilizar um método contraceptivo não-hormonal.

5.1.4 Acetato de noretisterona

O acetato de noretisterona é um progestágeno sintético amplamente utilizado em várias aplicações ginecológicas e hormonais, que tem como principal função mimetizar a ação da progesterona (20). Possui registro válido na Anvisa conforme demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 4. Ficha com a descrição técnica do acetato de noretisterona, segundo informações da Anvisa

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de noretisterona
Apresentação	Acetato de noretisterona - Comprimido simples, com 10 mg de acetato de noretisterona: embalagens contendo 3 blísteres com 10 comprimidos
Detentor do registro	Registro 104971500 - UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18
Fabricante	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A - 60.665.981/0001-18
Indicação aprovada na Anvisa	Acetato de noretisterona está indicado para o tratamento de hemorragia disfuncional, síndrome pré-menstrual, mastopatia, retardamento da menstruação em caso de ciclo normal, amenorreia primária e secundária, algias pélvicas, mastodínia, distúrbios da fertilidade por insuficiência progestínica.
Indicação proposta	Tratamento da endometriose
Posologia e forma de administração	Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com pequena quantidade de líquido. - Amenorreia primária e secundária Tratamento hormonal para amenorreia secundária pode ser iniciado apenas após exclusão da possibilidade de gravidez. A preparação do endométrio com um estrogênio deve ser realizada (por exemplo, por 14 dias) antes de iniciar o tratamento. Em seguida, administrar na dose recomendada de 5 mg/dia (meio comprimido por dia) ou 10 mg/dia (um comprimido por dia), durante 10 dias. O sangramento por privação ocorrerá alguns dias após a administração do último comprimido. Em pacientes que apresentam produção suficiente de estrogênio endógeno, pode ser feita uma tentativa para suspender o tratamento estrogênico e induzir um padrão de sangramento cíclico, através da administração de um comprimido por dia, do 16º ao 25º dia do ciclo.
Patente	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo *

Fonte: Bula do medicamento acetato de noretisterona. *Para mais informações, consultar o apêndice 10.

O texto a seguir foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa:

CONTRAINDICAÇÕES:

Acetato de noretisterona não deve ser utilizado na presença de qualquer uma das condições listadas abaixo, que também são derivadas de informação disponível para outros medicamentos contendo apenas progestógenos e contraceptivos orais combinados (COCs):

- Presença ou suspeita de gravidez;
- Lactação;
- Presença ou história de eventos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou venosos, como, por exemplo, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, infarto do miocárdio, ou de acidente vascular cerebral;
- Presença ou história de sintomas e/ou sinais prodrômicos de trombose (por exemplo, episódio isquêmico transitório, angina pectoris);
- Um alto risco de trombose arterial ou venosa (ver “advertências e precauções”);
- História de enxaqueca com sintomas neurológicos focais;

- Diabetes mellitus com alterações vasculares;
- Doença hepática grave, enquanto os valores da função hepática não retornarem ao normal;
- Uso de medicamentos antivirais de ação direta contendo ombitasvir, paritaprevir ou dasabuvir e combinações destes medicamentos (veja item “interações medicamentosas”);
- Presença ou história de tumores hepáticos (benignos ou malignos);
- Diagnóstico ou suspeita de neoplasias malignas dependentes de hormônios sexuais (por exemplo, dos órgãos genitais ou das mamas);
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes do produto.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Distúrbios circulatórios: Estudos epidemiológicos concluíram que o uso de inibidores da ovulação contendo estrogênio/progestógeno, está associado a um aumento na incidência de doenças tromboembólicas. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de um aumento do risco de tromboembolismo, particularmente em pacientes com histórico de doenças tromboembólicas.

Tumores: Em casos raros, foi observado desenvolvimento de tumor hepático benigno e, ainda mais raramente, maligno. Em casos isolados, estes tumores provocaram hemorragia intra-abdominal com risco para a vida da paciente. A possibilidade de tumor hepático deve ser considerada no diagnóstico diferencial de usuárias que apresentarem dor intensa em abdome superior, aumento do tamanho do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

Outros: Deve-se manter cuidadosa supervisão médica em paciente com diabetes. Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, sobretudo em usuárias com história de cloasma gravídico. Mulheres predispostas ao desenvolvimento de cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto estiverem usando acetato de noretisterona. Pacientes com histórico de depressão psíquica devem ser observadas cuidadosamente e o medicamento deve ser descontinuado em caso de recorrência de depressão grave.

Razões para descontinuar imediatamente o uso

Aparecimento pela primeira vez de cefaleia do tipo enxaqueca ou cefaleia com frequência e intensidade não-habituais; perturbações repentinas dos sentidos (por exemplo, distúrbios da visão ou audição); primeiros sinais e/ou sintomas de tromboflebite ou tromboembolismo (por exemplo, edema ou dores não-habituais nas pernas, dores do tipo pontada ao respirar, tosse sem motivo aparente); sensação de dor e aperto no peito; cirurgias planejadas (seis semanas antes da data prevista); imobilização forçada (como, por exemplo, em acidentes), início de icterícia ou de hepatite não-ictérica; prurido generalizado; aumento considerável da pressão arterial; gravidez.

O uso de é contraindicado durante a gravidez.

Não deve ser utilizado durante a amamentação. Categoria X – “Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento”

Após administração oral, a noretisterona é parcialmente metabolizada a etinilestradiol, resultando em uma dose equivalente a aproximadamente 4 a 6 mcg de etinilestradiol por 1 mg de noretisterona / acetato de noretisterona administrada oralmente (ver “Propriedades

Farmacocinéticas”). Devido à conversão parcial de noretisterona a etinilestradiol, espera-se que a administração resulte em **efeitos farmacológicos similares aos vistos com os contraceptivos orais combinados (COCs)**.

5.2 Preços e custo das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (21) no dia 30 de dezembro de 2024. Os valores obtidos foram referentes entre o período de 30 de junho de 2023 a 30 de dezembro de 2024.

Também foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (22), no dia 30 de dezembro de 2024, conforme apresentado no quadro a seguir.

Quadro 5. Apresentação de preço disponível para os progestágenos orais.

Medicamento	Posologia recomendada – Endometriose	Descrição – BPS ^a	BPS – Menor custo unitário ^b	BPS – Custo mensal (30 dias)	CMED – PMVG 18% - valor unitário	CMED – Custo mensal (30 dias)
Desogestrel	Um comprimido ao dia	Desogestrel, concentração:75 mcg – comprimido	R\$ 0,11	R\$ 3,30 ^e	R\$ 0,44	R\$ 13,20 ^e
Didrogesterona	10 mg duas a três vezes ao dia, do 5º ao 25º dia do ciclo ou continuamente	Didrogesterona, concentração:10 mg – comprimido	--- ^d	----	R\$ 1,73	R\$ 69,20 ^f
Dienogeste	Um comprimido por dia sem intervalo de pausa	Dienogeste, concentração:2 mg – comprimido	R\$ 0,36	R\$ 10,80 ^e	R\$ 1,47	R\$ 44,10 ^e
Acetato de Noretisterona	10 mg ao dia	Acetato de noretisterona, concentração:10 mg – comprimido ^a	R\$ 0,66	R\$ 19,80 ^e	R\$ 0,53	R\$ 15,90 ^e

Fonte: BPS/SIASG, 2024; CMED, 2024.

Nota: Para estimar o custo mensal, assumiu-se um mês com 30 dias. ^a Busca realizada no dia 30 de dezembro de 2024, ^b foi considerado o menor preço unitário identificado nos últimos 18 meses, referente às compras realizadas entre 30 de junho de 2023 a 30 de dezembro de 2024. ^c CMED publicada em 05 de dezembro de 2024. ^d Última compra identificada em BPS/SIASG dessa tecnologia foi em novembro de 2022, em que o valor foi de 1,4460. ^e Um comprimido ao dia por 30 dias. ^f 2 comprimidos ao dia – por 20 dias em um mês

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso de progestágeno oral para o tratamento de mulheres com endometriose, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

“Para mulheres com diagnóstico de endometriose, um progestágeno oral, é eficaz, efetivo, seguro, custo-efetivo e viável economicamente comparado a etinilestradiol + levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona?”

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, a pergunta é apresentada segundo o acrônimo PICOS no quadro a seguir.

Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Mulheres com diagnóstico de endometriose
Intervenção	Progestágenos orais ^a
Comparador^b (conjunto de decisão)	Etinilestradiol + levonorgestrel (COCs) Acetato de medroxiprogesterona (MPA)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários:</u> Dor (dismenorreia, disporeunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia). Recorrência pós-operatória de endometriose. <u>Secundários:</u> Qualidade de vida; Redução dos implantes de endometriose; Eventos adversos gerais.
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

Fonte: Elaboração própria. Legenda: a: Consideraram-se os progestágenos orais com registro válido na Anvisa: desogestrel 75 µg, dienogeste 2 mg, didrogesterona 10 mg, acetato de noretisterona 10 mg. b. Uma vez que foi planejada uma metanálise em rede utilizaram-se esses comparadores como o conjunto de decisão, mas outros comparadores (como placebo ou manejo expectante) foram incluídos em conjunto suplementar para melhorar a conectividade da rede, considerando a disponibilidade das evidências frente a estes comparadores.

Uma descrição detalhada dos métodos utilizados para a condução da revisão sistemática da literatura com metanálise em rede é apresentada no **Apêndice 1** e o processo de seleção dos estudos está descrito no **Apêndice 2**. Os motivos de exclusão na fase de elegibilidade estão descritos no **Apêndice 3**.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

A partir do processo de triagem e elegibilidade (**Apêndice 2**), foram identificadas 10 revisões sistemáticas elegíveis à pergunta de pesquisa (23–32), entretanto, em nenhuma delas

foram incluídos todos os estudos primários identificados como de interesse em busca da literatura conduzida paralelamente. Assim, as revisões sistemáticas foram consideradas desatualizadas/incompletas (**Apêndice 4**) e, por isso, partiu-se da avaliação e síntese de 25 estudos primários (17 estudos observacionais (33–49) e 8 ECRs (50–57)). Como mencionado acima, uma metanálise em rede fora planejada e dessa forma, foram incluídos todos os estudos identificados, que possuíam em um dos braços um progestágeno oral de interesse, independente do comparador, com o intuito de garantir a robustez da rede, pela constituição de um conjunto suplementar de tecnologias.

De maneira geral, nos estudos incluídos foram avaliados diferentes tratamentos hormonais no controle da dor em quadros clínicos de dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia. O efeito relativo dos diferentes tratamentos nesse desfecho foi avaliado pela utilização de escalas visuais analógicas (VAS) empregadas antes e depois do tratamento com posterior cálculo da variação entre os grupos de intervenção.

Em apenas quatro estudos (44,53,55,56) foram incluídas exclusivamente pacientes sem tratamento cirúrgico prévio da endometriose. Por outro lado, em dezesseis estudos (33,34,36,38–41,43,45,47–50,52,54,57) foram incluídas mulheres após o tratamento cirúrgico (usualmente, laparoscópico) e, na maioria destes estudos, o objetivo do tratamento hormonal foi reduzir a recorrência dos focos de endometriose após a intervenção cirúrgica. Nos demais não havia detalhamento deste critério.

As características gerais dos estudos incluídos e das participantes são apresentadas no **Quadro 7**, ao passo que a avaliação do risco de viés pelas *Cochrane Risk of Bias Tool* – ROB 2.0 (58,59), dos estudos primários está descrita no **Apêndice 5**.

Quadro 7 - Características dos estudos incluídos

Estudo	Desenho de estudo	Tempo de acompanhamento	Intervenções (n)	Característica da população
Abdou, 2018 (50)	ECR	12 semanas	Dienogeste (2 mg/dia)(n=121) Leuprorrelina (3,75 mg mensal)(n=121)	Mulheres com endometriose entre 20 e 45 anos após-cirurgia laparoscópica
Adachi, 2016 (33)	EO retrospectivo	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=40) Manejo expectante(n=40)	Mulheres com endometriose após excisão laparoscópica
Biswas, 2024 (51)	ECR duplo cego	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=96) Dienogeste (4 mg/dia)(n=94)	Mulheres com endometriose com ou sem cirurgia prévia
Ceccaroni, 2021 (52)	ECR	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=65) Triptorrelina ou leuprorrelina(n=81)	Mulheres com endometriose submetidas à erradicação laparoscópica
Choi, 2022 (34)	EO retrospectivo	60 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=252) Leuprorrelina (3,75 mg) --> OC(n=372)	Mulheres com endometriose após cirurgia laparoscópica
Del Forno, 2019 (35)	EO retrospectivo	12 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=69) Acetato de noretisterona (2,5 mg/dia)(n=66)	Mulheres com endometriose de 18 a 45 anos
Dobrokhotova, 2018 (36)	EO retrospectivo	12 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=33) Manejo expectante (n=20)	Mulheres após laparoscopia para tratamento da endometriose
El Taha, 2021 (53)	ECR duplo cego	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=35) COC(n=35)	Mulheres com endometriose sem tratamento cirúrgico prévio para endometriose
Ferrari, 2024 (37)	EO prospectivo	12 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=66) Estrogênio-progestágeno(n=43) Manejo expectante (n=45)	Mulheres com endometriose - 41% tinham cirurgia prévia
Kashi, 2022/ Niakan, 2021 (54,60)	ECR duplo cego	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia) (n=36) COC(n=36) Manejo expectante (n=36)	Mulheres com endometriose estágio IV após remoção laparoscópica.
Lang, 2018 (55)	ECR duplo cego	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=130) Manejo expectante (n=132)	Mulheres com endometriose sem necessidade de tratamento cirúrgico
Lee, 2016 (38)	EO	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=36) Leuprorrelina (3,75 mg)(n=28)	Mulheres após laparoscopia conservativa para tratamento da endometriose
Ma, 2024 (39)	EO retrospectivo	12 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=70) Leuprorrelina (3,75 mg)(n=84)	Mulheres com endometriose de 18 a 45 anos após procedimento cirúrgico
Ota, 2015 (40)	EO retrospectivo	5 anos	Dienogeste (2 mg/dia)(n=151) Manejo expectante (n=416)	Mulheres que tinham endometrioma ovariano, desejavam preservar a fertilidade e foram submetidas a stripping laparoscópico
Ouchi, 2014 (41)	EO retrospectivo	6 meses	Dienogeste contínuo (n=9) Manejo expectante (n=110)	Mulheres submetidas à excisão laparoscópica de endometriomas

Estudo	Desenho de estudo	Tempo de acompanhamento	Intervenções (n)	Característica da população
			COC contínuo (n=7) COC descontinuado (n=9) GnRH _a (n=16)	
Piacenti, 2021 (42)	EO prospectivo	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=43) levonorgestrel/EE (0,1+0,02 mg)(n=43)	Pacientes de 18 a 45 anos e diagnóstico cirúrgico/histológico ou clínico/instrumental de endometriose pélvica
Strowitzki, 2010 (56)	ECR open label de não inferioridade	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=124) Leuprorrelina (3,75 mg mensal)(n=128)	Mulheres com endometriose sem necessidade de tratamento cirúrgico
Takaesu, 2016 (43)	EO prospectivo	24 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=56) Goserelina (1,8 mg)(n=55)	Mulheres com endometriose após cirurgia laparoscópica
Takenaka, 2015 (44)	Estudo exploratório	12 semanas	Dienogeste (2 mg/dia)(n=15) Leuprorrelina (1,88 mg)(n=15)	Mulheres com endometriose que serão futuramente submetidas a cirurgia
Tang, 2023 (45)	EO prospectivo	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=41) GnRH-a 3,75 mg(n=40)	Mulheres após cirurgia de endometriose
Vahid-Dastjerdi, 2023 (57)	ECR duplo cego	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=53) Medroxiprogesterona (10mg)(n=48)	Mulheres após cirurgia conservadora para endometriose
Vannuccini, 2022 (46)	EO retrospectivo	12 meses	Desogestrel (75 ug)(n=73) COC(n=75)	Mulheres com dor de endometriose
Vercellini, 2016 (47)	EO retrospectivo	6 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=90) Acetato de noretisterona (2,5 mg/dia)(n=90)	Após cirurgia prévia de endometriose
Yamanaka, 2017 (48)	EO retrospectivo	De 28 a 35 meses	Dienogeste (2 mg/dia)(n=59) Manejo expectante (n=67)	Mulheres com endometriose pós operatório submetidas à ressecção laparoscópica
Zhu, 2018 (49)	EO retrospectivo	24 meses	Noretisterona 1,2 mg/dia (N=112) Noretisterona 5,0 mg/dia (n=124) GnRH-a (2 mg a cada 2 semanas) (n=96) Manejo expectante(n=67)	Mulheres entre 20 e 39 anos submetidas à excisão laparoscópica

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** COC: contraceptivo oral combinado; ECR: ensaio clínico randomizado; EO: estudo observacional; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; Manejo expectante: representa as não intervenções medicamentosas e placebo.

6.2 Efeitos desejáveis

Os efeitos desejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para os desfechos redução de recorrência pós-operatória após endometriose, redução da dor (dismenorreia, dos pélvica e dispareunia) e qualidade de vida. Nesta seção, será apresentada uma síntese dos resultados, ao passo que os resultados detalhados de cada desfecho são apresentados no **Apêndice 6**.

Recorrência pós-operatória de endometriose

Para este desfecho foi conduzida uma meta-análise em rede com 10 estudos observacionais, que contemplaram dois progestágenos (dienogeste 2 mg e noretisterona 1,2 mg e 5 mg). O tratamento com o dienogeste foi mais eficaz, com significância estatística, quando comparado ao COCs (RR 0,16 [IC 95% 0,03 a 0,72]). Para os outros regimes, não houve significância estatística nos resultados, conforme demonstrado na **Tabela 1**. O ranqueamento pela técnica de p-score indicou que o dienogeste (0,8) foi o tratamento com maior probabilidade de ser o melhor, seguido por noretisterona de 1,2 mg (0,77) e 5,0 mg (0,76), em ordem crescente. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 6**.

Tabela 1. Resultados das meta-análises para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais (resultados expressos em risco relativo)

Dienogeste 2mg	0,47 (0,17, 1,30)	0,37 (0,03, 4,55)	0,11 (0,03, 0,35)	-----	-----	0,16 (0,01, 3,32)
0,39 (0,16, 0,94)	GnRHa	-----	0,48 (0,18, 1,32)	1,90 (0,43, 8,46)	1,87 (0,43, 8,18)	0,82 (0,16, 4,13)
0,37 (0,03, 4,55)	0,95 (0,07,13,65)	GnRHa + COCs	-----	-----	-----	-----
0,14 (0,06, 0,37)	0,37 (0,16, 0,88)	0,39 (0,03, 5,71)	Manejo Expectante	8,15 (1,97, 33,78)	8,02 (1,97, 32,66)	0,69 (0,16, 2,97)
0,96 (0,21, 4,37)	2,47 (0,62, 9,78)	2,59 (0,14,48,81)	6,62 (1,72,25,41)	Noretisterona 1,2mg	0,98 (0,21, 4,60)	-----
0,94 (0,21, 4,23)	2,43 (0,62, 9,45)	2,55 (0,14,47,63)	6,51 (1,73,24,55)	0,98 (0,21, 4,60)	Noretisterona 5,0mg	-----
0,16 (0,03, 0,72)	0,40 (0,10, 1,67)	0,42 (0,02, 8,01)	1,09 (0,28, 4,24)	0,16 (0,03, 1,04)	0,17 (0,03, 1,04)	COCs

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados do risco relativo (RR) das comparações diretas. A parte inferior representa o RR obtido pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de RR <1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto um RR >1 favorece o tratamento que define a coluna.

Dor (dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia)

Os desfechos de dor foram reportados nos estudos como a diferença média (DM), portanto, **resultados negativos representam redução de dor, ao passo que resultados positivos representam aumento da dor**. Considera-se que não há diferença estatisticamente significativa quando o IC 95% da DM passa pelo zero.

- Dor pélvica

Para este desfecho foram realizadas duas meta-análises considerando os diferentes tipos de estudo (ECR e estudos observacionais). Para os estudos observacionais, foram elegíveis oito estudos contemplando três progestágenos orais: desogestrel, dienogeste 2 mg e noretisterona 2,5 mg. Para esse desfecho, apenas o tratamento com desogestrel foi mais eficaz quando comparado aos COCs, apresentando redução nos escores de dor (DM -1,90, [IC 95% -3,13 a -0,67]) (**Tabela 2 e Apêndice 6**). O ranqueamento por p-escore demonstrou que o desogestrel foi a tecnologia com maior probabilidade de ser mais eficaz para este desfecho (0,94).

Tabela 2. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)

Desogestrel	-	-	-	-1,90 (-3,13,-0,67)	-
-1,42 (-2,95, 0,11)	Dienogeste 2mg	0,00 (-1,41, 1,41)	0,52 (-0,21, 1,25)	-0,49 (-1,43, 0,45)	-0,62 (-1,39, 0,16)
-1,42 (-3,51, 0,66)	0,00 (-1,41, 1,41)	Noretisterona 2,5mg	-	-	-
-0,80 (-2,47, 0,88)	0,63 (-0,09, 1,34)	0,63 (-0,96, 2,21)	GnRHa	-	-2,17 (-3,41,-0,93)
-1,90 (-3,13,-0,67)	-0,48 (-1,39, 0,43)	-0,48 (-2,16, 1,20)	-1,10 (-2,24, 0,03)	COCs	-0,45 (-1,95, 1,05)
-2,23 (-3,86,-0,60)	-0,81 (-1,54,-0,07)	-0,81 (-2,40, 0,78)	-1,43 (-2,34,-0,53)	-0,33 (-1,39, 0,73)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRHa: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados a diferença média (DM) das comparações diretas. Interpretação: A parte inferior representa a DM obtida pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de DM >0 (positivos) representam aumento nos escores de dor e favorecem o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma DM<0 (negativos), representam redução da dor, e favorecem o tratamento que define a coluna.

Ademais, na meta-análise realizada com base em sete ECR, foram incluídos tratamentos com dienogeste 2 e 4 mg dentre os progestágenos orais avaliados, e não houve diferença estatisticamente significativa na redução da dor pélvica quando comparados aos COCs ou à medroxiprogesterona (MPA) (**Tabela 3**).

Tabela 3. Resultados das meta-análise em rede para o desfecho de dor pélvica para os ensaios clínicos randomizados (resultados expressos como diferença de média)

Dienogeste 4mg	0,53 (-0,53, 1,59)	-	-	-	-
0,53 (-0,53, 1,59)	Dienogeste 2mg	-0,34 (-1,40, 0,72)	-0,20 (-0,95, 0,55)	-0,51 (-1,27, 0,24)	-2,28 (-3,03,-1,52)
0,19 (-1,31, 1,69)	-0,34 (-1,40, 0,72)	Medroxiprogesterona	-	-	-
0,33 (-0,96, 1,63)	-0,20 (-0,95, 0,55)	0,14 (-1,16, 1,44)	GnRHα	-	-
0,07 (-1,22, 1,36)	-0,46 (-1,19, 0,27)	-0,12 (-1,41, 1,17)	-0,26 (-1,31, 0,79)	COCs	-2,65 (-3,73,-1,57)
-1,98 (-3,27,-0,69)	-2,51 (-3,24,-1,78)	-2,17 (-3,46,-0,88)	-2,31 (-3,36,-1,27)	-2,05 (-2,93,-1,17)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados a diferença média (DM) das comparações diretas. Interpretação: A parte inferior representa a DM obtida pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de DM >0 (positivos) representam aumento nos escores de dor e favorecem o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma DM <0 (negativos), representam redução da dor, e favorecem o tratamento que define a coluna.

- Dismenorreia

Este desfecho foi relatado em quatro EO, os quais foram incluídos nesta meta-análise, abrangendo três dos progestágenos orais: desogestrel, noretisterona 2,5 mg e dienogeste 2 mg. O tratamento com desogestrel foi mais eficaz, com significância estatística, quando comparado a todas as demais tecnologias, enquanto dienogeste e noretisterona foram mais eficazes, com significância estatística, quando comparados aos COCs (DM -1,85 [IC 95% -1,53 a -2,16] e DM -1,85 [IC 95% -1,31 a -2,39] respectivamente) (Tabela 4). No ranqueamento, a ordem de eficácia das tecnologias foi: desogestrel (1,00), noretisterona 2,5 mg (0,63), dienogeste (ambos 0,63), COCs (0,25) e manejo expectante (0,00). Com relação aos ECR, em somente um estudo se comparou dienogeste com medroxiprogesterona, não se observando diferença entre estas. Mais detalhes são apresentados no Apêndice 6.

Tabela 4. Resultados das meta-análises para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)

Desogestrel	-	-	-3,10 (-3,22,-2,98)	-
-1,25 (-1,59,-0,91)	Dienogeste 2mg	0,00 (-0,44, 0,44)	-1,89 (-2,22,-1,56)	-4,16 (-4,42,-3,89)
-1,25 (-1,81,-0,70)	-0,00 (-0,44, 0,44)	Noretisterona 2,5mg	-	-
-3,10 (-3,22,-2,98)	-1,85 (-2,16,-1,53)	-1,85 (-2,39,-1,31)	COCs	-2,38 (-2,75,-2,01)
-5,41 (-5,77,-5,05)	-4,16 (-4,42,-3,89)	-4,16 (-4,67,-3,64)	-2,31 (-2,65,-1,97)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados a diferença média (DM) das comparações diretas. Interpretação: A parte inferior representa a DM obtida pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de DM >0 (positivos) representam aumento nos escores de dor e favorecem o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma DM <0 (negativos), representam redução da dor, e favorecem o tratamento que define a coluna.

- Dispareunia

A dispareunia foi reportada em cinco EO, contemplando os progestágenos orais desogestrel, noretisterona 2,5 mg, dienogeste 2 mg. O tratamento com desogestrel foi mais eficaz, com significância estatística, quando comparado aos COCs (DM -2,20 [IC 95% -3,61 a -0,79]) (**Tabela 5**), sendo a tecnologia com maior probabilidade de se mais efetiva conforme o ranqueamento por p-escore (0,97). Os tratamentos com dienogeste e a noretisterona não foram associados a redução relativa significativa na DM para a dispareunia quando comparados aos COCs.

Tabela 5. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais (resultados expressos como diferença de média)

Desogestrel	-	-	-2,20 (-3,61,-0,79)	-
-2,54 (-4,27,-0,81)	Dienogeste 2mg	1,00 (-0,61, 2,61)	0,12 (-0,90, 1,15)	-0,85 (-1,90, 0,20)
-1,54 (-3,90, 0,82)	1,00 (-0,61, 2,61)	Noretisterona 2,5mg	-	-
-2,20 (-3,61,-0,79)	0,34 (-0,65, 1,33)	-0,66 (-2,55, 1,23)	COCs	-1,80 (-3,32,-0,28)
-3,43 (-5,29,-1,56)	-0,89 (-1,91, 0,13)	-1,89 (-3,79, 0,02)	-1,23 (-2,45,-0,01)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados a diferença média (DM) das comparações diretas. Interpretação: A parte inferior representa a DM obtida pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de DM >0 (positivos) representam aumento nos escores de dor e favorecem o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma DM <0 (negativos), representam redução da dor, e favorecem o tratamento que define a coluna.

Já para a meta-análise de ECR, foram identificados dois estudos apenas para a comparação com dienogeste. Nesta análise o tratamento com dienogeste (2 mg) foi menos eficaz, com significância estatística, quando comparador ao COC (DM 0,72 [IC 95% 0,91 a 0,53]) (**Tabela 6**). Assim, no ranqueamento por p-escore, o tratamento com COCs (1,0) aparece como aquele com maior probabilidade de ser mais eficaz, seguido por dienogeste (0,66). Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 6**.

Tabela 6. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os ensaios clínicos randomizados (resultados expressos como diferença de média)

Dienogeste	-0,21 (-0,41,-0,02)	0,72 (0,53, 0,91)	-1,66 (-1,93,-1,39)
-0,21 (-0,41,-0,02)	GnRHa	-	-
0,72 (0,53, 0,91)	0,93 (0,66, 1,21)	COCs	-2,38 (-2,65,-2,11)
-1,66 (-1,93,-1,39)	-1,45 (-1,78,-1,11)	-2,38 (-2,65,-2,11)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado. **Nota:** Manejo expectante representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados a diferença média (DM) das comparações diretas. Interpretação: A parte inferior representa a DM obtida pelas meta-análises indiretas. Em negrito as comparações que foram estatisticamente significativas. Valores de DM >0 (positivos) representam aumento nos escores de dor e favorecem o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma DM<0 (negativos), representam redução da dor, e favorecem o tratamento que define a coluna.

Qualidade de vida

Em seis ECRs e quatro estudos observacionais se avaliou a qualidade de vida. Nos estudos foram utilizados diferentes instrumentos para mensurar este desfecho (SF-12, SF-36, WHOQOL-BREF e EHP-30) e formas distintas de reportar os resultados (gráfico, análise descritiva e análise da diferença média entre a linha de base e o final do tratamento). Por isso, não foi possível sintetizar os achados em comparações diretas ou indiretas. Mas em geral os autores reportaram não haver diferenças significativas entre os grupos avaliados. Mais detalhes são apresentados no **Apêndice 6**.

6.3 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos medicamentos foram avaliados em meta-análises indiretas para os principais eventos adversos gerais relacionados ao tratamento hormonal da endometriose, que são:

- Sangramento vaginal e/ou sangramento de escape e/ou sangramento menstrual irregular;
- Dor de cabeça;
- Redução da libido;
- Ganho de peso;
- Outros eventos menos frequentes e não graves como alterações no humor, acne, alopecia, secura vaginal, dor/sensibilidade no peito e inchaço/retenção.

Em nenhum dos estudos foram reportados eventos adversos graves. De maneira geral, houve grande heterogeneidade entre a frequência e os tipos de eventos adversos gerais reportados entre os estudos, e nas comparações indiretas foram observados amplos intervalos de confiança que geralmente se sobrepunham entre as intervenções, tanto para os EAs reportados por ECRs, quanto os reportados por estudos observacionais. Assim, não foram

observadas diferenças estatisticamente significativas entre as intervenções (dienogeste 2mg e noretisterona 2,5mg) e os comparadores para a maior parte dos eventos adversos gerais avaliados.

Foi possível observar diferenças estatisticamente significativas apenas para o ganho de peso, sugerindo que o tratamento com dienogeste foi associado a menor risco de ganho de peso quando comparado à noretisterona nos estudos observacionais, e menor risco de ganho de peso quando comparado à MPA e COCs nos ECRs.

Os resultados detalhados sobre a ocorrência de eventos adversos gerais são apresentados no **Apêndice 6**.

7 AVALIAÇÃO DA CONFIANÇA DA EVIDÊNCIA

A certeza foi avaliada para as evidências provenientes dos estudos observacionais e ECRs conforme as comparações e desfechos disponíveis nas comparações indiretas descritas anteriormente e detalhadas no **Apêndice 6**. A certeza na evidência variou de moderada a muito baixa nos desfechos priorizados, e os motivos de rebaixamento estiveram relacionados principalmente ao risco de viés dos estudos incluídos na rede e à imprecisão nos resultados.

Os quadros a seguir apresentam os resultados das avaliações da qualidade e certeza da evidência pela ferramenta GRADE (61) para as comparações indiretas por desfecho e delineamento dos estudos.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de recorrência pós-operatória.

Intervenção: Dienogeste 2mg, noretisterona 1,2mg, noretisterona 5mg Comparador: COCs Desfecho: Recorrência pós-operatória da endometriose							
	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste 2mg versus COCs	RR 0,16 (0,03 a 0,72)	não grave	não grave	grave ¹	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
Noretisterona 1,2mg versus COCs	RR 0,16 (0,03 a 1,04)	grave ²	não grave	grave ³	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Noretisterona 5mg versus COCs	RR 0,17 (0,03 a 1,04)	grave ²	não grave	grave ³	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa

Justificativa:

1. Amplo intervalo de confiança de 95% e impossibilidade de calcular o tamanho ótimo da informação com base na evidência direta de Ouchi, 2014, uma vez que de 9 pacientes no grupo dienogeste, nenhum atingiu evento.
2. Algumas preocupações quanto ao risco de viés nos estudos Takaesu, 2016 e Tang, 2023.
3. Amplo intervalo de confiança de 95% cruzando a linha de nulidade.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 9. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dor pélvica.

Intervenção: Dienogeste, desogestrel, noretisterona 2,5mg Comparador: COCs Desfecho: Dor pélvica							
	Efeito relativo (IC 95%) *	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste versus COCs	DM -0,48 (0,43 a -1,39)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Desogestrel versus COCs	DM -1,90 (-0,67 a -3,13)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
Noretisterona 2,5mg versus COCs	DM -0,48 (1,20 a -2,16)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa

* Valores negativos representam diminuição dos escores de dor. IC95% que incluem valores positivos e negativos, passam pela linha de nulidade (zero).

Justificativa:

1. Risco de viés no ROBINS-I alto em dois estudos da rede e moderado em três.
2. Amplo intervalo de confiança de 95% cruzando a linha de nulidade

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 10. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dismenorrea.

Intervenção: Dienogeste, desogestrel, noretisterona 2,5mg Comparador: COCs Desfecho: Dismenorrea							
	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste versus COCs	DM -1,85 (-1,53 a -2,16)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
Desogestrel versus COCs	DM -3,10 (-2,98 a -3,22)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
Noretisterona 2,5mg versus COCs	DM -1,85 (-1,31 a -2,39)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada

* Valores negativos representam diminuição dos escores de dor. IC95% que incluem valores positivos e negativos, passam pela linha de nulidade (zero).

Justificativa:

1. Risco de viés no ROBINS-I grave (Ferrari, 2024 e Vercellini, 2016) e moderado (Vannuccini, 2022 e Dobrokhotova, 2018)

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 11. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos estudos observacionais para o desfecho de dispareunia.

Intervenção: Dienogeste, desogestrel, noretisterona 2,5mg Comparador: COCs Desfecho: Dispareunia							
	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste versus COCs	DM 0,34 (1,33 a -0,65)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Desogestrel versus COCs	DM -2,20 (-0,79 a -3,61)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada
Noretisterona 2,5mg versus COCs	DM -0,66 (1.23 a -2.55)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa

* Valores negativos representam diminuição dos escores de dor. IC95% que incluem valores positivos e negativos, passam pela linha de nulidade (zero).

Justificativa:

1. Risco de viés no ROBINS-I grave (Ferrari, 2024 e Vercellini, 2016) e moderado (Vannuccini, 2022 e Dobrokhotova, 2018)

2. Amplo intervalo de confiança de 95% cruzando a linha de nulidade

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de dor pélvica.

Intervenção: Dienogeste 2mg, Dienogeste 4mg Comparadores: MPA e COCs Desfecho: Dor pélvica							
	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste 2mg versus COCs	DM -0,46 (0,27 a -1,19)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Dienogeste 2mg versus MPA	DM -0,34 (-1,40 a 0,72)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Dienogeste 4mg versus COCs	DM 0,07 (1,36 a -1,22)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa
Dienogeste 4mg versus MPA	DM 0,19 (-1,31 a 1,69)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave	⊕⊕○○ Baixa

* Valores negativos representam diminuição dos escores de dor. IC95% que incluem valores positivos e negativos, passam pela linha de nulidade (zero).

Justificativa:

1. Algumas preocupações quanto ao risco de viés nos ECRs incluídos na meta-análise indireta.
2. Amplo intervalo de confiança de 95% cruzando a linha de nulidade.

Fonte: Elaboração própria.

Quadro 13. Avaliação da qualidade da evidência GRADE para as comparações indiretas dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho de dispareunia.

Intervenção: Dienogeste 2mg Comparador: COCs Desfecho: Dispareunia							
	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Dienogeste 2mg versus COCs	DM 0.72 (0.53 a 0.90)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave	⊕⊕⊕○ Moderada

* Valores negativos representam diminuição dos escores de dor. IC95% que incluem valores positivos e negativos, passam pela linha de nulidade (zero).

Justificativa:

1. Algumas preocupações quanto ao risco de viés nos ECRs incluídos na meta-análise indireta.

Fonte: Elaboração própria.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Os progestágenos (dienogeste 2mg, noretisterona 1,2mg ou noretisterona 5mg) parecem ser mais eficazes quando comparados aos contraceptivos orais combinados (COCs) na redução da recorrência pós-operatória da endometriose com certeza na evidência que variou de muito baixa a moderada.

Dentre os estudos observacionais, os progestágenos dienogeste, noretisterona e desogestrel foram mais eficazes quando comparados aos COCs na redução da dismenorria. Enquanto nos ECRs, os progestágenos dienogeste 2mg e 4mg apresentaram eficácia sem diferença quando comparados aos COCs e MPA em reduzir a dor pélvica (baixa certeza na evidência).

Com relação à segurança, as análises demonstraram não haver diferença significativa entre os tratamentos hormonais e não foram relatados eventos adversos graves nos estudos incluídos. Os principais eventos adversos gerais estavam relacionados à dor de cabeça, sangramentos irregulares, redução da libido, ganho de peso. Outros eventos menos frequentes foram reportados como alterações no humor, acne, alopecia, secura vaginal, dor/sensibilidade no peito e inchaço/retenção. Houve grande heterogeneidade na frequência de ocorrência destes eventos nos estudos para os tratamentos avaliados.

Ademais, não foram identificados, estudos para a análise de diidrogesterona.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi conduzida uma avaliação econômica (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) entre o cenário atual, no qual estão disponíveis na primeira linha de tratamento hormonal para endometriose o COC e MPA, comparado a outro cenário no qual estariam também disponíveis os progestágenos orais.

O modelo econômico foi elaborado em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (62). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (63) e os principais aspectos da análise estão sumarizados no quadro a seguir.

Quadro 14. Características do modelo da análise econômica.

Análise	Análise de custo-utilidade (ACU)
População-alvo	Pacientes diagnosticadas com endometriose
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Cenário com desogestrel 75 µg Cenário com dienogeste 2 mg Cenário com acetato de noretisterona 10 mg
Comparador	Cenário atual contendo COCs (etinilestradiol + levonorgestrel - 0,03+0,15 mg) e MPA na primeira linha do tratamento hormonal
Horizonte temporal	Dois anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não foi disponibilizado em um protocolo.

População de estudo

A população elegível para esta AE foi composta por mulheres diagnosticadas com endometriose com ou sem histórico de intervenção cirúrgica.

Perspectiva

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

Intervenção

Foram considerados os progestágenos orais com registros válidos na Anvisa para os quais foram identificadas evidências de eficácia como apresentado na parte de síntese de

evidências sendo estes: desogestrel (75 µg), dienogeste (2 mg) e acetato de noretisterona (10 mg).

Comparador

Conforme o PCDT vigente de endometriose (6), os comparadores foram as tecnologias atualmente preconizadas para tratamento oral de primeira linha de endometriose, sendo estas: etinilestradiol + levonorgestrel (0,03 + 0,15 mg) e acetato de medroxiprogesterona oral (10 mg) ou injetável de depósito (DMPA) (150 mg/mL). Na ausência de dados da literatura ou para o SUS, para o caso base, assumiu-se que 80% das mulheres estariam recebendo a apresentação de 150 mg/mL injetável a cada três meses, já que esta é a alternativa de menor custo e, de acordo com os especialistas, mais disseminada na prática clínica. Entretanto, considerando a disponibilidade da apresentação em comprimidos de MPA 10 mg, nas análises de sensibilidade, foram aplicadas diferentes proporções de pacientes que estariam recebendo MPA 10 mg por via oral três vezes ao dia.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado para o modelo foi de dois anos, com intervalos entre as trocas de tratamento a cada seis meses(6). Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS (62).

Desfechos em saúde

Na análise de custo-utilidade, o desfecho avaliado para a efetividade da tecnologia foi anos de vida ajustado a qualidade (QALY) (estimados a partir da utilidade). O resultado é apresentado como razão de custo-utilidade incremental (RCUI), calculada pela razão entre os custos e desfechos das intervenções.

Racional e descrição do modelo

De acordo com o PCDT da endometriose, pacientes sintomáticas podem iniciar o tratamento hormonal utilizando COCs ou MPA/MDPA e, no caso de ausência de resposta do tratamento, pode receber GnRH como tratamento de segunda linha. Considerando a incorporação dos progestágenos descritos anteriormente (desogestrel, dienogeste e acetato de

noretisterona), as pacientes com endometriose teriam outras alternativas terapêuticas – além do COCs e MPA – antes que fossem indicadas ao tratamento com GnRH, uma vez que este tratamento de segunda linha é conhecido por eventos adversos importantes e, por isso, seu uso é postergado na sequência de tratamento, e restrito ao período de seis meses.

Nesse sentido, foi elaborado um modelo de árvore de decisão para capturar os benefícios, consequências e custos do tratamento (Figura 1), que avalia o cenário com as tecnologias atualmente disponíveis e a sequência de tratamento preconizada no PCDT, e o compara com cenários hipotéticos no qual os progestágenos orais também estariam disponíveis para compor a sequência de tratamento. Assim, esta análise apresenta três comparações:

- Cenário atual versus cenário com desogestrel;
- Cenário atual versus cenário com dienogeste;
- Cenário atual versus cenário com acetato de noretisterona.

No modelo, para o cenário atual, a paciente com dor inicia o tratamento com COCs e, ao final de seis meses, pode permanecer utilizando este mesmo tratamento caso tenha tido resolução do quadro de dor; caso contrário, a paciente inicia o tratamento com MPA/DMPA. Na sequência, o mesmo racional é aplicado, de acordo com a probabilidade de permanecer com dor, a paciente pode iniciar o tratamento com GnRH ou continuar em uso de MPA/DMPA. O tratamento com GnRH é mantido apenas por um período de seis meses. Esta sequência de tratamento se baseou nas recomendações do PCDT da endometriose. Para os cenários de incorporação dos progestágenos orais, o mesmo racional é aplicado, com a diferença que a paciente inicia o tratamento com um dos progestágenos e, de acordo com a probabilidade de dor, pode iniciar o próximo tratamento ou continuar com o tratamento inicial. Esta sequência de tratamento se baseou nas evidências de eficácia e segurança identificadas e na preferência dos especialistas.

Na **Figura 1** a seguir, as setas vermelhas representam a probabilidade de permanecer com dor, levando a necessidade de iniciar a próxima opção de tratamento, e as setas verdes, representam o percentual de pacientes que responde ao tratamento e permanece utilizando-o durante o restante da análise. As trocas de tratamento por falta de resposta foram consideradas em intervalos de seis meses, totalizando um horizonte temporal de dois anos.

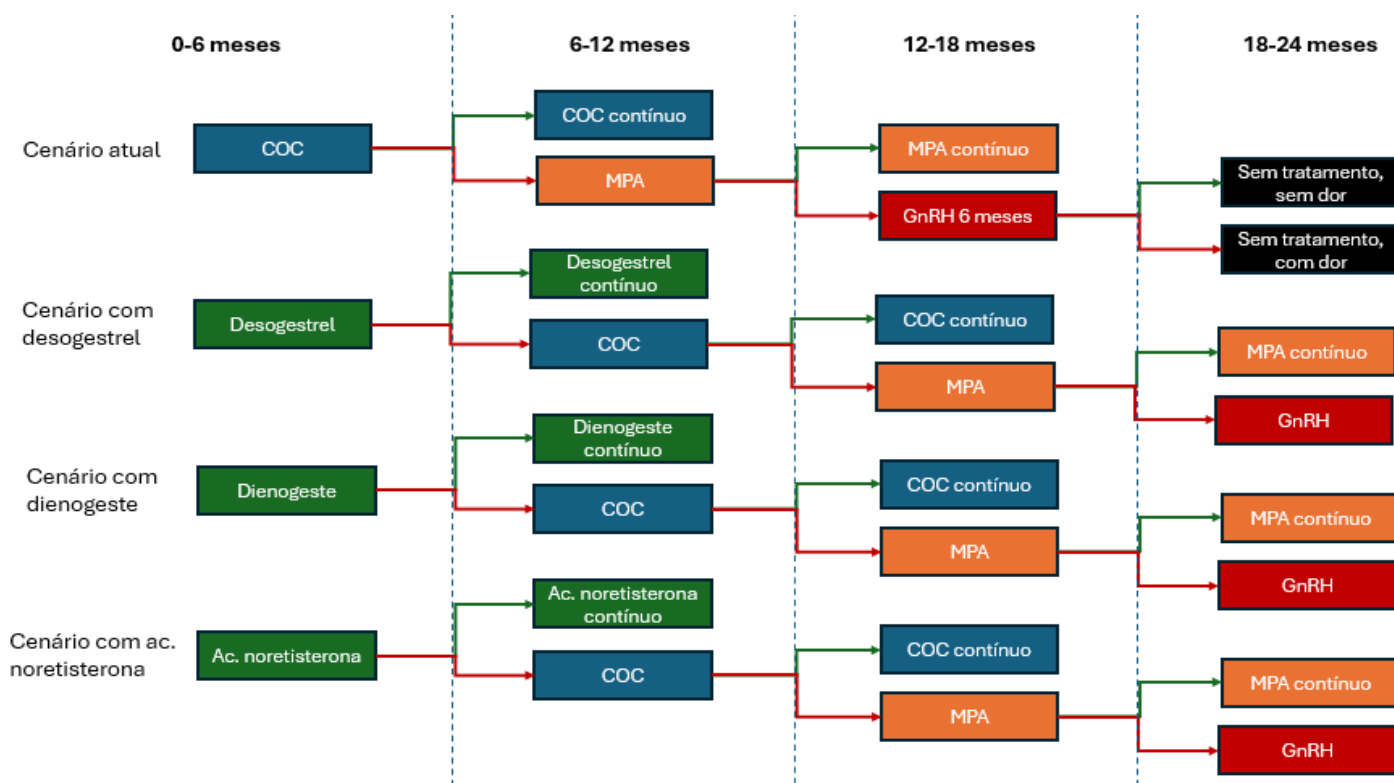


Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica para a análise de custo-utilidade.

Fonte: elaboração própria.

As probabilidades de permanecer com dor de acordo com o tratamento recebido foram obtidas dos estudos incluídos na seção de evidências clínicas, considerando aqueles estudos nos quais foi reportado este desfecho de forma dicotômica (pacientes com e sem dor). Foram consideradas a ocorrência de dismenorreia, dor pélvica e dispareunia. Todos os valores de probabilidades foram ajustados para o período de seis meses, considerando o intervalo original dos estudos.

Não foram identificados dados para cálculo da probabilidade de dor para o desogestrel. Assim, os valores de DM calculados na meta-análise para a dismenorreia foram convertidos em RR e aplicados à probabilidade de dor dos COCs para obter as probabilidades de dor para o desogestrel. A DM para dismenorreia para a comparação entre desogestrel versus COCs nos estudos observacionais foi de -3,10 (IC95% -2,98 a -3,22), o que resulta num RR de 0,048 (IC95% 0,054 a 0,043). Também não foram identificados dados para cálculo da probabilidade de dor para MPA. A DM para dor pélvica para a comparação entre MPA versus COCs nos ECR foi de -0,12 (IC95% -1,41 a 1,17), resultando num RR de 0,88 (IC95% 0,25 a 3,13). As probabilidades resultantes estão descritas no **Quadro 15** a seguir.

Quadro 15. Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetro	Valor	Distribuição	Referência
Probabilidade de dor com MPA	0,204	Beta	RSNMA
Probabilidade de dor com desogestrel	0,011	Beta	RSNMA
Probabilidade de dor com dienogeste	0,143	Beta	RSNMA
Probabilidade de dor com noretisterona	0,207	Beta	RSNMA
Probabilidade de dor com COCs	0,229	Beta	RSNMA
Probabilidade de dor com GnRH	0,051	Beta	RSNMA

Legenda: COCs: contraceptivos orais combinados (COCs); IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.
Nota: ¹ O risco relativo de dor foi estabelecido conforme a taxa de dismenorreia nos estudos. ² Foi realizada a conversão para o cenário brasileiro conforme material do Ministério da Saúde (64), considerando os estudos de Santos et al (2021) (65) e Ara et al (2011) (66).

Valores de utilidade

Na ausência de dados brasileiros, foram obtidos valores de utilidade da literatura para pacientes com e sem dor, de acordo com o estudo de Zhang *et al.*, 2022 (67). Além disso pacientes que recebem a segunda linha de tratamento, GnRH, estavam em risco de apresentar eventos adversos relacionados ao tratamento incluindo dor mamária, depressão, dor de cabeça, ondas de calor, diminuição da libido, náusea e ganho de peso. As taxas de EAs relacionadas ao tratamento foram obtidas a partir dos dados de ocorrência de EA coletados dos estudos clínicos da leuprorrelina e ajustadas para o ciclo de seis meses (68) (**Tabela 7**).

Tabela 7. Perda de utilidade por eventos adversos do tratamento de segunda linha com GnRH-a.

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

Fonte: elaboração própria.

A tabela a seguir apresenta os valores de utilidade finais aplicados ao modelo.

Tabela 8. Valores de utilidade finais aplicados ao modelo.

Estado de saúde	Utilidade anual	Utilidade no ciclo (6 meses)
Sem dor	0,841 ¹	0,421
Com dor	0,706	0,353
Em uso de GnRH (desutilidade)	-0,066	-0,033

Fonte: elaboração própria. ¹ Foi realizada a conversão para o cenário brasileiro conforme material do Ministério da Saúde (64), considerando os estudos de Santos et al (2021) (65) e Ara et al (2011) (66).

Mensuração e valoração de custos

Foram incluídos apenas custos médicos diretos. Considerou-se para a composição do custo os componentes hospitalares e ambulatoriais, relacionados ao tratamento, procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações do PCDT de endometriose (6).

Os custos foram extraídos em dezembro de 2024 do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), do Banco de Preços em Saúde (BPS) e da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (em caso de indisponibilidade via BPS e SIGTAP).

Cabe destacar que os custos dos tratamentos foram estabelecidos conforme a posologia recomendada pelo PCDT vigente de endometriose(6) e de acordo com o preconizado pela bula. Todos os custos incluídos no modelo são detalhados no **Quadro 16**.

Moeda, data de preços e conversões

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

Quadro 16 - Parâmetros de custo utilizados no modelo

Recurso	Descrição	Percentual que utiliza	Valor unitário	Valor do tratamento mensal	Valor do tratamento semestral	Fonte
Intervenção – progestágeno oral						
Desogestrel 75 µg	Um comprimido por dia contínuo	100%	R\$ 0,11	R\$ 3,30	R\$ 19,80	BPS/SIASG ^a
Dienogeste 2mg	Um comprimido por dia contínuo	100%	R\$ 0,36	R\$ 10,80	R\$ 64,80	BPS/SIASG ^a
Acetato de Noretisterona – 10 mg	Um comprimido por dia ^b	100%	R\$ 0,66	R\$ 19,80	R\$ 118,80	BPS/SIASG ^a
COCs (tratamentos atualmente disponíveis no SUS) (6)						
Etinilestradiol+levonorgestrel (0,03 mg+0,15 mg)	0,03 +0,15 - 1x ao dia por 21 dias+ 7 dias de intervalo	100%	R\$ 0,07	R\$ 1,47	R\$ 8,82	BPS/SIASG ^a
MPA/DMPA (tratamentos atualmente disponíveis no SUS) (6)						
MPA 10 mg	10 mg - 3 x ao dia - contínuo sem intervalo	20%	R\$ 0,40	R\$ 36,00	R\$ 216,00	BPS/SIASG ^a
DMPA 150mg/mL	150mg a cada três meses	80%	R\$ 2,18	-	R\$ 4,36	BPS/SIASG ^a
Densitometria óssea ^d	a cada 6 meses	100%	R\$ 55,10	-	R\$ 55,10	Sigtap - 02.04.06.002-8
Consulta em atenção especializada	a cada 6 meses	100%	R\$ 10,00	-	R\$ 10,00	Sigtap -03.01.01.007-2
Custo da segunda linha (com GnRH)						
Gosserrelina 10,8 mg	A cada três meses	16,7%	R\$ 889,80	-	R\$ 296,60	BPS
Gosserrelina 3,6 mg	Mensal	16,7%	R\$ 462,00	-	R\$ 462,00	BPS
Leuprorrelina 11,25 mg	A cada três meses	16,7%	R\$ 1.097,70	-	R\$ 365,90	BPS
Leuprorrelina 3,75 mg	Mensal	16,7%	R\$ 198,79	-	R\$ 198,79	BPS
Triptorrelina 11,25 mg	A cada três meses	16,7%	R\$ 1.090,00	-	R\$ 363,33	BPS
Triptorrelina 3,75 mg	Mensal	16,7%	R\$ 330,00	-	R\$ 330,00	BPS
Consulta na atenção especializada	a cada 6 meses	100,0%	R\$ 10,00	-	R\$ 10,00	Sigtap - 02.04.06.002-8
Densitometria coluna ^d	a cada 6 meses	100,0%	R\$ 55,10	-	R\$ 27,55	Sigtap -03.01.01.007-2

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BPS: Banco de Preço em Saúde; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Sigtap: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. **Notas:** ^a Busca realizada no dia 01 de outubro de 2024, foi considerado o menor custo unitário identificado nos últimos 18 meses, em busca feita em dezembro de 2024. ^b Posologia assumida, considerando a ampla faixa de posologia recomendada identificada na literatura, apresentação disponível no país e opinião de especialista. ^c CMED publicada em 03 de setembro de 2024. ^d Procedimento estabelecido conforme PCDT de osteoporose(69). ^e Foi considerado o custo de acompanhamento, uma vez que ao final do tratamento, de acordo com o PCDT vigente de endometriose (6), é necessário realizar avaliação se há a necessidade de retratamento ou de tratamento acima de 6 meses e neste caso o paciente deve ser encaminhado para serviço especializado que definirá a conduta(6)

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- As pacientes iniciam o modelo com dor, e permanecem recebendo o tratamento durante seis meses; pacientes que respondem ao tratamento, continuam utilizando este tratamento sem interrupção ou descontinuação;
- A falta de dados de utilidade para brasileiras com endometriose fez com que fossem adotados valores da literatura internacional; entretanto foi realizado a conversão para o cenário nacional conforme proposto pelo MS (64);
- As pacientes não são encaminhadas para o tratamento cirúrgico e as pacientes não saem do modelo por “resolução do quadro”

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para construção das curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC) foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho) (70).

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos; e quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 25\%$ foi assumida.

Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP (71).

9.2 Resultados

Os resultados da ACU estão apresentados na **Tabela 9 e Figura 2**. Considerando o horizonte temporal de dois anos, o cenário que considera a incorporação do desogestrel foi

dominante, quando comparado ao cenário atual, com redução de custos (- R\$ 80) e incremento de efetividade (0,0019 QALY). O cenário com dienogeste foi custo-efetivo considerando o limiar de disponibilidade a pagar de R\$ 40.000, com RCUI de R\$ 11.227. Já o cenário de incorporação da noretisterona não se mostrou custo-efetivo quando comparado ao cenário atual, fornecendo RCUI de R\$ 121.855.

Tabela 9 - Custos, desfechos e RCUI por paciente para a análise de custo-utilidade.

Cenário	Custo	Custo incremental	QALY	QALY incremental	RCUI (R\$ / QALY)
Cenário atual	R\$ 158		1,554		
Cenário Dienogeste	R\$ 245	R\$ 87	1,562	0,008	R\$ 11.227
Cenário Noretisterona	R\$ 419	R\$ 261	1,56	0,002	R\$ 121.855
Cenário Desogestrel	R\$ 78	-R\$ 80	1,57	0,019	-R\$ 4.163

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCUI, razão de custo-utilidade incremental.

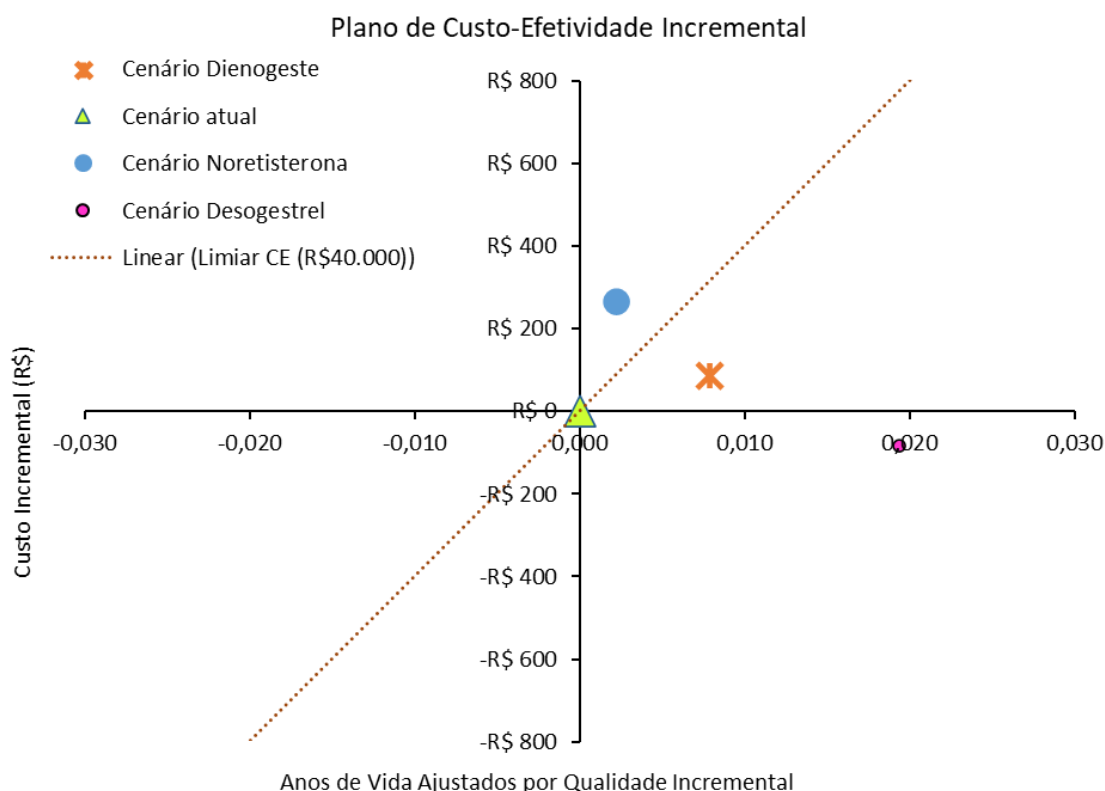


Figura 2. Resultados da análise de custo-utilidade

Fonte: elaboração própria.

Observou-se uma concordância entre os resultados da análise probabilísticas com os do cenário base, visto que a maioria dos resultados das simulações para o cenário com desogestrel

permaneceu no quadrante direito inferior (dominante), e dos demais cenários (noretisterona e dienogeste), no quadrante superior direito, demonstrando incremento de custos e benefícios clínicos, com grande parte das simulações acima do limiar de disposição a pagar por QALY, com um parcela de iterações em um cenário dominado (quadrante superior esquerdo – maior custo e menor efetividade).

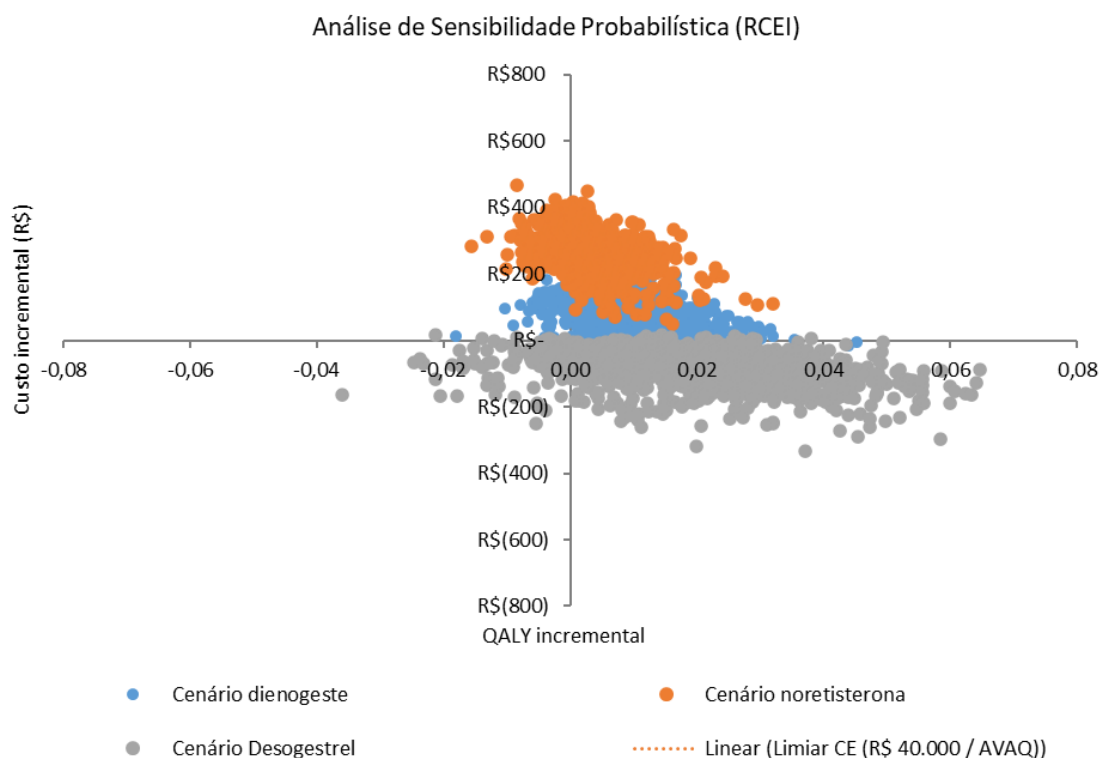


Figura 3. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para os três cenários avaliados.

Fonte: elaboração própria.

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário foi conduzida visando avaliar o impacto de uma possível incorporação de um progestágeno oral para tratamento de mulheres com endometriose no Sistema Único de Saúde (SUS). Para esta análise, foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (72).

10.1 Métodos

População

Para esta análise, no cenário atual, a população considerada foi a de mulheres diagnosticadas com endometriose e elegíveis para uso de terapia hormonal. Entretanto, considerando as discussões ocorridas durante as reuniões de atualização do PCDT da endometriose, foram conduzidas análises adicionais considerando também o subgrupo de mulheres diagnosticadas com endometriose com contraindicação aos contraceptivos orais combinados (COCs).

Para estimativa da população elegível, adotou-se o método epidemiológico. Inicialmente, com base na projeção da população adulta brasileira do IBGE (73), foi estabelecido o número de mulheres em idade fértil (10 e 49 anos). Foi selecionado esta faixa etária, por ser a faixa em que comumente é realizado o diagnóstico de endometriose (74,75). Considerando a escassez de dados nacionais referentes ao número de pacientes diagnosticadas com endometriose, adotou-se a prevalência (0,24% a 11,40%) da endometriose de um estudo de coorte prospectivo realizado entre 1996 e 2018, conduzido com 13.508 mulheres australianas nascidas entre 1973 e 1978 (76). Dentre essa população, foi estimado que 57,7% são tratadas com terapia hormonais (77) (análise do caso base). Para o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs, subtraiu-se a proporção de 79,9% referente as mulheres tratadas com COCs (i.e., assumiu-se que 20,1% dos pacientes apresentam contraindicação para os COCs) (77) (análise adicional). A população projetada nos cinco anos está apresentada no **Quadro 17**.

Quadro 17. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Ano	Referência	2025	2026	2027	2028	2029
Mulheres com idade entre 10 e 49 anos	Projeção IBGE (73)	63.156.720	62.996.684	62.769.664	62.524.153	62.229.610
Mulheres com endometriose entre 10 e 49 anos	10-19 anos (0,24%)(76)	32.558	32.393	32.252	32.193	32.123
	20-24 anos (0,92%)(76)	66.767	65.757	64.741	63.888	63.177
	25-29 anos (4,04%)(76)	312.296	309.412	305.554	300.912	295.807
	30-34 anos (6,95%)(76)	537.819	538.099	537.862	537.108	535.967
	35-39 anos (9,60%)(76)	755.474	747.484	741.669	738.557	737.749
	40-49 anos (11,44%)(76)	1.781.009	1.801.324	1.814.350	1.819.305	1.816.917
	10 a 49 anos	3.485.923	3.494.467	3.496.428	3.491.963	3.481.739

Mulheres com endometriose entre 10 e 49 anos em uso de terapia hormonal (população do cenário atual)	57,7% (77)	2.011.377	2.016.308	2.017.439	2.014.863	2.008.964
Mulheres com contraindicação aos COCs (população da análise alternativa)	(20,1%) (77)	404.287	405.278	405.505	404.987	403.802

Fonte: elaboração própria.

Intervenções

Para a AIO, as intervenções avaliadas foram os progestágenos desogestrel (75 µg), dienogeste (2 mg) e noretisterona (10 mg)

Comparador

Para a análise principal considerou-se todas as tecnologias de primeira linha atualmente preconizadas no PCDT de Endometriose do Ministério da Saúde para endometriose, (6), sendo estes:

- Etinilestradiol + levonorgestrel (0,03 + 0,15 mg)
- Acetato de medroxiprogesterona subcutânea (50 mg/mL, 150 mg/mL)
- Acetato de medroxiprogesterona oral (10 mg)

Ainda, para a análise adicional, considerou-se que as pacientes são tratadas somente com medroxiprogesterona (oral e subcutânea), considerando a contraindicação a COCs.

Market share

Análise principal– Mulheres com endometriose entre 10 e 49 anos em uso de terapia hormonal

De acordo com os dados da literatura descritos anteriormente, assumiu-se que 20,1% dos pacientes apresentam contraindicação para os COCs, e por isso, estariam em uso de MPA, e os 80% restantes, em uso de COCs.

Dentre as pacientes tratadas com medroxiprogesterona, assumiu-se que a proporção de pacientes para cada apresentação disponível no SUS seria de 80% para DMPA (IM) e 20% para a apresentação oral, semelhantemente à premissa assumida na ACU. O racional do cenário de referência é apresentado no quadro a seguir.

Quadro 18. Cenário de referência do *market share* utilizado na AIO para o caso base.

Cenário de referência	Proporção da classe de medicamento	Proporção de uso por medicamento na análise principal
Etinilestradiol + levonorgestrel	80%	100,00%
Medroxiprogesterona IM	20%	80,00%
Medroxiprogesterona 10 mg		20,00%
Progestágeno oral	0,00%	0,00%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivos orais combinados; MPA: medroxiprogesterona; SC: subcutânea.

Para o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão com aumento constante e gradual de 5% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 25% dos pacientes elegíveis, já o cenário alternativo 2 variou de 10% a 50%, conforme demonstrado nos quadros a seguir.



Quadro 19. Cenário alternativo 1 do *market share* utilizado na AIO para a análise principal.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Etinilestradiol + levonorgestrel	76,00%	72,00%	68,00%	64,00%	60,00%
Medroxiprogesterona IM	15,20%	14,40%	13,60%	12,80%	12,00%
Medroxiprogesterona 10 mg	3,80%	3,60%	3,40%	3,20%	3,00%
Progestágeno oral	5,00%	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%

Fonte: elaboração própria.

Quadro 20. Cenário alternativo 2 do *market share* utilizado na AIO para a análise principal.

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Etinilestradiol + levonorgestrel	72,00%	64,00%	56,00%	48,00%	40,00%
Medroxiprogesterona IM	14,40%	12,80%	11,20%	9,60%	8,00%
Medroxiprogesterona 10 mg	3,60%	3,20%	2,80%	2,40%	2,00%
Progestágeno oral	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%

Fonte: elaboração própria.

Análise adicional: Mulheres com contraindicação aos COCs

O cenário de referência para esta população, considera que as pacientes são tratadas somente com medroxiprogesterona (oral e subcutânea). Como não foram encontrados dados da literatura que identifique a proporção de pacientes com endometriose e contraindicação aos contraceptivos orais que utilizam estes tratamentos, partiu-se da premissa conservadora de que todas as pacientes do cenário atual utilizam medroxiprogesterona. Dentre as pacientes tratadas com medroxiprogesterona, semelhantemente à premissa assumida na ACU, assumiu-se que a proporção de pacientes para cada apresentação disponível no SUS seria de 80% para DMPA e 20% para a apresentação oral. O racional do cenário de referência é apresentado no quadro a seguir.

Quadro 21. Cenário de referência do *market share* utilizado na AIO para o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).

Cenário de referência	Proporção da classe de medicamento	Proporção de uso por medicamento na análise adicional
Etinilestradiol + levonorgestrel	0,00%	0,00%
Medroxiprogesterona IM	100%	80,00%
Medroxiprogesterona 10 mg		20,00%
Progestágeno oral	0,00%	0,00%

Fonte: elaboração própria.

No cenário alternativo 3, foi estimada uma taxa de difusão conservadora para o progestágeno oral, tendo um aumento de 5% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 25% dos pacientes elegíveis, enquanto no cenário alternativo 4, estimou-se uma taxa de difusão de 10% ao ano, chegando em 50% no quinto ano, conforme demonstrado nos quadros a seguir.

Quadro 22. Cenário alternativo 3 do *market share* utilizado na AIO para a o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Etinilestradiol + levonorgestrel	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Medroxiprogesterona IM	76,00%	72,00%	68,00%	64,00%	60,00%
Medroxiprogesterona 10 mg	19,00%	18,00%	17,00%	16,00%	15,00%
Progestágeno oral	5,00%	10,00%	15,00%	20,00%	25,00%

Fonte: elaboração própria.

Quadro 23. Cenário alternativo 4 do *market share* utilizado na AIO para a o subgrupo de mulheres com contraindicação aos COCs (análise adicional).

Medicamento	2025	2026	2027	2028	2029
Etinilestradiol + levonorgestrel	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Medroxiprogesterona IM	72,00%	64,00%	56,00%	48,00%	40,00%
Medroxiprogesterona 10 mg	18,00%	16,00%	14,00%	12,00%	10,00%
Progestágeno oral	10,00%	20,00%	30,00%	40,00%	50,00%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, e não foram aplicadas taxas de desconto, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (1).

Custos

Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos, referentes aos tratamentos da endometriose. A posologia de cada um dos comparadores incluídos na análise foi estabelecida conforme as recomendações do PCDT vigente de endometriose (6), enquanto a posologia do novo progestágeno oral, foi definida de acordo com as recomendações

da bula. Os custos de cada tratamento foram baseados no menor preço de compras públicas registradas nos últimos 18 meses, no banco de preços em saúde (BPS) (consulta realizada em outubro de 2024). Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 8**. Os custos semestrais estimados foram ajustados para custos anuais para a AIO, assumindo que os pacientes permaneceriam em tratamento durante todos o período em análise, sem descontinuação ou interrupção do tratamento, uma vez que os estudos não reportaram esses dados.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Embora comumente se utilize a demanda aferida para a estimativa da população elegível, não foi possível conduzir esta análise devido a indisponibilidade do número de usuários do SUS em utilização das classes de medicamentos COCs (etinilestradiol + levonorgestrel); e progestágenos (medroxiprogesterona). Estes medicamentos estão disponíveis pelo Componente Básico de Assistência Farmacêutica (CBAF), e dados de consumo do CBAF em nível nacional não estão disponíveis para consulta.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$ ou conforme os valores mínimos e máximos dos custos dos tratamentos apresentados nas análises econômicas descritas anteriormente, conforme apresentado na tabela a seguir.

Tabela 10. Valores utilizados na AIO e valores mínimos e máximos aplicados nas análises de sensibilidade.

Parâmetro	Valor central	Mínimo	Máximo
Fator de correção	1,00	1,00	2,80
Prevalência 10-19	0,24%	0,14%	0,42%
Prevalência 20-24	0,92%	0,84%	1,01%
Prevalência 25-29	4,04%	3,89%	4,21%
Prevalência 30-34	6,95%	6,74%	7,16%
Prevalência 35-39	9,60%	9,36%	9,84%
Prevalência 40-44	11,44%	11,15%	11,75%

Prevalência 45-49	11,44%	11,15%	11,75%
Proporção em uso de tratamento hormonal	57,70%	46,16%	69,24%
Mulheres em uso de COCs (excluídas)	79,90%	63,92%	95,88%
Desogestrel (custo anual)	R\$ 39,60	R\$ 31,68	R\$ 47,52
Dienogeste (custo anual)	R\$ 129,60	R\$ 103,68	R\$ 155,52
Noretisterona 10 mg (custo anual)	R\$ 190,08	R\$ 190,08	R\$ 285,12
Etinilestradiol+levonorgestrel (custo anual)	R\$ 25,92	R\$ 25,92	R\$ 38,88
Medroxiprogesterona – oral (custo anual)	R\$ 432,00	R\$ 345,60	R\$ 518,40
Medroxiprogesterona – IM (custo anual)	R\$ 8,72	R\$ 6,98	R\$ 10,46

Fonte: elaboração própria.

10.2 Resultados

Conforme demonstrado na **Tabela 11** o impacto orçamentário total acumulado em cinco anos foi de R\$ 10,3 milhões para desogestrel, R\$ 146,2 milhões para o dienogeste e R\$ 309,3 milhões para a noretisterona 10mg.

Tabela 11. Resultado do impacto orçamentário para o cenário alternativo 1 – Análise principal.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário de referência	65.947.435	66.109.082	66.146.176	66.061.713	65.868.290	330.132.696
Desogestrel						
Cenário com desogestrel	66.632.591	67.482.752	68.207.837	68.807.085	69.289.956	340.420.221
IO com desogestrel	685.156	1.373.670	2.061.661	2.745.372	3.421.667	10.287.525
Dienogeste (2 mg)						
Cenário com dienogeste	75.683.789	85.629.521	95.443.264	105.074.618	114.491.636	476.322.827
IO com dienogeste	9.736.354	19.520.439	29.297.088	39.012.904	48.623.346	146.190.131
Noretisterona (10 mg)						
Cenário com noretisterona 10mg	86.545.227	107.405.643	128.125.775	148.595.657	168.733.652	639.405.954
IO com noretisterona 10mg	20.597.792	41.296.561	61.979.599	82.533.943	102.865.362	309.273.259

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: impacto orçamentário.

No **Apêndice 9**, estão apresentados os resultados do cenário alternativo 2 (incorporação variando de 10% a 50%). Na análise de sensibilidade determinística, as variáveis que mais impactaram no modelo referem-se à proporção em uso de tratamento hormonal e o preço das tecnologias.

Ademais, para a análise adicional, considerando apenas mulheres com endometriose, com contraindicação ao uso de COCs, a AIO demonstrou que o impacto total acumulado foi de -R\$ 1,1 milhões para desogestrel, R\$ 732 mil para o dienogeste e R\$ 2,15 milhões para a noretisterona 10mg. No **Apêndice 9** é apresentado os resultados para o resultado do cenário alternativo 4 para esta população (incorporação variando de 10% a 50%).

Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3, Análise adicional.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Cenário de referência	37.750.69 1	37.843.22 3	37.864.45 7	37.816.10 8	37.705.38 5	188.979.86 4
Desogestrel						
Cenário com desogestrel	36.663.64 4	35.663.80 1	34.593.49 0	33.460.38 7	32.276.67 5	172.657.99 7
IO com desogestrel	- 1.087.047	- 2.179.422	- 3.270.967	- 4.355.721	- 5.428.710	- 16.321.867
Dienogeste (2 mg)						
Cenário com dienogeste	38.482.93 5	39.311.30 2	40.067.81 0	40.750.16 1	41.362.21 3	199.974.42 1
IO com dienogeste	732.244	1.468.078	2.203.353	2.934.053	3.656.828	10.994.557
Noretisterona (10 mg)						
Cenário com noretisterona 10mg	40.666.08 4	43.688.30 2	46.636.99 5	49.497.89 0	52.264.85 8	232.754.12 9
IO com noretisterona 10mg	2.915.393	5.845.079	8.772.538	11.681.78 2	14.559.47 3	43.774.266

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: impacto orçamentário.

11 ACEITABILIDADE

Apesar da aceitabilidade desta classe terapêutica não ter sido avaliada nos estudos incluídos na síntese de evidências, a incorporação desses medicamentos orais para o manejo de endometriose permite maior comodidade em comparação ao cenário atual em que há escassez de apresentações orais. Algumas das apresentações disponíveis atualmente requerem aplicações subcutâneas ou intramusculares mensais ou trimestrais (medroxiprogesterona 50 mg e 150 mg).

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Desogestrel possui registro válido até final de 2030, didrogesterona até 2027 noretisterona 10 mg 2028, e dienogeste 2031. Contudo, essas tecnologias ainda não são disponibilizadas para nenhuma condição clínica, sendo necessário ajustes adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica na aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração da tecnologia.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica apontam que a depender do progestágeno oral, a tecnologia pode ser custo-efetiva (dienogeste), ou dominante

(desogestrel), podendo até resultar em uma redução no impacto orçamentário com a incorporação de um novo progestágeno oral no SUS.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de endometriose. A busca foi realizada em abril de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaio Clínicos: Cid10 N80, fases de estudo 2,3,4 (1)
- (2) ClinicalTrials: *Endometriosis | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies* (2)
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Endometriosis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical))* (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4-6)

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da endometriose, conforme PORTARIA Nº 879, DE 12 DE JULHO DE 2016. Cabe informar que foram pesquisadas recomendações favoráveis e desfavoráveis das tecnologias encontradas no horizonte tecnológico em agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde. O ***National Institute For Health And Care Excellence (NICE)*** apresentou, em abril de 2025, uma recomendação favorável para associação relugolix + estradiol + acetato de noretisterona no tratamento de sintomas da endometriose.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 5 tecnologias para compor o esquema terapêutico da endometriose (Quadro 24).

Quadro 24. Medicamentos potenciais para o tratamento da endometriose.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
relugolix + estradiol + acetato de noretisterona	antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) associado ao hormônio estradiol e noretisterona	Via oral	Fase 4	EMA (2021) Anvisa e FDA: sem registro	NICE: recomendação favorável
linzagolix	antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	Via oral	Fase 4	EMA (2022) Anvisa e FDA: sem registro	-
vipoglanstat hidrogensulfate	um inibidor seletivo da enzima induzível prostaglandina e sintase 1 microssomal (mPGES-1)	Via oral	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	-
merigolix	antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)	Via oral	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	-
AMY-109	anticorpo anti-IL-8	Via subcutânea ou intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada’s Drug Agency

O **relugolix+estradiol+noretisterona** é um antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) associado ao hormônio estradiol e noretisterona. Na **EMA**, foi autorizado para o tratamento de mulheres em idade reprodutiva para tratar sintomas de endometriose e sintomas moderado a graves de miomas uterinos com o nome comercial Ryego®. No **FDA** não está aprovado para endometriose, porém, possui registro desde 2021 para o tratamento de sangramento menstrual intenso associado a leiomiomas uterinos em mulheres na pré-menopausa com o nome comercial Myfembree®. Na **Anvisa**, a associação não possui

registro, todavia, o estradiol e a noretisterona estão aprovados em associação e monoterapia para diversas indicações para tratamentos ginecológicos. Recentemente, o **National Institute For Health And Care Excellence (NICE)** publicou relatório favorável sobre a recomendação da tecnologia como uma opção para tratar sintomas de endometriose em adultos em idade reprodutiva que já receberam tratamento médico ou cirúrgico previamente para endometriose (9).

O **linzagolix** é um antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Na **EMA** foi autorizado para mulheres adultas em idade fértil para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos e em outubro de 2024 a indicação terapêutica foi estendida para tratar sintomas da endometriose com o nome comercial de Yselyt[®]. Nos EUA estudos de fase 3 apresentaram dados positivos de primeira linha no estudo EDELWEISS 3. Recentemente, outro estudo de fase 3 para endometriose foi iniciado no Japão. Diante disso, ainda não há registro sanitário da tecnologia no **FDA e Anvisa** (4,6).

O **vipoglanstat hidrogensulfate** é um inibidor seletivo da enzima induzível prostaglandina e sintase 1 microsomal (mPGES-1) que está em desenvolvimento para o tratamento oral da endometriose. Um estudo clínico de fase 2 está em desenvolvimento para avaliar a eficácia e segurança em pacientes com endometriose. De acordo com o pipeline da empresa (GESYNTA PHARMA), os resultados dos estudos pré-clínicos indicam uma redução significativa do número de lesões endometrióticas e tem um efeito positivo nos parâmetros que medem dor (10).

O **merigolix** é um antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) para tratamento oral da endometriose sem afetar a densidade mineral óssea e os miomas uterinos. Em maio de 2024, um estudo clínico de fase 2a apresentou dados positivos para o desfecho primário de redução dos escores de dismenorreia em comparação ao placebo (3).

A molécula **AMY-109** é um anticorpo anti-IL-8, para o potencial tratamento subcutâneo ou intravenoso da endometriose. Em outubro de 2022, um ensaio de fase II, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi iniciado no Reino Unido com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da tecnologia. O desfecho primário do ensaio clínico foram as mudanças na pontuação total e no estágio na pontuação r-ASRM avaliada por laparoscopia do pré-tratamento ao pós-tratamento na semana 53. Em maio de 2023, o ensaio estava previsto para terminar em setembro de 2026 (2).

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em abril de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
8. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acessado em abril de 2025.
9. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1057/chapter/1-Recommendation>. Acessado em abril de 2025.
10. Disponível em: <https://www.gesynta.se/our-pipeline/>. Acessado em abril de 2025.

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em outubro de 2024 por **desogestrel, dienogeste, didrogesterona e noretisterona** não foram encontradas avaliações no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (Inglaterra), CDA-AMC (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) (Canadá), SMC (*Scottish Medicines Consortium*) (Escócia), e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) (Argentina) e PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) (Austrália).

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na **revisão sistemática**, foram identificados 25 estudos primários (17 estudos observacionais e oito ensaios clínicos randomizados) em que foram avaliados os progestágenos orais dienogeste, noretisterona e desogestrel comparando-os a outros tratamentos hormonais. Em geral, para o desfecho de recorrência de endometriose, o tratamento com dienogeste foi mais eficaz que o COCs e conduta expectante. Já para os desfechos relacionados à dor, o tratamento com **desogestrel** foi mais eficaz para dor pélvica, dismenorreia e dispareunia comparado a COCs. Já os tratamentos com dienogeste e noretisterona foram mais eficazes que COCs para dismenorreia. Em termos de qualidade de vida e segurança, as análises não indicaram diferenças significativas entre os tratamentos hormonais, e não foram relatados eventos adversos graves nos estudos incluídos.

Na **análise de custo-utilidade** para o horizonte temporal de dois anos, o cenário que considera a incorporação do desogestrel foi o mais custo-efetivo (dominante), quando comparado ao cenário atual, com redução de custos (- R\$ 80) e incremento de efetividade (0,0019 QALY). O cenário com dienogeste também se mostrou custo-efetivo considerando o limiar de disponibilidade a pagar de R\$ 40.000, com RCUI de R\$ 11.227. Já o cenário de incorporação da noretisterona não se mostrou custo-efetivo quando comparado ao cenário atual, fornecendo RCUI de R\$ 121.855.

Na **análise de impacto orçamentário**, estimou-se a incorporação dos progestágenos orais no SUS para mulheres diagnosticadas com endometriose em uso de terapia hormonal, com um cenário proposto com difusão de 5% a 25% do primeiro ao quinto ano. O impacto orçamentário total acumulado foi de R\$ 10,3 milhões para desogestrel, R\$ 146,2 milhões para o dienogeste e R\$ 309,3 milhões para a noretisterona 10mg. Considerando apenas mulheres com endometriose, com contraindicação ao uso de COCs, a AIO demonstrou que o impacto total acumulado foi de -R\$ 1,1 milhões para desogestrel, R\$ 732 mil para o dienogeste e R\$ 2,15 milhões para a noretisterona 10mg.

Contudo, como a tecnologia ainda não incorporada no SUS para nenhuma condição clínica, serão necessários ajustes adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica com a incorporação da tecnologia, podendo a **implementação** ser uma barreira ao acesso.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 01/2025 esteve aberta durante o período de 10/01/2025 a 20/01/2025 e recebeu cinco inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos. Após a única representante que manifestou interesse em participar da ação realizar todo o processo preparatório, ela não pôde participar da reunião da Conitec por conflitos de agenda. Não houve tempo hábil para consolidação de novas representações pela Secretaria-Executiva da Conitec. Assim, não houve participação.

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Aos 13 (treze) dias do mês de março de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 138ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar preliminarmente a incorporação do desogestrel e a não incorporação de acetato de noretisterona (10 mg), e por maioria simples a não incorporação de dienogeste para tratamento da endometriose. Foram discutidos os efeitos de cada progestágeno identificado nos estudos (dienogeste, desogestrel e acetato de noretisterona), assim como os resultados das avaliações econômicas. Foram ponderadas as diferenças nos custos de tratamento e a razão de custo-efetividade incremental dominante para desogestrel e não-custo-efetiva para noretisterona.

18 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 19/2025 foi realizada entre os dias 25 de março e 14 de abril de 2025. Durante esse período, foram recebidas 23 contribuições, todas sem anexos.

O formulário utilizado para envio das contribuições foi estrutura nos seguintes tópicos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos.

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 19/2025, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

Inicialmente, as características dos participantes foram quantificadas e agrupadas. Em seguida, procedeu-se à análise qualitativa das contribuições, seguindo as etapas: (a) leitura

integral de todas as contribuições; (b) identificação e categorização das ideias centrais; e (c) discussão sobre os conteúdos apresentados. A seguir, apresenta-se um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo completo está disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

A CP nº 19 de 2025 ficou aberta durante o período de 25 de março a 14 de abril do mesmo ano e recebeu 23 contribuições. Participaram da CP 12 pacientes, seis profissionais de saúde, dois interessados no tema, duas organizações da sociedade civil e um familiar, amigo ou cuidador. As contribuições são provenientes de pessoas brancas (n=17), pardas (n=5) e pretas (n=1); mulheres cisgênero (n=22) e homens cisgênero (n=1); residentes das regiões Sudeste (n=10), Nordeste (n=7), Norte (n=3), Centro-oeste (n=2) e Sul (n=1); e com idade entre 25 e 39 anos (n=12), 40 e 59 anos (n=7) e 18 e 24 anos (n=2). Duas pessoas não informaram a data de nascimento para computar a idade.

18.1. Considerações sobre a recomendação preliminar

Os respondentes manifestaram-se majoritariamente de forma favorável à incorporação, no âmbito do SUS, dos progestágenos orais para o tratamento de endometriose. Apenas uma pessoa informou não ter opinião formada sobre o tema, mas não adicionou comentários a respeito.

Alguns temas sobressaíram nas contribuições acerca das opiniões favoráveis à incorporação, como: garantia de acesso ao tratamento, melhora da qualidade de vida e necessidade de disponibilização de alternativas terapêuticas no âmbito do sistema público de saúde. Destacaram-se, também, as respostas sobre os benefícios clínicos, principalmente o controle da dor, a comodidade de uso, com menção à facilidade de administração, ao fato de o tratamento não ser invasivo e ao seu potencial de manutenção contínua do tratamento. (Quadro 25).

Quadro 25. Opiniões favoráveis à incorporação das tecnologias em avaliação presentes nas contribuições enviadas à CP nº 19/2025.

Códigos temáticos	Trechos ilustrativos
Acesso	“Acho que esses tipos de medicação contra a endometriose deveriam incorporar a atenção básica do SUS, pois muitas mulheres sofrem sem ter acesso ao medicamento e tratamento adequado , tendo mais opções de medicamentos e tratamento adequados com especialista muitas mulheres poderiam retornar as suas atividades normais e sem sofrimento.” (Familiar, amigo ou cuidador)

		<p>“De acordo com a lei 8080 o SUS é de todos e para todos. Então devemos oferecer todos os possíveis tratamentos até encontrar o mais adequado para cada paciente, individualizando cada caso.” (Profissional de saúde)</p>
		<p>“Precisamos de tratamento adequado para uma melhor qualidade de vida.” (Paciente)</p> <p>“A endometriose é uma doença que acomete muitas mulheres, ocasionando dores incapacitantes e trazendo prejuízos ao sistema reprodutor, bem como pode afetar outros órgãos. Como agravante, é uma doença subdiagnosticada e muitas vezes ignorada pela comunidade médica, que muitas vezes normaliza a cólica intensa como um mero sintoma da menstruação. Dentro deste panorama, levei 20 anos até obter o diagnóstico, mesmo após consultar diversos médicos. Acredito que a incorporação do medicamento no SUS pode ter como benefícios não só a ampliação do acesso ao tratamento da endometriose e melhora da qualidade de vida das pacientes, como também pode gerar a toda a sociedade um maior conhecimento da doença, seus sintomas e possibilidades de tratamento, acarretando a redução do tempo de diagnóstico.” (Paciente)</p>
		<p>“Endometriose é uma doença com inúmeras apresentações clínicas, isso justifica ampliar os recursos terapêuticos e não se limitar ao desogestrel.” (Profissional de saúde)</p> <p>“O IPFAM defende veementemente a incorporação de AMBOS os medicamentos, pois cada mulher responde de forma única aos tratamentos. Além disso, deve-se considerar que: é Maior diversidade de opções - maior chance de sucesso terapêutico, é Dienogeste tem eficácia comprovada especificamente para endometriose, é Diferentes medicamentos podem ser necessários em diferentes estágios da doença [...] O IPFAM continuará defendendo a ampliação do acesso a diferentes opções terapêuticas para garantir que cada mulher possa encontrar o tratamento adequado às suas necessidades. [...]” (Organização da Sociedade Civil)</p>
		<p>“Progestágenos orais são medicamentos que reduzem o estrogênio e tratam a endometriose. Eles são considerados o principal tratamento hormonal para a endometriose. Reduzem o estrogênio, o que interrompe o crescimento do tecido endometrial, aliviam a dor pélvica, impedindo a formação de novos vasos sanguíneos e são anti-inflamatórios. Necessário disponibilizá-los para a população através do SUS.” (Interessado no tema)</p>
	Comodidade de uso	<p>Facilidade de administração</p> <p>Tratamento não invasivo</p> <p>Manutenção do tratamento</p> <p>“A oferta de progestágenos orais no SUS para tratamento de endometriose em mulheres é de extrema importância pois proporciona que as mulheres que sofrem com a doença tenham essa opção de tratamento disponível, sendo essa acessível, não invasiva e de primeira linha para o manejo dos sintomas da doença. Permite um tratamento contínuo e de fácil administração e auxilia no controle da dor.” (Organização da Sociedade Civil)</p>

Fonte: Consulta Pública nº 19/2025, Conitec.

18.2. Contribuições para o tópico experiência com as tecnologias

Quinze respondentes informaram ter experiência com as tecnologias em avaliação: onze como paciente e quatro como profissionais de saúde. A maioria teve experiência com o dienogeste. Em relação aos efeitos positivos e facilidades dos medicamentos, foram mencionados o controle dos sintomas da endometriose, especialmente no que se refere às dores, e a melhora da qualidade de vida. No que tange aos efeitos negativos ou dificuldades, citaram os eventos adversos, como o sangramento de escape, e a dificuldade de acesso ao tratamento (Quadro 26).

Quadro 26. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos das tecnologias em avaliação apresentadas à CP 19/2025.

Códigos temáticos		Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Controle dos sintomas	Noretisterona	“Noretisterona 10 mg confere excelente controle de sangramento uterino anormal [...]” (Profissional de saúde)
		Dienogeste	“ Cessou as cólicas e outros sintomas da endometriose.” (Paciente) “ Melhora da dor pélvica. ” (Paciente)
	Melhora da qualidade de vida	Progestágenos orais	“Progestágenos orais para o tratamento de endometriose são fundamentais para o adequado controle da doença, redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida da paciente. ” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Eventos adversos	Dienogeste	“ Sangramentos de escape, redução de libido. ” (Paciente) “ Mudança de humor, libido diminuído, alteração do sono. ” (Paciente) “Esse princípio ativo não inibe totalmente o fluxo menstrual e causa irritabilidade. ” (Paciente)
		Progestágenos orais	“ Dificuldade de acesso para esta indicação.” (Profissional de saúde)
	Dificuldade de acesso	Desogestrel	“ Preços altos dos medicamentos.” (Paciente)

Fonte: Consulta Pública nº 19/2025, Conitec.

18.3. Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias

Sobre a experiência com outras tecnologias utilizadas para o tratamento de endometriose, os respondentes mencionaram os progestágenos não orais (dispositivo intrauterino de levonorgestrel) e os progestágenos combinados ao estrogênio (drospirenona/gestodeno com etinilestradiol). Ainda houve menção à experiência com cirurgia e anti-inflamatórios. No tocante aos aspectos positivos dessas tecnologias, os principais temas

citados foram controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Sobre os aspectos negativos, foram enfatizados os eventos os adversos associados aos medicamentos (Quadro 27).

Quadro 27. Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde.

Códigos temáticos		Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efeitos positivos	Controle da doença	Drospirenona	“ Diminuição considerável de dor e cólicas uterinas. ” (Paciente)
		DIU de levonorgestrel	“ Cessou as cólicas e outros sintomas da endometriose.” (Paciente)
		Gestodeno + etinilestradiol	“[...] Menos escapes com o contraceptivo combinado.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos	Eventos adversos	Gestodeno + etinilestradiol	“[...] Efeitos colaterais devido ao etinilestradiol como náusea, mas tardia, retenção de líquido e outros.” (Profissional de saúde)
		DIU de levonorgestrel	“ Não inibia totalmente o ciclo menstrual , ainda saia pouco.” (Paciente) “ Complicações mecânicas nos DIU [...]” (Profissional de saúde)
		Pílulas combinadas	“ Sangramento desfavorável com pílulas combinadas. [...] Inferiores à Noretisterona 10mg para controle de sangramento uterino anormal.” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 19/2025, Conitec.

À guisa de conclusão, é possível destacar as respostas relacionadas à necessidade de acesso aos progestágenos orais, à melhora da qualidade de vida e aos benefícios clínicos, especialmente em relação ao controle dos sintomas da endometriose. Ademais, os respondentes enfatizaram a dificuldade de acesso e os eventos adversos associados aos medicamentos avaliados, principalmente o sangramento de escape. Em relação às outras tecnologias, abordaram a experiência com progestágenos não orais e com progestágenos combinados ao estrogênio no tratamento de endometriose, com menções acerca do controle dos sintomas, da melhora da qualidade de vida e dos eventos adversos.

18.4. Contribuições para o tópico evidências científicas

Houve apenas uma contribuição proveniente de um paciente no bloco de evidências clínicas, mencionando que é a tecnologia é “Melhor”.

18.5. Contribuições para o tópico estudos econômicos

Para esta seção, foi enviado somente uma contribuição trazendo o seguinte link: <https://www.mckinsey.com/mhi/our-insights/closing-the-womens-health-gap-a-1-trillion-dollar-opportunity-to-improve-lives-and-economies>

Neste link é abordada a forma como eliminar lacunas na saúde das mulheres, e relacionando estas lacunas com o impacto econômico. Entretanto este material não direciona especificamente a condição clínica avaliada (endometriose) e nem as tecnologias avaliadas (progestágenos orais).

19 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO FINAL

Após a demonstração de que as contribuições recebidas na consulta pública não trouxeram novas evidências que levassem a novas análises, os membros do Comitê reforçaram que desogestrel foi a opção com menor impacto orçamentário, em comparação ao dienogeste e noretisterona, e foi o único dominante na análise de custo-utilidade. Além disso, lembraram da importância de melhorias nas estratégias para diagnóstico clínico precoce da endometriose na atenção primária e melhoria de acesso aos exames complementares necessários para confirmar o diagnóstico da endometriose e permitir melhor programação terapêutica ao longo do cuidado. Assim, a recomendação inicial foi apenas para incorporar o desogestrel, mas na expectativa de que a consulta pública trouxesse mais elementos para considerar também a inclusão de outra opção, o que não aconteceu. Nesse sentido, o Comitê de Medicamentos demonstrou que seu entendimento sobre o tema continuou favorável à incorporação apenas do desogestrel. Não havendo questionamentos, o Comitê deliberou, por unanimidade, pela manutenção de sua recomendação inicial, ou seja, pela incorporação do desogestrel e não incorporação do acetato de noretisterona e de dienogeste no SUS.

20 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 08 (oito) dias do mês de maio de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS – Conitec, deliberaram, i) por unanimidade, recomendar a incorporação do desogestrel; ii) por unanimidade, recomendar a não incorporação de acetato de noretisterona (10 mg); e iii) por unanimidade a

não incorporação de dienogeste; para o tratamento de endometriose. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1000/2025.

21 DECISÃO FINAL

PORTARIA SECTICS/MS Nº 43, DE 30 DE MAIO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar o desogestrel para tratamento da endometriose, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e de não incorporar o acetato de noretisterona (10 mg) e o dienogeste para tratamento da endometriose, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.198187/2024-89.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o desogestrel para tratamento da endometriose, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o acetato de noretisterona (10 mg) e o dienogeste para tratamento da endometriose. Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

FERNANDA DE NEGRI

22 REFERÊNCIAS

1. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A, Chauhan Sr V V. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*. 2022;14(9).
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
3. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Mar 25;382(13):1244–56. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>
4. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):413.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019;15(11):666–82. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>
6. MS. https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2016/pcdt_endometriose_2016.pdf. 2016. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas endometriose.
7. Andrews WC, Buttram Jr VC, Weed JC, Hammond CB, Thomas HH, Behrman SJ. Revised American fertility society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1985;43(3):351–2.
8. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A, Chauhan Sr V V. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*. 2022;14(9).
9. Smolarz B, Szyłto K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554.
10. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6:34–41.
11. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
12. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–75.
13. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021;21(1):397. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>
14. Podgaec S. Endometriose: Coleção Febrasgo. Elsevier Brasil; 2015.
15. Machado RB, Politano CA. Anticoncepcionais orais contendo somente progestagênio. *Femina*. 2022;223–9.
16. Vigo F, Lubianca JN, Corleta H von E. Progestógenos: farmacologia e uso clínico. *Femina*. 2011;

17. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecological Endocrinology*. 2012;28(12).
18. Abbott. DUPHASTON® didrogesteron. 2021.
19. Eurofarma. Dienogeste [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>
20. União Química Farmacêutica Nacional S/A. Primolut®-Nor (acetato de noretisterona) [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>
21. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
22. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
23. Zheng Y, Ma R, Xu H, Wang L, Zhang L, Mao H, et al. Efficacy and safety of different subsequent therapies after fertility preserving surgery for endometriosis: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine*. 2023 Aug 4;102(31):e34496.
24. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Nov;27(7):1503–10.
25. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, Tomlinson G, Bougie O, Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Jan 4;27(1):96–107.
26. Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkinstian A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2021 Jan 14;128(1):25–35.
27. Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Jan;50(1):101798.
28. Peng C, Huang Y, Zhou Y. Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Jul 4;304(1):231–52.
29. Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Carbone F, Palaia I, Bogani G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*. 2023 Nov 22;30(11):3135–43.
30. Mitchell JB, Chetty S, Kathrada F. Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety. *BMC Womens Health*. 2022 Dec 17;22(1):526.
31. Liu Y, Gong H, Gou J, Liu X, Li Z. Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Apr 7;8.
32. Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH, et al. Maintenance Therapy for Preventing Endometrioma Recurrence after Endometriosis Resection Surgery – A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022 May;29(5):602–12.

33. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y, et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecological Endocrinology*. 2016 Aug 2;32(8):646–9.
34. Choi SH, Kim SE, Lim HH, Lee DY, Choi D. Efficacy of Post-Operative Medication to Prevent Recurrence of Endometrioma: Cyclic Oral Contraceptive (OC) After Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist Versus Dienogest. *J Korean Med Sci*. 2022;37(26).
35. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, Mattioli G, Giaquinto I, Paradisi R, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019 Jul;238:120–4.
36. Dobrokhotova JE, Ilyina IJ, Grishin II, Ibragimova DM, Kalimatova DM, Narimanova MR, et al. Evaluation of Dienogest Treatment Efficacy in Patients with Endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2017 Jan 3;9(1):44–9.
37. Ferrari F, Epis M, Casarin J, Bordi G, Gisone EB, Cattelan C, et al. Long-term therapy with dienogest or other oral cyclic estrogen-progestogen can reduce the need for ovarian endometrioma surgery. *Women's Health*. 2024 Jan 13;20.
38. Lee DY, Lee JY, Seo JW, Yoon BK, Choi D. Gonadotropin-releasing hormone agonist with add-back treatment is as effective and tolerable as dienogest in preventing pain recurrence after laparoscopic surgery for endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Dec 22;294(6):1257–63.
39. Ma Y, Wang WX, Zhao Y. Dienogest in conjunction with GnRH-a for postoperative management of endometriosis. *Front Pharmacol*. 2024 Mar 7;15.
40. Ota Y, Andou M, Yanai S, Nakajima S, Fukuda M, Takano M, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr*. 2015;7(2):63–7.
41. Ouchi N, Akira S, Mine K, Ichikawa M, Takeshita T. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: Risk factors and prevention. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014 Jan 19;40(1):230–6.
42. Piacenti I, Viscardi MF, Masciullo L, Sangiuliano C, Scaramuzzino S, Piccioni MG, et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecological Endocrinology*. 2021 May 4;37(5):471–5.
43. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, et al. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016 Sep 26;42(9):1152–8.
44. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, Shibata M, Hatano K, Yamamoto S, et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2015 Aug;41(8):1234–9.
45. Tang M, Yang W, Zhang H. Comparison of the efficacy of dienogest and GnRH-a after endometriosis surgery. *BMC Womens Health*. 2023 Feb 24;23(1):85.
46. Vannuccini S, Biagiotti C, Esposto MC, La Torre F, Clemenza S, Orlandi G, et al. Long-term treatment of endometriosis-related pain among women seeking hormonal contraception. *Gynecological Endocrinology*. 2022 May 4;38(5):398–402.

47. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105(3):734-743.e3.
48. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Sep;216:51–5.
49. Zhu S, Zhu Y, Liu Y, Zhang H. Comparison of Outcomes of Different Postoperative Hormone Therapy in the Treatment of Ovarian Endometriosis: A Brief Report. *Adv Ther*. 2018 Jun 5;35(6):857–63.
50. Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest Versus Leuprolide Acetate for Recurrent Pelvic Pain Following Laparoscopic Treatment of Endometriosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2018 Aug 16;68(4):306–13.
51. Biswas S, Bhattacharyya R, Pramanik SR, Jain N, Biswas SC. Evaluation of Efficacy and Safety of 2 mg vs 4 mg Dienogest in Endometriosis: A Randomised Single-blind Dose-ranging Trial. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2024;
52. Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*. 2021 Oct 3;37(10):930–3.
53. El Taha L, Abu Musa A, Khalifeh D, Khalil A, Abbasi S, Nassif J. Efficacy of dienogest vs combined oral contraceptive on pain associated with endometriosis: Randomized clinical trial. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Dec 1;267:205–12.
54. Mehdizadeh Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2022 Jan 1;156(1):124–32.
55. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health*. 2018 Feb;27(2):148–55.
56. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human Reproduction*. 2010 Mar 1;25(3):633–41.
57. Vahid-Dastjerdi M, Hosseini R, Rodi H, Rastad H, Hosseini L. Comparison of the effectiveness of Dienogest with medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic pain and recurrence of endometriosis after laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Jul 1;308(1):149–55.
58. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928.
59. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;4898.
60. Niakan G, Rokhgireh S, Ebrahimpour M, Mehdizadeh Kashi A. Comparing the Effect of Dienogest and OCPS on Pain and Quality of Life in Women with Endometriosis: A

- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Arch Iran Med. 2021 Sep 1;24(9):670–7.
61. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 1ª edição. Brasília - DF; 2014. 1–74 p.
 62. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 63. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. Value in health. 2013;16(2):231–50.
 64. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas. 2023 [cited 2024 Oct 17]; Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
 65. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes. 2021;19(1).
 66. Ara R, Brazier JE. Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available. Value in Health. 2011;14(4).
 67. Zhang Z, Wang X, Wang L, Li Z. Cost-effectiveness Analysis of Dienogest Compared with Combined Oral Contraceptives after Surgery for Endometriosis. J Minim Invasive Gynecol. 2023;30(4):312–8.
 68. Wang ST, Johnson SJ, Mitchell D, Soliman AM, Vora JB, Agarwal SK. Cost-effectiveness of elagolix versus leuprolide acetate for treating moderate-to-severe endometriosis pain in the USA. J Comp Eff Res. 2019;8(5):337–55.
 69. MS. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf/view>. 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose.
 70. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
 71. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018;118. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
 72. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
 73. IBGE. <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. 2022. Panorama do Censo 2022.

74. O'Hara R, Rowe H, Fisher J. Managing endometriosis: a cross-sectional survey of women in Australia. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. 2022;43(3):265–72.
75. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*. 1993 Jun 17;328(24):1759–69.
76. Rowlands IJ, Abbott JA, Montgomery GW, Hockey R, Rogers P, Mishra GD. Prevalence and incidence of endometriosis in Australian women: a data linkage cohort study. *BJOG*. 2021;128(4):657–65.
77. Burla L, Kalaitzopoulos DR, Metzler JM, Scheiner D, Imesch P. Popularity of endocrine endometriosis drugs and limited alternatives in the present and foreseeable future: A survey among 1420 affected women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2021;262:232–8.
78. ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2023 Jun 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
79. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
80. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;j4008.
81. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
82. Metelli S CA. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern, Switzerland.; 2021.

LISTA DO APÊNDICE

Lista de Figuras

Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.	90
Figura A2. Risco de viés em ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0).....	97
Figura A3. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais.....	98
Figura A4. Resultados das meta-análises para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais tendo COCs como comparador.	99
Figura A5. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose dos estudos observacionais.....	99
Figura A6. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais.....	100
Figura A7. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais.....	101
Figura A8. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dor pélvica dos estudos observacionais.....	101
Figura A10. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os ensaios clínicos randomizados.....	102
Figura A12. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais.....	103
Figura A13. Resultados das meta-análises para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais.....	104
Figura A14. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dismenorreia dos estudos observacionais.....	104
Figura A15. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais.....	105
Figura A16. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais.....	105
Figura A17. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dispareunia dos estudos observacionais.....	106
Figura A18. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dispareunia para ensaios clínicos randomizados.	106
Figura A19. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dispareunia dos ensaios clínicos randomizados.....	107
Figura A20. Gráfico de forest plot da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs - sangramento vaginal / sangramento de escape.....	108
Figura A21. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais - sangramento vaginal / sangramento de escape.	109
Figura A22. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – ganho de peso.	110
Figura A23. Gráfico de forest plot da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – ganho de peso.....	111
Figura A24. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – redução da libido.....	112
Figura A26. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – dor de cabeça.	113
Figura A27. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – dor de cabeça.....	114
Figura A28. Diagrama de tornado ao comparar cenário dienogeste versus cenário atual	115

Figura A29. Diagrama de tornado ao comparar cenário noretisterona versus cenário atual. . 115

Figura A30. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando desogestrel – Caso base – Cenário alternativo 1. ... 117

Figura A31. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando dienogeste – Caso base – Cenário alternativo 1. 118

Figura A32. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando noretisterona (10 mg) – Cenário alternativo 1..... 118

Lista de Quadros

Quadro A1. Estratégias de busca de evidências em base de dados 86

Quadro A2. Estudos excluídos na fase de elegibilidade..... 91

Quadro A3. Relação de estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas. 95

Quadro A5. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs - sangramento vaginal / sangramento de escape. 108

Quadro A6. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais - sangramento vaginal / sangramento de escape 109

Quadro A7. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – ganho de peso. 110

Quadro A8. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – ganho de peso..... 110

Quadro A9. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – redução da libido. 111

Quadro A10. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – redução da libido. 112

Quadro A11. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – dor de cabeça. 113

Quadro A12. *League table* para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – dor de cabeça..... 113

Lista de Tabelas

Tabela A1. Resultados obtidos para o desfecho de qualidade de vida para os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. 107

Tabela A2. Custos da análise de impacto orçamentário 116

Tabela A3. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário alternativo 2 – Análise principal..... 119

Tabela A4. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário alternativo 4 da análise adicional. 119

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por mulheres com diagnóstico de endometriose. Considerando que a Organização Mundial da Saúde contraindica contraceptivos orais combinados para algumas delas (p.ex. em período de amamentação), um destaque a essa população (ou subgrupo) poderá ser dado no caso de evidência encontrada.

Intervenção de interesse

A intervenção de interesse foi um progestágeno oral alternativo ao acetato de medroxiprogesterona disponível no SUS. Dessa forma, realizou-se uma busca dos progestágenos orais com registro válido na Anvisa, sendo identificados: desogestrel 75 ug, dienogeste 2 mg, noretisterona 10 mg e didrogesteronona 10 mg.

Comparadores

A escolha do comparador foi baseada no cuidado padrão já realizado com estes pacientes no SUS. Entendeu-se como cuidado padrão neste PTC o tratamento com contraceptivos orais combinados (COCs)(etinilestradiol + levonorgestrel) e acetato de medroxiprogesterona, disponível nas apresentações oral e intramuscular (IM).

Uma vez que foi planejada uma metanálise em rede para obter as comparações com intervenções e comparadores de interesse, o placebo foi incluído como conjunto suplementar para melhorar a conectividade da rede, considerando a disponibilidade das evidências frente a este comparador.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica, eficácia humanística e segurança especificados a seguir:

Primário:

- Recorrência pós-operatória de endometriose: avaliado quando ocorre recorrência da endometriose após a cirurgia. Avaliada basicamente por recaída dos sintomas dolorosos e o reaparecimento de lesões de endometriose (detectadas por ultrassom, ressonância magnética ou cirurgia).
- Dor (dismenorreia, disporeunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia): avaliada pelo relato da paciente (dismenorreia, disporeunia, ou dor pélvica não menstrual), aumento da dor em medidas padronizadas (por exemplo, escala visual analógica - EVA). Não houve restrição para o tipo de pergunta ou a escala e questionário em que o desfecho foi avaliado.

Secundários:

- Qualidade de vida: avaliada por qualquer questionário ou teste de qualidade de vida;
- Redução dos implantes de endometriose: avaliada pela ausência de evidência radiográfica de endometriose (endometrioma na ultrassonografia ou imagem de ressonância magnética, placas, doença profunda ou outros achados sugestivos na ressonância magnética), os sintomas da paciente (dismenorreia, disporeunia e dor pélvica), achados do exame físico e achados cirúrgicos, quando disponíveis.
- Eventos adversos gerais (EA): relatados como número de participantes com ao menos um EA de qualquer grau ou percentual de participantes com ao menos um EA dos mais reportados.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas (RS), com ou sem meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais comparativos. No contexto de revisões sistemáticas rápidas em que os PTC se enquadram, foram realizadas buscas de revisões sistemáticas publicadas a partir de 2020, sem restrição de idioma, fase do ensaio clínico, número de participantes por grupo ou tempo de acompanhamento. Foram excluídas as revisões sistemáticas desatualizadas ou que excluíssem estudos relevantes para a presente pergunta devido à restrição do ano de publicação. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso sem resultados publicados na íntegra.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi construída estratégia de busca utilizando termos livres e controlados que englobam a população e a intervenção. A busca foi realizada em 16 de setembro de 2024 nas bases de dados Medline e PubMed Central (via PubMed), Cochrane Library e Embase. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Quadro A1**. Para validação da estratégia de busca, uma

busca no Epistemonikos foi realizada visando à identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões.

Quadro A1. Estratégias de busca de evidências em base de dados

Bases de dados	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed*	("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometriosis"[TITLE/ABSTRACT] OR "endometriotic"[TITLE/ABSTRACT] OR "endometrioma"[TITLE/ABSTRACT]) AND ("Progestins"[Mesh] OR Progestin[TITLE/ABSTRACT] OR Progestagen[TITLE/ABSTRACT] OR Progesterone[TITLE/ABSTRACT] OR Norethisterone[TITLE/ABSTRACT] OR Norethindrone[TITLE/ABSTRACT] OR "Norethindrone"[Mesh] OR "medroxy progesterone acetate"[TITLE/ABSTRACT] OR "medroxyprogesterone acetate"[TITLE/ABSTRACT] OR "Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR dydrogesterone[TITLE/ABSTRACT] OR "Dydrogesterone"[Mesh] OR dienogest[TITLE/ABSTRACT] OR Levonorgestrel[TITLE/ABSTRACT] OR "Levonorgestrel"[Mesh] OR "Mirena Coil" [TITLE/ABSTRACT] OR Norgestrel[TITLE/ABSTRACT] OR "Norgestrel"[Mesh] OR desogestrel[TITLE/ABSTRACT])Filters: from 2020 Data de acesso: 16/09/2024	332
Cochrane library*	(Endometriosis OR endometriotic OR endometrioma) (Word variations have been searched) AND (Progestin OR Progestins OR Progestagen OR Progesterone OR Norethisterone OR Norethindrone OR "medroxy progesterone acetate" OR "medroxyprogesterone acetate" OR dydrogesterone OR dienogest OR Levonorgestrel) (Word variations have been searched) Filters: date Between Jan 2020 Data de acesso: 16/09/2024	157
EMBASE	('endometriosis'/exp OR 'endometriosis') AND ('progesterone'/exp OR 'progesterone') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [2020-2024]/py Data de acesso: 16/09/2024	646
Total		1.135

Fonte: elaboração própria.

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura por texto completo (elegibilidade) foi realizada por um avaliador, sendo consultado um segundo avaliador em caso de dúvidas que foram resolvidas em consenso.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais incluídos em todas as revisões sistemáticas recuperadas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos estudos primários elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta

qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por não incluir todos os estudos primários elegíveis, este PTC foi conduzido considerando o conjunto de ECR e estudos observacionais identificados em todas as revisões sistemáticas consultadas.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *Clinical Trials* (78) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Foi utilizado o *software* Rayyan® para realizar a exclusão das referências duplicadas e a triagem dos estudos em avaliação (79).

Extração dos dados

Para a extração dos dados foi utilizada uma planilha do Microsoft Office Excel® pré-estruturada. Os seguintes dados foram extraídos por um único avaliador:

- i) Características dos estudos, intervenções e participantes: autor, ano; país; desenho do estudo; características gerais da população; número de participantes; idade média; alternativas comparadas; co-intervenções; duração do tratamento e critérios de inclusão.
- ii) Desfechos e resultados: pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão e os tamanhos das amostras dos estudos. Quando essas informações não foram fornecidas, os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Avaliação da qualidade metodológica ou risco de viés dos estudos

O risco de viés foi avaliado de acordo com o delineamento do estudo, por um único avaliador. Havendo revisão sistemática incluída, seria avaliada por meio da ferramenta AMSTAR-2 (80), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Havendo ensaios clínicos randomizados incluídos, seriam avaliados por meio da ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB 2.0* (58,59) para os desfechos primários e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Para estudos observacionais comparativos, a ferramenta ROBINS-I (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions*) da colaboração Cochrane seria utilizada (81). Essa ferramenta avalia potenciais vieses e os resultados são graduados como baixo, moderado, grave ou crítico risco de viés.

Síntese e análise dos dados

A síntese dos dados foi realizada com base na representação individual de cada estudo. As características dos estudos e dos participantes foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para auxiliar na apresentação dos resultados). Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais seriam utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (delineamento do estudo, tempo de seguimento, idade e tempo de diagnóstico dos participantes).

Existindo mais de um estudo incluído e homogeneidade entre eles, meta-análises em rede foram conduzidas, quando possível, utilizando a abordagem frequentista, utilizando modelo randômico, através do software *NMAstudio* (82), o qual funciona a partir do R e pacote *netmeta*. As análises de inconsistência foram planejadas a partir das comparações das estimativas diretas e indiretas, quando disponíveis. Não foram planejadas análises de subgrupos devido ao risco de perda da conectividade. O ranqueamento pela técnica de p-score foi previsto. A comparação entre a mediana de eventos entre dois grupos (por exemplo, intervenção *versus* placebo) permite avaliar a associação entre a variável de exposição e a mediana de eventos. Se a mediana de eventos for maior em um grupo em comparação com o outro, isso indica que a exposição está associada a um maior risco de evento.

Os dados categóricos deste PTC foram sumarizados como *Risk Ratio* (RR) [IC 95%]. O RR pode ser interpretado como a razão entre os riscos relativos de ocorrência de um evento entre os dois grupos. Se o RR é maior que 1, significa que o risco de ocorrência do evento é maior no grupo exposto do que no grupo controle, sugerindo uma associação positiva entre a exposição e o desfecho. Se o RR é igual a 1, não há diferença significativa no risco de ocorrência do evento entre os dois grupos, sugerindo ausência de associação. Se o RR é menor que 1, significa que o risco de ocorrência do evento é menor no grupo exposto do que no grupo controle, sugerindo uma associação negativa entre a exposição e o desfecho.

Já os dados contínuos (desfecho de dor) foram sumarizados como diferença média (DM) [IC 95%], em que valores superiores a 0, significam que o evento é maior no grupo controle do que no grupo exposto, enquanto, valores abaixo de 0, evidenciam benefício para o grupo exposto. Já valores que cruzam a linha de nulidade demonstram não haver diferença significativa entre os dois grupos.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (61). Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

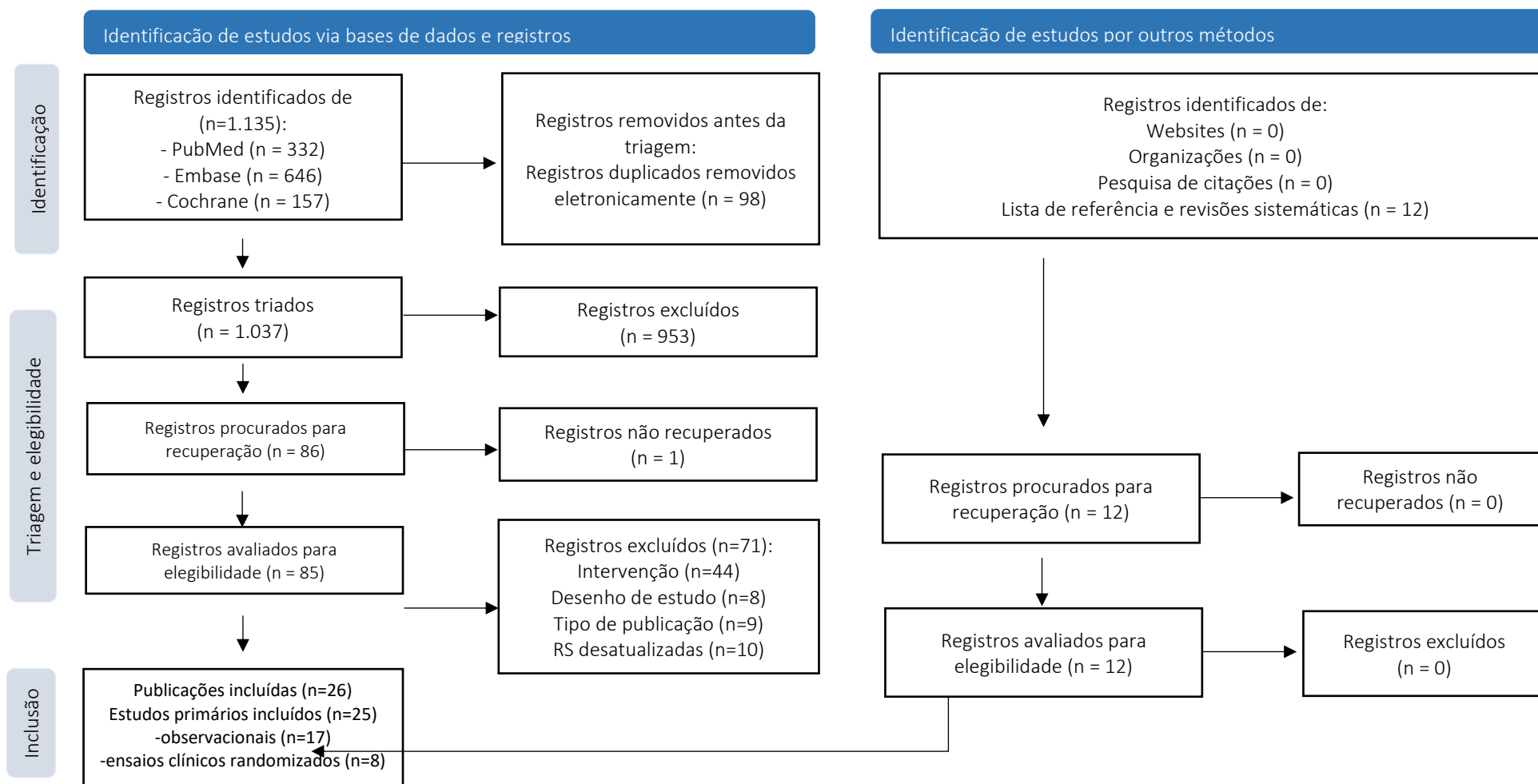


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Quadro A2. Estudos excluídos na fase de elegibilidade.

Título	Motivo de exclusão
Acien P, Velasco I, Acien M. Anastrozole and levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of endometriosis: a randomized clinical trial. BMC women's health. 2021;21(1):211.	Intervenção
Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. Gynecol Endocrinol. 2020;36(1):84-6.	Intervenção
Alasia I, Agostini A, Faust C, Berbis J, Pivano A. Effect of hormonal treatment on evolution of endometriomas: An observational study. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2023;52(9):102637.	Intervenção
Alcalde AM, Martínez-Zamora M, Gracia M, Ros C, Rius M, Castelo-Branco C, et al. Assessment of Quality of Life, Sexual Quality of Life, and Pain Symptoms in Deep Infiltrating Endometriosis Patients With or Without Associated Adenomyosis and the Influence of a Flexible Extended Combined Oral Contraceptive Regimen: Results of a Prospective, Observational Study. J Sex Med. 2022;19(2):311-8.	Desenho de estudo
Alonso A, Gunther K, Maheux-Lacroix S, Abbott J. Medical management of endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2024;36(5):353-61.	Desenho de estudo
Ambacher K, Secter M, Sanders AP. The use of progestin subdermal implants in the management of endometriosis-related pain symptoms and quality of life: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2022;38(3):479-86.	Intervenção
Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. Gynecol Endocrinol. 36 (1): 84-86.	Intervenção
Archer DF, Ng J, Chwalisz K, Chiu YL, Feinberg EC, Miller CE, et al. Elagolix Suppresses Ovulation in a Dose-Dependent Manner: results From a 3-Month, Randomized Study in Ovulatory Women. Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2020;105(3).	Intervenção
Artymuk N, Danilova L, Zotova O. Combined approach to treating endometriosis-associated infertility. Human reproduction (Oxford, England). 2020;35:i275-i6.	Tipo de publicação
As-Sanie S, Becker CM, Johnson N, Lessey BA, Abrao MS, Brown EL, et al. Efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study (Spirit 2). Fertility and sterility. 2020;114(3):e77.	Intervenção
As-Sanie S, Brown EL, Imm SJ, Lessey BA, Perry JS, Giudice LC. Relugolix combination therapy in north american women with endometriosis-associated pain: spirit 1 and 2 trials. Fertility and sterility. 2022;118(4):e223.	Intervenção
As-Sanie S, Giudice L, Abrao MS, Wilk K, Mehedintu C, Becker C, et al. Sustained efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT 52-week data. Human reproduction (Oxford, England). 2021;36:i57-i8.	Desenho de estudo
As-Sanie S, Giudice L, Imm SJ, Johnson N, Mehedintu C, Perry J. Bleeding Patterns with Relugolix Combination Therapy in Women with Endometriosis-Associated Pain. Obstetrics and gynecology. 2023;141(5):12S.	Intervenção
As-Sanie S, Giudice LC, Abrao M, Wilk K, Mehedintu C, Becker CM, et al. Sustained Efficacy and Safety of Relugolix Combination Therapy in Women with Endometriosis-Associated Pain: spirit 52-Week Data. Journal of minimally invasive gynecology. 2021;28(11):S10-S1.	Intervenção
Ashraf S, Khosa AF, Farwa R. Effectiveness of Norethisterone Acetate alone Versus in Combination with Letrozole for treatment of Chronic Pelvic Chronic Pain and Dyspareunia in Patients with Endometriosis. Pakistan journal of medical and health sciences. 2022;16(6):307-9.	Intervenção
Atwa KA, Ibrahim ZM, El Bassuony EM, Taha OT, Ibrahim SAH, Ibrahim MF. Ovarian reserve after Dienogest therapy versus laparoscopic cystectomy for unilateral endometriomas: a randomized clinical trial. Journal of endometriosis and pelvic pain disorders. 2024.	Intervenção
Becker C, As-Sanie S, Abrao MS, Brown E, Arjona Ferreira JC, Wagman RB, et al. SPIRIT long-term extension study: two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain. Human reproduction (Oxford, England). 2022;37:i110.	Intervenção
Becker C, As-Sanie S, Zhai D, Perry JS, Dynowski K, Wilk K, et al. Relugolix combination therapy vs relugolix monotherapy with transition to relugolix combination therapy for the treatment of	Intervenção

endometriosis-associated pain: implications for cumulative benefit/risk profile. Human reproduction (Oxford, England). 2024;39:i132-i3.	
Becker C, Kotarski J, Mehedintu C, Reznichenko G, Imm SJ, Warsi QA, et al. The effect of time since surgical diagnosis of endometriosis on treatment outcomes with relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT program. Human reproduction (Oxford, England). 2021;36:i57.	Intervenção
Becker C, Mehedintu C, Venturella R, Imm SJ, Perry JS, As-Sanie S. Effect of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain who received prior first-line hormonal treatment: SPIRIT 1 and 2. Human reproduction (Oxford, England). 2023;38:i17-i8.	Intervenção
Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Human reproduction (Oxford, England). 2024;39(3):526-37.	Intervenção
Blair HA. Relugolix/Estradiol/Norethisterone Acetate: A Review in Endometriosis-Associated Pain. Drugs. 2024;84(4):449-57.	Desenho de estudo
Caruso S, Cianci A, Iraci Sareri M, Panella M, Caruso G, Cianci S. Randomized study on the effectiveness of nomegestrol acetate plus 17β-estradiol oral contraceptive versus dienogest oral pill in women with suspected endometriosis-associated chronic pelvic pain. BMC women's health. 2022;22(1):146.	Intervenção
Catherino W, Al-Hendy A, Munro M, Proehl S, Wu R, Zaim S. Relugolix Combination Therapy in Women with Uterine Fibroids and Adenomyosis: LIBERTY 1 and 2 Trials. Obstetrics and gynecology. 2023;141(5):12S.	Intervenção
Choudhury S, Jena SK, Mitra S, Padhy BM, Mohakud S. Comparison of efficacy between levonorgestrel intrauterine system and dienogest in adenomyosis: a randomized clinical trial. Ther Adv Reprod Health. 2024;18:26334941241227401.	Intervenção
Cooper KG, Bhattacharya S, Daniels JP, Horne AW, Clark TJ, Saridogan E, et al. Long acting progestogens versus combined oral contraceptive pill for preventing recurrence of endometriosis related pain: the PRE-EMPT pragmatic, parallel group, open label, randomised controlled trial. BMJ (Clinical research ed). 2024;385:e079006.	Intervenção
Ctri. Comparison of the effect of Cabergoline versus Dienogest on markers in endometriosis.	Tipo de publicação
Ctri. Efficacy and Safety of Elagolix in Comparison Dienogest for Treatment of Moderate to Severe Pain Associated with Endometriosis (tissue similar to that lining the uterus grows outside uterine cavity).	Tipo de publicação
Ctri. Comparison of tablet Dienogest versus Combined oral contraceptive pills (OCPs) for relief of pain (Dysmenorrhea or pelvic pain) associated with endometriosis disease.	Tipo de publicação
Ctri. Clinical study to evaluate efficacy and safety of Dydrogesterone 20 mg Tablets Compared to Dydrogesterone 10 mg tablet in the Management Of Endometriosis.	Tipo de publicação
da Costa Porto BT, Ribeiro PA, Kuteken F, Ohara F, Abdalla Ribeiro HS. Levonorgestrel intrauterine system versus dienogest effect on quality of life of women with deep endometriosis: a randomized open-label clinical trial. Women & health. 2024;64(7):551-8.	Intervenção
da Costa Pinheiro DJP, Pereira AMG, Antonini M, Maria Albuquerque Salgado I, Dias AT, Lopes RGC. Tolerability of endometriosis medical treatment: a comparison between combined hormonal contraceptives and progestins. BMC Womens Health. 2023;23(1):510.	Intervenção
Del Forno S, Orsini B, Verrelli L, Caroli M, Aru AC, Lenzi J, et al. Dienogest alone or dienogest combined with estrogens in the treatment of ovarian endometriomas, that is the question. A retrospective cohort study. Arch Gynecol Obstet. 2023;308(4):1341-9.	Intervenção
Dolmans MM, Becker CM, Petraglia F, Donnez J, Boolell M, Bestel E. Efficacy results from a phase 3, randomized, placebocontrolled trial testing two doses of linzagolix in women with endometriosis-associated pain. Human reproduction (Oxford, England). 2023;38:i14-i5.	Intervenção
Donnez J, Becker C, Taylor H, Carmona Herrera F, Donnez O, Horne A, et al. Linzagolix therapy versus a placebo in patients with endometriosis-associated pain: a prospective, randomized, double-blind, Phase 3 study (EDELWEISS 3). Hum Reprod. 2024;39(6):1208-21.	Intervenção
Eberle A, Nguyen DB, Smith JP, Mansour FW, Krishnamurthy S, Zakhari A. Medical Management of Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2024;143(1):53-66.	Desenho de estudo

Firdaoz Y. Effectiveness, safety and obedience of dienogest and leuprolide acetate in postlaparoscopic endometriosis patients. Journal of obstetrics and gynaecology research. 2023;49:47-8.	Tipo de publicação
Garzon S, Laganà AS, Barra F, Casarin J, Cromi A, Raffaelli R, et al. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis: a systematic review about efficacy, safety and early clinical development. Expert Opin Investig Drugs. 2020;29(12):1377-88.	Intervenção
Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). Lancet (london, england). 2022;399(10343):2267-79.	Intervenção
Guo H, Du T, Gao H, Xi Q, Wu L, Lyu Q, et al. The comparison of two different protocols ultra-long versus medroxyprogesterone acetate in women with ovarian endometriosis: a prospective randomized controlled trial. Reproductive health. 2022;19(1):198.	Intervenção
Gurbuz TB, Uncu G, Aslan K, Gadirli Z, Kasapoglu I. Preliminary results of the DINE Study (Dienogest vs. Norethindrone Acetate in Endometriosis Treatment). Human reproduction (Oxford, England). 2023;38:i354.	Tipo de publicação
Harada T, Kobayashi T, Hirakawa A, Takayanagi T, Nogami M, Mochiyama T, et al. Efficacy and safety of the combination of estetrol 15 mg/drospirenone 3 mg in a cyclic regimen for the treatment of endometriosis-associated pain and objective gynecological findings: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study. Fertil Steril. 2024.	Intervenção
Harada T, Momoeda M. Efficacy of cyclic and extended regimens of ethinylestradiol 0.02 mg - levonorgestrel 0.09 mg for dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Reproductive medicine and biology. 2021;20(2):215-23.	Intervenção
Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Gerlinger C, Becker K, Moehner S, et al. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. Adv Ther. 2020;37(5):2528-37.	Desenho de estudo
Irc20091012002576N. The effect of Dienogest and GnRH agonist on pelvic pain & pregnancy outcome after laparoscopic surgery in endometriosis.	Tipo de publicação
j3f RBR. Treating Endometriosis: pill of Dienogest alone vs. Pill of Dienogest with Hormonal Intrauterine Device - a randomized clinical trial.	Tipo de publicação
Kim HY, Song SY, Jung SH, Song HJ, Lee M, Lee KH, et al. Long-term efficacy and safety of levonorgestrel-releasing intrauterine system as a maintenance treatment for endometriosis. Medicine (Baltimore). 2022;101(10):e29023.	Intervenção
Krakhotkin DV, Silkina MN, Chernylovskiy VA, Gayvoronskaya SA. The dienogest-related cystitis in women with endometriosis: a prospective, controlled, comparative study. J Obstet Gynaecol. 2022;42(6):2492-7.	Intervenção
Lee, S. R., Yi, K. W., Song, J. Y., Seo, S. K., Lee, D. Y., Cho, S., & Kim, S. H. (2018). Efficacy and safety of long-term use of dienogest in women with ovarian endometrioma. Reproductive sciences, 25(3), 341-346.	Desenho de estudo
Lete I. Aromatase inhibitors in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A systematic review. Clinica e Investigacion en Ginecologia y Obstetricia. 2022;49(1).	Intervenção
Li RR, Xi Q, Tao L, Sheng W, Zhao CC, Wu YJ. A systematic review and Bayesian analysis of the adverse effects of dienogest. BMC Pharmacol Toxicol. 2024;25(1):43.	Intervenção
Margatho D, Carvalho NM, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. European journal of contraception & reproductive health care. 2020;25(2):133-40.	Intervenção
Miller CE, Kim JH, Kroll R, Simon JA, Soliman AM, Thomas JW, et al. Efficacy, tolerability, and bone density outcomes of elagolix with add-back therapy for endometriosis-associated pain: 12 months of an ongoing randomized phase 3 trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2024.	Intervenção
Othman ER, Al-Hendy A, Mostafa R, Lambalk CB, Mijatovic V. Oral GnRH Antagonists in Combination with Estradiol and Norethindrone Acetate for Pain Relief Associated with Endometriosis: A Review of Evidence of a Novel Class of Hormonal Agents. Int J Womens Health. 2024;16:309-21.	Desenho de estudo
Thiel PS, Donders F, Kobylanskii A, Maheux-Lacroix S, Matelski J, Walsh C, et al. The Effect of Hormonal Treatment on Ovarian Endometriomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2024;31(4):273-9.	Intervenção

Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, van Wely M, Mijatovic V, Maas JW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;6(6):Cd014788.	Intervenção
Wang J, Deng K, Li L, Dai Y, Sun X. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. systemic medication or blank control for women with dysmenorrhea: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Front Glob Womens Health. 2022;3:1013921.	Intervenção
Wu Y, Liu Y, Jia H, Luo C, Chen H. Treatment of endometriosis with dienogest in combination with traditional Chinese medicine: A systematic review and meta-analysis. Front Surg. 2022;9:992490.	Intervenção
Wu H, Liu JJ, Ye ST, Liu J, Li, N. Efficacy and safety of dienogest in the treatment of deep infiltrating endometriosis: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024; 297 (0), 40-49.	Intervenção
Yurtkal A, Oncul M. Comparison of dienogest or combinations with ethinylestradiol/estradiol valerate on the pain score of women with endometriosis: A prospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2024;103(27):e38585.	Intervenção
Zhao Y, Luan X, Wang Y. Letrozole combined with oral contraceptives versus oral contraceptives alone in the treatment of endometriosis-related pain symptoms: a pilot study. Gynecological endocrinology. 2020.	Intervenção
Wattanayingcharoenchai R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkinstian A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2021;128(1):25–35.	RS desatualizada
Liu Y, Gong H, Gou J, Liu X, Li Z. Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021;8(April):1–9.	RS desatualizada
Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski JJ, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol. novembro de 2020;27(7):1503–10.	RS desatualizada
Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH, et al. Maintenance Therapy for Preventing Endometrioma Recurrence After Endometriosis Resection Surgery - A Systematic Review and Network Meta-analysis. Obstet Gynecol Surv. 2022;77(6):339–40.	RS desatualizada
Muzii L, Di Tucci C, Galati G, Carbone F, Palaia I, Bogani G, et al. The Efficacy of Dienogest in Reducing Disease and Pain Recurrence After Endometriosis Surgery: a Systematic Review and Meta-Analysis. Reproductive Sciences. 22 de maio de 2023;	RS desatualizada
Mitchell, J. B., Chetty, S., & Kathrada, F. (2022). Progestins in the symptomatic management of endometriosis: a meta-analysis on their effectiveness and safety. BMC Women's Health, 22(1), 526.	RS desatualizada
Peng, C., Huang, Y., & Zhou, Y. (2021). Dydrogesterone in the treatment of endometriosis: evidence mapping and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics, 304, 231-252.	RS desatualizada
Samy, A., Taher, A., Sileem, S. A., Abdelhakim, A. M., Fathi, M., Haggag, H., ... & Elsherbini, M. (2021). Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction, 50(1), 101798.	RS desatualizada
Zheng, Y., Ma, R., Xu, H., Wang, L., Zhang, L., Mao, H., & Zhao, R. (2023). Efficacy and safety of different subsequent therapies after fertility preserving surgery for endometriosis: A systematic review and network meta-analysis. Medicine, 102(31), e34496.	RS desatualizada
Zakhari, A., Delpero, E., McKeown, S., Tomlinson, G., Bougie, O., & Murji, A. (2021). Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update, 27(1), 96-107.	RS desatualizada

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas

O quadro a seguir apresenta a relação de estudos primários considerados elegíveis a partir da lista de estudos incluídos nas respectivas revisões sistemáticas. Não foram listados os estudos incluídos nas revisões que não foram identificados para leitura na íntegra ou que não atendiam aos critérios de elegibilidade deste PTC.

Quadro A3. Relação de estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas.

Estudos identificados nas RS / RS	Chiu et al, 2022(32)	Liu et al, 2022(31)	Wattanayingcharoe, 2020(26)	Zakhari, 2020(24)	Muzii et al, 2023(29)	Mitchell, 2022(30)	Peng, 2021*(28)	Samy, 2021(27)	Zakhari, 2021(25)	Zheng, 2023(23)
Abdou, 2018		x			x					
Adachi et al, 2016				x	x					
Ceccaroni, 2021					x					x
Choi et al, 2022										
Del Forno, 2019						x				
Dobrokhotova, 2018		x							x	
Kashi, 2022					x					x
Lang, 2018						x		x		
Lee et al, 2016		x	x	x	x					
Ota et al, 2015	x		x	x	x					
Ouchi et al, 2014				x	x					
Strowitzki, 2010								x		
Takaesu et al, 2016		x		x	x				x	
Tang et al, 2023,										
Vercellini, 2016						x				
Yamanaka et al, 2017		x		x	x					
Zhu, 2018			x							

Fonte: elaboração própria. Nota: *Os estudos potencialmente elegíveis da RS de Peng, 2021 não foram identificados para leitura na íntegra.

APÊNDICE 5 – Avaliação do risco de viés

Estudos observacionais

Foi realizada a avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos conforme os domínios da ferramenta ROBINS-I (59). No **Quadro A4** é apresentado o julgamento completo do risco de viés, incluindo a justificativa. Nota-se que seis estudos foram classificados como moderado, enquanto dois estudos como risco grave. Os motivos detalhados para cada avaliação podem ser consultados mediante solicitação do arquivo aos autores deste PTC.

Quadro A4 - Julgamento completo do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I dos estudos observacionais incluídos no PTC para os desfechos de recorrência de endometriose e dor.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Viés geral
Recorrência de endometriose								
Adachi, 2016 (33)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Choi, 2022 (34)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lee, 2016 (38)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ma, 2024 (39)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Ota, 2015 (40)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Ouchi, 2014 (41)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Takaesu, 2016 (43)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Tang, 2023 (45)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Yamanaka, 2017 (48)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Zhu, 2018 (49)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Dor (dor pélvica, dismenorrea e dispareunia)								
Dobrokhotova, 2018 (36)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Ferrari, 2024 (37)	Grave ^{1,2}	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave
Ma, 2024 (39)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Piacenti, 2021 (42)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Takaesu, 2016 (43)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Takenaka, 2015 (44)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Vannuccini, 2022 (46)	Moderado ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Moderado
Vercellini, 2016 (47)	Grave ³	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** D1: Viés por confundimento; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na medida dos desfechos; D7: Viés na seleção dos resultados reportados; NR: não reportado. **Notas:** ¹ Ajuste para fatores de confusão insuficiente; ² Não ajustou para fatores de confusão; ³ Não ficou claro como os pacientes foram designados para o braço de intervenção.

Ensaio clínicos randomizados

De maneira geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés relacionado aos domínios de randomização, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado. Foram identificadas algumas preocupações relacionadas à perda de acompanhamento não justificada ou descontinuação do tratamento uma vez que a maior parte dos estudos avaliou os resultados dos pacientes que utilizaram o tratamento até o final do acompanhamento. A figura a seguir apresenta o resultado da análise do risco de viés para os ECRs incluídos de acordo com a ferramenta RoB 2.0.

Autor <i>et al.</i> , (ano)	Desfecho	Intervenção	Comparador	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Abdou, 2018	Dor	Dienogeste 2mg	GnRH (leuprorrelina)	+	!	+	!	+	!
Biswas, 2024	Dor	Dienogeste 2mg	Dienogeste 4mg	+	!	+	+	+	!
Ceccaroni, 2021	Dor	Dienogeste 2mg	nRH (triptó/leuprorrelina)	!	!	+	!	+	!
El Taha, 2021	Dor	Dienogeste 2mg	COCs	+	!	+	+	+	!
Kashi, 2022	Dor	Dienogeste 2mg	COCs	+	!	+	+	+	!
Lang, 2018	Dor	Dienogeste 2mg	Placebo	+	+	+	+	+	+
Strowitzki, 2010	Dor	Dienogeste 2mg	GnRH (leuprorrelina)	+	+	+	!	+	!
Vahid-Dastjerdi, 2023	Dor	Dienogeste 2mg	MPA 10mg	+	+	+	+	+	+

Julgamentos:

- + Baixo risco
- ! Algumas preocupações
- Alto risco

Figura A2. Risco de viés em ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0)

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** D1: Risco de viés no processo de randomização; D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Risco de viés na mensuração do desfecho; D4: Risco de viés na mensuração do desfecho; D5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.

APÊNDICE 6 - Resultados detalhados dos desfechos avaliados

Este PTC incluiu 26 registros de 25 estudos primários, sendo 8 ECRs e 18 estudos observacionais.

Recorrência pós-operatória de endometriose

Meta-análise em rede dos estudos observacionais

Dez estudos observacionais foram agrupados para a meta-análise em rede, conforme demonstrado no diagrama da rede da **Figura A3**.

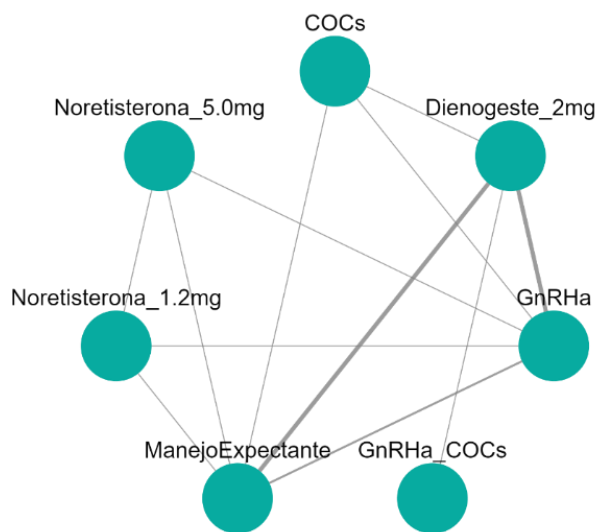


Figura A3. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Intepretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas. **Legenda:** GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

Em relação ao progestágeno oral, apenas o dienogeste foi estatisticamente significativo quando comparado com o COCs, RR de 0,16 [IC 95% 0,03 a 0,72] (**Figura A4**).

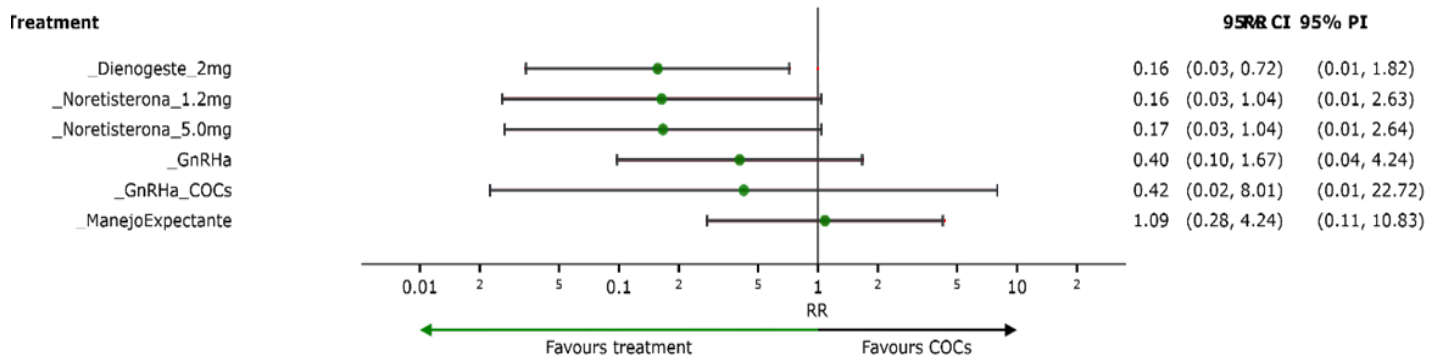


Figura A4. Resultados das meta-análises para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose para os estudos observacionais tendo COCs como comparador.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRHa: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. Nota: intervalo em preto refere-se ao intervalo de confiança, enquanto o intervalo em vermelho refere-se ao intervalo de predição.

O ranqueamento gerado (**Figura A5**) indicou que o dienogeste (0,8) e a noretisterona 1,2 mg (0,77) e 5,0 mg (0,76) foram as tecnologias com maior probabilidade de serem mais eficazes para este desfecho.

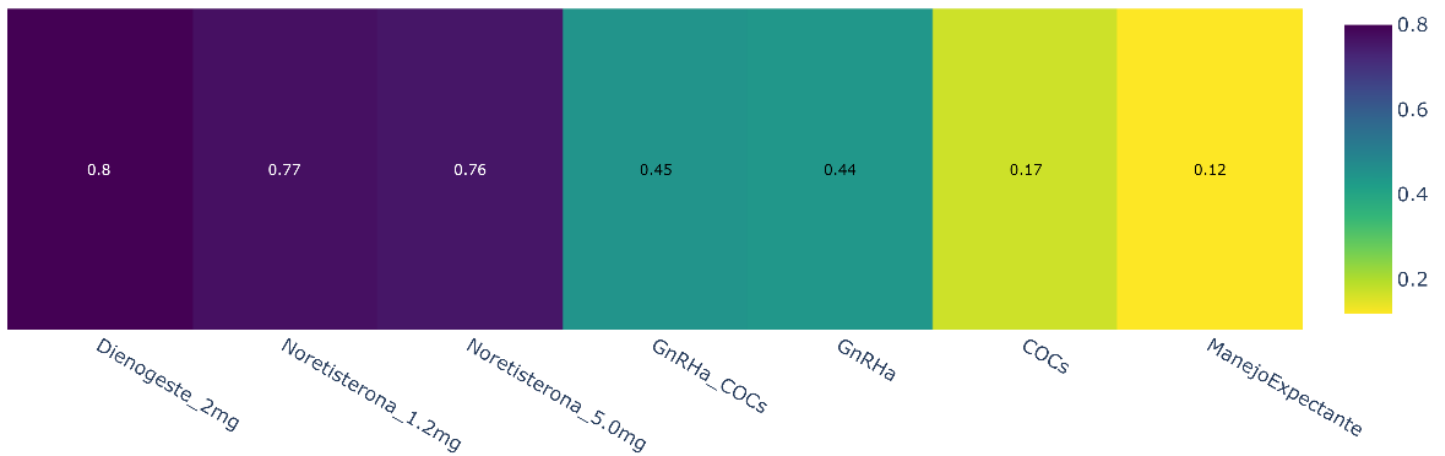


Figura A5. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de recorrência pós-operatória de endometriose dos estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo

Ensaio clínico randomizado

Não foram encontrados ECR que contemplassem este desfecho.

Dor (dismenorreia, dispareunia profunda, dor pélvica não menstrual e disquezia)

Dor pélvica

Meta-análise em rede dos estudos observacionais

Oito estudos observacionais foram agrupados para a meta-análise em rede. O diagrama da rede elaborado é apresentado na figura a seguir.

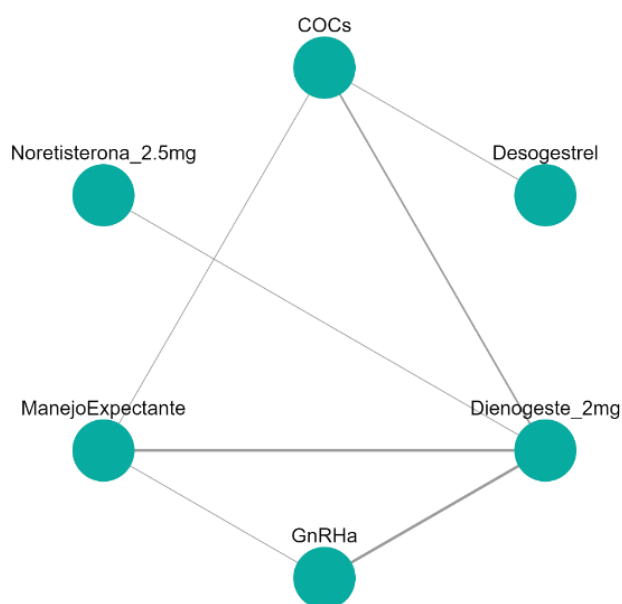


Figura A6. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Interpretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas.

Legenda: GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo

Nessa análise foram incluídos três progestágenos: desogestrel, dienogeste e noretisterona. Somente o desogestrel mostrou-se mais eficaz, com significância estatística, quando comparado ao anticoncepcional oral (DM -1,90, [IC 95% -3,13 a -0,67]) na redução da dor pélvica.

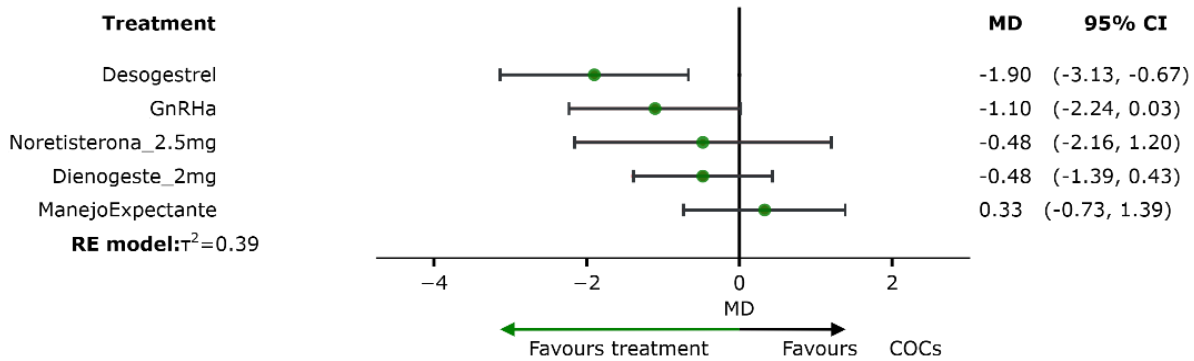


Figura A7. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRHa: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

O ranqueamento gerado por p-escore indicou que o desogestrel foi a tecnologia com maior probabilidade de ser a melhor (0,94), enquanto o COC (0,24) e manejo expectante (0,09) foram as que menos impactaram no desfecho de dor pélvica (Figura A8).

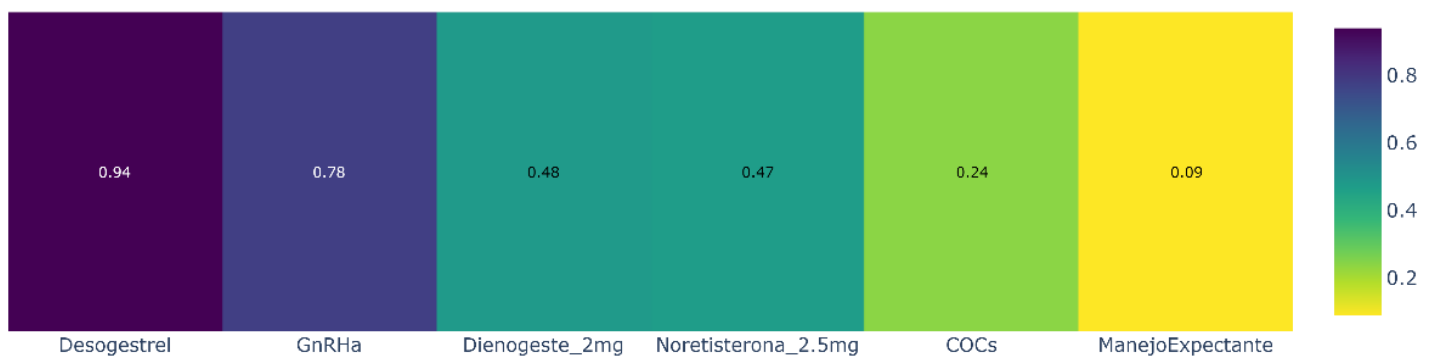


Figura A8. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dor pélvica dos estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

Meta-análise em rede dos ensaios clínicos randomizados

Sete ECR foram agrupados para a meta-análise em rede. O diagrama da rede elaborado é apresentado na figura a seguir.

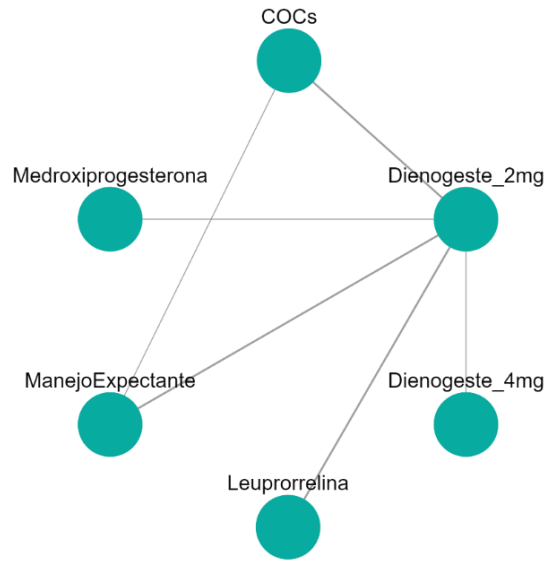


Figura A9. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dor pélvica para os ensaios clínicos randomizados

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COCs: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Intepretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas.

Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes para o dienogeste (2 mg) e (4 mg) quando comparados aos COCs (**Figura A10**) ou ao MPA.

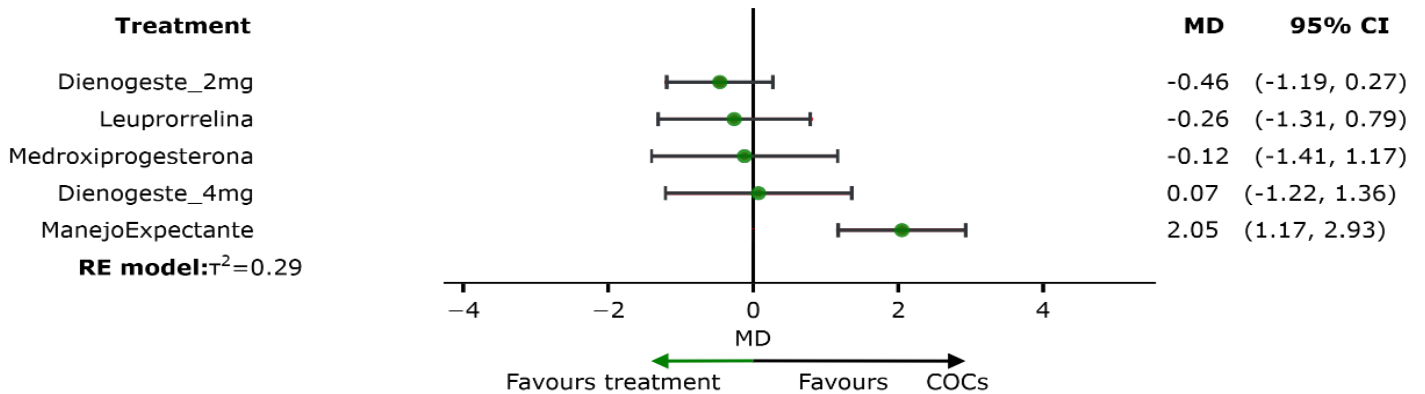


Figura A9. Resultados das meta-análises para o desfecho de dor pélvica para os ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

O ranqueamento gerado indicou que o tratamento com dienogeste foi associado a maior probabilidade de ser a melhor tecnologia em relação às demais (0,83) (**Figura A11**).

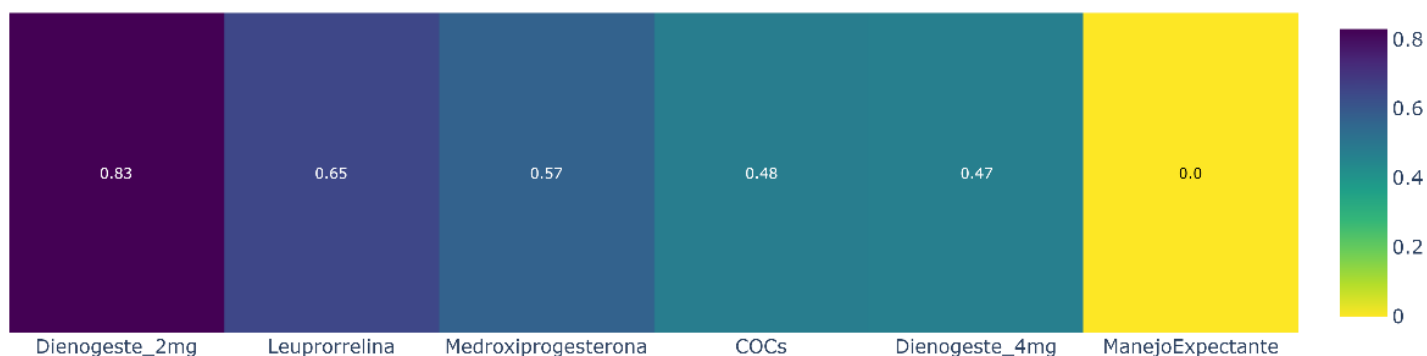


Figura A11. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dor pélvica dos ensaios clínicos randomizados.

Legenda: COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo

Dismenorreia

Meta-análise em rede dos estudos observacionais

Somente 4 EO relataram este desfecho, sendo apresentado na **Figura A12** o diagrama da meta-análise em rede.

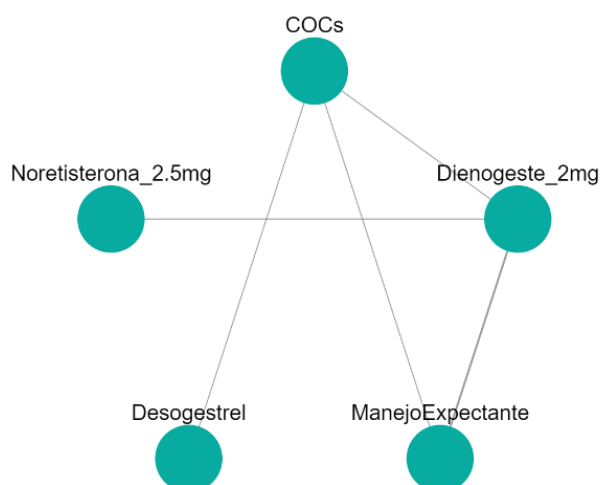


Figura A10. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Intepretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas.

Nessa análise foram contemplados os três progestágenos orais, desogestrel, dienogeste e a noretisterona. O desogestrel mostrou mais eficaz que todas as tecnologias comparadas (**Figura A11**), enquanto dienogeste e noretisterona foram mais eficazes que COC. No ranqueamento apresentado a seguir, na **Figura A12**, o desogestrel foi a tecnologia com maior probabilidade de ser a melhor (1,00) seguido da noretisterona e o dienogeste (ambos 0,63).

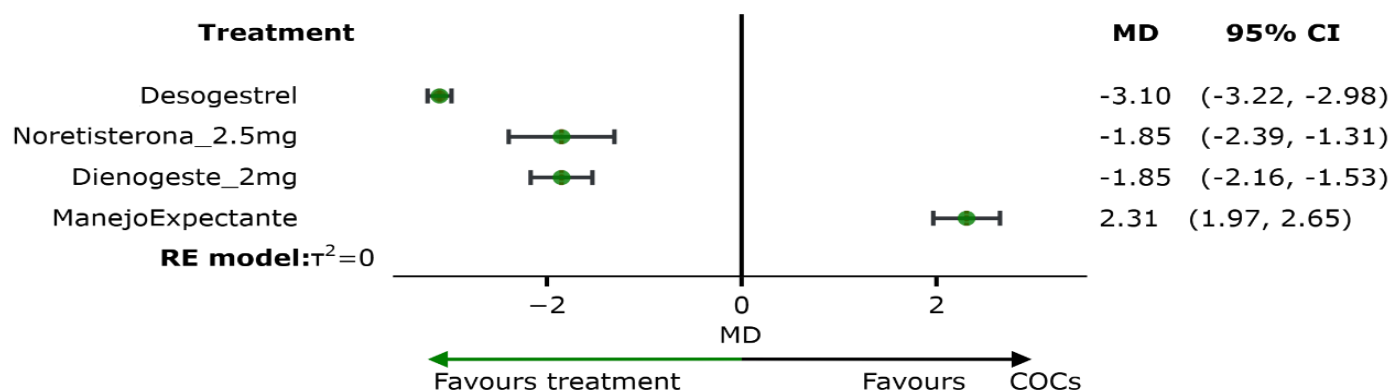


Figura A11. Resultados das meta-análises para o desfecho de dismenorreia para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas. Nota: intervalo em preto refere-se ao intervalo de confiança, enquanto o intervalo em vermelho refere-se ao intervalo de predição.

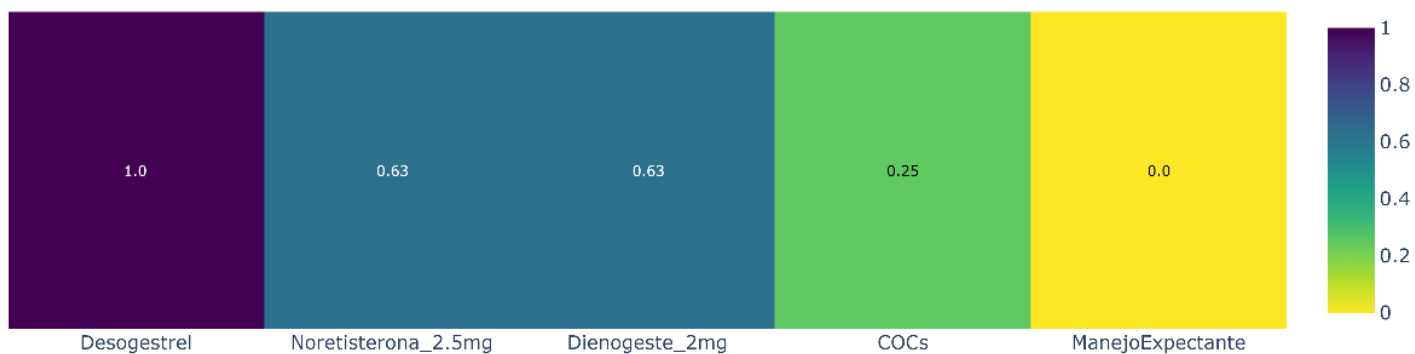


Figura A12. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dismenorreia dos estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

Ensaio clínico randomizado

Este desfecho só foi relatado no ECR conduzido por Vahid-Dastjerdi. Neste estudo foi feito a comparação do dienogeste com medroxiprogesterona (10 mg). Ambos reduziram aproximadamente -3,3 da escala visual analógica de dismenorreia.

Dispareunia

Meta-análise em rede dos estudos observacionais

Cinco estudos observacionais abordaram este desfecho conforme ilustrado na figura a seguir.

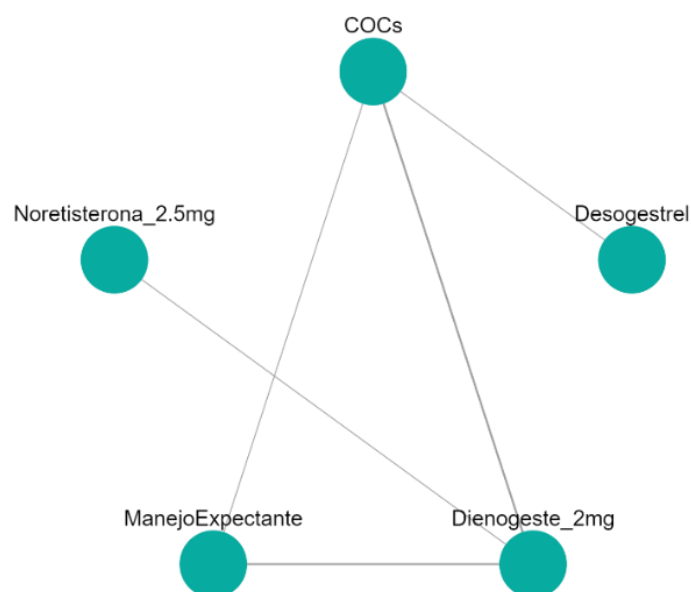


Figura A13. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Intepretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas.

Ao considerar os progestágenos orais, nota-se que o desogestrel mostrou-se mais eficaz, com significância estatística, quando comparado ao COCs (DM -2,20 [IC 95% -3,61 a -0,79]).

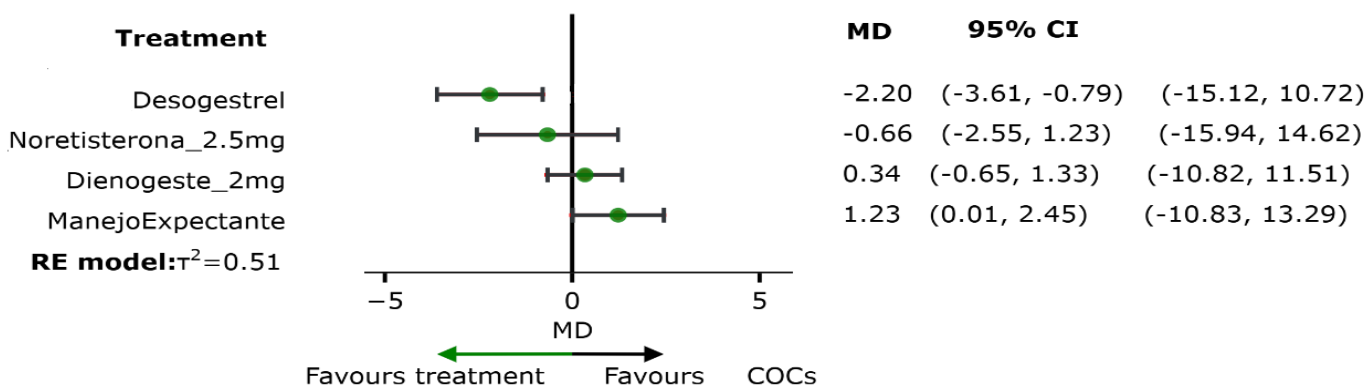


Figura A14. Resultados das meta-análises para o desfecho de dispareunia para os estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas.

No ranqueamento realizado (**Figura A15**) o desogestrel mostrou ser a tecnologia associada a maior probabilidade de ser a melhor para este desfecho (0,97), seguido da noretisterona (0,68).

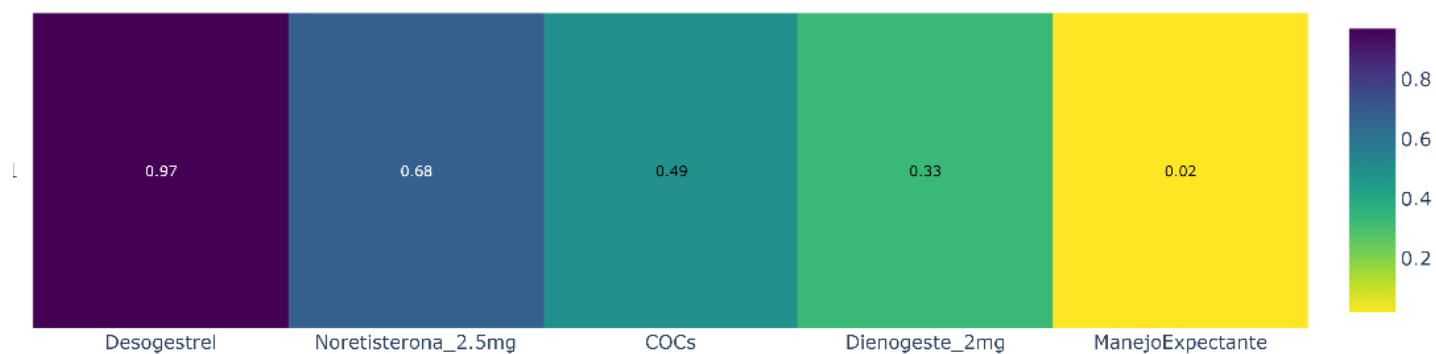


Figura A15. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dispareunia dos estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

Ensaio clínico randomizado

Somente dois ECR abordaram este desfecho como ilustrado na figura a seguir.

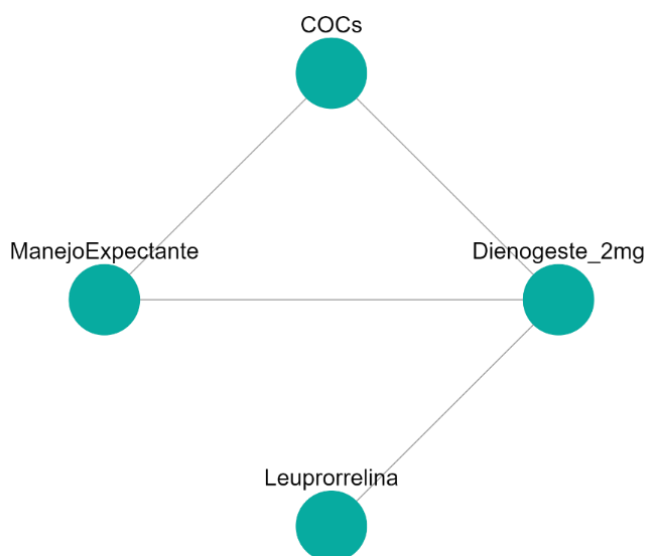


Figura A16. Diagrama da meta-análise em rede para o desfecho de dispareunia para ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Intepretação:** Geometria: cada nó representa a terapia e as linhas representam as comparações diretas.

Nesta análise o tratamento com dienogeste (2 mg) foi mais eficaz do que o manejo expectante (DM 1,66 [IC 95% 1,39-1,93]), e menos eficaz quando comparado ao COC (DM -0,72 [IC 95% -0,91 a -0,53]). No ranqueamento, apresentado na figura a seguir, o COCs foi a tecnologia com maior probabilidade de ser a melhor (1,0) seguida do progestágeno oral, dienogeste (2 mg) (0,66).

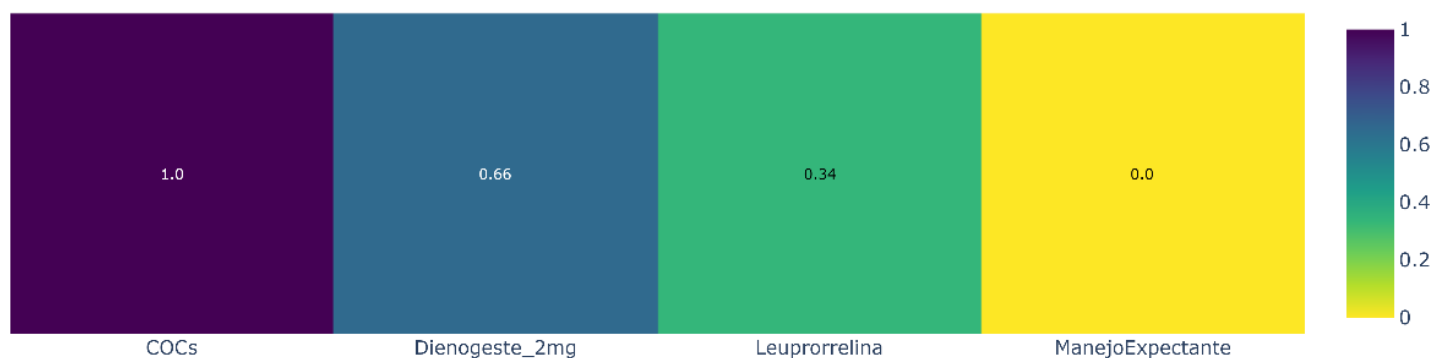


Figura A17. Ranking dos regimes analisados para o desfecho de dispareunia dos ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo.

Qualidade de vida

Este desfecho foi avaliado em cinco ECRs e quatro estudos observacionais, considerando diferentes instrumentos (SF-12, SF-36, WHOQOL-BREF e EHP-30), bem como distintas abordagens para reportar os resultados (gráficos, análises descritivas e análises da diferença de médias entre o início e o fim do tratamento). Considerando a heterogeneidade nestes resultados, não foram conduzidas comparações diretas ou indiretas dos achados, porém na **Tabela A1** há uma síntese dos achados. Em geral os autores relataram a ausência de diferenças significativas entre os grupos avaliados.

Tabela A1. Resultados obtidos para o desfecho de qualidade de vida para os ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Estudo	Intervenção	Instrumento de qualidade de vida	Principais resultados (I vs II)
Ensaaios clínicos randomizados			
Biswas, 2024 (51)	I) Dienogeste 2mg (n=96) II) Dienogeste 4mg (n=94)	SF-12	Basal: 41,33±7,55 vs 43,12±5,95 6 meses: 59,02±5,50 vs 55,73±3,25
El Taha, 2021 (53)	I) Dienogeste 2mg (n=35) II) COCs (n=35)	EHP-30	Em 24 semanas, houve melhora significativa em ambos os tratamentos, sem diferença estatística.
Kashi, 2022 (54) Niakan, 2021 (60)	I) Dienogeste 2mg (n=36) II) COCs (n=36) III) Manejo expectante	WHOQOL-BREF	Basal: 69,45±18 vs 69,55±21,9 vs 68,85±38,7 6 meses: 91,45±24,57 vs 93±29,81 vs 75,3±16,66 Diferença: 22,00±11,71 vs 23,45±16,12 vs 6,45±5,51
Lang, 2018 (55)	I) Dienogeste 2mg (n=130) II) Placebo (n=132)	SF-36	Basal: 46,62±6,15 vs 47,35±5,21 3 meses: 51,48±6,11 vs 47,47±5,44 Diferença: 4,99±6,13 vs -0,04±8,19
Strowitzki, 2010 (56)	I) Dienogeste 2mg (n=124) II) Leuprorrelina (n=128)	SF-36	Baseline: 41,4±8,5 vs 44,2±8,0 3 meses: 51,6±6,7 vs 51,2±7,1 Diferença: 10,2 vs 7,0
Estudos observacionais			
Lee et al, 2016 (38)	I) Dienogeste 2mg (n=36) II) Leuprorrelina 3,75mg terapia add-back (n=28)	WHOQOL-BREF	Os componentes físicos, psicológicos, sociais e ambientais não diferiram significativamente entre os dois grupos.
Ma, 2024 (39)	I) Dienogeste 2mg (n=70) II) Leuprorrelina 3,75mg (n=84)	EHP-5	Basal: 39,0 (36,0-47,0) vs 41,5 (32,0-50,0) Final: 25,0 (22,0-28,0) vs 19,0 (16,0-28,0) Mudança: 15,0 (8,0-18,3) vs 19,0 (15,0-26,0)
Piacenti, 2021 (42)	I) Dienogeste 2mg (n=43) II) COCs (n=43)	SF-12	<u>Físico:</u> Basal: 43,1 ± 10 vs 46,2 ± 8,9 Final: 52,2 ± 6,6 vs 51,6 ± 8,3 <u>Mental:</u>

			Basal: 36,8 ± 10,8 vs 37,6 ± 10,8
			Final: 47,3 ± 10 vs 42,6 ± 11
Vercellini, 2016 (47)	I) Dienogeste 2mg (n=90) II) Leuprorrelina 3,75mg (n=90)	SF-12	Basal: 39,3 ± 5,0 vs 39,0 ± 4,6 Final: 45,7 ± 1,2 vs 45,3 ± 1,5 Diferença: 6,4 ± 5,0 vs 6,4 ± 4,3

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COCs: contraceptivo oral combinado; EHP-5; *Endometriosis Quality of Life score*; SF-12: 12-Item health survey; SF-36: 36-Item Health Survey; WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Questionnaire*.

Eventos adversos gerais

- Sangramento / sangramento de escape**

A comparação indireta entre os COCs com dienogeste, e manejo expectante a partir dos dados dos ECR que reportaram sangramento vaginal e/ou sangramento de escape, demonstrou que parece não haver diferença entre os tratamentos para este evento adverso (**Quadro A5**).

Quadro A4. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs - sangramento vaginal / sangramento de escape.

Tratamento	P-score	COCs				
COCs	0,46	COCs	0,67 (0,05- 9,53)	----	----	1,93 (0,11-34,80)
Dienogeste 2mg	0,32	----	Dienogeste 2mg	0,61 (0,05- 7,06)	6,41 (0,95-43,34)	2,90 (0,17-49,36)
Dienogeste 4mg	0,26	0,41 (0,01- 15,13)	----	Dienogeste 4mg	----	----
GnRH-a	0,85	4,27 (0,16-113,07)	----	10,47 (0,47-233,33)	GnRH-a	----
Manejo expectante	0,64	----	----	4,74 (0,11-200,19)	0,45 (0,01- 13,81)	Manejo expectante

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

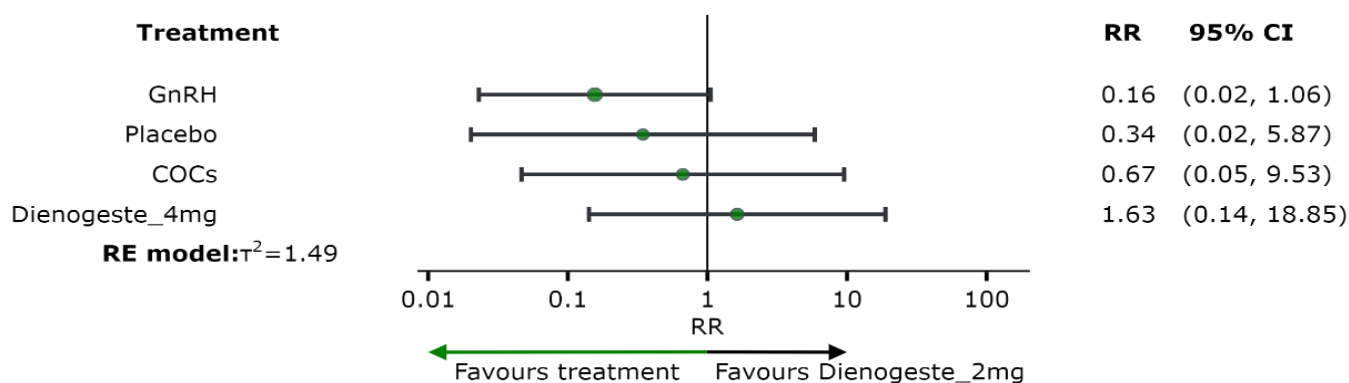


Figura A18. Gráfico de forest plot da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs - sangramento vaginal / sangramento de escape.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

A comparação indireta dos estudos observacionais parece sugerir que o dienogeste 2mg está relacionado a um menor risco de ocorrência de sangramento vaginal/sangramento de escape quando comparado à noretisterona (RR 0,57; IC95% 0,34-0,95). Parece não haver diferença significativa para este desfecho na comparação entre o dienogeste, noretisterona quando comparados aos COCs (Figura A29 a Quadro A6)

Quadro A5. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais - sangramento vaginal / sangramento de escape

Tratamento	P-score				
COCs	0,55	COCs	0,91 (0,43-1,91)	----	----
Dienogeste 2mg	0,47	----	Dienogeste 2mg	1,94 (1,01-3,74)	0,57 (0,34-0,95)
GnRH-a	0,03	1,77 (0,66-4,76)	----	GnRH-a	----
Noretisterona 2,5mg	0,95	0,52 (0,21-1,28)	----	0,29 (0,13-0,67)	Noretisterona 2,5mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

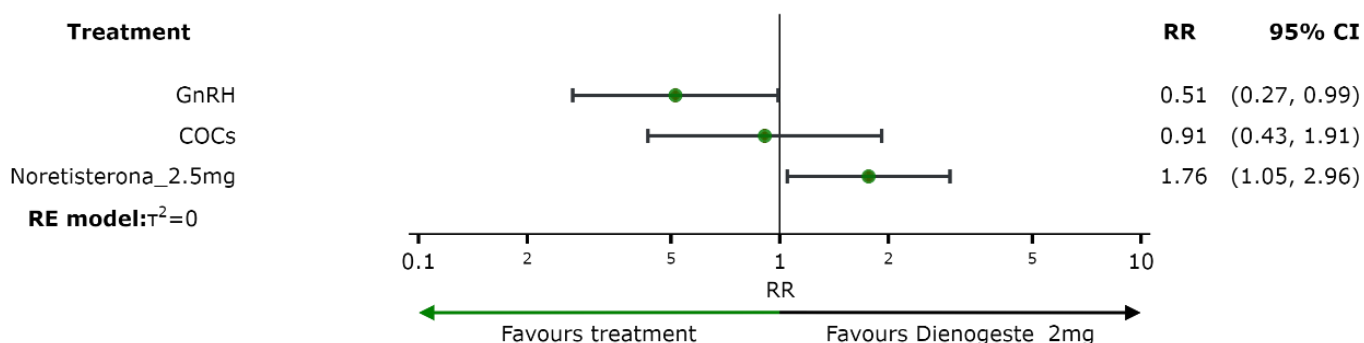


Figura A19. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais - sangramento vaginal / sangramento de escape.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

- Ganho de peso**

A comparação indireta dos ECR parece sugerir que o dienogeste 2mg está relacionado a um menor risco de ganho de peso quando comparado à MPA (RR 0,28; IC95% 0,11-0,68) e a COCs (RR 3,53 [IC 95% 1,11-11,16]), e a um maior risco quando comparado ao GnRH-a (RR 2,35; IC95% 1,09-5,06).

Quadro A6. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – ganho de peso.

Tratamento	P-score					
COCs	0,22	COCs	3,53 (1,11-11,16)	----	----	----
Dienogeste 2mg	0,73	----	Dienogeste 2mg	0,39 (0,11- 1,46)	2,35 (1,09- 5,06)	0,28 (0,11- 0,68)
Dienogeste 4mg	0,35	1,39 (0,24- 7,95)	----	Dienogeste 4mg	----	----
GnRH-a	0,99	8,27 (2,07-33,04)	----	5,97 (1,31-27,26)	GnRH-a	----
MPA 10mg	0,20	0,97 (0,23- 4,20)	----	0,70 (0,14- 3,44)	0,12 (0,04- 0,38)	MPA 10mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; MPA: acetato de medroxiprogesterona. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

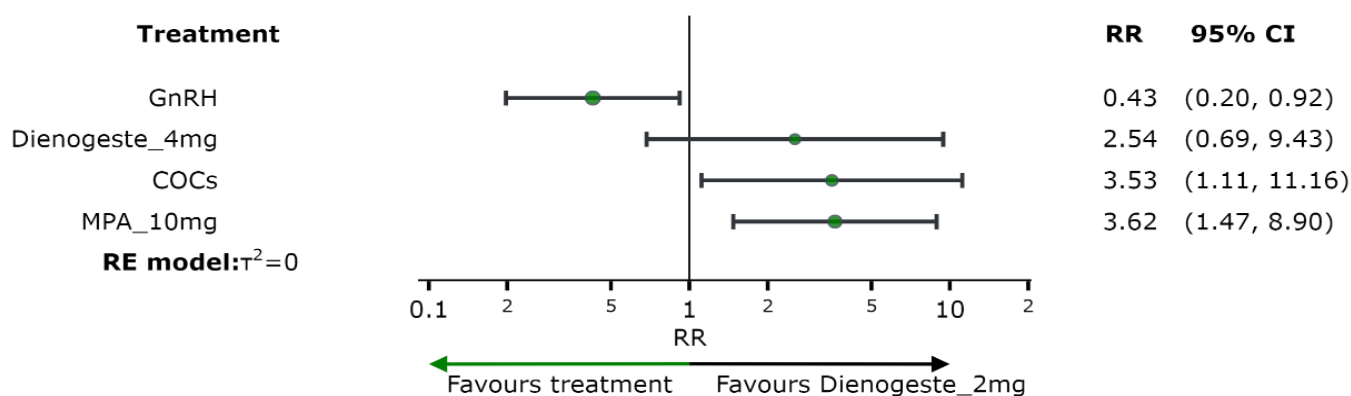


Figura A20. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – ganho de peso.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

Quando avaliados os estudos observacionais, apenas a comparação de noretisterona e dienogeste demonstrou diferença estatisticamente significativa para a ocorrência de ganho de peso, sendo o tratamento com dienogeste 2mg associado ao menor risco deste EA.

Quadro A7. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – ganho de peso.

Tratamento	P-score				
COCs	0,35	COCs	1,50 (0,58- 3,85)	----	----
Dienogeste 2mg	0,70	----	Dienogeste 2mg	2,34 (0,10-55,37)	0,56 (0,37- 0,84)
GnRH-a	0,76	3,51 (0,13- 95,30)	----	GnRH-a	----
Noretisterona 2,5mg	0,19	0,83 (0,30- 2,34)	----	0,24 (0,01- 5,76)	Noretisterona 2-5mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

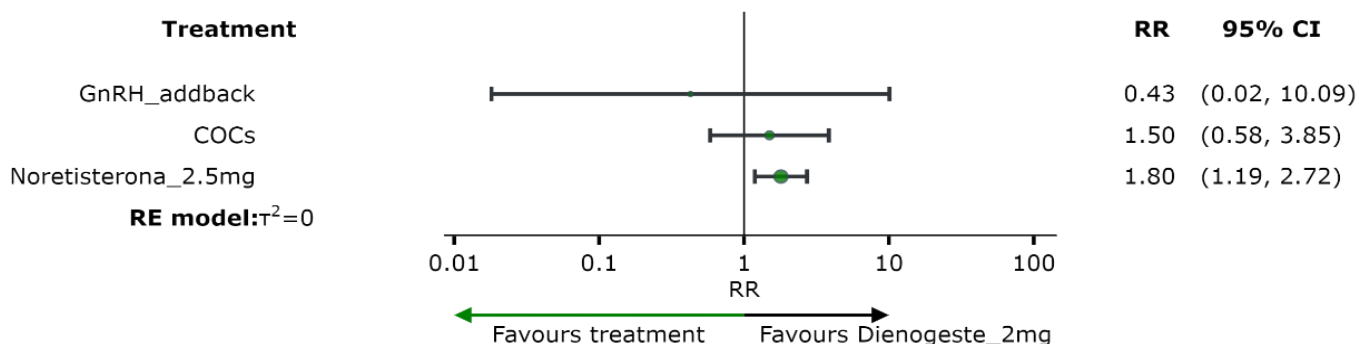


Figura A21. Gráfico de forest plot da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – ganho de peso

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

- **Redução da libido**

A comparação indireta dos ECR que reportaram redução da libido, demonstrou que parece não haver diferença entre os tratamentos para este evento adverso quando comparados ao dienogeste 2mg.

Quadro A8. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – redução da libido.

Tratamento	P-score				
COCs	0,28	COCs	2,88 (0,32-25,92)	----	----
Dienogeste 2mg	0,78	----	Dienogeste 2mg	0,46 (0,04- 4,95)	0,78 (0,39- 1,56)
Dienogeste 4mg	0,39	1,32 (0,05-33,67)	----	Dienogeste 4mg	----
GnRH-a	0,55	2,25 (0,22-22,52)	----	1,70 (0,14-20,24)	GnRH-a

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

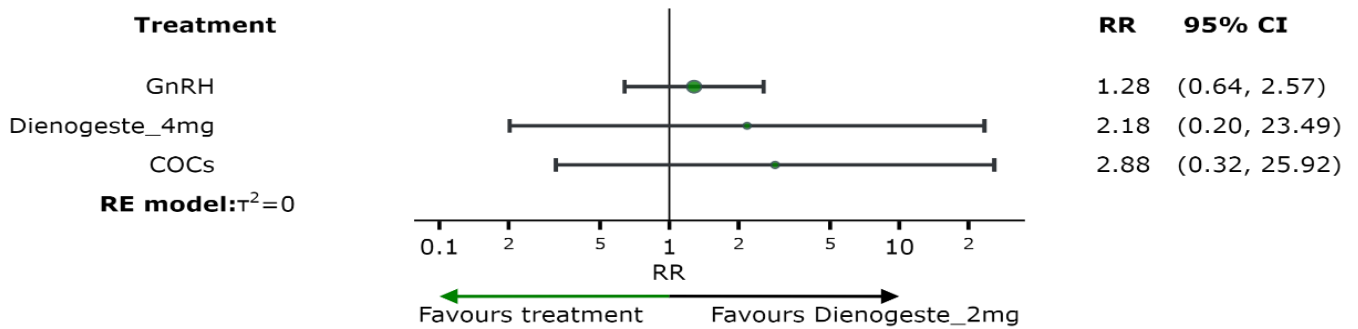


Figura A22. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – redução da libido.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

A comparação indireta dos estudos observacionais também parece sugerir que não há diferença entre as intervenções COCs, dienogeste 2mg e noretisterona na redução da libido.

Quadro A9. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – redução da libido.

Tratamento	P-score			
COCs	0,82	COCs	0,71 (0,25-2,08)	----
Dienogeste 2mg	0,61	----	Dienogeste 2mg	0,58 (0,31-1,09)
Noretisterona 2,5mg	0,06	0,42 (0,12-1,43)	----	Noretisterona 2-5mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado. Interpretação: a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas.

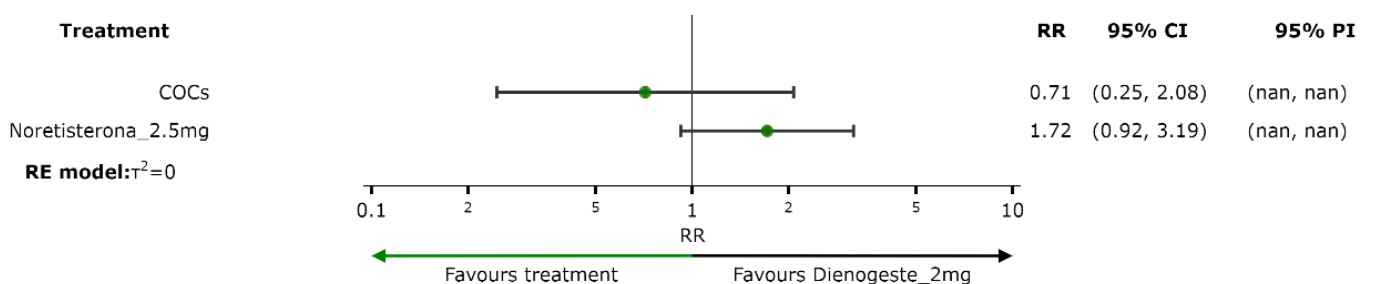


Figura A25. Gráfico de forest plot da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – redução da libido

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado.

- **Dor de cabeça**

A comparação indireta dos ECR que reportaram dor de cabeça, demonstrou que parece não haver diferença entre os tratamentos para este evento adverso quando comparados ao dienogeste 2mg.

Quadro A10. League table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – dor de cabeça.

Tratamento	P-score				
COCs	0-11	COCs	1,83 (0,76-4,41)	----	----
Dienogeste 2mg	0-58	----	Dienogeste 2mg	0,84 (0,49-1,43)	1,93 (0,77-4,84)
GnRH-a	0-37	1,53 (0,55- 4,30)	----	GnRH-a	
MPA 10mg	0-94	3,53 (0,99-12,60)	----	2,30 (0,80- 6,66)	MPA 10mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; MPA: acetato de medroxiprogesterona. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

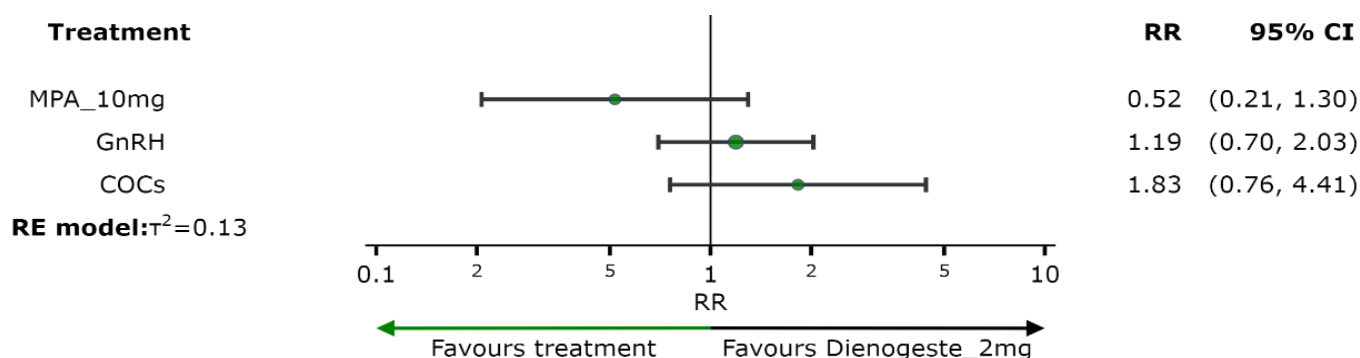


Figura A23. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos ECRs – dor de cabeça.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; MPA: acetato de medroxiprogesterona.

A comparação indireta dos estudos observacionais também parece sugerir que não há diferença entre as intervenções COCs, dienogeste 2mg e noretisterona na ocorrência de dor de cabeça.

Quadro A11. Legue table para comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – dor de cabeça.

Tratamento	P-score				
COCs	0,66	COCs	0,67 (0,30- 1,47)	----	----
Dienogeste 2mg	0,32	----	Dienogeste 2mg	1,56 (0,15-16,30)	1,11 (0,33- 3,72)
GnRH-a	0,59	1,04 (0,09-12,36)	----	GnRH-a	----
Noretisterona 2,5mg	0,43	0,74 (0,17- 3,13)	----	0,71 (0,05-10,00)	Noretisterona 2-5mg

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina; Manejo expectante: representa as intervenções não-medicamentosas e placebo. **Interpretação:** a parte superior da tabela representa os resultados (RR) das comparações diretas, e a parte inferior representa os RR obtidos pelas meta-análises indiretas. Valores de RR >1 favorece o evento para o tratamento que define a linha, enquanto uma RR <1 favorece o tratamento que define a coluna.

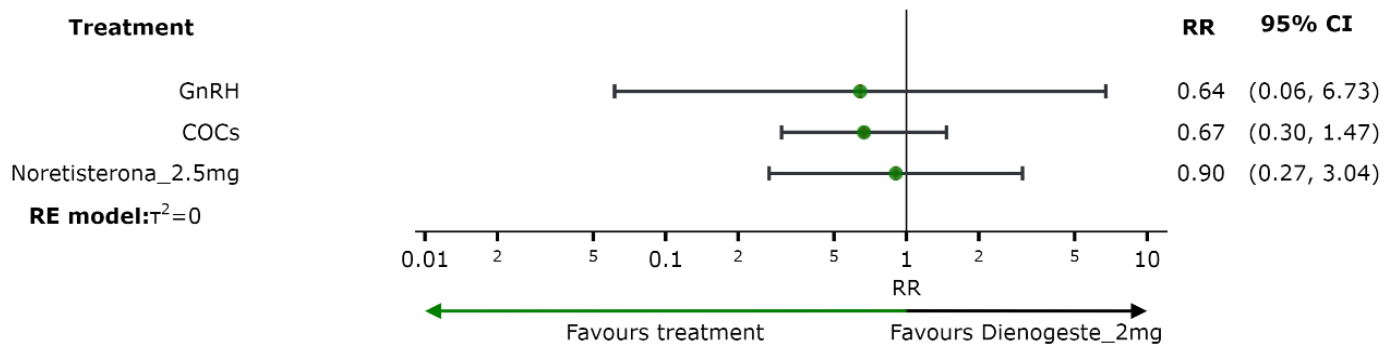


Figura A24. Gráfico de floresta da comparação indireta para ocorrência de eventos adversos nos estudos observacionais – dor de cabeça.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; GnRH-a: Agonista do hormônio liberador de gonadotropina.

APÊNDICE 7 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

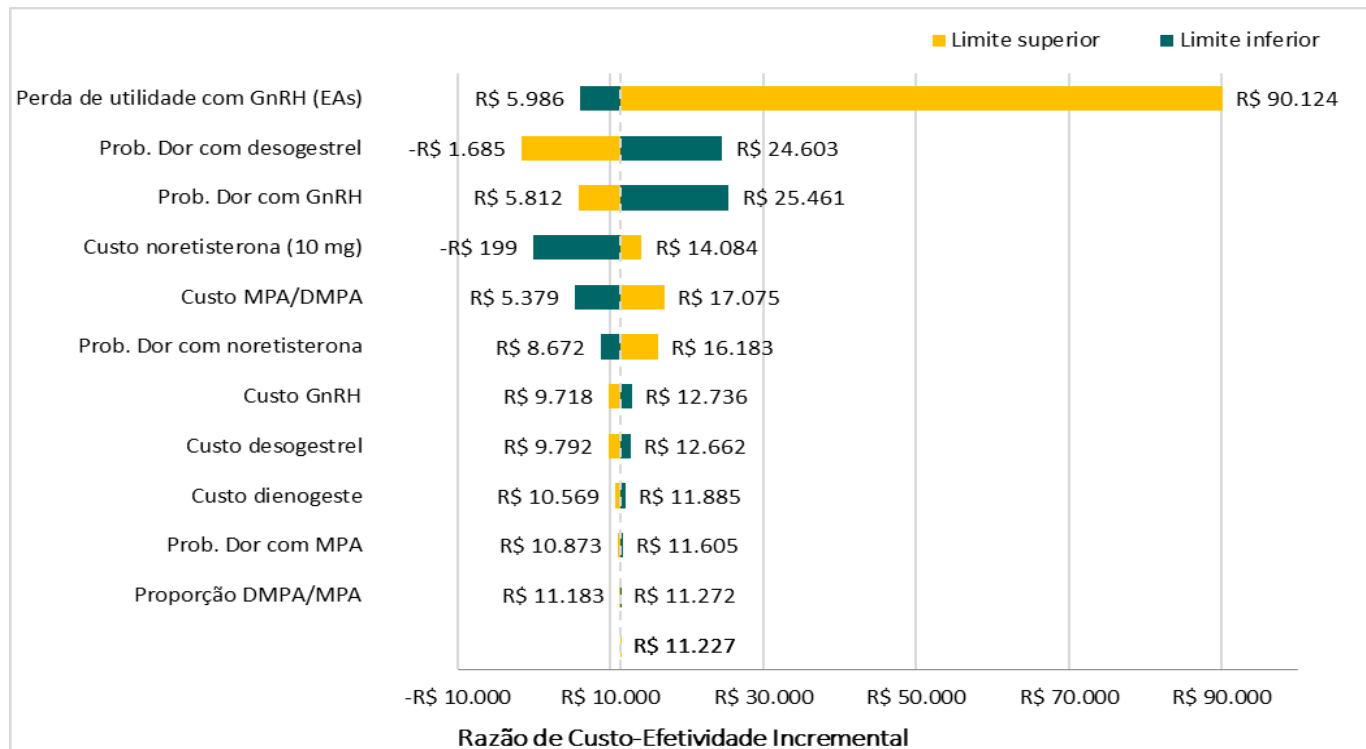


Figura A25. Diagrama de tornado ao comparar cenário dienogeste versus cenário atual

Fonte: elaboração própria.

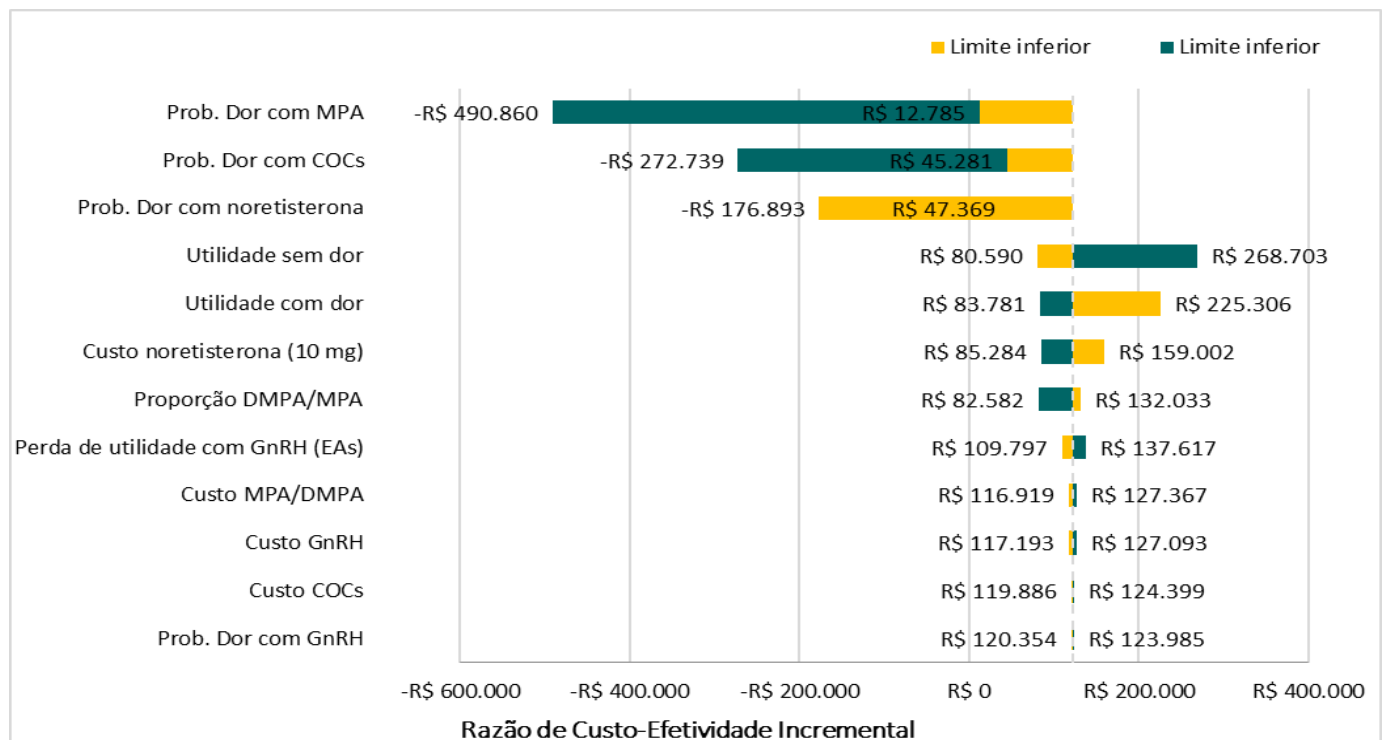


Figura A26. Diagrama de tornado ao comparar cenário noretisterona versus cenário atual.

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 8 – Custos das análises de impacto orçamentário

Tabela A2. Custos da análise de impacto orçamentário

Recurso	Descrição	Valor unitário	Valor do tratamento mensal	Valor do tratamento semestral	Fonte
Intervenção – progestágeno oral					
Desogestrel 75 µg	75 µg – 1x ao dia em dias consecutivos	R\$ 0,11	R\$ 3,21	R\$ 19,26	BPS/SIASG ^a
Dienogeste	Um comprimido por dia, sem intervalo de pausa	R\$ 0,36	R\$ 10,80	R\$ 79,20	BPS/SIASG ^a
Acetato de Noretisterona – 10 mg/dia	Um comprimido por dia ^b	R\$ 0,66	R\$ 19,89	R\$ 119,34	BPS/SIASG ^a
Comparadores (tratamentos atualmente disponíveis no SUS) (6)					
Etinilestradiol+levonorgestrel (0,03 mg+0,15 mg)	0,03 +0,15 - 1x ao dia por 21 dias+ 7 dias de intervalo	R\$ 0,07	R\$ 1,47	R\$ 8,82	BPS/SIASG ^a
Medroxiprogesterona 150 mg/mL	150 mg - intervalo de 12 a 13 semanas (intervalo máx: 91 dias)	R\$ 2,18	-	R\$ 4,36	BPS/SIASG ^a
Medroxiprogesterona 10 mg	10 mg - 3 x ao dia - contínuo sem intervalo	R\$ 0,40	R\$ 36,00	R\$ 216,00	BPS/SIASG ^a

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BPS: Banco de Preço em Saúde; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; GnRH-a: análogos do hormônio liberador de gonadotropina; Sigtap: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS. **Notas:** ^a Busca realizada no dia 30 de dezembro de 2024, foi considerado o menor custo unitário identificado nos últimos 18 meses, referente as compras realizadas entre 30 de junho de 23 a 30 de dezembro de 2024. ^b Posologia assumida, considerando a ampla faixa de posologia recomendada identificada na literatura.

APÊNDICE 9 – Resultados das análises de cenário de impacto orçamentário

Análise de sensibilidade determinística – Caso base - Cenário alternativo 1

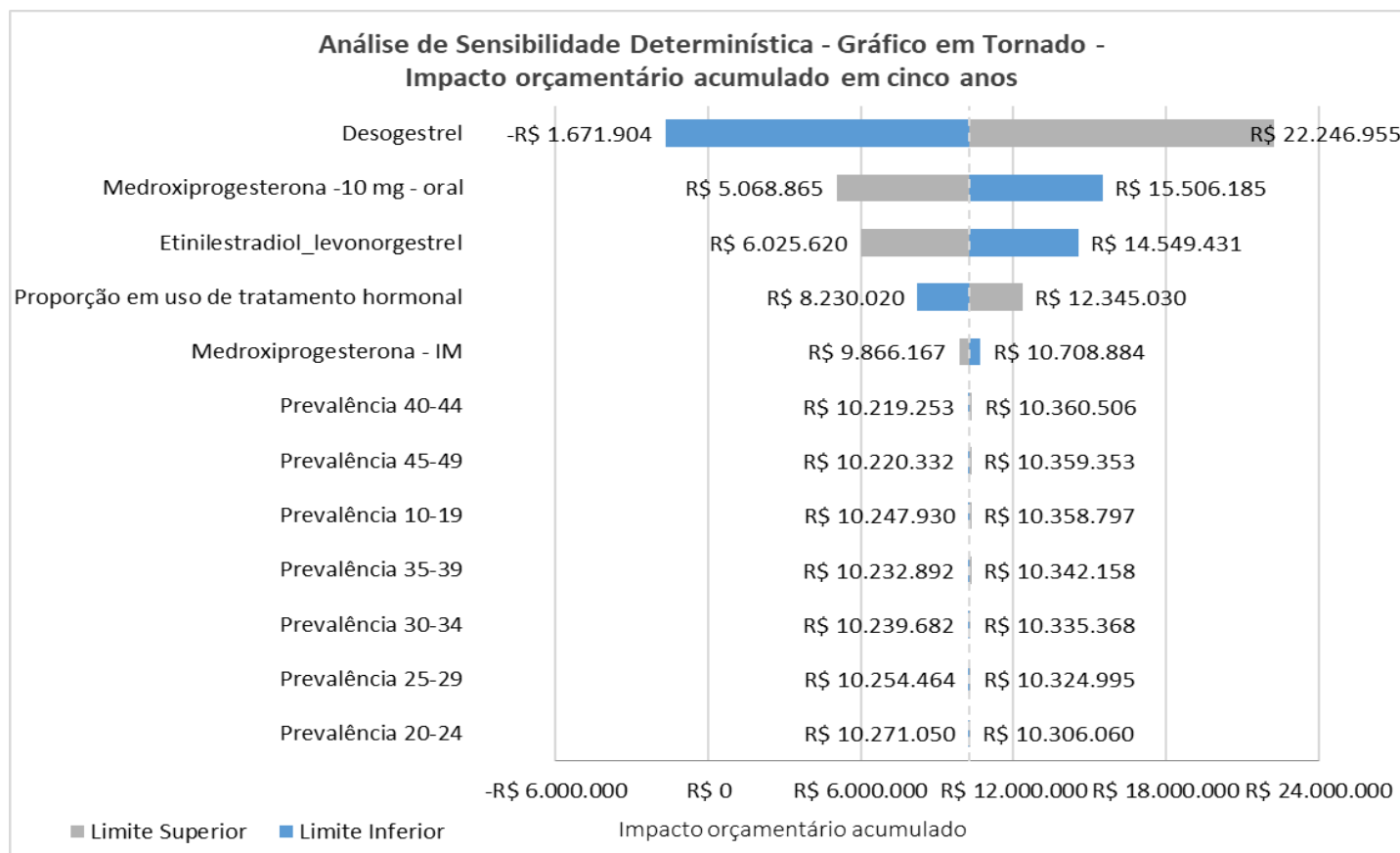


Figura A27. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando desogestrel – Caso base – Cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria.

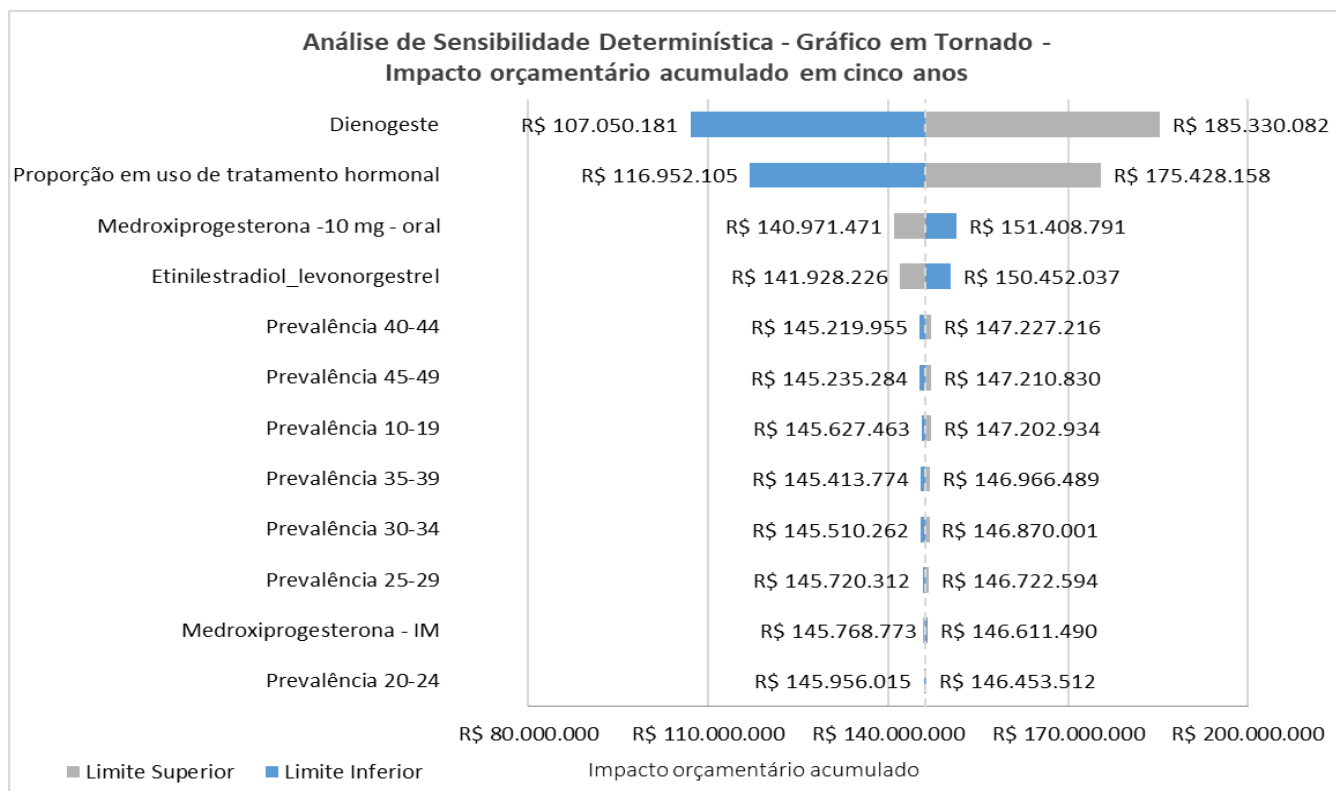


Figura A28. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando dienogeste – Caso base – Cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria.

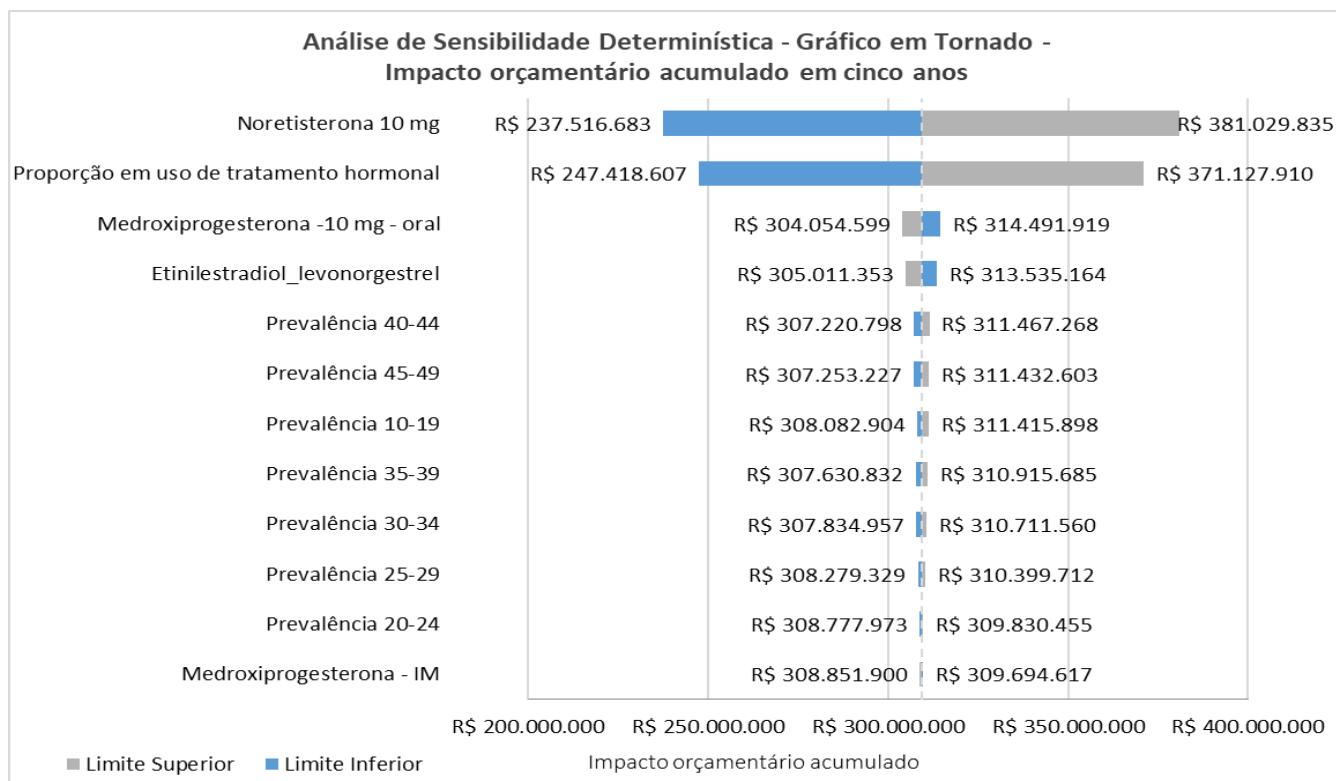


Figura A29. Resultado da análise de sensibilidade determinística para o impacto orçamentário acumulado em cinco anos incorporando noretisterona (10 mg) – Cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria.

Resultados da análise de impacto orçamentário – cenário alternativo 2

Tabela A3. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário alternativo 2 – Análise principal.

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual	65.947.435	66.109.082	66.146.176	66.061.713	65.868.290	330.132.696
Desogestrel						
Cenário com desogestrel	67.317.746	68.856.422	70.269.498	71.552.457	72.711.623	350.707.746
IO com desogestrel	1.370.311	2.747.340	4.123.323	5.490.743	6.843.333	20.575.051
Dienogeste (2 mg)						
Cenário com dienogeste	85.420.143	105.149.959	124.740.351	144.087.522	163.114.983	622.512.958
IO com dienogeste	19.472.708	39.040.878	58.594.175	78.025.808	97.246.693	292.380.263
Noretisterona (10 mg)						
Cenário com noretisterona 10mg	107.143.020	148.702.204	190.105.375	231.129.600	271.599.014	948.679.213
IO com noretisterona 10mg	41.195.585	82.593.123	123.959.199	165.067.886	205.730.724	618.546.517

Fonte: elaboração própria.

Tabela A4. Análise de impacto orçamentário considerando o cenário alternativo 4 da análise adicional.

	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual	37.750.691	37.843.223	37.864.457	37.816.108	37.705.385	188.979.864
Desogestrel						
Cenário com desogestrel	35.576.598	33.484.379	31.322.522	29.104.666	26.847.966	156.336.130
IO desogestrel	-2.174.093	-4.358.844	-6.541.935	-8.711.442	-10.857.419	-32.643.733
Dienogeste						
Cenário com dienogeste	39.215.179	40.779.380	42.271.164	43.684.214	45.019.041	210.968.978
IO dienogeste	1.464.489	2.936.157	4.406.707	5.868.106	7.313.656	21.989.114
Noretisterona 10 mg						
Cenário com noretisterona 10mg	43.581.478	49.533.381	55.409.533	61.179.672	66.824.331	276.528.395
IO noretisterona 10mg	5.830.787	11.690.158	17.545.076	23.363.564	29.118.946	87.548.531

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 10 – Patentes vigentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 28 de janeiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: buscou-se, individualmente, os seguintes termos: ["desogestrel"]; ["dydrogesterone"]; ["dienogest"]e ["\"norethisterone acetate\""];
- (2) Espacenet; PatentScope: foi utilizado no campo de busca o número do depósito do documento de patente internacional;
- (3) INPI: foi utilizado no campo "Contenha o Número do Pedido"o número de depósito do documento de patente nacional.

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

Com base nas pesquisas realizadas, foram encontradas as seguintes patentes vigentes para os princípios ativos:

DESOGESTREL

TABELA. Patente do princípio ativo desogestrel depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
BR112013003668	Associação farmacêutica para tratar e/ou prevenir mioma e/ou endometriose e seu uso	Libbs Farmacêutica LTDA. (BR/SP)	15/09/2031	Formulação(a); Associação de medicamentos(b)
PI0508865	Dispositivo de liberação de medicamento visível por raio X	Merck Sharp & Dohme B.V. (NL)	14/03/2025	Dispositivo(c)

(a) Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. (b) Associação de medicamentos - Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento (os medicamentos não foram usados juntos antes, pelo menos não para a indicação reivindicada na patente); (c) Dispositivos- Dispositivos para administração de medicamentos não consumidos com o medicamento (por exemplo, adesivos transdérmicos, inaladores, implantes). (Fonte: Cortellis Intelligence)

DIDROGESTERONA

Não foram identificadas patentes relacionadas ao princípio ativo.

DIENOGESTE

TABELA. Patente do princípio ativo dienogeste depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0510005 "sub judice"	Preparação contraceptiva multifase baseada em estrogênio natural com um progestogênio sintético	Bayer Intellectual Property GMBH (DE)	15/04/2025	Formulação(a)
BR122019002970 "sub judice"	Produto multifásico para contracepção à base de estrogênio natural com um progestogênio sintético	Bayer Intellectual Property GMBH (DE)	15/04/2025	Formulação(a)
PI0619428	Processo para a síntese de 17a-CIANOMETIL-17β-HIDROXIESTRA-4,9-DIENO-3-ONA	Richter Gedeon NYRT. (HU)	11/10/2026	Processo(b)

(a) Formulação - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética. (b) Processo - reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. (Fonte: Cortellis Intelligence)

ACETATO DE NORETISTERONA:

Não foram identificadas patentes relacionadas ao princípio ativo.

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

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

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

Referências

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



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136