

Brasília, DF | Dezembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.066

Ácido tranexâmico e dispositivo intrauterino liberador
de levonorgestrel (DIU-LNG) para pacientes com
leiomioma de útero com sangramento uterino
intenso

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 em Saúde - SCTIE

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 do Hospital Alemão Oswaldo Cruz - UATS/HAOC

Francino Machado de Azevedo Filho – UATS/HAOC

Layssa Andrade Oliveira – UATS/HAOC

Ludmila Peres Gargano – UATS/HAOC

Mariana Millan Fachi – UATS/HAOC

Rosa Camila Lucchetta – UATS/HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Karine Medeiros Amaral - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Perspectiva do Paciente

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Patentes

MunIQUE Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SCTIE/MS

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Adriana Prates Sacramento - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

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

Revisão

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

Daniel da Silva Pereira Curado - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SCTIE/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/SCTIE/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 em Saúde (SCTIE) – 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 da Secretária de Ciência, Tecnologia e Inovação em 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 em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) 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.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma proposto para tecnologias em avaliação no contexto da atualização do PCDT de Leiomioma Uterino.....	17
Figura 2. Eficácia do ácido tranexâmico comparado ao placebo na redução da perda de sangue menstrual	27
Figura 3. Eficácia do ácido tranexâmico comparado ao placebo na redução da perda de sangue menstrual.	27
Figura 4. Taxa cumulativa de falha ao tratamento com DIU-LNG e COC.....	34
Figura 5. Modelo híbrido elaborado para ACU de DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.	34
Figura 6. Modelo de árvore de decisão elaborado para ACU de ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.	36
Figura 7. Análise de sensibilidade determinística para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.	41
Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.....	42
Figura 9. Análise de sensibilidade determinística para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.	43
Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.	44
Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística para a AIO da análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal, no cenário alternativo 1.	50
Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística para a AIO da análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal, no cenário alternativo 1.....	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Sistema de classificação dos leiomiomas.	14
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do ácido tranexâmico.	19
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do DIU-LNG.	21
Quadro 4. Apresentação de preço disponível para a tecnologia no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.....	22
Quadro 5. Pergunta PICOS 1 (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos).	23
Quadro 6. Pergunta PICOS 2 (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos).	23
Quadro 7. Características gerais dos estudos.	25
Quadro 8. Análise da certeza da evidência pelo GRADE para a comparação DIU-LNG versus COCs.	29
Quadro 9. Análise da certeza da evidência pelo GRADE para a comparação ácido tranexâmico versus placebo.	30
Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	32
Quadro 11 - Probabilidades aplicadas ao modelo.....	35
Quadro 12. Custos dos estados de saúde utilizados no modelo para ambas as análises.....	37
Quadro 13. Valores de utilidade utilizados no modelo.	38
Quadro 14. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.	39
Quadro 15. Classificação dos miomas e ocorrência do sangramento uterino intenso. ..	45

Quadro 16. População utilizada no modelo de impacto orçamentário de DIU-LNG.....	46
Quadro 17. População utilizada no modelo de impacto orçamentário de ácido tranexâmico.....	46
Quadro 18. Cenário atual do <i>market share</i> utilizado nas análises 1 e 2.....	47
Quadro 19. Cenários alternativos, do <i>market share</i> utilizado em ambas AIO.....	47
Quadro 20. Parâmetros variados na análise de sensibilidade da AIO.	48
Quadro 21 - Recomendações de agências internacionais de ATS.....	54
Quadro 22 - Medicamentos potenciais para o tratamento agudo ou contínuo do sangramento uterino severo em pacientes com leiomioma de útero.....	56
Quadro 23 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre a incorporação das tecnologias em avaliação.....	63
Quadro 24 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre aspectos positivos das tecnologias em avaliação.....	64
Quadro 25 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre aspectos negativos das tecnologias em avaliação.	64
Quadro 26 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre efeitos positivos de outras tecnologias.....	65
Quadro 27 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre efeitos negativos de outras tecnologias.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de cinco anos para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.....	40
Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de cinco anos para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.	42
Tabela 3. Resultado do impacto orçamentário para os cenários da análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.	49
Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário para os cenários da análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.	50
Tabela 5 - Caracterização dos participantes da CP nº 91/2025.....	62

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	14
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
4.2.	Atenção e cuidados da condição clínica no SUS	15
5.	TECNOLOGIA AVALIADA	19
5.1.	Ficha técnica da tecnologia proposta	19
5.2.	Preços da tecnologia.....	22
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	23
6.1.	Pergunta de pesquisa	23
6.2.	Caracterização dos estudos incluídos	24
6.3.	Síntese dos resultados	26
6.4.	Certeza da evidência.....	28
6.5.	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	31
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	32
7.1.	Avaliação Econômica	32
7.2.	Análise de Impacto orçamentário.....	44
8.	ACEITABILIDADE.....	52
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	53
10.	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	54
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	55
12.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	55
13.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	58
14.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL	59
15.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	60
16.	CONSULTA PÚBLICA.....	60
16.1.	Método de análise de dados qualitativos	61
16.2.	Síntese dos resultados	61
16.3.	Contribuições para o tópico evidências científicas	67
16.4.	Contribuições para o tópico estudos econômicos	67
16.5.	Outras contribuições	67
17.	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL.....	68
18.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	69
19.	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE 1 - Métodos da síntese de evidências clínicas	74
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	79
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos.....	81
	APÊNDICE 4 – Qualidade metodológica e/ou avaliação de risco de viés	87
	APÊNDICE 5 – Caracterização dos estudos incluídos	88
	APÊNDICE 6 – Registros do SIH-SUS para o CID-10 de leiomioma	90
	APÊNDICE 7 – Custos detalhados utilizado na evidência econômica.....	92
	APÊNDICE 8 – Patentes vigentes.....	93

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação do ácido tranexâmico e do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) para o tratamento de pessoas com leiomioma de útero no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero. 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 presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário de DIU-LNG e do ácido tranexâmico para a referida população.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ácido tranexâmico e dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG).

Indicação: Pacientes diagnosticadas com leiomioma uterino apresentando sangramento uterino intenso.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE/MS).

Introdução: Os leiomiomas uterinos, também conhecidos como fibroides ou miomas, são os tumores monoclonais benignos mais frequentes no trato reprodutivo feminino, afetando principalmente o músculo liso do útero. Na maioria dos casos, são assintomáticos, mas podem provocar sintomas como sangramento intenso, dor, pressão pélvica, infertilidade, anemia, aumento da frequência urinária, dispareunia, dismenorrea e alterações na função intestinal. O tratamento depende do tamanho e da localização dos miomas, tendo como objetivo principal aliviar sintomas como sangramento, dor e pressão pélvica. Assim as abordagens terapêuticas incluem manejo cirúrgico ou medicamentoso. No caso do tratamento medicamentoso, os sintomas dos miomas uterinos são tratados no SUS com medicamentos não hormonais, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), e hormonais, como contraceptivos orais combinados (COCs), havendo a possibilidade de novas terapias como ácido tranexâmico e DIU-LNG.

Histórico de recomendações da Conitec: O DIU-LNG foi incorporado para o tratamento de pacientes com endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs) em maio de 2025. Para a recomendação o Comitê considerou que, apesar da evidência limitada, havia conhecimento consolidado sobre os efeitos hormonais dos progestágenos com ação sistêmica (no caso de administração oral ou injetável) e ação local (como é o caso do DIU-LNG). A segurança do uso do DIU-LNG, a maior adesão, o efeito contraceptivo e a eficiência da tecnologia, também foram fatores relevantes considerados para a recomendação. O ácido tranexâmico não foi avaliado anteriormente pela Conitec para incorporação em qualquer indicação clínica.

Pergunta de pesquisa 1: O DIU-LNG é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero apresentando sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal, comparado aos tratamentos hormonais atualmente disponíveis no SUS?

Pergunta de pesquisa 2: O ácido tranexâmico é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero apresentando sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal, comparado ao placebo ou anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)?

Evidências clínicas: Foram incluídos três ensaios clínicos randomizados (ECR), sendo que um ECR avaliou o DIU-LNG comparado aos COCs (Sayed *et al.*, 2011; pergunta de pesquisa 1) e dois avaliaram o ácido tranexâmico para tratamento do sangramento menstrual intenso comparado ao placebo (Freeman *et al.*, 2011 e Lukes *et al.*, 2010). A maioria dos estudos avaliou reduções percentuais no sangramento menstrual comparado à linha de base e, com exceção do estudo de Sayed *et al.*, 2011, incluíram pacientes com sangramento menstrual intenso não especificamente causado pelo leiomioma, mas permitiram a entrada de pacientes com leiomioma elegíveis ao tratamento farmacológico. Um maior percentual de pacientes em uso de ácido tranexâmico atingiu sangramento <80mL por ciclo, quando comparado ao grupo de pacientes no grupo placebo, assim como as reduções percentuais médias do sangramento menstrual foram significativamente maiores no grupo com ácido tranexâmico (certeza da evidência baixa a muito baixa). A redução do sangramento menstrual foi significativamente maior com o uso de DIU-LNG (90,9% ± 12,8%) em relação ao grupo tratado com COCs (13,4% ± 11,1%) (p<0,001) (certeza moderada da evidência). De maneira geral, o ácido tranexâmico foi bem tolerado, com eventos adversos leves ou moderados. O estudo que avaliou DIU-LNG não reportou desfechos de segurança.

Avaliação econômica: Foi construído um modelo híbrido de árvore de decisão e Markov, com horizonte de cinco anos e ciclos semestrais, para avaliar a custo-efetividade do DIU-LNG comparado ao COCs na redução do sangramento e, conseqüentemente, evitando que as pacientes evoluam para o tratamento de segunda linha (GnRH+cirurgia). A ACU demonstrou que o DIU-LNG é uma estratégia custo-efetiva para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são elegíveis ao tratamento hormonal (RCEI R\$ 5.205 por QALY ganho). Entretanto, a análise de sensibilidade demonstrou grande incerteza relacionada à probabilidade de falha semestral com DIU-LNG e COC uma vez que a evidência era limitada (um único ECR e pequeno tamanho amostral), podendo resultar em situações não-custo efetivas (acima do limiar de R\$ 40.000). Em 66% das iterações na análise de sensibilidade probabilística, o DIU-LNG foi custo-efetivo ou dominante.

Para o ácido tranexâmico, foi construído um modelo de árvore de decisão para avaliar sua custo-efetividade em reduzir o sangramento menstrual intenso e, conseqüentemente, evitar a necessidade do tratamento de segunda linha, no horizonte temporal de dois anos. O ácido tranexâmico demonstrou ser a estratégia dominante para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são inelegíveis ao tratamento hormonal, comparado com o placebo com incremento em 0,036 QALYs e redução de custo de R\$ 638. As análises de sensibilidade confirmaram estes achados.

Análise de impacto orçamentário: Foram elaboradas duas análises (uma para DIU-LNG e outra para ácido tranexâmico) e a população foi estimada pelo método epidemiológico em ambos os casos. Foram avaliados dois cenários de *market share*: o primeiro com incremento de 5% ao ano (5% a 25%) e o segundo com incremento de 10% ao ano (10% a 50%). Foram estimadas cerca de 311.081 mulheres elegíveis ao uso de DIU-LNG no primeiro ano, e sua incorporação no SUS pode gerar um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 61,1 milhões (cenário 1) até R\$ 122,2 milhões (cenário 2). Já para o ácido tranexâmico, foram estimadas 517.161 mulheres elegíveis no primeiro ano, e sua incorporação pode gerar incremento acumulado em cinco anos de R\$ 47,5 milhões (cenário 1) a R\$ 95,0 milhões (cenário 2). Em ambas as análises, houve grande incerteza quanto aos parâmetros para cálculo da população elegível devido a ausência de fontes confiáveis da literatura.

Recomendações internacionais: Para avaliação do tratamento do sangramento menstrual intenso foram identificadas recomendações no NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* – Reino Unido) para ambas as tecnologias avaliadas. Já o SMC (*Scottish Medicines Consortium* – Escócia) apresenta recomendações somente sobre o DIU-LNG para sangramento uterino intenso.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 38/2025 esteve aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025. Entretanto, a única pessoa inscrita informou que não teria disponibilidade para participação, mesmo após concluir todo o processo preparatório, não havendo tempo hábil para identificação de novo participante. Assim, não houve participação da Perspectiva do Paciente para este tema.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectados três medicamentos potenciais para o tratamento agudo ou contínuo do sangramento uterino severo em pacientes com leiomioma de útero. São eles: linzagolix; relugolix + estradiol + acetato de noretindrona; SHR-7280. O linzagolix possui registro na EMA e a combinação em dose fixa de relugolix + estradiol + acetato de noretindrona possui registro na EMA e FDA. O SHR-7280 está em desenvolvimento na China, com estudo de fase 2/3 em andamento para a indicação. As três tecnologias identificadas são antagonistas do receptor GnRH, com vantagem da via da administração oral, quando comparadas com os medicamentos já disponibilizados no SUS, que são injetáveis.

Considerações finais: As evidências clínicas parecem sugerir que o ácido tranexâmico (comparado a placebo) e o DIU-LNG (comparado a COC) são eficazes para o controle do sangramento menstrual em pacientes com leiomioma, com certeza na evidência variando de moderada a muito baixa. Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos reportados para pacientes em uso de ácido tranexâmico eram de intensidade moderada a leve. A ACU demonstrou que DIU-LNG foi custo-efetivo ao comparar com COCs, e sua incorporação pode gerar um incremento

acumulado em cinco anos de R\$ 61,1 milhões (cenário 1) até R\$ 122,2 milhões (cenário 2). Já o ácido tranexâmico foi dominante na ACU, e sua incorporação pode gerar um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 47,5 milhões (cenário 1) a R\$ 95,0 milhões (cenário 2). Na 142ª Reunião Ordinária Conitec, após apresentação inicial elaborada pelo NATS e discussão com especialistas convidados, os membros do Comitê de Medicamentos solicitaram análises adicionais, dentre elas a elaboração de um fluxograma de tratamento proposto pelos especialistas e pelo grupo de atualização do PCDT de Leiomioma, novas avaliações econômicas com o ácido tranexâmico em comparação ao placebo, e um painel de especialistas para melhor informar os parâmetros para estimativa da população elegível para a análise de impacto orçamentário, considerando a ausência de informações disponíveis na literatura. Na reunião 145ª Reunião Ordinária Conitec, o Comitê de Medicamentos considerou as informações adicionais solicitadas e observou o alto impacto do sangramento uterino intenso na qualidade de vida e produtividade das mulheres, destacando a importância destes tratamentos, assim como seus perfis de eficácia, segurança e custo-efetividade adequados apresentados nas análises.

Discussão da Conitec na recomendação inicial: O Comitê de Medicamentos considerou que a incorporação das tecnologias em análise representa uma ampliação da qualidade da saúde da mulher, com potencial de fortalecimento dessa importante política na atenção básica. Considerou a relevância clínica dos sangramentos uterinos intensos relacionados a uma alta frequência de acesso ao sistema de saúde, à realização de procedimentos médicos, à perda de qualidade de vida e produtividade, ao impacto negativo na saúde reprodutiva e à anemia. Ponderou que apesar da baixa certeza da evidência relacionada ao tratamento com ácido tranexâmico, ouviu dos especialistas médicos sobre o uso consagrado na prática clínica, especialmente em situações emergenciais, na contenção do sangramento intenso. Dessa forma, entendeu como oportuna a disponibilização da tecnologia, como também uma opção ao tratamento hormonal, atendendo inclusive aos casos de inelegibilidade à utilização de hormônios. Ponderou que em associação aos benefícios clínicos, a tecnologia foi considerada dominante e, portanto, associada a uma boa relação de eficiência para o sistema de saúde, com previsão de impacto orçamentário razoável, para atendimento de número expressivo de mulheres. Considerou da mesma forma importante a ampliação de uso do DIU de levonorgestrel, que atenderá inclusive a mulheres que vivem com endometriose e leiomiomas. Considerou que o uso do DIU-LGN foi associado a uma diminuição de procedimentos médicos mais complexos, como as cirurgias ginecológicas, e o uso de medicamentos mais caros, como os análogos de GnRH e com potencial de ser custo-efetivo. Considerou primordial a integração, a ação coordenada, dos níveis de atenção do SUS no sentido de operacionalizar o acesso às tecnologias, mas também de divulgar amplamente para o público-alvo sobre a existência desses tratamentos nos serviços do SUS.

Recomendação preliminar: No dia 01 de outubro de 2025, na 145ª Reunião Ordinária Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do ácido tranexâmico para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal e do DIU-LNG para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal. A decisão fundamentou-se na relevância dos tratamentos para a saúde da mulher, considerando os impactos negativos do sangramento uterino intenso em leiomioma, além da eficácia e dos resultados favoráveis de custo-efetividade apresentados.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 91/2025 foi realizada entre os dias 04 e 24 de novembro de 2025. Durante esse período, foram recebidas 537 contribuições, das quais 446 (83%) foram favoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, 52 (10%) foram desfavoráveis à incorporação das tecnologias no SUS, e 39 (7%) informaram não ter opinião formada. Além disso, as contribuições foram preenchidas majoritariamente por interessados no tema (n=400, 74%), mulheres cisgênero (n=341, 64%), entre 25 e 39 anos (n=233, 48%), de cor ou etnia branca

(n=262, 49%). Em relação à análise qualitativa das contribuições sobre experiência e opinião, os argumentos mencionaram a importância do acesso às tecnologias por meio do SUS para ampliação das opções terapêuticas, redução de barreiras econômicas para o acesso e para a promoção da saúde das mulheres. Também foi citada a efetividade no controle do sangramento, na redução de cirurgias e na prevenção de agravos e complicações. Ainda houve referência à promoção da qualidade de vida, à diminuição de sobrecarga e à promoção de economia para o SUS. Participantes com experiência com as tecnologias citaram como aspectos positivos fatores relacionados à efetividade e a melhora da qualidade de vida. Como aspectos negativos, foram aludidos a indisponibilidade no SUS, a inefetividade em alguns casos e o custo elevado. Em relação à experiência com outras tecnologias, foram referidos: análogos e antagonistas de GnRH, anti-hemorrágicos, AINES, cirurgias, contraceptivos, contraceptivos orais combinados e os injetáveis, implante subdérmico de etonogestrel e progestágenos. Sobre os efeitos positivos, foi destacada a efetividade, no sentido do controle de sintomas como sangramento e dor, da resolatividade do problema e da diminuição do tamanho dos miomas, também a facilidade de acesso, o baixo custo, a segurança e a posologia cômoda. A baixa efetividade, os eventos adversos, as contraindicações ao uso e os riscos associados foram os aspectos negativos apontados. As contribuições referentes às evidências clínicas, embora não tenham apresentado novos estudos, reforçaram a importância do ácido tranexâmico e do DIU-LNG para preencher uma lacuna terapêutica, dada a limitação de eficácia e os efeitos adversos das alternativas atuais, como AINEs e análogos de GnRH, além dos riscos associados a intervenções cirúrgicas. A FEBRASGO apoiou a incorporação do DIU-LNG, destacando sua capacidade de reduzir em até 95% o fluxo menstrual e evitar histerectomias, desde que observados critérios rigorosos de exclusão de pacientes com distorção cavitária. Em alinhamento técnico, a fabricante do DIU-LNG (Bayer) reforçou a contraindicação para casos com deformação uterina e manifestou concordância com o preço proposto de R\$ 828,90. Não houve contribuições relativas aos estudos econômicos.

Discussão da Conitec na recomendação final: Durante a deliberação final foram reforçados aspectos relacionados aos efeitos esperados das tecnologias, considerados fundamentais e que subsidiaram a recomendação favorável após a apreciação inicial. Esclareceram-se também as dúvidas em relação à proposta de inserção das tecnologias no algoritmo de tratamento preconizado atualmente para o Sistema Único de Saúde e constante no Protocolo Clínico de Leiomioma de Útero vigente, sedimentando a recomendação de uso do ácido tranexâmico nos casos agudos de sangramento uterino intenso. Ponderou-se que os principais efeitos esperados pela utilização das tecnologias seriam a maior possibilidade de preservação do útero e manutenção da fertilidade, com previsão de diminuição de intervenções cirúrgicas invasivas para remoção integral ou de partes do útero e os riscos e custos associados a esses procedimentos, diminuição dos casos de anemia em função da frequência e intensidade dos sangramentos e diminuição do uso de análogos ou antagonistas de GnRH, medicamentos associados a custo elevado. Em função dos benefícios esperados e da manutenção de parâmetros econômicos considerados vantajosos, manteve-se a recomendação favorável à incorporação de ambas as tecnologias.

Recomendação final da Conitec: Aos 8 (oito) dias do mês de dezembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram: i. por unanimidade, recomendar a incorporação do ácido tranexâmico para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; e ii. por unanimidade, recomendar a incorporação do Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG) para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.067/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preços das Tecnologias	Ácido Tranexâmico (comprimido de 250 mg) – custo por comprimido: R\$ 0,43 (menor preço em compras públicas;07/2025); R\$ 2,74 (preço Cmed; PMVG 18%; 07/2025). DIU-LNG 52 mg – custo unitário por dispositivo: R\$ 884,30 (menor preço em compras públicas;07/2025); R\$ 948,12 (preço Cmed; PMVG 18%; 07/2025); oferta de preço pelo fabricante R\$ 828,90.
Preço final proposto para incorporação	Houve proposta de redução de preço pelo fabricante para o DIU-LNG 52 mg, com preço final para incorporação de R\$ 828,90 por dispositivo. Não houve proposta para ácido tranexâmico (comprimido de 250 mg): preço final para incorporação foi de R\$ 0,43 por comprimido de 250 mg.
Redução em relação ao preço Cmed (PMVG 18%)	Ácido Tranexâmico (comprimido de 250 mg) – redução em relação ao preço Cmed PMVG 18% de R\$ 1,90 (84,3%). DIU-LNG 52 mg – redução em relação ao preço Cmed PMVG 18% de R\$ 119,22 (12,5%).
Custo anual de tratamento por paciente	Ácido tranexâmico (comprimido de 250 mg): R\$ 123,84 DIU-LNG 52 mg: R\$ 165,78 (uso do dispositivo por cinco anos)
Relação de custo-efetividade incremental (RCEI) final	Ácido tranexâmico: Dominante (redução de custo de R\$ 638 e incremento de 0,036 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)) (em relação ao placebo) DIU-LNG 52 mg: R\$ 5.205/AVAQ (em relação aos contraceptivos orais conjugados)
População estimada para cinco anos	Ácido Tranexâmico: 2026: 517 mil; 2027: 515 mil; 2028: 513 mil; 2029: 510 mil; 2030: 507 mil DIU-LNG 52 mg: 2026: 311mil; 2027: 309 mil; 2028: 308 mil; 2029: 307 mil; 2030: 305 mil
Impacto orçamentário estimado para cinco anos	Ácido tranexâmico: Cenário com <i>market share</i> de 5%-25%: R\$ 3.202.258 no primeiro ano e R\$ 47.493.610 acumulados em cinco anos. Cenário com <i>market share</i> de 10%-50%: R\$ 6.404.517 no primeiro ano e R\$ 94.987.219 acumulados em cinco anos. DIU-LNG 52 mg: Cenário com <i>market share</i> de 5%-25%: R\$ 12.994.767 no primeiro ano e R\$ 61.078.210 acumulados em cinco anos. Cenário com <i>market share</i> de 10%-50%: R\$ 25.989.535 no primeiro ano e R\$ 122.156.420 acumulados em cinco anos.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Leiomiomas uterinos, também denominados fibroides ou miomas, são os tumores monoclonais benignos mais comuns do trato reprodutivo feminino, afetando especificamente o músculo liso do útero(1). Os leiomiomas uterinos atingem cerca de 60% das mulheres durante idade reprodutiva e são caracterizados pela produção de uma matriz colágena e proliferação de células musculares lisas, as quais carregam a mutação MED12 (ou HMGA2), provenientes de uma célula-tronco miometrial(2,3). De acordo com o sistema FIGO² PALM-COEIN, os leiomiomas podem ser classificados como **submucosos**, que derivam de células miometriais localizadas imediatamente abaixo do endométrio e frequentemente crescem para a cavidade uterina, **intramurais**, que se desenvolvem dentro da parede uterina e podem ser grandes o suficiente para distorcer a cavidade uterina e a superfície serosa, **subseros**, que se originam na superfície serosa do útero e podem ter uma base ampla ou pedunculada e ser intraligamentares, ou de outros tipos, como cervicais e mistos (**Quadro 1**)(4,5).

Quadro 1. Sistema de classificação dos leiomiomas.

Classificação	FIGO	Descrição
Submucoso	0	Intracavário pediculado
	1	Submucoso < 50% intramural
	2	Submucoso > 50% intramural
Intramurais	3	100% intramural, tangenciando o endométrio
	4	Intramural
Subserosos	5	Subseroso > 50% intramural
	6	Subseroso < 50% intramural
	7	Subseroso pediculado
Outros	8	Cervical ou parasitário
Híbrido	2-5	Submucoso e subseroso, cada um com menos da metade do diâmetro nas cavidades endometrial e peritoneal, respectivamente

Fonte: Adaptado de Munro e colaboradores.

Dados internacionais da *Global Burden of Disease* (GBD) apontam que em 2019 mais de 3 milhões de casos de leiomioma de útero foram registrados em todo o mundo, com uma taxa de crescimento de 67,1% em relação às incidências globais do período de 1990 a 2019(6). Todavia, a incidência pode variar de 5% a 80%, de acordo com o método diagnóstico utilizado. Em uma amostra aleatória de mulheres entre 25-40 anos de idade(5,7), detectou-se por ultrassonografia (US) transvaginal uma prevalência de 5,4%, com uma relação direta entre prevalência e idade das pacientes – 3,3% para mulheres entre 25 e 32 anos e 7,8% para mulheres entre 33 e 40 anos. Uma prevalência de 6% a 34% de miomas submucosos foi observada em

Nota: ² FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia.

mulheres que se submeteram à histeroscopia como parte da investigação de hemorragia anormal e de 2% a 7% nas mulheres sob investigação de infertilidade(8).

No Brasil, entre o período de 2013 a 2023 foram registradas mais de 850 mil hospitalizações por leiomioma, com faixa etária mais prevalente (57%) entre mulheres de 40 a 49 anos. No ano de 2022 o custo de tratamento do leiomioma para o SUS foi superior aos 13 milhões de reais e a doença foi a causa de 102 óbitos(9,10).

A imensa maioria dos casos de leiomiomas são assintomáticos, todavia podem ocasionar sangramento intenso, dor, pressão pélvica, infertilidade, anemia, aumento na frequência urinária, dispareunia, dismenorreia e alteração na função intestinal(11).

Ademais, os leiomiomas representam um significativo peso econômico para as mulheres. Nos Estados Unidos as estimativas apontam para perda de US\$ 5 a US\$ 17 bilhões anualmente em salários, produtividade e incapacidade de curto prazo, além de afetar gravemente a qualidade de vida das mulheres, desencadeando sintomas depressivos, ansiedade e comprometimento das relações sociais(12,13).

A nuliparidade, a idade da menarca, idade avançada no primeiro trimestre, obesidade, diabetes, hipertensão arterial e histórico familiar são fatores de risco aumentado para a ocorrência de miomas, todavia, a etiologia da doença não é totalmente compreendida. Sabe-se, porém, que a paridade é inversamente relacionada ao risco de miomas entre mulheres brancas, e que mulheres negras apresentam prevalência aumentada em relação às brancas, com maior manifestação de casos sintomáticos, tumores de tamanho maior e mais numerosos(14–17).

4.2. Atenção e cuidados da condição clínica no SUS

No tratamento do leiomioma de útero se consideram o tamanho e a localização dos miomas, e o alvo terapêutico é o alívio dos sintomas principais (sangramento, dor e pressão pélvica). Todavia, o momento e o tipo de intervenção adotada devem considerar as condições individuais de cada paciente e se basearem no: tipo e gravidade dos sintomas, tamanho e localização dos miomas, idade da paciente e alinhamento com seus planos obstétricos e reprodutivos. Atualmente, a abordagem para tratamento do leiomioma no SUS prevê a possibilidade de tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso(18).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Leiomioma de Útero, que data de 2017, por eleição, o tratamento definitivo do mioma é cirúrgico com o objetivo de ressecção do tumor e pode ser realizado por histerectomia vaginal ou laparoscópica em mulheres sem intenção de ter filhos(5). Para mulheres que desejam preservar o útero e/ou engravidar no futuro a miomectomia é a opção de escolha. A miomectomia é a ressecção exclusiva do mioma, adotada principalmente nos tumores intramurais e submucosos. Em alguns casos a ablação endometrial isolada ou combinação com a miomectomia também pode ser adotada em mulheres com prole completa(19–21). Outra possibilidade cirúrgica de abordagem ao leiomioma é a embolização da artéria uterina, que busca controlar o fluxo sanguíneo miometrial para controlar as manifestações clínicas(22).

A terapia medicamentosa disponível no SUS para os sintomas dos miomas uterinos contempla, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) combinados ou não à terapia *add-back* com estrogênios ou progestágenos (acetato de medroxiprogesterona). Destas tecnologias, a maioria tem como alvo o endométrio em vez de diretamente o mioma, resultando em uma diminuição do fluxo sanguíneo menstrual (23,24).

Cabe destacar que, atualmente, diretrizes internacionais e especialistas recomendam postergar o máximo possível a utilização de GnRH, e iniciar o tratamento com medicamentos não hormonais como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), ou medicamentos hormonais como contraceptivos orais combinados (COCs). O **Apêndice 1** apresenta os resultados de uma busca feita na base de dados Sistema de Informações Hospitalares via Tabwin para procedimentos realizados para pacientes com CID-10 de endometriose, no ano de 2023, demonstrando que, no Brasil, a maior parte das cirurgias realizadas para pacientes com leiomioma são as radicais (histerectomia).

Pacientes com leiomiomas uterinos que apresentam queixa de infertilidade devem ser avaliadas quanto à etiologia e devem ser submetidas à tratamento da infertilidade, considerando que essas duas condições, não possuem, necessariamente, uma relação de causa e efeito. Em função do curso de sangramento no leiomioma, pode ser necessário utilizar abordagens específicas para anemia, descritas em protocolos específicos para a doença disponibilizados pelo SUS(18).

Comparador no SUS

Os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento do sangramento uterino em pacientes com leiomioma incluem:

- Anti-inflamatórios não esteroides: naproxeno e ibuprofeno, conforme Rename (25);
- Progestágenos:
 - Acetato de medroxiprogesterona: comprimido de 10 mg (MPA) ou suspensão injetável (DMPA) de 50 mg/mL e 150 mg/mL, como *add-back* terapia.;
 - Noretisterona: comprimido de 0,35 mg;
- Contraceptivos orais combinados (COCs):
 - etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg comprimido.

Priorização de tecnologias e atualização do PCDT

O PCDT vigente para Leiomioma Uterino (2017) contempla um conjunto restrito de opções terapêuticas disponíveis no SUS, especialmente para mulheres que apresentam sangramento uterino intenso.

Embora o tratamento definitivo do leiomioma seja cirúrgico, há um esforço sistemático para evitar a indicação precoce de procedimentos invasivos, priorizando-se abordagens medicamentosas ou minimamente invasivas, sempre que possível.

Nesse contexto, durante as reuniões de escopo realizadas para subsidiar a atualização do PCDT, foram identificadas duas tecnologias com ampla utilização na prática clínica nacional e

internacional, e com potencial de ampliação de acesso no SUS do dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) e incorporação do ácido tranexâmico. Ambas as tecnologias já são amplamente utilizadas na prática clínica – o DIU-LNG como método contraceptivo e para manejo da menorragia e o ácido tranexâmico para manejo de hemorragias, incluindo a menorragia e o sangramento pós-parto — e se destacam como alternativas terapêuticas seguras e eficazes.

A partir dessa priorização, estruturou-se juntamente com os especialistas um raciocínio clínico-estratégico, refletido no fluxograma de manejo terapêutico, que visa orientar a avaliação da incorporação dessas tecnologias de forma racional e custo-efetiva (**Figura 1**).

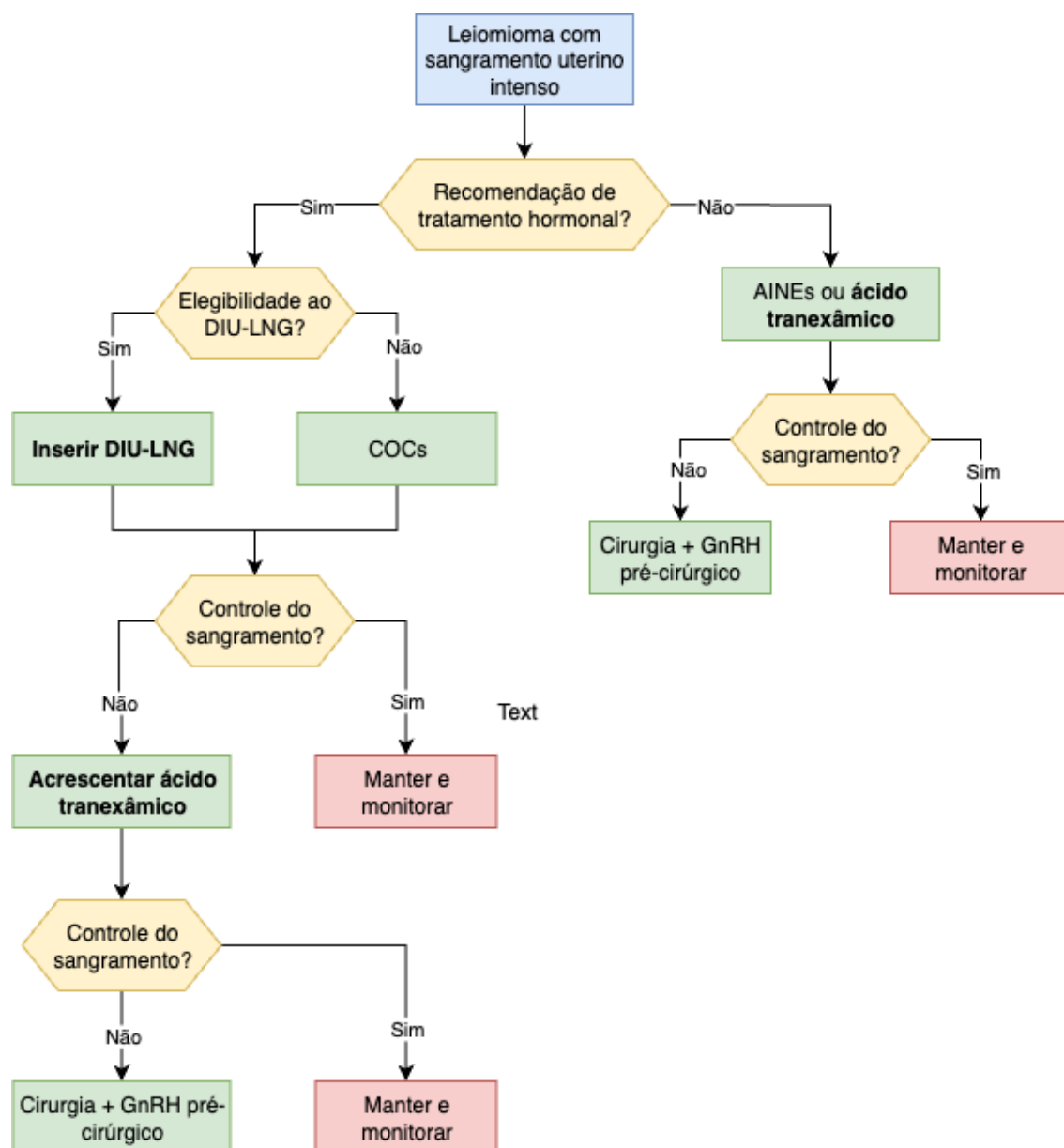


Figura 1. Fluxograma proposto para tecnologias em avaliação no contexto da atualização do PCDT de Leiomoma Uterino.

Fonte: elaboração própria. **Nota:** destaca-se em negrito as opções em avaliação. O ácido tranexâmico pode ser usado isoladamente ou associado ao tratamento em uso, como COC.

Para o DIU-LNG, considerou-se como população-alvo, mulheres com sangramento uterino intenso, elegíveis ao tratamento hormonal (isto é, sem contraindicações clínicas ao uso de contraceptivos orais combinados ou progestágenos isolados). A elegibilidade deve ser definida de forma compartilhada entre profissional de saúde e paciente, levando em conta fatores como desejo reprodutivo, presença de comorbidades, efeitos adversos prévios e contraindicações absolutas ou relativas aos métodos hormonais. Adicionalmente, o uso do DIU-LNG deve considerar critérios anatômicos adequados (volume uterino e classificação FIGO do mioma, especialmente FIGO ≥ 3) que permitam a inserção segura do dispositivo.

Já para o ácido tranexâmico, definiu-se como critério de inclusão o sangramento uterino intenso em pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal ou com refratariedade aos métodos hormonais previamente utilizados. Dessa forma, o ácido tranexâmico se configura como uma opção complementar importante, principalmente para mulheres que não podem ou não desejam utilizar métodos hormonais.

O conjunto desses critérios visa garantir o uso eficiente dos recursos públicos e a oferta de alternativas terapêuticas efetivas, especialmente em um cenário clínico desafiador como o do leiomioma uterino com sangramento abundante. A definição dessas populações-alvo e das indicações específicas permite ainda apoiar decisões baseadas em evidências e alinhadas à realidade do SUS.

Histórico de recomendações da Conitec

O DIU-LNG foi avaliado, recomendado positivamente pela Conitec e incorporado para o tratamento de pacientes com endometriose com contraindicação ou não adesão aos contraceptivos orais combinados (COCs) em maio de 2025. Para a recomendação o comitê considerou que, apesar da evidência limitada, havia conhecimento consolidado sobre os efeitos hormonais dos progestágenos com ação sistêmica (no caso de administração oral ou injetável) e ação local (como é o caso do DIU-LNG). A segurança do uso do DIU-LNG com foco na densidade mineral óssea, à maior adesão a estratégias terapêuticas de longo prazo sem repetidas administrações diárias ou trimestrais, o efeito contraceptivo do DIU e a eficiência da tecnologia, também foram fatores relevantes considerados para a recomendação.

O ácido tranexâmico não foi avaliado anteriormente pela Conitec para incorporação em qualquer indicação clínica.

5. TECNOLOGIA AVALIADA

5.1. Ficha técnica da tecnologia proposta

Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico é um antifibrinolítico sintético derivado da lisina que age por interações reversíveis em múltiplos locais, inibindo a ativação do plasminogênio e da plasmina, prevenindo a clivagem da fibrina e consequentemente a fibrinólise, prevenindo a dissolução do coágulo e reduzindo assim as perdas sanguíneas(26). O **Quadro 2** a seguir apresenta a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do ácido tranexâmico.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ácido tranexâmico
Apresentações	Comprimidos de 250 e 500 mg / solução injetável 50 mg/mL
Detentor do registro	Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda (Fabricante de Referência)
Fabricantes	EMS S/A - 25351.124865/2009-15 (Genérico) Blau Farmacêutica S.A. Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA Germed Farmaceutica LTDA Hipolabor Farmaceutica LTDA Fresenius Kabi Brasil LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	Controle e profilaxia de hemorragias provocadas por hiperfibrinólise e ligadas a várias áreas, como cirurgias cardíacas, ortopédicas, ginecológicas, obstétricas, otorrinolaringológicas, odontológicas, urológicas e neurológicas; em pacientes hemofílicos e nas hemorragias digestivas e das vias aéreas. E, também, para o tratamento do angioedema hereditário.
Indicação proposta	Pessoas em idade reprodutiva com diagnóstico de leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso.
Posologia e Forma de Administração	15 a 25 mg/kg, ou seja, 2 a 3 comprimidos, duas a três vezes ao dia.
Patentes	Não foram identificadas patentes vigentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto deste princípio ativo.*

Fonte: Bula do medicamento ácido tranexâmico(27) registrada na ANVISA. * Para mais informações, consultar o Apêndice 8.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído da bula registrada na Anvisa.

Contraindicações: portadores de coagulação intravascular ativa, vasculopatia oclusiva aguda e em pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Advertências e precauções: pacientes com histórico de tromboembolismo, ou com fatores predisponentes para tal, devem ser cuidadosamente acompanhados. Não se recomenda a utilização deste medicamento em hemorragias secundárias à coagulação intravascular

disseminada, a menos que, confirmadamente, sejam por distúrbios do sistema fibrinolítico. Nestes casos e sob estrita supervisão, pode ser necessária a utilização concomitante de anticoagulantes. O ácido tranexâmico inibe a lise de coágulos, inclusive daqueles intravasculares. Portanto, pacientes apresentando hematúria devem ser cuidadosamente acompanhados, devido ao risco de obstrução renal e das vias urinárias pelos coágulos. Pacientes que necessitem utilizar o ácido tranexâmico por longos períodos, como os portadores de angioedema hereditário, devem ser periodicamente avaliados e em caso de dificuldade para identificação das cores, o medicamento deve ser descontinuado. **Insuficiência Renal:** A excreção do ácido tranexâmico é renal. Portanto, na insuficiência renal, as doses devem ser ajustadas (vide item Posologia) e o tratamento deve ser sob estrita supervisão.

Gestantes: Estudos experimentais não demonstraram efeitos teratogênicos, mutagênicos ou sobre a fertilidade, com a utilização do ácido tranexâmico. Entretanto, o ácido tranexâmico atravessa a barreira placentária e a experiência clínica com sua utilização em gestantes é limitada. Portanto, este medicamento deve ser utilizado na gestação com cautela e sob estrita supervisão. Não se recomenda sua utilização no primeiro trimestre da gestação. **Lactantes:** Apenas 1% da concentração plasmática do ácido tranexâmico é excretada no leite materno e, em doses terapêuticas, são improváveis efeitos sobre o lactente. Mesmo assim, durante a lactação, este medicamento deve ser utilizado sob orientação.

Eventos adversos: Comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): náuseas, vômitos, dor epigástrica e diarreia. **Incomuns** (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): reações cutâneas de hipersensibilidade. **Raros** (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): tonteira, cefaleia, alterações da visão, hipotensão arterial e tromboembolismo. Em tratamentos de longo prazo, foi observada, também, dificuldade para identificação das cores.

Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)

O levonorgestrel é um progestágeno com atividade antiestrogênica utilizado principalmente para contracepção, como componente nos COCs ou em monoterapia em pílulas e implantes subdérmicos. O levonorgestrel controla o sangramento através de três mecanismos básicos: atrofia endometrial (redução da proliferação celular e diminuição da angiogênese), diminuição das prostaglandinas endometriais e espessamento do muco cervical.

O levonorgestrel também pode ser administrado na cavidade uterina por meio do dispositivo intrauterino (DIU), possibilitando a utilização de baixas doses diárias liberadas diretamente no órgão-alvo, e por isso, o DIU liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) apresenta efeitos principalmente locais (28). Cabe destacar que são critérios de exclusão indivíduos que não iniciaram atividade sexual e com má formação uterina ou qualquer alteração na cavidade uterina. O **Quadro 3** a seguir apresenta a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica do DIU-LNG.

Tipo	Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino).
Princípio ativo	Levonorgestrel 52 mg
Apresentação	Cartucho contendo 1 blister estéril com 1 endoceptivo (DIU) e 1 aplicador.
Detentor do registro	BAYER® S.A.
Fabricantes	Bayer Oy®, Pansiontie Turku – Finlândia
Indicação aprovada na Anvisa	Contraceção, menorragia idiopática, prevenção da hiperplasia endometrial na terapia de reposição estrogênica.
Indicação proposta	Pessoas em idade reprodutiva com diagnóstico de leiomioma de útero que apresenta sangramento uterino intenso.
Posologia e Forma de Administração	Inserir uma unidade na cavidade uterina. Cada administração é eficaz por cinco anos. A taxa de liberação <i>in vivo</i> de levonorgestrel é de aproximadamente 20 mcg/24h inicialmente e é reduzida para aproximadamente 18 mcg/24h após um ano e para 10 mcg/24h após cinco anos. A taxa média de liberação de levonorgestrel é de cerca de 15 mcg/24h por até cinco anos.
Patentes	Não foram identificadas patentes relacionadas à formulação, novo uso ou produto.*

Fonte: Bula do medicamento DIU levonorgestrel(29) registrada na ANVISA. * Para mais informações, consultar o Apêndice.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído da bula registrada na Anvisa.

Contraindicações: suspeita ou diagnóstico de gravidez; doença inflamatória pélvica atual ou recorrente; infecção do trato genital inferior; endometrite pós-parto; aborto infectado durante os últimos três meses; cervicite; displasia cervical; tumor maligno uterino ou cervical; tumores progestógeno-dependentes; sangramento uterino anormal não-diagnosticado; anomalia uterina congênita ou adquirida, incluindo leiomiomas, quando estes causarem deformação da cavidade uterina; condições associadas ao aumento de susceptibilidade a infecções; doença hepática aguda ou tumor hepático; hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

Advertências e precauções: usar com precaução ou considerar remoção do DIU na vigência de enxaqueca e/ou enxaqueca com perda visual, cefaleia intensa, icterícia, aumento da pressão arterial e doença arterial grave. Recomenda-se atenção ao uso em mulheres com cardiopatias congênitas ou valvulopatia com risco de endocardite infecciosa. Em mulheres diabéticas a glicemia deve ser controlada, pois o DIU pode afetar a tolerância à glicose.

Eventos adversos: **Muito comuns:** cefaleia, dor abdominal/pélvica, alterações no sangramento. **Comuns:** humor deprimido, enxaqueca, náuseas, acne/hirsutismo, dor nas costas, infecção do trato genital superior, cistos ovarianos, dismenorrea, dores nas mamas e expulsão parcial ou completa do DIU. **Incomuns:** alopecia e perfuração uterina. **Raros:** nenhuma condição foi descrita na bula.

5.2. Preços da tecnologia

No dia 30 de julho de 2025, foram conduzidas buscas 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) (30). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (31). O custo anual do tratamento com ácido tranexâmico foi estimado conforme posologia recomendada em bula e pelos especialistas, que pode variar de 2 a 3 comprimidos de 250 mg, três a quatro vezes ao dia (geralmente 3 g por dia), por um período de 2 a 4 dias em cada ciclo menstrual (no máximo 4 dias, de acordo com a bula) que apresentar sangramento intenso. Considerou-se que, em um ano, uma mulher pode ter em média de 11 a 13 ciclos menstruais, dependendo da duração média de seu ciclo menstrual, entretanto o sangramento intenso poderia ocorrer em média de 8 a 10 destes ciclos (conforme especialistas). Já o custo anual com DIU-LNG foi estimado considerando o preço unitário e uso do dispositivo pelos cinco anos recomendados em bula. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 4**.

Quadro 4. Apresentação de preço disponível para a tecnologia no Brasil e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas ^a		CMED – PMVG 18% ^b		Oferta de preço do fabricante	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual	Custo unitário	Custo anual
Ácido tranexâmico 250 mg	3 comprimidos de 250 mg, quatro vezes ao dia, por 3 dias em 13 ciclos	R\$ 0,43	R\$ 123,84	R\$ 2,74	R\$ 789,12	-	-
DIU levonorgestrel 52mg	1 inserção válida por 5 anos	R\$ 884,30 ^e	R\$ 176,86	R\$ 948,12	R\$ 189,62	R\$ 828,90	R\$ 165,78

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** ^a Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 30-01-2024 a 30/07/2025; ^b Extraído da CMED publicada em 07 de julho de 2025. ^c Considerou-se 3 comprimidos de 250 mg, 4 vezes ao dia por um período de 3 dias para o cálculo durante 8 ciclos menstruais, estando dentro da indicação em bula para menorrágia (32). ^d Apresentação considerada: Ácido tranexâmico 250 mg com CT BL AL PLAS OPC x 12 = R\$ 32,86. ^e Valor apresentado representa a compra de uma unidade em abril de 2024; um valor inferior, de R\$ 59,00, foi identificado na compra de 500 unidades em julho de 2025, mas considerado como *outlier*; o segundo menor valor observado foi R\$ 919,06 na compra de 34.680 unidades em fevereiro de 2024.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

6.1. Pergunta de pesquisa

Este parecer técnico-científico (PTC) buscou responder as seguintes perguntas de pesquisa:

“O DIU-LNG é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero apresentando sangramento uterino intenso e elegíveis à terapia hormonal, comparado aos tratamentos hormonais atualmente disponíveis no SUS?”, elaborada com base no acrônimo PICOS (**Quadro 5**).

Quadro 5. Pergunta PICOS 1 (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos).

População	Pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal
Intervenção	Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) ^a
Comparador	Contraceptivos orais combinados (COCs) Medroxiprogesterona Noretisterona ^b
Desfechos (Outcomes)	<u>Primário:</u> Redução do sangramento uterino <u>Secundários:</u> Qualidade de vida Adesão/descontinuação Eventos adversos
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas (com e sem meta-análises), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** ^a DIU com levonorgestrel é recomendado para pacientes com FIGO≥3 com volume uterino adequado que permitam a inserção do dispositivo. ^b A apresentação atualmente disponível no SUS de noretisterona é de 0,035mg.

“O ácido tranexâmico é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero com sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal, comparado aos tratamentos disponíveis no SUS?”, elaborada com base no acrônimo PICOS (**Quadro 6**).

Quadro 6. Pergunta PICOS 2 (população, intervenção, comparador, desfechos e tipos de estudos).

População	Pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal
Intervenção	Ácido tranexâmico
Comparador	Placebo ou AINES
Desfechos (Outcomes)	<u>Primário:</u> Redução do sangramento uterino <u>Secundários:</u> Qualidade de vida Adesão/descontinuação Eventos adversos

Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas (com e sem meta-análises), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos.
--	---

Fonte: Elaboração própria.

Os aspectos metodológicos são apresentados em detalhes no **Apêndice 1**. Para registrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma seguindo o modelo PRISMA 2020 foi elaborado (**Apêndice 2**). A lista completa dos estudos excluídos na etapa de leitura na íntegra, com os respectivos motivos de exclusão, é apresentada no **Apêndice 3**.

6.2. Caracterização dos estudos incluídos

Para a primeira pergunta de pesquisa (DIU-LNG versus COCs), foi incluído um ECR, e para a segunda pergunta de pesquisa (ácido tranexâmico versus placebo), foram incluídos dois ECR. Os estudos avaliaram reduções médias em termos percentuais (comparado à linha de base) no sangramento menstrual, e incluíram pacientes com sangramento menstrual intenso, não especificamente causado pelo leiomioma, mas permitiram a entrada de pacientes com leiomioma elegíveis ao tratamento farmacológico, ou seja, sem indicação para o tratamento cirúrgico.

Apenas um estudo (Sayed *et al*, 2011 - DIU-LNG versus COCs) avaliou o sangramento intenso causado pelo leiomioma e, por isso, todas as mulheres incluídas no estudo apresentavam este diagnóstico. O estudo randomizou 58 mulheres com leiomioma que se queixavam de sangramento menstrual intenso para o grupo de tratamento com DIU-LNG ou COC.

O **Quadro 6** a seguir apresenta as principais características dos estudos incluídos, e maiores informações estão apresentadas no **Apêndice 5**.

Quadro 7. Características gerais dos estudos.

Estudo - delineamento	Intervenção e Comparadores	População	% pacientes com leiomioma	Desfechos reportados	Tempo de tratamento e acompanhamento
Freeman <i>et al</i>, 2011 (33) ECR	• Ácido tranexâmico 3,9g por dia (n=118) • Ácido tranexâmico 1,95g por dia (n=117) • Placebo (n=69)	Mulheres adultas (18 e 49 anos) com histórico de sangramento menstrual intenso cíclico (médio de 80 mL/ciclo, pelo método de hematina alcalina). Mulheres com leiomiomas eram elegíveis desde que os miomas não exigissem tratamento cirúrgico.	Não informado.	• Redução na perda de sangue menstrual (método da hematina alcalina) da linha de base • Percepção subjetiva pelo Questionário de Impacto da Menorragia (MIQ) • Eventos adversos	A fase de tratamento abrangeu 3 ciclos menstruais. A dose foi administrada por até 5 dias consecutivos (máximo de 15 doses) durante a menstruação.
Lukes <i>et al</i>, 2010 (34) ECR	• Ácido tranexâmico 1,3 g por dia (n=117) • Placebo (n=72)	Mulheres adultas (18-49 anos) com sangramento menstrual intenso (perda média de sangue menstrual ≥80 mL por ciclo) Mulheres com leiomiomas foram consideradas elegíveis a menos que os leiomiomas demandassem o tratamento cirúrgico.	• Ácido tranexâmico: 42/117 (36,5%) • Placebo: 26/72 (36,1%)	• Redução na perda de sangue menstrual (método da hematina alcalina) comparado aos valores basais.	As mulheres foram instruídas a iniciar o tratamento no início do sangramento menstrual intenso, 3 vezes ao dia com pelo menos 6 horas de intervalo por até 5 dias por ciclo ao longo de seis ciclos menstruais. A dose diária máxima de ácido tranexâmico foi de 3,9 g.
Sayed <i>et al</i>, 2011 (35) ECR	• DIU-LNG • COCs (etinilestradiol 30µg e levonorgestrel 150µg)	Mulheres adultas (20-50 anos) com menorragia relacionada ao leiomioma.	• DIU-LNG: 29/29 (100%) • COCs: 29/29 (100%)	• Redução na perda de sangue menstrual pelo gráfico de avaliação sanguínea visual e pelo método de hematina alcalina. • Qualidade de vida pelo questionário Health-Related Quality of Life-4 (HRQoL-4) • Falha do tratamento: o início de um tratamento diferente, seja médico ou cirúrgico, ou a expulsão ou remoção confirmada do DIU-LNG	12 meses; as participantes foram solicitadas a comparecer para avaliação aos 3, 6, 9 e 12 meses.

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** COCs: contraceptivos orais combinados; DIU-LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel; ECR: ensaio clínico randomizado

6.3. Síntese dos resultados

Efeitos desejáveis da tecnologia

DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal

No estudo de Sayed *et al.* (2011) (35), ao final do estudo, 14 (24,1%) pacientes foram perdidas no acompanhamento, 6 (20,7%) apresentaram falha no tratamento e 18 foram elegíveis para análise no grupo DIU-LNG. No grupo COC 8 (27,6%) foram perdidas no acompanhamento, 5 apresentaram falha no tratamento e 10 foram elegíveis para análise. Os autores reportaram falha no tratamento em 17 das 58 participantes, com menos falhas no DIU-LNG (6 de 29 [23,1%]) do que no grupo COC (11 de 29 [37,9%]), com tempo comparável até a falha do tratamento nos dois grupos e uma razão de risco de 0,46 (IC95%, 0,17-1,17, $P = 0,1$).

Usando o método da hematina alcalina, a redução do sangramento menstrual, após 12 meses, foi significativamente maior no grupo que recebeu DIU-LNG ($90,9\% \pm 12,8\%$) do que no grupo tratado com COCs ($13,4\% \pm 11,1\%$) ($p < 0,001$). Usando os escores de avaliação sanguínea visual, a redução após 12 meses também foi maior no grupo que recebeu o DIU-LNG do que no grupo tratado com COC ($88,0\% \pm 16,5\%$ vs $53,5\% \pm 51,2\%$; $p = 0,02$).

A melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde foi reportada com base no questionário HRQoL-4. Após 12 meses do início do estudo, houve uma melhora significativa na saúde geral autorrelatada em ambos os grupos, porém sem diferença significativa entre os grupos ($p = 0,23$). O DIU-LNG foi significativamente mais eficaz que os COCs na redução do número de dias em que as participantes se sentiram mal fisicamente ($p = 0,05$ entre os grupos) e na redução significativa no número de dias perdidos ($p < 0,001$ entre os grupos).

Ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

Dois estudos (Freeman *et al.*, 2011 (33) e Lukes *et al.*, 2010 (34)) avaliaram a eficácia do ácido tranexâmico em reduzir o sangramento uterino comparado ao placebo. A mudança no sangramento menstrual foi calculada subtraindo-se a média do volume de sangramento em tratamento da média do sangramento pré-tratamento. A redução percentual foi calculada dividindo-se a média da mudança no volume de sangramento durante o tratamento pela média pré-tratamento e multiplicando por 100.

No estudo de Lukes *et al.* (2010) (34), na análise da população por intenção de tratar modificada (ITTm), uma redução estatisticamente significativa na perda média de sangue menstrual ocorreu no grupo que recebeu ácido tranexâmico (69,6 mL; 40,4% de redução) em comparação com aquelas que receberam placebo (12,6 mL; 8,2% de redução) ($p < 0,001$) (**Figura 2**). A perda de sangue durante o tratamento diminuiu para menos de 80 mL (definição padrão de sangramento menstrual intenso) em 42,5% (181/426) dos ciclos menstruais em mulheres que receberam ácido tranexâmico, em comparação com 16,9% (43/254) dos ciclos em mulheres que receberam placebo (RR 2,51; IC95% 1,87-3,37) ($p < 0,01$).

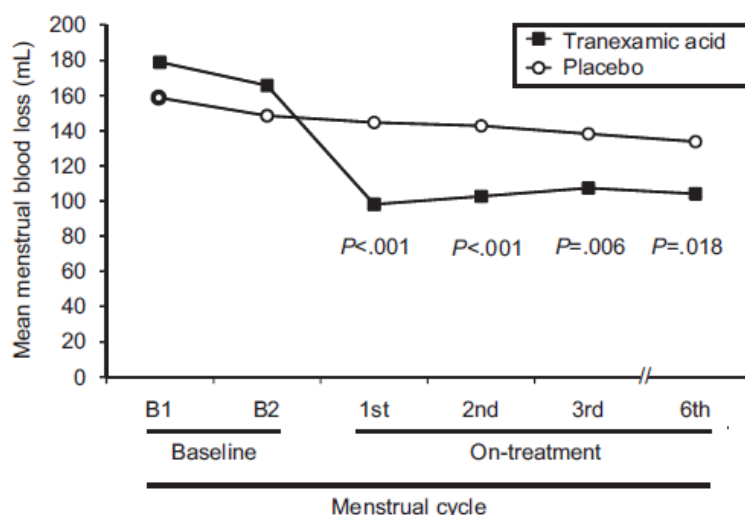


Figura 2. Eficácia do ácido tranexâmico comparado ao placebo na redução da perda de sangue menstrual
Fonte: extraído de Lukes *et al.* (2010) (34).

Semelhantemente, na análise por ITTm no estudo de Freeman *et al.* (2011) (33), as reduções em relação à linha de base no sangramento menstrual foram significativamente maiores com ambas as doses de ácido tranexâmico (1,95 g/dia: n=115, redução média - 46,5mL/ciclo; e 3,9 g/dia, n=112, redução média -65,3mL/ciclo), em comparação com o placebo (n=67; redução média de -3,0mL/ciclo) ($p<0,0001$). As reduções percentuais em relação à linha de base foram de 26,1%, 38,6% e 1,9% para os grupos de ácido tranexâmico 1,95 g/d, ácido tranexâmico 3,9 g/d e placebo, respectivamente. As reduções no sangramento menstrual ocorreram a partir do primeiro ciclo de tratamento e foram mantidas durante todo o estudo (Figura 3).

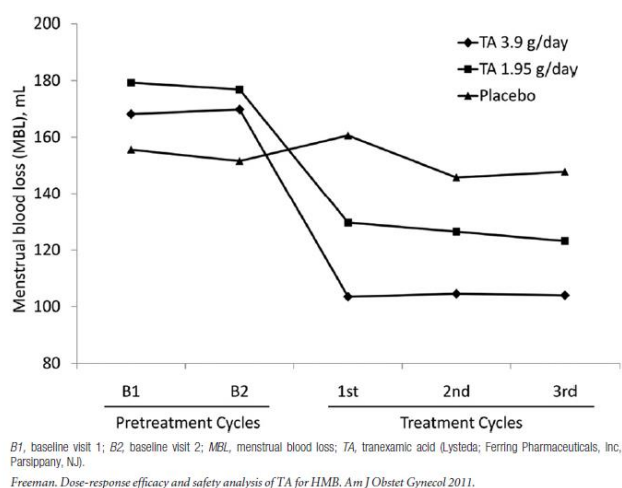


Figura 3. Eficácia do ácido tranexâmico comparado ao placebo na redução da perda de sangue menstrual.
Fonte: extraído de Freeman *et al.* (2011) (33).

Ambos os estudos mediram a melhora subjetiva na qualidade de vida através do Questionário de Impacto da Menorragia (MIQ) em relação às limitações em atividades físicas e

limitações em atividades sociais ou de lazer. Melhorias médias nas pontuações para limitações em atividades sociais ou de lazer e limitações em atividades físicas foram significativamente maiores no grupo do ácido tranexâmico em comparação com o grupo placebo ($P<0,05$).

Efeitos indesejáveis da tecnologia

DIU-LNG para pacientes elegíveis à terapia hormonal

O estudo que avaliou DIU-LNG comparado aos COCs não reportou desfechos de segurança.

O desfecho de falha do tratamento foi definido como o início de um tratamento diferente ou a expulsão ou remoção confirmada do DIU-LNG. Foram reportadas menos falhas no DIU-LNG (6 de 29 [23,1%]) do que no grupo COCs (11 de 29 [37,9%]), mas sem diferença estatisticamente significativa (RR 0,46 (IC95% 0,17–1,17, $p=0,1$), com tempo comparável para falha do tratamento entre os grupos. No grupo DIU-LNG, as causas da falha do tratamento foram expulsão espontânea do dispositivo ($n=3$), remoção do dispositivo devido a fios perdidos e sangramento persistente ($n=2$) e sangramento persistente tratado por histerectomia ($n=1$). Embora as 3 participantes que sofreram expulsão do dispositivo tivessem miomas intersticiais no início do estudo, não houve diferença estatística na probabilidade de expulsão com base no tipo de mioma ($P=1,00$).

Ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

De maneira geral, o ácido tranexâmico foi bem tolerado, e a maioria dos eventos adversos eram de intensidade moderada a leve. Os eventos adversos mais comumente relatados para placebo e ácido tranexâmico foram desconforto ou cólicas menstruais, dor de cabeça e dor nas costas, e não houve diferenças entre os grupos quanto à frequência dos eventos adversos.

6.4. Certeza da evidência

A certeza da evidência variou de moderada a muito baixa para os desfechos reportados da comparação entre o DIU-LNG versus COCs (**Quadro 8**) e ácido tranexâmico versus placebo (**Quadro 9**), e o principal domínio afetado foi o risco de viés, classificado como algumas preocupações pela ferramenta RoB 2.0 (**Apêndice 4**).

Quadro 8. Análise da certeza da evidência pelo GRADE para a comparação DIU-LNG versus COCs.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DIU-LNG	COCs	Relativo	Absoluto		
Redução na perda de sangue menstrual (seguimento: média 12 meses)												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	A redução do sangramento menstrual foi significativamente maior no DIU-LNG (90,9% ± 12,8%) do que no grupo COCs (13,4% ± 11,1%) (p<0,001).			⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO	
Qualidade de vida relacionada à saúde												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Após 12 meses do início do estudo, houve uma melhora significativa na saúde geral autorrelatada em ambos os grupos, porém sem diferença significativa entre os grupos (p=0,23).			⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE	
Descontinuação												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	6/29 (20,7%)	11/29 (37,9%)	RR 0,46 (0,17 para 1,17)	205 menos por 1000 (de 315 menos para 64 mais)	⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RR: risco relativo

Explicações:

a. Risco de viés com algumas preocupações. Todos os estudos apresentaram perda de acompanhamento igual ou superior a 10%, e os respectivos protocolos não foram publicados/identificados. No estudo de Sayed et al. (2010), apesar da impossibilidade de cegamento dos participantes e pesquisadores, não foi informado se os avaliadores do desfecho (perda de sangue nos absorventes) estavam cientes da intervenção.

b. Intervalo de confiança amplo, ou diferença estatisticamente não significativa demonstrada pelo valor de p.

Quadro 9. Análise da certeza da evidência pelo GRADE para a comparação ácido tranexâmico versus placebo.

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade da evidência	Importância
Nº de estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DIU-LNG	COCs	Relativo	Absoluto		
Percentual de pacientes atingindo sangramento <80mL												
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	181/426 (42,5%)	43/254 (16,9%)	RR 2.51 (1,87 para 3,37)	256 mais por 1000 (de 147 mais para 401 mais)	⊕⊕○○ Baixa	CRÍTICO
Redução média percentual no sangramento comparado à linha de base												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	Lukes - TXA 3,9: 40,4% - Placebo: 8,2%		Freeman: - TXA 1,95: 26,1% - TXA 3,9: 38,6% - Placebo: 1,9%		⊕○○○ Muito baixa	CRÍTICO
Eventos adversos												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	grave ^c	nenhum	Os eventos adversos mais comumente relatados para placebo e ácido tranexâmico foram desconforto ou cólicas menstruais, dor de cabeça e dor nas costas, e não houve diferenças entre os grupos quanto à frequência dos eventos adversos.				⊕⊕○○ Baixa	IMPORTANTE

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RR: risco relativo

Explicações:

a. Risco de viés com algumas preocupações. Todos os estudos apresentaram perda de acompanhamento igual ou superior a 10%, e os respectivos protocolos não foram publicados/identificados. No estudo de Freeman et al. (2011), o processo de alocação não foi reportado.

b. Os estudos incluem pacientes com sangramento uterino intenso sem diagnóstico de leiomioma.

c. Os estudos não reportam desvio padrão.

6.5. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

As evidências parecem sugerir que o ácido tranexâmico e o DIU-LNG são eficazes para o controle do sangramento menstrual em pacientes com leiomioma ao comparar com placebo e COC, respectivamente, com certeza na evidência que varia de moderada a muito baixa. Além disso, não foram identificadas evidências para a comparação de ácido tranexâmico e AINEs (comparação de interesse).

Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos reportados para pacientes em uso de ácido tranexâmico eram de intensidade moderada a leve. Os eventos adversos mais comumente relatados para o ácido tranexâmico foram desconforto ou cólicas menstruais, dor de cabeça e dor nas costas. Ademais, desfechos de segurança não foram reportados na comparação de DIU-LNG e COCs, entretanto seu uso é consolidado na prática clínica como método contraceptivo seguro ou tratamento de menorragia (36).

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação Econômica

Foram elaboradas duas análises de custo-utilidade (ACU) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As análises seguiram as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (37). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (38) e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro 10**.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

Análise	(1) Análise de custo-utilidade [ACU] de DIU-LNG versus COC	(2) Análise de custo-utilidade [ACU] de ácido tranexâmico versus placebo
População-alvo	Indivíduos em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis ao tratamento hormonal, classificação FIGO entre 3 e 6 e volume uterino adequado para inserção do DIU-LNG	Indivíduos em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratários ao tratamento hormonal
Intervenção	Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG)	Ácido tranexâmico
Comparador	Etinilestradiol + levonorgestrel - 0,03+0,15 mg	Placebo
Modelo	Híbrido árvore de decisão e Markov	Árvore de decisão
Horizonte temporal	Cinco anos com ciclos semestrais	Dois anos
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos clínicos	Não aplicada
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)	
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	
Moeda	Real (R\$)	
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.

População de estudo

A população elegível em ambas as análises foi composta por pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso.

Adicionalmente, para a **análise 1 (DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal)**, a população deveria ser elegível ao tratamento hormonal com COCs, ou seja, sem contraindicação aos medicamentos e buscando contracepção.

Para **análise 2 (ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal)**, a população deveria também ser inelegível ou apresentar refratariedade ao tratamento hormonal com COCs e progestágenos.

Perspectiva

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

Intervenção e comparadores

Para a **análise 1 (DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal)**, a intervenção de interesse é o DIU-LNG de 52 mg, cuja taxa inicial de liberação é de 20 µg/24h. A eficácia do DIU-LNG é mantida por cinco anos e recomenda-se que o dispositivo seja removido após este período (39). Considerando a população alvo para esta tecnologia e a evidência clínica identificada, o comparador para esta análise é o COC composto por etinilestradiol + levonorgestrel (0,03+0,15 mg).

Na **segunda análise (ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal)**, a tecnologia de interesse é o ácido tranexâmico indicado para uso durante os ciclos menstruais com sangramento intenso. De acordo com estudos clínicos e recomendação dos especialistas, o ácido tranexâmico deve ser utilizado por via oral, de 2 a 3 comprimidos de 250 mg, três a quatro vezes ao dia, por um período de 3 a 5 dias durante cada ciclo menstrual. Considerando a população alvo para esta análise e a evidência clínica disponível, o comparador para esta análise foi o placebo.

Racional e descrição do modelo

Análise 1 - DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal

O estudo de Sayed *et al.* (2011) (35), identificado na revisão sistemática, demonstrou que pacientes em uso de DIU-LNG apresentam uma redução do sangramento menstrual em 12 meses (90,9% ± 12,8%) superior aos pacientes em uso de COCs (13,4% ± 11,1%) ($p < 0,001$). O estudo reportou ainda a probabilidade acumulada de falha ao tratamento para ambos os braços (**Figura 4**). A falha ao tratamento foi definida como o início de um tratamento diferente, médico ou cirúrgico, ou a remoção confirmada do DIU-LNG.

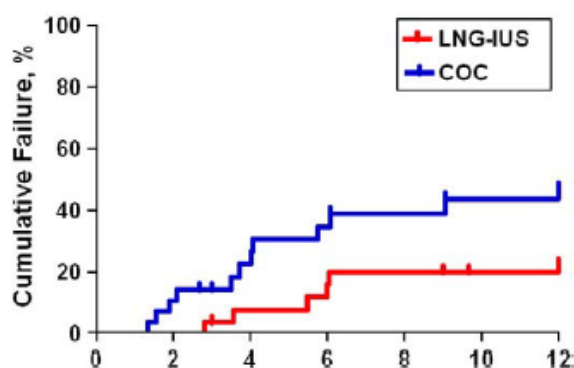


Figura 4. Taxa cumulativa de falha ao tratamento com DIU-LNG e COC.

Fonte: extraído de Sayed *et al.* (2011) (35).

Entretanto, é importante considerar que após a inserção do DIU-LNG, pode ocorrer falha na inserção ou perfuração. Além disso, as diretrizes atuais recomendam que o tratamento medicamentoso deve ser priorizado no manejo do sangramento uterino intenso, ao passo que, na falha destes tratamentos, as pacientes podem ser consideradas para o tratamento cirúrgico conservador (miomectomia) ou radical (histerectomia).

Assim, considerando estas evidências, um modelo híbrido de árvore de decisão e estados transicionais de Markov foi elaborado (**Figura 5**). O horizonte de análise foi de cinco anos e o modelo de Markov foi elaborado em ciclos de seis meses.

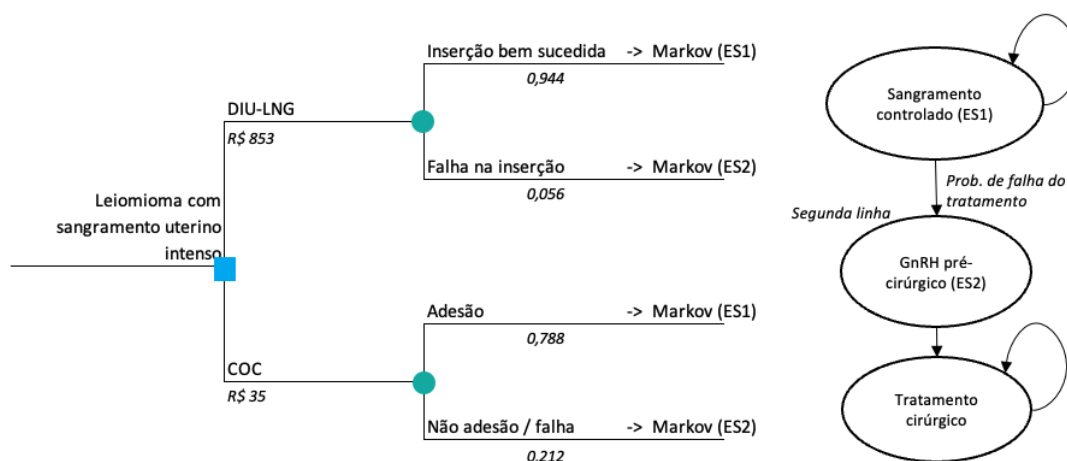


Figura 5. Modelo híbrido elaborado para ACU de DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

No modelo elaborado, pacientes que entram no braço DIU-LNG da árvore de decisão podem ter uma inserção bem-sucedida ou não do dispositivo. A falha na inserção incluiu a ocorrência de expulsão e perfuração e a probabilidade destes eventos ocorrerem foram obtidas da literatura. Uma vez que ocorre a inserção bem-sucedida, o paciente entra no modelo de Markov no estado de saúde 'sangramento controlado' (estado de saúde ES1) e pode permanecer neste estado ou evoluir para o tratamento de segunda linha. A probabilidade de progressão para

falha (10,9%) foi extraída do estudo de Sayed *et al.* (2011) e adaptada para o ciclo semestral e mantida fixa para o horizonte de cinco anos. A segunda linha de tratamento se inicia com um ciclo de tratamento com GnRH pré-cirúrgico (estado de saúde ES2); pacientes que entram neste estado de saúde permanecem por apenas um ciclo (seis meses) e seguem para o ‘tratamento cirúrgico’ no próximo ciclo, permanecendo neste até o final do horizonte temporal. Já os pacientes que apresentam ‘falha na inserção’ na árvore de decisão, entram no modelo de Markov diretamente no estado de saúde ES2.

Semelhantemente, pacientes que entram no modelo em uso de COC podem apresentar adesão ou não adesão. Pacientes com adesão entram no modelo de Markov no ES1 podem permanecer neste estado ou evoluir para o ES2 de acordo com a probabilidade (21,2%) extraída também do estudo de Sayed *et al.* (2011). Uma vez que não foram identificados os dados de adesão/não adesão no curto prazo para o uso de COC, assumiu-se a mesma taxa de progressão como percentual de não adesão para a árvore de decisão.

O Quadro a seguir apresenta as probabilidades aplicadas ao modelo, assim como os valores mínimos e máximos estimados com base no número de eventos e número total (IC95%), os quais foram utilizados nas análises de sensibilidade.

Quadro 11 - Probabilidades aplicadas ao modelo.

Parâmetros	Valor determinístico	Valor mínimo	Valor máximo	Referência
Prob. falha inserção DIU-LNG	0,005	0,001	0,019	Spencer, 2017
Prob. expulsão DIU-LNG	0,043	0,026	0,068	Spencer, 2017
Prob. perfuração DIU-LNG	0,008	0,007	0,046	Spencer, 2017
Prob. semestral de falha DIU-LNG	0,109	0,051	0,215	Sayed, 2010
Prob. semestral de falha COC	0,212	0,121	0,337	Sayed, 2010

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

Análise 2 - ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

De acordo com Lukes *et al.*, (2010)(34), ECR incluído na RS, a perda sanguínea durante o tratamento diminuiu para menos de 80 mL (definição padrão de sangramento menstrual intenso) em 43% (181/426) dos ciclos menstruais em mulheres que receberam ácido tranexâmico, em comparação com 17% (43/254) dos ciclos em mulheres que receberam placebo. Assim, para avaliar a relação de custo-efetividade do ácido tranexâmico em reduzir o sangramento, foi elaborado um modelo de árvore de decisão (**Figura 6**) no qual a paciente pode receber a intervenção ou placebo, e pode apresentar resposta, que seria reduzir o sangramento de forma significativa (<80 mL). Pacientes que atingem a resposta com o tratamento, mantêm o uso do ácido tranexâmico a cada ciclo menstrual, ao passo que pacientes que não atingem resposta, permanecem com sangramento e são indicadas ao tratamento de segunda linha com seis meses de GnRH seguido de cirurgia.

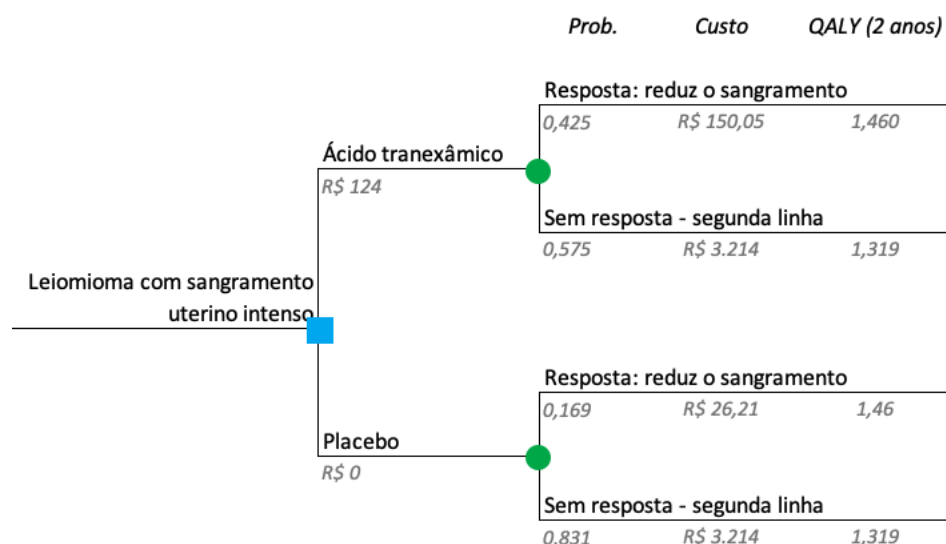


Figura 6. Modelo de árvore de decisão elaborado para ACU de ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria.

Como premissa, assumiu-se no modelo que as pacientes receberiam o tratamento inicial (ácido tranexâmico ou placebo) por pelo menos um ano até que se observe a resposta para encaminhamento ao tratamento cirúrgico. A probabilidade de ter resposta ou não obtida do estudo de Lukes *et al.* (2010)(34), foi avaliada em seis meses, mas foi considerada neste modelo que seria a mesma probabilidade aos 12 meses devido ao perfil de resposta observado ao longo do tempo de acompanhamento do estudo (**Figura 2**). Para conseguir capturar o benefício do tratamento cirúrgico no grupo de pacientes que não apresenta resposta ao tratamento medicamentoso, o horizonte temporal foi definido em 2 anos. Assim, foi possível incluir na análise os custos e as utilidades dos períodos de tratamento pré-cirúrgico, cirurgia e período pós-cirúrgico.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para a **análise 1 (DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal)**, o horizonte temporal adotado foi de cinco anos devido ao tempo de uso recomendado para o DIU-LNG, e foram adotados ciclos semestrais para que fossem compatíveis com as estimativas de custos para tratamento e monitoramento, especialmente relacionado ao tratamento de segunda linha (GnRH e cirurgia). Nesta análise foram aplicadas taxas de desconto de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (37).

Na **segunda análise (ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal)**, devido ao curto horizonte temporal, não foi adotada taxa de desconto para custos e desfechos (37).

Desfechos em saúde

Para ambas as análises, o desfecho avaliado para a efetividade da tecnologia foi anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Assim, o resultado é apresentado como razão de custo-utilidade incremental (RCUI), estimada pela razão entre os custos e desfechos das intervenções.

Mensuração e valoração de custos

Em ambas as análises foram incluídos os custos médicos diretos relacionados ao tratamento, procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes de acordo com os estados de saúde de cada um dos modelos, e seguindo as recomendações do PCDT vigente de leiomioma de útero (40). Os custos foram extraídos em julho de 2025 do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (41), do Banco de Preços em Saúde (BPS) (42) e da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (43) (em caso de indisponibilidade via BPS e SIGTAP).

Para a **análise 1 (DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal)**, foram considerados os custos referentes à inserção do DIU-LNG no início do modelo, que inclui também o exame de ultrassonografia. À medida que progrediam no modelo e evoluíam para a falha terapêutica e necessidade de segunda linha, as pacientes permaneciam um semestre em uso de GnRH (pré cirúrgico) e, no ciclo seguinte, realizavam o tratamento cirúrgico. O percentual de utilização dos diferentes GnRH (goserrelina, triptorelina e leuprorrelina) foram estimados com base nas informações do SIA-SUS e seus respectivos custos de acordo com o Sigtap. Semelhantemente, para compor custo do tratamento cirúrgico, foi realizada uma busca na base de dados SIH-SUS, e observou-se o tipo de cirurgia mais frequentemente realizada para o tratamento do leiomioma (81% histectomia) e o custo unitário médio deste tratamento (**Apêndice 6**).

Os mesmos custos de acompanhamento e tratamento de segunda linha também foram considerados na **segunda análise (ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal)**, que incluiu também custos anuais com o ácido tranexâmico para pacientes que entram neste braço na árvore e permanecem utilizando quando apresentam resposta.

O **Quadro 12** apresenta os custos semestrais por estado de saúde que foram incluídos no modelo, ao passo que o Apêndice 7 fornece uma visão detalhada destes custos.

Quadro 12. Custos dos estados de saúde utilizados no modelo para ambas as análises.

Parâmetros	Valor utilizado
Custo DIU-LNG (apenas no início do modelo)	R\$ 853,10
Custo semestral com COC	R\$ 8,82
Custo segunda linha – GnRH pré-cirúrgico	R\$ 1.208,39
Custo segunda linha – tratamento cirúrgico	R\$ 1.979,10
Acompanhamento	R\$ 26,21
Custo anual com ácido tranexâmico	R\$ 123,84

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e são apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em julho de 2025. Conversões de moeda não foram necessárias.

Definição de utilidades e desutilidades

Foram conduzidas buscas na literatura para identificar valores de utilidade para as análises 1 e 2. Em ambos os modelos foi necessário assumir dados de utilidade provenientes da literatura internacional devido à ausência de estudos que abordassem a utilidade para brasileiros com leiomioma (44,45). Considerou-se o valor de utilidade médio apresentado no estudo conduzido por Tsoi *et al* (2015) (44). Foi assumida uma perda de utilidade para o paciente que em uso de GnRH, estabelecido conforme o risco de apresentar eventos adversos relacionado ao tratamento de segunda linha (46).

Os valores utilizados estão especificados no **Quadro 13**.

Quadro 13. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Mínimo	Máximo	Referência
Utilidade - sangramento intenso	0,550	Beta	0,542	0,558	Tsoi, 2015
Utilidade - controle de sintoma	0,730	Beta	0,716	0,744	Tsoi, 2015
Utilidade - cirurgia (recuperação)	0,688	Beta	0,685	0,690	Spencer, 2017
Utilidade - 6 meses GnRH	0,670	Beta	0,655	0,685	Tsoi, 2015, Wang 2019

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

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. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho) (47).

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 (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo) e quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 10\%$ foi

assumida. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi imputado para custos do Sigtap na análise de sensibilidade determinística, visto que os valores disponíveis no SIGTAP consideram apenas os custos federais (48). Os valores determinísticos dos parâmetros, bem como a variação aplicada, estão detalhados no **Quadro 14**.

Quadro 14. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Análise 1 – DIU-LNG			
Taxa de desconto	0,05	0,03	0,10
Fator de correção	1,0	1,0	2,8
Custo DIU-LNG	R\$ 853,10	R\$ 767,79	R\$ 938,41
Custo COC	R\$ 8,82	R\$ 7,94	R\$ 9,70
Custo - cirurgia	R\$ 1.208,39	R\$ 1.087,55	R\$ 1.329,23
Custo - GnRH	R\$ 1.979,10	R\$ 1.781,19	R\$ 2.177,01
Custo acompanhamento	R\$ 26,21	R\$ 23,59	R\$ 28,83
Utilidade - sangramento intenso	0,550	0,542	0,558
Utilidade - controle de sintoma (DIU/COC)	0,730	0,716	0,744
Utilidade - pós-cirúrgico (controle de sintoma)	0,730	0,716	0,744
Utilidade - cirurgia (recuperação)	0,688	0,685	0,690
Utilidade - 6 meses GnRH	0,670	0,655	0,685
Prob. falha inserção DIU-LNG	0,005	0,001	0,019
Prob. não adesão COC (premissa falha 6 meses)	0,102	0,000	0,212
Prob. semestral de falha DIU-LNG	0,109	0,051	0,215
Prob. semestral de falha COC	0,212	0,121	0,337
Análise 2 – ácido tranexâmico			
Fator de correção	1,0	1,0	2,8
Ciclos com sangramento intenso no ano	8,00	6,00	10,00
Dias em uso de ácido tranexâmico	3,00	2,00	4,00
Custo unitário do ácido tranex.	R\$ 0,43	R\$ 0,39	R\$ 0,47
Custo - cirurgia	R\$ 1.208,39	R\$ 1.087,55	R\$ 1.329,23
Custo - GnRH	R\$ 1.979,10	R\$ 1.781,19	R\$ 2.177,01
Custo acompanhamento	R\$ 26,21	R\$ 23,59	R\$ 28,83
Utilidade - sangramento intenso	0,550	0,542	0,558
Utilidade - controle de sintoma (DIU/COC)	0,730	0,716	0,744
Utilidade - pós-cirúrgico (controle de sintoma)	0,730	0,716	0,744
Utilidade - cirurgia (recuperação)	0,688	0,685	0,690
Utilidade - 6 meses GnRH	0,670	0,655	0,685
Prob. resposta ácido tranex.	0,425	0,379	0,472
Prob. resposta placebo	0,169	0,128	0,220

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

Finalmente, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (49,50), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas. Ademais, uma validação cruzada foi realizada, comparando os resultados do modelo desenvolvido com modelos na literatura com pergunta semelhante.

Resultados

Análise 1 - DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal

A ACU demonstrou que o DIU-LNG é uma estratégia custo-efetiva para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são elegíveis ao tratamento hormonal. No horizonte temporal de cinco anos, o DIU-LNG demonstrou incremento em 0,012 QALYs e aumento de custo em R\$ 62, resultando numa RCEI de R\$ 5.205 por QALY ganho (**Tabela 1**).

Tabela 1. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de cinco anos para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	RCEI QALY (R\$)
DIU-LNG	R\$ 2.967	3,981	R\$ 5.205
COC	R\$ 2.904	3,969	
Incremental	R\$ 62	0,012	

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Uma importante limitação destes resultados que foi refletida na análise de sensibilidade (**Figura 7**) está relacionada ao dado de eficácia, que se baseou em um único estudo clínico de tamanho amostral limitado. Especificamente para o desfecho de falha de resposta, o estudo não atingiu o tamanho ótimo da informação, o que faz com que haja uma grande incerteza quanto ao IC95% da probabilidade de falha semestral com DIU-LNG (0,051 a 0,215) e COC (0,121 a 0,337). Assim, estes parâmetros levaram a expressivas variações no ICER, incluindo situações de dominância (maior benefício clínico e menor custo do DIU-LNG) e situações de não-custo efetividade (acima do limiar de R\$ 40.000).

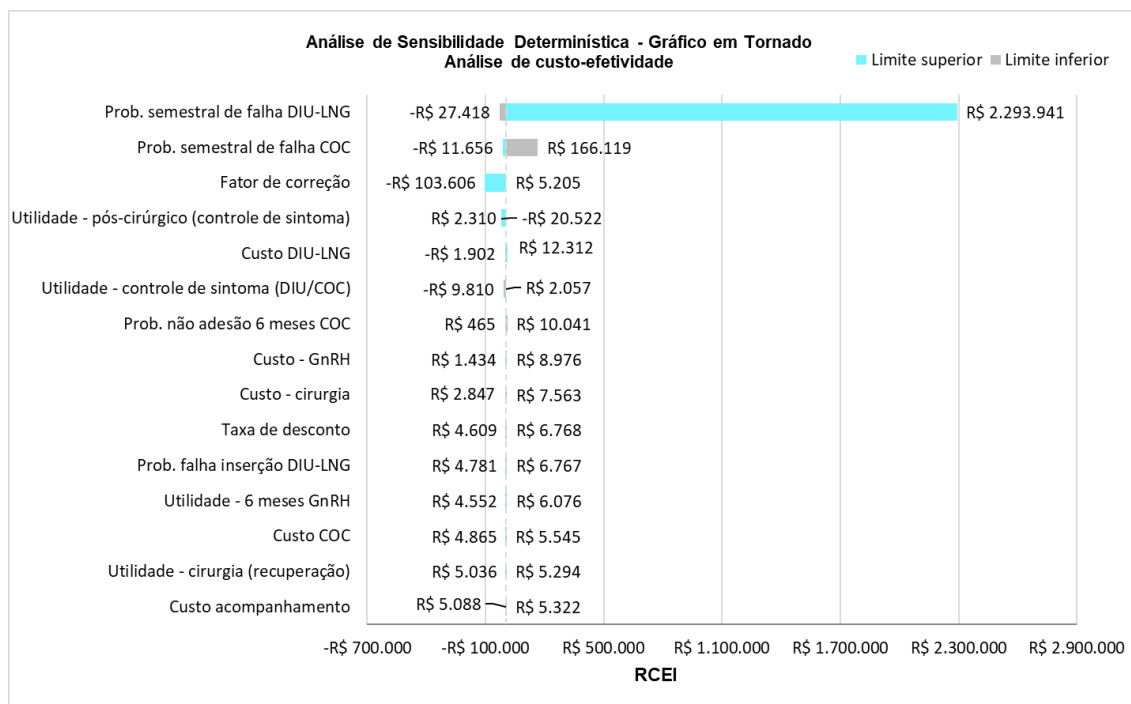


Figura 7. Análise de sensibilidade determinística para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

A análise probabilística (**Figura 8**) demonstrou que em 25,20% das simulações o DIU-LNG foi custo-efetivo, ou seja, os ICER foram inferiores ao limiar de R\$ 40.000 por QALY ganho e em 41,30% das situações, a tecnologia foi dominante, ou seja, apresentou custo inferior e maior benefício clínico, quando comparado aos COCs. Entretanto, foi possível observar que 33,50% das simulações resultaram em ICER acima do limiar ou em situações em que o DIU-LNG foi dominado (maior custo e menor benefício clínico). Esta variabilidade pode ser justificada pelo IC95% do benefício clínico, mas também pela pequena magnitude de ganho de benefício em termos de QALY devido ao curto horizonte temporal, o que faz com que pequenas variações no denominador resultem em valores de ICER muito elevados ou negativos.

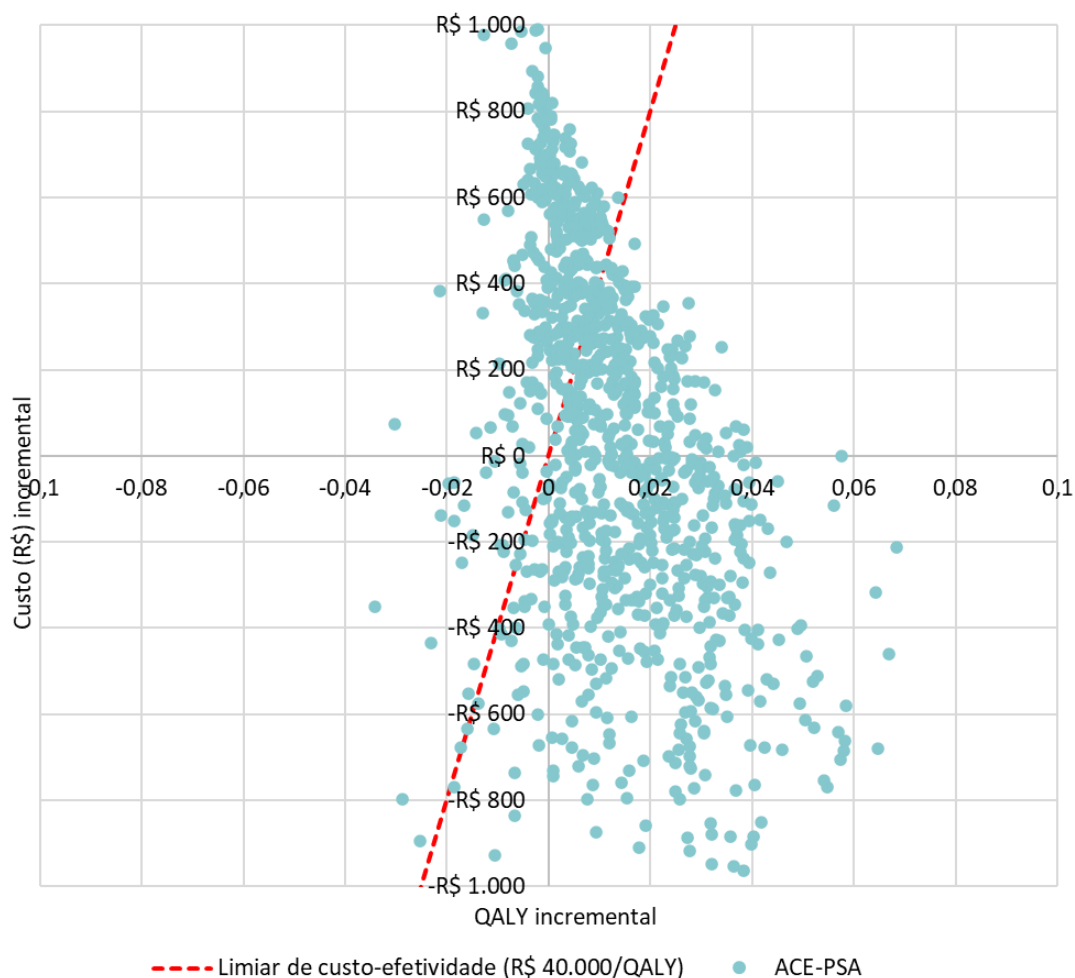


Figura 8. Análise de sensibilidade probabilística para a análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria.

Análise 2 - ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

O modelo de árvore de decisão no horizonte temporal de curto prazo (dois anos) demonstrou que o ácido tranexâmico é a estratégia dominante para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são inelegíveis ao tratamento hormonal, comparado com o placebo. O ácido tranexâmico demonstrou incremento em 0,036 QALYs e redução de custo em R\$ 638 (**Tabela 2**).

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI para horizonte temporal de cinco anos para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade (QALY)	RCEI QALY (R\$)
Ácido tranexâmico	R\$ 2.036	1,379	-R\$ 17.728
Placebo	R\$ 2.674	1,343	
Incremental	-R\$ 638	0,036	

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados de cenário base foram confirmados pela análise de sensibilidade determinística (**Figura 9**) que demonstrou que o ácido tranexâmico permanece sendo a tecnologia dominante. Quando o fator de correção é aplicado, um incremento expressivo nos custos é observado, uma vez que o custo do tratamento de segunda linha aumenta, o que favorece o ácido tranexâmico já que ele é capaz de evitar progressão para segunda linha com maior eficácia, quando comparado ao placebo.

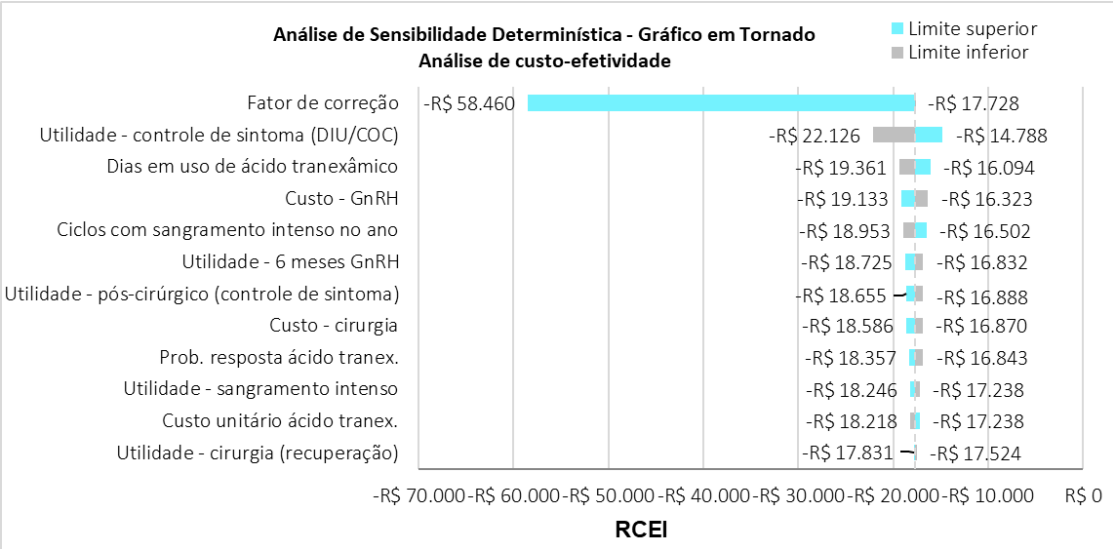


Figura 9. Análise de sensibilidade determinística para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes ineleáveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel; GnRH: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina.

A análise de sensibilidade determinística (**Figura 10**) demonstrou que o ácido tranexâmico é a intervenção dominante (redução de custos e aumento de benefícios) em todas as simulações.

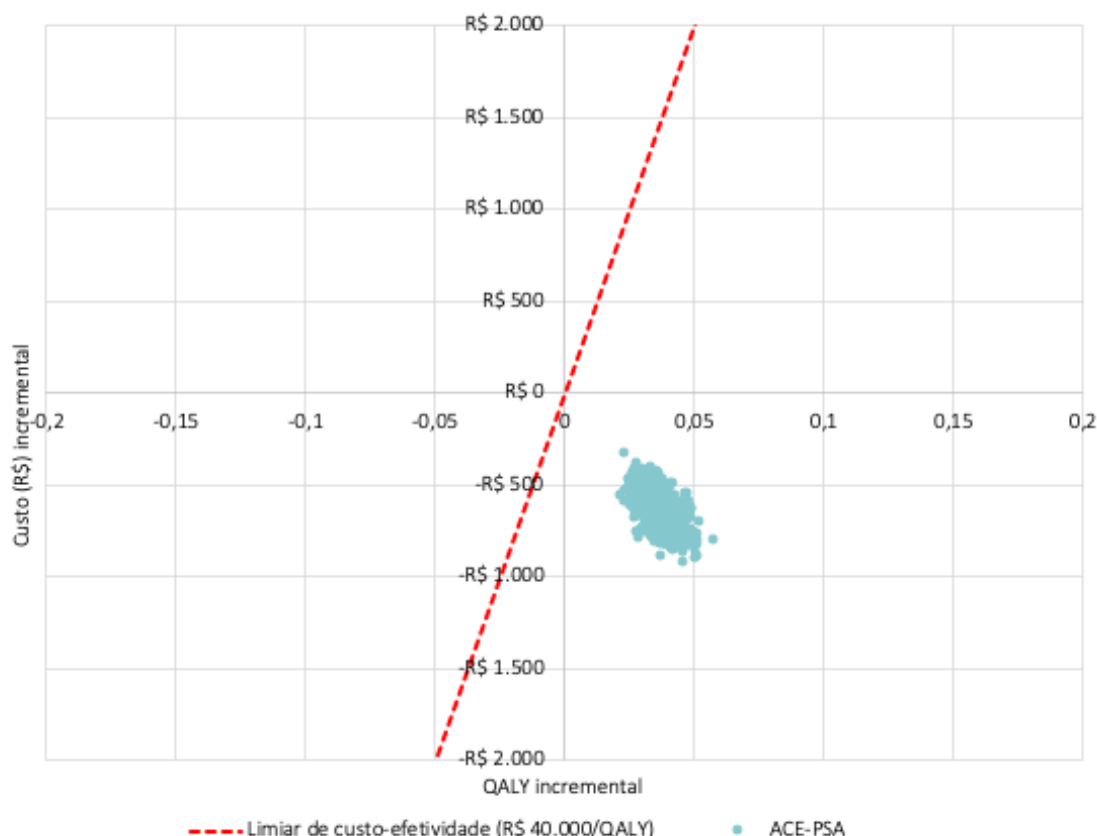


Figura 10. Análise de sensibilidade probabilística para a análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes ineligíveis ao tratamento hormonal.

Fonte: elaboração própria.

7.2. Análise de Impacto orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (51).

População

Análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal

Foram considerados indivíduos do sexo feminino, em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso e que sejam elegíveis à terapia hormonal. Devido à dificuldade de mensuração da população por meio de demanda aferida, adotou-se para a estimativa da população elegível, o método epidemiológico, considerando inicialmente a projeção da população brasileira de mulheres adultas em idade fértil (10-49 anos) conforme o IBGE (52). Foi utilizada a estimativa de prevalência ajustada por idade (6.103,54 a cada 100.000 mulheres) de leiomioma de um estudo realizado entre 2010 e 2019 para o Brasil (53).

Cabe destacar ainda que o DIU de levonorgestrel é recomendado para pacientes com FIGO≥3 com volume uterino adequado que permitam a inserção do dispositivo. A partir dessa

população, foi necessário estimar o percentual de mulheres apresentando sangramento uterino intenso e o percentual de mulheres apresentando classificação FIGO entre 3-6 e volume adequado do útero que permitisse a inserção do DIU-LNG.

Foi identificado um estudo epidemiológico da Alemanha (54) que incluiu 639 mulheres com leiomioma na pré-menopausa, com idades entre 30 e 55 anos, as quais foram avaliadas para determinar o tipo e a frequência dos sintomas, além do número, tamanho e localização dos miomas. Este estudo reportou que 54,3% (n = 347) das mulheres apresentaram sintomas relacionados aos miomas, sendo que 40,7% apresentaram sangramento menstrual intenso. Com relação à localização, 49,6% apresentaram miomas subserosos (normalmente classificados como FIGO 5 a 7), e 45,1% apresentaram miomas intramurais (FIGO 3 e 4); totalizando 94,7% de miomas FIGO >3. Esta informação parece estar alinhada com estudos de revisão que descrevem o percentual de miomas submucosos em torno de 5% dos casos(55).

Assim, considerando o total de mulheres com mioma subseroso ou intramural, foi estimada a proporção de mulheres apresentando sangramento uterino intenso (n=226/571, 39,57%)(54) (**Quadro 15**). Esta informação foi validada com os especialistas durante o painel realizado.

Quadro 15. Classificação dos miomas e ocorrência do sangramento uterino intenso.

Localização	Total n (%)	Com sangramento uterino intenso n (%)
Subseroso	299 (49,6)	110 (36,8)
Submucoso	32 (5,3)	16 (50,0)
Intramural	272 (45,1)	116 (42,7)
Todas as camadas	22 (3,6)	9 (40,9)

Fonte: Extraído de Foth *et al.* 2017(54)

Em paralelo, uma vez que não foram identificadas evidências que pudessem informar quanto ao percentual de mulheres com leiomioma que apresentaria volume uterino adequado para inserção do DIU-LNG, foi conduzido um painel de especialistas, e a média das respostas dos especialistas foi de 61,50% para esta variável.

Foi identificado também um outro estudo que avaliou sintomas autoreportados por mulheres com leiomioma, incluindo pacientes no Brasil, que descreveu que 59,8% das pacientes relatavam sangramento uterino intenso (24). Uma vez que este estudo não estratificou a localização dos miomas, este dado não foi utilizado para o caso base, mas foi aplicado na análise de sensibilidade. Este mesmo estudo reportou ainda que 35,1% das pacientes do Brasil estavam em uso de COC (24). Assim, assumiu-se essa informação como proxy das pacientes que estariam elegíveis a receber o DIU-LNG, uma vez que são elegíveis também ao tratamento hormonal que está amplamente disponível no país.

A população projetada para os cinco anos está apresentada no **Quadro 16**.

Quadro 16. População utilizada no modelo de impacto orçamentário de DIU-LNG

Parâmetro	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
Mulheres em idade reprodutiva	IBGE	62.996.684	62.769.664	62.524.153	62.229.610	61.858.979
Prevalência do leiomioma	6,10%	3.845.028	3.831.172	3.816.187	3.798.209	3.775.588
FIGO 3-6 (subseroso ou intramural)	94,70%	3.640.980	3.627.859	3.613.669	3.596.646	3.575.225
Volume uterino adequado	61,50%	2.239.203	2.231.133	2.222.407	2.211.937	2.198.763
Com sangramento uterino intenso	39,57%	886.269	883.076	879.622	875.478	870.264
Em uso de COCs	35,10%	311.081	309.960	308.747	307.293	305.463
Pacientes elegíveis	-	311.081	309.960	308.747	307.293	305.463

Fonte: elaboração própria.

Análise 2 – Ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

Semelhantemente à análise anterior, foram considerados indivíduos do sexo feminino conforme o IBGE (52), em idade reprodutiva com leiomioma de útero (6.103,54 a cada 100.000 mulheres) (53) e que apresentam sangramento uterino intenso (40,7%) (54). Na sequência, estimou-se o total de pacientes em uso de tratamento medicamentoso (55,90%).

Não foram identificados estudos na literatura que pudessem informar o percentual de pacientes inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal. Assim, foi conduzido um painel de especialistas, e as percepções dos médicos foram registradas e inseridas como valores médios para informar estes dois parâmetros. A população projetada para os cinco anos está apresentada no **Quadro 17**.

Quadro 17. População utilizada no modelo de impacto orçamentário de ácido tranexâmico.

Parâmetro	Valor	2026	2027	2028	2029	2030
Mulheres em idade reprodutiva	IBGE	62.996.684	62.769.664	62.524.153	62.229.610	61.858.979
Prevalência do leiomioma	6,10%	3.845.028	3.831.172	3.816.187	3.798.209	3.775.588
Perc. sangramento uterino intenso	40,70%	1.564.926	1.559.287	1.553.188	1.545.871	1.536.664
Em uso de tratamento medicamentoso	55,90%	874.794	871.641	868.232	864.142	858.995
Não elegíveis ao tratamento hormonal	49,29%	431.186	429.632	427.952	425.936	423.399
Refratárias ao tratamento hormonal	9,83%	85.975	85.665	85.330	84.928	84.422
Pacientes elegíveis	-	517.161	515.297	513.281	510.863	507.821

Fonte: elaboração própria. **Nota:** a população elegível é a soma das pacientes não elegíveis ao tratamento hormonal e pacientes refratárias ao tratamento hormonal.

Market share

Para as análises de DIU-LNG e do ácido tranexâmico, no cenário de referência, considerou-se que todos os pacientes elegíveis estão em uso de COC e nenhum tratamento, respectivamente (**Quadro 18**).

Quadro 18. Cenário atual do *market share* utilizado nas análises 1 e 2.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador – análise 1: COC Comparador – análise 2: nenhum tratamento	100%	100%	100%	100%	100%
Alternativa – análise 1: DIU-LNG Alternativa – análise 2: ácido tranexâmico	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Um mapeamento realizado pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) estimou que cerca de 17% dos serviços públicos tem, atualmente, capacidade para inserir DIU, o que deve ser considerado com relação à disseminação e implementação da tecnologia em todo o território. Assim, foram estimados dois cenários alternativos para o *market share*. Para o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão conservadora que iniciou em 5%, com incrementos graduais de 5% ao ano. Para o cenário alternativo 2, foi estimada uma taxa de difusão mais rápida, com um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes no quinto, conforme demonstrado no **Quadro 19**. Ambos os cenários foram adotados nas análises 1 (DIU-LNG) e 2 (ácido tranexâmico).

Quadro 19. Cenários alternativos, do *market share* utilizado em ambas AIO.

Cenário alternativo 1	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador – análise 1: COC Comparador – análise 2: nenhum tratamento	95%	90%	85%	80%	75%
Alternativa – análise 1: DIU-LNG Alternativa – análise 2: ácido tranexâmico	5%	10%	15%	20%	25%
Cenário alternativo 2	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Comparador – análise 1: COC Comparador – análise 2: nenhum tratamento	90%	80%	70%	60%	50%
Alternativa – análise 1: DIU-LNG Alternativa – análise 2: ácido tranexâmico	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (56).

Custos

Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos. Para a composição do custo considerou-se o custo de aquisição da tecnologia: menor custo compras públicas registradas nos últimos 18 meses ou, a oferta de preço feita pelo fabricante da tecnologia, no caso do DIU-LNG. Também foi considerado o custo da ultrassonografia para a inserção do DIU-LNG. Não foram incluídos outros custos de acompanhamento como exames ou consultas.

Pressupostos utilizados no modelo

Foi assumido a seguinte premissa para a realização do impacto orçamentário, que pode representar limitações à validade externa da análise: O DIU-LNG, uma vez inserido na paciente, tem duração de cinco anos e não há outros custos de manutenção relacionados, sendo realizado somente uma vez pelo paciente. Ainda, por ter sido calculado o número de pessoas prevalentes ao ano, estimou-se que a quantidade de pessoas utilizando DIU-LNG a partir do ano 2, seria somente a subtração da população elegível no ano pela população que já havia inserido a tecnologia nos anos anteriores.

Análises 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 $\pm 10\%$ (**Quadro 20**). Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP (48). Ademais, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (49,50), foi realizada validação interna dos dados, sendo realizada uma checagem por um segundo pesquisador para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente. Não foi possível realizar uma validação cruzada, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

Quadro 20. Parâmetros variados na análise de sensibilidade da AIO.

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Análise 1 – DIU-LNG			
Custo DIU-LNG	R\$ 853,10	R\$ 767,79	R\$ 938,41
Custo anual com COC	R\$ 8,82	R\$ 7,94	R\$ 9,70
Prevalência do leiomioma	0,061	0,058	0,067
FIGO 3-6 (subseroso ou intramural)	0,947	0,711	0,962
Volume/posicionamento uterino adequado	0,615	0,400	1,000
Perc. sangramento uterino intenso	0,396	0,357	0,436
Perc. em uso de COCs	0,351	0,304	0,401

Parâmetro	Determinístico	Mínimo	Máximo
Análise 2 – Ácido tranexâmico			
Ciclos com sangramento intenso no ano	8,00	6,00	10,00
Dias em uso de ácido tranexâmico	3,00	2,00	4,00
Custo unitário ácido tranex.	R\$ 0,43	R\$ 0,39	R\$ 0,47
Prevalência do leiomioma	0,061	0,058	0,067
Perc. sangramento uterino intenso	0,407	0,366	0,598
Em uso de tratamento medicamentoso	0,559	0,507	0,608
Não elegíveis ao tratamento hormonal	0,493	0,444	0,649
Refratárias ao tratamento hormonal	0,098	0,088	0,108
Prevalência do leiomioma	0,061	0,058	0,067

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** COC: contraceptivo oral combinado; DIU-LNG: dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.

Resultados

Análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal

Para o cenário alternativo 1, observa-se que uma possível incorporação do DIU-LNG no SUS geraria um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 61,1 milhões. Para o cenário alternativo 2, o impacto acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 122,2 milhões. Os valores detalhados estão apresentados na **Tabela 3**.

Tabela 3. Resultado do impacto orçamentário para os cenários da análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal.

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário alternativo 1						
Cenário de referência	R\$ 5.487.461	R\$ 5.467.686	R\$ 5.446.300	R\$ 5.420.643	R\$ 5.388.359	R\$ 27.210.448
Cenário alternativo 1	R\$ 18.482.228	R\$ 18.094.422	R\$ 17.695.540	R\$ 17.257.963	R\$ 16.758.504	R\$ 88.288.658
IO incremental	R\$ 12.994.767	R\$ 12.626.736	R\$ 12.249.240	R\$ 11.837.320	R\$ 11.370.146	R\$ 61.078.210
Cenário alternativo 2						
Cenário de referência	R\$ 5.487.461	R\$ 5.467.686	R\$ 5.446.300	R\$ 5.420.643	R\$ 5.388.359	R\$ 27.210.448
Cenário alternativo 2	R\$ 31.476.996	R\$ 30.721.158	R\$ 29.944.780	R\$ 29.095.284	R\$ 28.128.650	R\$ 149.366.868
IO incremental	R\$ 25.989.535	R\$ 25.253.473	R\$ 24.498.480	R\$ 23.674.641	R\$ 22.740.292	R\$ 122.156.420

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IO: Impacto Orçamentário.

A análise de sensibilidade determinística (**Figura 11**) demonstrou que o IO da incorporação do DIU-LNG pode variar de R\$ 39,7 milhões até R\$ 99,3 milhões no cenário alternativo 1, sendo que os parâmetros que inserem maior incerteza na análise estão relacionados ao percentual de pacientes elegíveis, especialmente no que diz respeito ao total de

mulheres com volume/posicionamento uterino adequado (estimado de 40% a 100% por ausência de dados confiáveis), percentual de pacientes elegíveis/em uso de COC (35,7% a 43,6%) e percentual de pacientes com leiomioma classificado como FIGO 3-6 (30,4% a 40,1%). As análises de sensibilidade para o cenário alternativo 2 estão apresentadas no **Apêndice 9**.

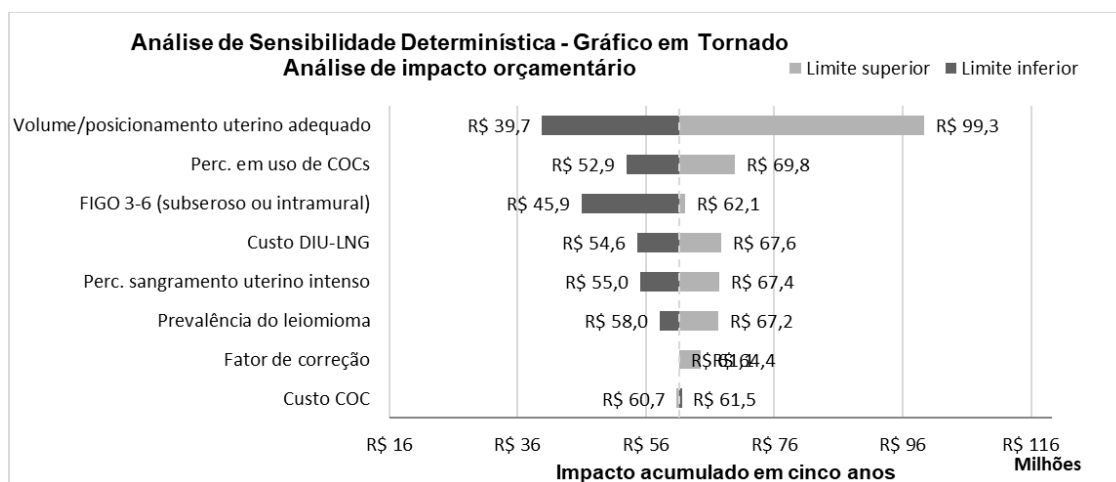


Figura 11. Análise de sensibilidade probabilística para a AIO da análise 1 – DIU-LNG para pacientes elegíveis ao tratamento hormonal, no cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria.

Análise 2 – Ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal

Para o cenário alternativo 1, observa-se que uma possível incorporação do ácido tranexâmico no SUS geraria um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 47,5 milhões. Para o cenário alternativo 2, o impacto acumulado em cinco anos foi estimado em R\$ 95,0 milhões. Os valores detalhados estão apresentados na **Tabela 4**.

Tabela 4. Resultado do impacto orçamentário para os cenários da análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal.

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário alternativo 1						
Cenário de referência	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Cenário alternativo 1	R\$ 3.202.258	R\$ 6.381.437	R\$ 9.534.716	R\$ 12.653.066	R\$ 15.722.132	R\$ 47.493.610
IO incremental	R\$ 3.202.258	R\$ 6.381.437	R\$ 9.534.716	R\$ 12.653.066	R\$ 15.722.132	R\$ 47.493.610
Cenário alternativo 2						
Cenário de referência	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ -
Cenário alternativo 2	R\$ 6.404.517	R\$ 12.762.874	R\$ 19.069.432	R\$ 25.306.131	R\$ 31.444.264	R\$ 94.987.219
IO incremental	R\$ 6.404.517	R\$ 12.762.874	R\$ 19.069.432	R\$ 25.306.131	R\$ 31.444.264	R\$ 94.987.219

Fonte: elaboração própria. Legenda: IO: Impacto Orçamentário.

A análise de sensibilidade determinística (**Figura 12**) demonstrou que o IO da incorporação do ácido tranexâmico pode variar de R\$ 31,7 milhões até R\$ 69,8 milhões no cenário alternativo 1, sendo que os parâmetros que inserem maior incerteza na análise foram o número de dias em uso de ácido tranexâmico (de 2 a 4 dias), o percentual de pacientes apresentando sangramento uterino intenso (36,6% a 59,8%) e a quantidade de ciclos com sangramento intenso ao longo do ano (de 6 a 10). As análises de sensibilidade para o cenário alternativo 2 estão apresentadas no **Apêndice 9**.

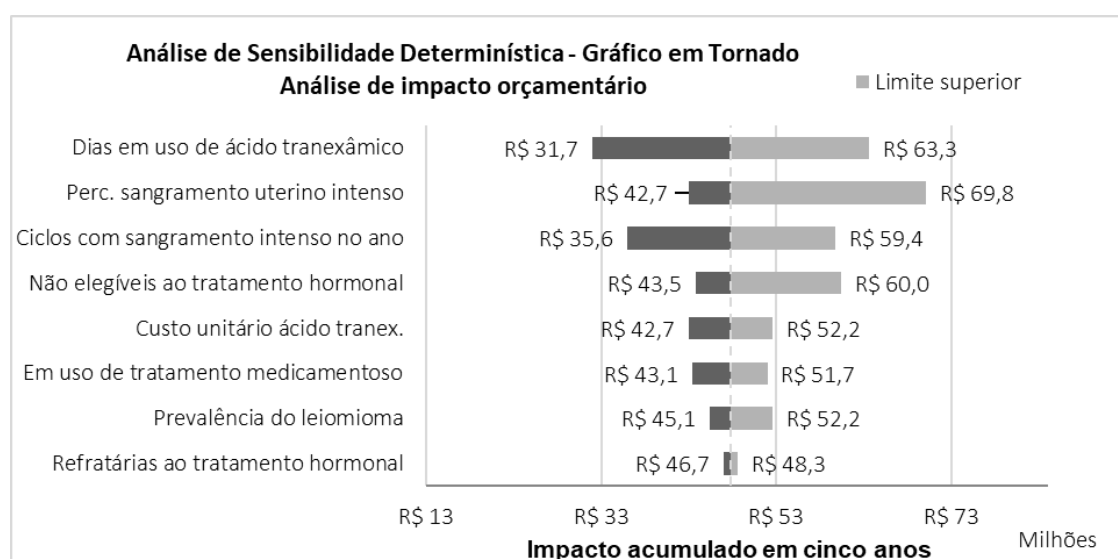


Figura 12. Análise de sensibilidade probabilística para a AIO da análise 2 – ácido tranexâmico para pacientes inelegíveis ao tratamento hormonal, no cenário alternativo 1.

Fonte: elaboração própria.

8. ACEITABILIDADE

As evidências identificadas não avaliaram desfechos de segurança relacionados ao DIU-LNG. Entretanto, relatos na literatura da presença de sangramento irregular pode afetar a satisfação da paciente com o uso do DIU-LNG. Por outro lado, as baixas taxas de descontinuação e a comodidade do tratamento parecem sugerir boa aceitabilidade de DIU-LNG.

Não foram identificados eventos adversos graves que pudessem afetar a aceitabilidade do ácido tranexâmico.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

O ácido tranexâmico está atualmente disponível no SUS no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica para o tratamento das seguintes condições hematológicas:

- D66 - Deficiência hereditária do fator VIII
- D67 - Deficiência hereditária do fator IX
- D680 - Doença de von Willebrand
- D682 - Deficiência hereditária de outros fatores de coagulação
- D683 - Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes

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

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

Um mapeamento realizado pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) estimou que cerca de 17% dos serviços públicos tem, atualmente, capacidade para inserir DIU, o que deve ser considerado com relação à disseminação e implementação da tecnologia em todo o território. Portanto, além do custo de aquisição do DIU-LNG, não são esperadas barreiras adicionais para a implementação e viabilidade.

10. RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), CDA-AMC (*Canada's Drug Agency* - Canadá), SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), PBS (*Pharmaceutical Benefits Benefits Scheme* - Austrália). A pesquisa foi realizada em dezembro de 2024 para o nome das tecnologias e a condição clínica. Os resultados encontrados, estão descritos no **Quadro 21**.

Quadro 21 - Recomendações de agências internacionais de ATS.

Agência	DIU-LNG	Ácido tranexâmico
NICE	De acordo com o protocolo clínico do NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Reino Unido) para avaliação tratamento do sangramento menstrual intenso(57), o DIU-LNG pode ser considerado como primeira linha de tratamento do sangramento menstrual intenso se nenhuma patologia for identificada ou se houver miomas com menos de 3 cm de diâmetro que não estejam causando distorção da cavidade uterina ou em caso de adenomiose suspeita ou diagnosticada. Para mulheres com contraindicação ou que preferirem não utilizar o DIU-LNG, estão disponíveis o ácido tranexâmico e anti-inflamatórios não esteroides (opções de tratamento não hormonal), COCs e progestogênios orais cíclicos (opções de tratamento hormonais)(57).	O ácido tranexâmico está disponível para tratamento do sangramento menstrual intenso(57), dentre as opções de tratamento não hormonal.
CDA-AMC	Não foram identificadas avaliações ou recomendações para tratamento de leiomioma ou para sangramento uterino intenso.	Não foram identificadas avaliações ou recomendações para tratamento de leiomioma ou para sangramento uterino intenso.
SMC	No site do SMC (<i>Scottish Medicines Consortium</i> – SMC – Escócia), foram identificados os DIU-LNG Kyleena® (19,5mg), Jaydess® (13,5mg) e Levosert® (52mg) para indicação de contracepção de longa duração. Levosert® também está indicado para sangramento uterino intenso(58).	Não foram identificadas recomendações de utilização do ácido tranexâmico para leiomioma ou para sangramento uterino intenso.
PBS	O DIU-LNG Mirena® e Kyleena® estão disponíveis no PBAC (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – Austrália) para contracepção. Mirena® também está recomendado para tratamento de menorragia idiopática quando os tratamentos orais são contraindicados(59). Não foram identificadas outras avaliações ou recomendações de uso de DIU-LNG para tratamento do leiomioma.	Não foram identificadas recomendações de utilização do ácido tranexâmico para leiomioma ou para sangramento uterino intenso.

Fonte: extraído de NICE, CDA-AMC, SMC, PBS (dezembro/2024).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 38/2025 esteve aberta de 06/05/2025 a 15/05/2025. Entretanto, a única pessoa inscrita informou que não teria disponibilidade para participação, mesmo após concluir todo o processo preparatório, não havendo tempo hábil para identificação de novo participante. Assim, não houve participação da Perspectiva do Paciente para este tema.

12. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o **tratamento agudo ou contínuo do sangramento uterino severo em pacientes com leiomioma de útero**. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 D25 (leiomioma de útero), fases de estudo 3,4 (1);
- ClinicalTrials: *Leiomyoma, Uterine | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020* (2);
- Cortellis: *Current Development Status (Indication (Uterine fibroids) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))* (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 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, 5, 6).

Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) (7) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (8).

Foram excluídas as tecnologias constantes no **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero** vigente (Portaria Conjunta nº 11, de 31 de outubro de 2017). Não foram localizadas tecnologias avaliadas recentemente pela Conitec para a indicação, estando em análise somente as tecnologias da presente demanda.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se três tecnologias potenciais tratamento agudo ou contínuo do sangramento uterino severo em pacientes com leiomioma de útero (**Quadro 22**).

Quadro 22 - Medicamentos potenciais para o tratamento agudo ou contínuo do sangramento uterino severo em pacientes com leiomioma de útero.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendação de agência de ATS
Linzagolix	Antagonista do receptor GnRH	Oral	Fase 3 ^a	EMA (2022) Anvisa e FDA: sem registro	Nice: favorável (2024) CDA: -
Relugolix + estradiol + acetato de noretindrona	Agonista do estradiol; antagonista do receptor de GnRH; agonista do receptor de progesterona	Oral	Fase 3 ^a	EMA e FDA (2021) Anvisa: sem registro	Nice: favorável (2022) CDA: -
SHR-7280	Antagonista do receptor GnRH	Oral	Fase 2/3 ^b	-	-

Fonte: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em junho de 2025. **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; GnRH - hormônio liberador de gonadotrofinas

a Completo

b Recrutando

O **linzagolix** é um antagonista do receptor do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) de uso oral. Na **EMA**, o medicamento está aprovado para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas (maiores de 18 anos) em idade reprodutiva e para endometriose. No **Nice** o medicamento é recomendado como uma opção para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos em adultos em idade reprodutiva a ser usado para tratamento de longo prazo (normalmente por mais de 6 meses e não para pessoas que precisam de tratamento de curto prazo, por exemplo, antes de uma cirurgia planejada) (2,3,5,7).

O **relugolix + estradiol + acetato de noretindrona** é uma combinação de dose fixa de uso oral de um antagonista do receptor do GnRH, um agonista do estradiol e um agonista do receptor de progesterona, respectivamente. No **FDA** o medicamento está aprovado para o tratamento de sangramento menstrual intenso associado a leiomiomas uterinos (miomas) em mulheres na pré-menopausa. Também está aprovado para o tratamento de dor moderada a grave associada à endometriose em mulheres na pré-menopausa. Na **EMA**, está aprovado para o tratamento de sintomas moderados a graves de miomas uterinos em mulheres adultas em idade reprodutiva. Também está aprovado para o tratamento sintomático da endometriose em mulheres com histórico de tratamento médico ou cirúrgico anterior para endometriose. No **Nice**, é recomendado como uma opção para tratar sintomas moderados a graves de miomas uterinos em adultos em idade reprodutiva. Cabe informar que foram identificados estudos de fase 3 já finalizados em centros de pesquisa no Brasil, em cooperação estrangeira (1-3; 5-7).

O **SHR-7280** é um antagonista do receptor do GnRH para uso oral que está em desenvolvimento para o tratamento da menorragia por miomas uterinos, entre outros. Em setembro de 2022, um estudo de **fase 2/3**, controlado por placebo, foi iniciado na China em mulheres com menorragia por miomas uterinos, para avaliar a dose terapêutica ideal, bem como a eficácia e segurança da tecnologia. A previsão de conclusão do estudo é junho de 2026, sem resultados preliminares disponíveis (2,3).

Destaca-se que as três tecnologias identificadas têm a vantagem da via de administração oral, quando comparadas com os medicamentos já disponibilizados no SUS, que são injetáveis. E, diferentemente das tecnologias hoje disponibilizadas no SUS (análogos do GnRH), são antagonistas dos receptores do GnRH.

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em junho 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 junho 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 junho de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
8. Página Inicial da CDA - Canada’s Drug Agency [Internet]. Acessado em junho de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>

13. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na revisão da literatura, três ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos: em dois se avaliou o ácido tranexâmico no tratamento do sangramento menstrual intenso, comparado ao placebo, e um avaliou-se o DIU-LNG em relação aos COCs. Nos estudos que avaliaram o ácido tranexâmico foram incluídas pacientes com sangramento intenso, com ou sem leiomioma. O ácido tranexâmico mostrou maior eficácia na redução do sangramento (<80 mL por ciclo) em comparação ao placebo com evidência de certeza baixa. O DIU-LNG reduziu significativamente o sangramento ($90,9\% \pm 12,8\%$) em relação aos COCs ($13,4\% \pm 11,1\%$, $p<0,001$), com certeza de evidência moderada. O ácido tranexâmico foi bem tolerado, enquanto o estudo do DIU-LNG não relatou desfechos de segurança. Entretanto, é importante destacar que ambas as tecnologias são amplamente utilizadas na prática clínica para tratamento de menorragia, sangramento pós-parto (no caso do ácido tranexâmico) e como método contraceptivo seguro (no caso do DIU-LNG).

Foi construído um modelo híbrido de árvore de decisão e Markov, com horizonte de cinco anos e ciclos semestrais, para avaliar a custo-efetividade do DIU-LNG comparado ao COCs na redução do sangramento e, consequentemente, evitando que as pacientes evoluam para o tratamento de segunda linha (GnRH+cirurgia). A ACU demonstrou que o DIU-LNG é uma estratégia custo-efetiva para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são elegíveis ao tratamento hormonal (RCEI R\$ 5.205 por QALY ganho). Entretanto, a análise de sensibilidade demonstrou uma grande incerteza quanto à probabilidade de falha semestral com DIU-LNG e COC uma vez que a evidência era limitada (um único ECR e pequeno tamanho amostral), podendo resultar em situações não-custo efetivas (acima do limiar de R\$ 40.000). Em 66% das iterações na análise de sensibilidade probabilística, o DIU-LNG foi custo-efetivo ou dominante.

Para o ácido tranexâmico, foi construído um modelo de árvore de decisão para avaliar sua custo-efetividade em reduzir o sangramento menstrual intenso e, consequentemente, evitar a necessidade do tratamento de segunda linha, no horizonte temporal de dois anos. O ácido tranexâmico demonstrou ser a estratégia dominante para o controle do sangramento em mulheres com leiomioma que são inelegíveis ao tratamento hormonal, comparado com o placebo com incremento em 0,036 QALYs e redução de custo de R\$ 638. As análises de sensibilidade confirmaram estes achados.

Foram estimadas cerca de 311.081 mulheres elegíveis ao uso de DIU-LNG no primeiro ano, e sua incorporação no SUS pode gerar um incremento acumulado em cinco anos de R\$ 61,1

milhões (cenário 1) até R\$ 122,2 milhões (cenário 2). Já para o ácido tranexâmico, foram estimadas 517.161 mulheres elegíveis no primeiro ano, e sua incorporação pode gerar incremento acumulado em cinco anos de R\$ 47,5 milhões (cenário 1) a R\$ 95,0 milhões (cenário 2). Em ambas as análises, houve grande incerteza quanto aos parâmetros para cálculo da população elegível devido à ausência de fontes confiáveis da literatura.

Com relação à implementação e à viabilidade destaca-se que o ácido tranexâmico já está atualmente disponível no SUS no Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica para o tratamento de algumas condições hematológicas. Enquanto para o DIU-LNG, destaca-se as baixas taxas de descontinuação e a comodidade da aplicação e utilização do tratamento por até cinco anos parecem sugerir boa aceitabilidade de DIU-LNG.

Na 142ª Reunião Ordinária Conitec, após apresentação inicial elaborada pelo NATS e discussão com especialistas convidados, os membros do Comitê de Medicamentos solicitaram análises adicionais, dentre elas a elaboração de um fluxograma de tratamento proposto pelos especialistas e pelo grupo de atualização do PCDT de Leiomioma, novas avaliações econômicas com o ácido tranexâmico em comparação ao placebo, e um painel de especialistas para melhor informar os parâmetros para estimativa da população elegível para a análise de impacto orçamentário, considerando a ausência de informações disponíveis na literatura. Na reunião 145ª Reunião Ordinária Conitec, o Comitê de Medicamentos considerou as informações adicionais solicitadas e observou o alto impacto do sangramento uterino intenso na qualidade de vida e produtividade das mulheres, destacando a importância destes tratamentos, assim como seus perfis de eficácia, segurança e custo-efetividade adequados apresentados nas análises.

14. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO INICIAL

O Comitê de Medicamentos considerou que a incorporação das tecnologias em análise representa uma ampliação da qualidade da saúde da mulher, com potencial de fortalecimento dessa importante política na atenção básica. Considerou a relevância clínica dos sangramentos uterinos intensos relacionados a uma alta frequência de acesso ao sistema de saúde, à realização de procedimentos médicos, à perda de qualidade de vida e produtividade, ao impacto negativo na saúde reprodutiva e à anemia. Ponderou que apesar da baixa certeza da evidência relacionada ao tratamento com ácido tranexâmico, ouviu dos especialistas médicos sobre o uso consagrado na prática clínica, especialmente em situações emergenciais, na contenção do sangramento

intenso. Dessa forma, entendeu como oportuna a disponibilização da tecnologia, como também uma opção ao tratamento hormonal, atendendo inclusive aos casos de inelegibilidade à utilização de hormônios. Ponderou que em associação aos benefícios clínicos, a tecnologia foi considerada dominante e, portanto, associada a uma boa relação de eficiência para o sistema de saúde, com previsão de impacto orçamentário razoável, para atendimento de número expressivo de mulheres. Considerou da mesma forma importante a ampliação de uso do DIU de levonorgestrel, que atenderá inclusive a mulheres que vivem com endometriose e leiomiomas. Considerou que o uso do DIU-LGN foi associado a uma diminuição de procedimentos médicos mais complexos, como as cirurgias ginecológicas, e o uso de medicamentos mais caros, como os análogos de GnRH e com potencial de ser custo-efetivo. Considerou primordial a integração, a ação coordenada, dos níveis de atenção do SUS no sentido de operacionalizar o acesso às tecnologias, mas também de divulgar amplamente para o público-alvo sobre a existência desses tratamentos nos serviços do SUS.

15. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

No dia 01 de outubro de 2025, na 145ª Reunião Ordinária Conitec, os membros do Comitê de Medicamentos presentes deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do ácido tranexâmico para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal e do DIU-LNG para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal. A decisão fundamentou-se na relevância dos tratamentos para a saúde da mulher, considerando os impactos negativos do sangramento uterino intenso em leiomioma, além da eficácia e dos resultados favoráveis de custo-efetividade apresentados.

16. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 91/2025 foi realizada entre os dias 04 de novembro e 24 de novembro de 2025. Durante esse período, foram recebidas 537 contribuições.

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

16.1. Método de análise de dados qualitativos

Para a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião, no contexto da Consulta Pública (CP) nº 91/2025, 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®.

16.2. Síntese dos resultados

A Consulta Pública nº 91/2025 esteve disponível no período de 4/11/2025 a 24/11/2025 e recebeu 537 contribuições válidas, com 446 participantes favoráveis à incorporação, 39 sem opinião formada e 52 desfavoráveis. Entretanto, observando os conteúdos dessas contribuições desfavoráveis, é possível concluir que 28 delas estavam, na verdade, concordando com a Conitec, 20 não possuíam conteúdo que permitisse entender a motivação da opinião enquanto quatro enviaram argumentos explicitamente discordantes da incorporação. No entanto, esses participantes entenderam que as tecnologias em avaliação teriam finalidade contraceptiva.

O segmento com maior número de contribuições foi o de interessados no tema (n = 400; 74%), seguido pelo de profissional de saúde (n = 57; 11%). Entre os participantes, a maioria se identificou como mulher cisgênero (n = 341; 64%), informou estar na faixa etária de 25 a 39 anos (n = 233; 48%) e se autodeclarou de cor/etnia branca (n = 262; 49%). Em relação à distribuição geográfica, prevaleceram contribuições da região Sudeste (n = 341; 64%) do país (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Caracterização dos participantes da CP nº 91/2025.

Características	n (537)	%
Participantes		
Interessados no tema	400	74
Pessoa com a condição de saúde	16	3
Profissional de saúde	57	11
Organização da Sociedade Civil	21	4
Empresa fabricante da tecnologia	2	0,4
Empresa fabricante de outra tecnologia	1	0,2
Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde	40	7,4
Faixa etária	n (486)	
Menor que 18 anos	10	2
18 a 24 anos	111	23
25 a 39 anos	233	48
40 a 59 anos	105	22
60 anos ou mais	27	5
Gênero		
Mulher cisgênero	341	64
Homem cisgênero	151	28
Homem transgênero	16	2,9
Mulheres transgênero	17	3,1
Não binário	5	0,8
Intersexo	1	0,2
Outros	6	1
Cor ou etnia		
Branca	262	49
Parda	179	33
Preta	71	13
Amarela	19	4
Indígena	6	1
Regiões brasileiras		
Sul	89	17
Sudeste	341	64
Centro-Oeste	52	9
Norte	23	4
Nordeste	32	6

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

A análise qualitativa das contribuições foi organizada em três eixos temáticos: 1) Opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) Experiência com o medicamento em avaliação; e 3) Experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

No âmbito das opiniões sobre a incorporação, os 446 participantes da CP que se manifestaram de forma favorável argumentaram sobre a importância do acesso às tecnologias por meio do SUS para a ampliação das opções terapêuticas, redução de barreiras econômicas para o acesso e para a promoção da saúde das mulheres. Também foram mencionados aspectos como a efetividade das tecnologias no controle do sangramento, na redução de cirurgias, na prevenção de agravos e complicações, a promoção da qualidade de vida, a diminuição de sobrecarga e a promoção de economia para o SUS (**Quadro 23**).

Quadro 23 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre a incorporação das tecnologias em avaliação.

Categorias		Trechos ilustrativos
Importância do acesso por meio do SUS	Ampliação de opções terapêuticas	“Mais opções de tratamento para as pacientes.” (Profissional de saúde)
	Redução de barreiras econômicas para o acesso	“A incorporação auxiliará muitas famílias que não possuem condições para a compra dos medicamentos, produtos e/ou procedimentos.” (Interessado no tema)
	Promoção da saúde das mulheres	“Faz parte da saúde da mulher e o governo deveria ter mais atenção” (Interessado no tema)
Efetividade	Controle do sangramento	“O Diu de levonorgestrel é excelente no controle a longo prazo da metrorragia em portadoras de leiomiomas e o ácido tranexâmico no controle da metrorragia aguda.” (Profissional de saúde)
	Redução da necessidade de cirurgias	“Eu acho que deve essas tecnologias devem ser incorporadas no SUS, pois são uma possibilidade efetiva de tratamento para o sangramento uterino anormal, inclusive diminuindo a necessidade de procedimento cirúrgico com suas complicações e custos mais altos.” (Profissional de saúde)
	Prevenção de agravos e complicações	“O uso destes dispositivos e do Ácido Tranexânico vão evitar muitas complicações nas pacientes que dele necessitarem, evitando complicações a longo prazo, uma vez que no atendimento via SUS, muitas vezes as pacientes esperam anos para conseguirem o tratamento cirúrgico muitas vezes proposto.” (Pessoa que convive ou cuida de alguém com a condição de saúde)
Promoção de qualidade de vida		“a saúde da mulher precisa ser tratada com a devida seriedade. A incorporação pelo SUS ajudaria milhares de mulheres brasileiras a ter mais acesso a qualidade de vida e dignidade.” (Interessado no tema)
Diminuição de sobrecarga para o SUS		“Essas tecnologias poderiam evitar muitas cirurgias, o que contribuiria para redução do risco para a paciente além de diminuir a fila enorme de cirurgias.” (Profissional de saúde)

Promoção de saúde para as mulheres	“Tecnologias com ótimas evidências científicas no controle da condição clínica que se incorporada vai diminuir os custos dos tratamentos e dar mais qualidade de vida às mulheres acometidas.” (Profissional de saúde)
------------------------------------	--

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

Os participantes da CP que declararam experiência com as tecnologias em avaliação, no âmbito dos aspectos positivos, mencionaram a efetividade das tecnologias associada à redução do sangramento, à prevenção e melhora da anemia e à redução de cirurgias e ainda a melhora da qualidade de vida (**Quadro 24**).

Quadro 24 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre aspectos positivos das tecnologias em avaliação.

Categorias		Trechos ilustrativos
Efetividade	Diminuição do sangramento	"ácido tranexâmico: redução do volume e duração do sangramento agudo" (Profissional de saúde)
	Prevenção e melhora da anemia	"Dispositivo intrauterino, -controle de sangramento crônico, -evita recorrência de episódios de sangramento agudo, -redução de anemia, -redução da necessidade de cirurgia (histerectomia)" (Profissional de saúde)
	Redução da necessidade de cirurgia	
Melhora da qualidade de vida		"Melhora do sangramento volumoso, com melhora da qualidade de vida das mulheres com essa alteração do sangramento menstrual" (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

Sobre os aspectos negativos foram destacados a indisponibilidade no SUS, a inefetividade em alguns casos e o custo elevado (**Quadro 25**).

Quadro 25 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre aspectos negativos das tecnologias em avaliação.

Categorias	Trechos ilustrativos
Indisponibilidade no SUS	"O governo não ter no SUS". (Interessado no tema)
Inefetividade em alguns casos	"Não funcionará para todas, como qualquer outro tratamemro". (Profissional de saúde)
Custo elevado	"custo elevado" (Interessado no tema)

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

Em relação à experiência com outras tecnologias, foram citados os seguintes medicamentos, procedimentos e produtos: análogos de GnRH, antagonistas de GnRH, anti-hemorrágicos, anti-inflamatórios não esteroidais, cirurgias, contraceptivos, contraceptivos orais combinados, contraceptivos injetáveis, implante subdérmico de etonogestrel e progestágenos.

Sobre os efeitos positivos de outras tecnologias, os respondentes mencionaram a efetividade associada ao controle dos sintomas, como sangramento e dor, à extração dos miomas e à diminuição do tamanho dos miomas. Além disso, foram citados aspectos como facilidade de acesso, baixo custo, segurança e posologia cômoda (**Quadro 26**).

Quadro 26 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre efeitos positivos de outras tecnologias.

Categorias			Tecnologias	Trechos ilustrativos
Efetividade	Controle de sintomas	Controle do sangramento	Progestágenos	"Controle do fluxo intenso, mas não tão eficaz quanto ao diu e ácido tranexamico" “ (Profissional de saúde)
		Controle da dor	Anti-inflamatório	"Com anti inflamatório redução da dor." (Profissional de saúde)
	Extração dos miomas		Cirurgia	“Cirurgia: última escolha, porém resolve o problema” (Profissional de saúde)
	Diminuição do tamanho dos miomas		Análogos/antagonistas de GnRH	“Análogos/antagonistas de GnRH podem reduzir significativamente o tamanho dos miomas e o volume de sangramento em curto prazo, sendo úteis em preparo pré-operatório.” (Profissional de saúde)
	Facilidade de acesso		Contraceptivos	“Maior facilidade de acesso e custo.” (Profissional de saúde)
Baixo custo			Contraceptivos orais combinados	“baixo custo.” (Profissional de saúde)
Segurança			Progestágenos	“Grande eficácia e baixo índice de efeitos colaterais.” (Profissional de saúde)
Posologia cômoda			Contraceptivo injetável	“Aplicação mensal.” (Interessado no tema)

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

Já acerca dos efeitos negativos de outras tecnologias, houve menções à baixa efetividade, aos eventos adversos, às contraindicações de uso e aos riscos associados (**Quadro 27**).

Quadro 27 - Trechos ilustrativos de opiniões dos participantes da CP nº 91/2025 sobre efeitos negativos de outras tecnologias.

Categorias	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Baixa efetividade	Contraceptivos e progestágenos	“Progestágenos isolados e contraceptivos combinados nem sempre controlam adequadamente o sangramento associado a miomas” (Profissional de saúde)
Eventos adversos	Contraceptivos orais combinados	“Efeitos colaterais (ex.: enxaquecas, ganho ponderal, náuseas, epigastralgia, embolia pulmonar)” (Profissional de saúde)
Contraindicações de uso		“Pode controlar sangramento, mas devido a sua composição não pode ser usado por parte das pacientes por aumento do risco de trombose, descompensação de quadros hipertensivos.” (Profissional de saúde)
Riscos associados	Cirurgia	“Custo e risco inerente a cirurgia.” (Profissional de saúde)

Fonte: CP nº 91/2025, Conitec.

Vários aspectos considerados pelo Comitê de Medicamentos durante a apreciação inicial e que resultaram em uma recomendação positiva foram reforçados pelos participantes da CP, como a possibilidade de diminuição de cirurgias e a oferta de alternativas para casos de contraindicação à utilização de hormônios, entre outros fatores.

O Comitê almejava que a CP trouxesse detalhes sobre tratamentos para sangramentos intensos provocados por leiomiomas utilizados antes do uso das tecnologias em avaliação. Sobre isso, as informações fornecidas sobre a experiência com outras tecnologias apontaram alguns aspectos relacionados. Neste tópico foram mencionados análogos e antagonistas de GnRH, anti-hemorragicos, anti-inflamatórios não esteroidais, cirurgias, contraceptivos, contraceptivos orais combinados, contraceptivos injetáveis, implante subdérmico de etonogestrel e progestágenos. Essas tecnologias foram consideradas efetivas, de fácil acesso, baixo custo, seguras e de posologia cômoda, embora também tenha sido referida a baixa efetividade em alguns casos, os eventos adversos, as contraindicações e os riscos associados ao seu uso.

Não houve contribuições acerca da motivação para a interrupção do tratamento com o ácido tranexâmico ou sobre troca de alternativa terapêutica, sendo esta outra informação que o Comitê pretendia obter por meio da CP. Em relação ao uso combinado das duas tecnologias em avaliação, por sua vez, as contribuições destacaram relatos de profissionais mencionando tal

indicação, considerando que o ácido tranexâmico atuaria para sanar casos agudos e o DIU no controle do sangramento a longo prazo.

16.3. Contribuições para o tópico evidências científicas

Com relação às evidências clínicas, foram recebidas quatro contribuições com conteúdo técnico, mas nenhum novo estudo científico ou dado foi enviado que pudesse ser incorporado ao relatório. Duas contribuições enfatizaram a relevância das tecnologias propostas (ácido tranexâmico e DIU-LNG) ao considerarem as limitações das alternativas terapêuticas já disponíveis para a população-alvo, representadas pelo trecho abaixo. Uma das contribuições destacou especificamente as limitações e riscos associados ao uso prolongado de AINEs como alternativa, citando o risco de úlcera gástrica, disfunção renal, fístula oral e complicações, além da contraindicação para pacientes com sangramento digestivo ou úlcera.

“em várias pacientes há persistência da anemia e baixa adesão devido a efeitos colaterais. Análogos/antagonistas de GnRH têm custo elevado, efeitos adversos relevantes (fogachos, perda óssea, sintomas climatéricos) e só podem ser usados por curto período. AINEs têm eficácia limitada em casos de sangramento intenso. Procedimentos cirúrgicos exigem estrutura hospitalar, anestesia e internação, além de apresentarem riscos inerentes como sangramento, aderências e, em alguns casos, necessidade de nova cirurgia. Muitas mulheres desejam evitar cirurgia ou não possuem condições clínicas imediatas para realizá-la. Assim, há uma lacuna terapêutica significativa para alternativas seguras, eficazes e de baixo custo – como o ácido tranexâmico e o DIU-LNG.”

16.4. Contribuições para o tópico estudos econômicos

Não foram enviadas contribuições sobre os estudos econômicos.

16.5. Outras contribuições

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) contribuiu destacando seu apoio à incorporação do DIU-LNG para o tratamento de leiomioma

uterino com sangramento uterino intenso, considerando-o uma alternativa segura, eficaz e conservadora que melhora a qualidade de vida e reduz a necessidade de cirurgias mais invasivas, como a histerectomia. A contribuição destacou que a eficácia foi comprovada pela capacidade de induzir atrofia endometrial, diminuindo o fluxo menstrual em até 95% e contribuindo para a resolução da anemia. Contudo, a entidade ressaltou a necessidade de estabelecer critérios rigorosos para a indicação, como a ausência de miomas submucosos significativos ou distorção cavitária que possam comprometer o sucesso e a retenção do dispositivo, e destacou o benefício econômico da incorporação, advindo do potencial de redução de custos para o sistema de saúde com a diminuição de procedimentos cirúrgicos.

Por fim, a empresa fabricante do DIU-LNG (Bayer) manifestou concordância com o preço utilizado na avaliação do dispositivo para endometriose (submeteu o valor de R\$ 828,90 como preço proposto para venda do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg), e reforçou sua total disponibilidade em fornecer informações adicionais para viabilizar a incorporação. Além disso, a empresa salientou a necessidade de excetuar da indicação os casos que apresentem deformação da cavidade uterina, conforme a contraindicação prevista em bula do produto e em alinhamento com os critérios e fluxograma de manejo descritos no relatório da consulta pública.

17. DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO FINAL

Durante a deliberação final foram reforçados aspectos relacionados aos efeitos esperados das tecnologias, considerados fundamentais e que subsidiaram a recomendação favorável após a apreciação inicial. Esclareceram-se também as dúvidas em relação à proposta de inserção das tecnologias no algoritmo de tratamento preconizado atualmente para o Sistema Único de Saúde e constante no Protocolo Clínico de Leiomioma de Útero vigente, sedimentando a recomendação de uso do ácido tranexâmico nos casos agudos de sangramento uterino intenso. Ponderou-se que os principais efeitos esperados pela utilização das tecnologias seriam a maior possibilidade de preservação do útero e manutenção da fertilidade, com previsão de diminuição de intervenções cirúrgicas invasivas para remoção integral ou de partes do útero e os riscos e custos associados a esses procedimentos, diminuição dos casos de anemia em função da frequência e intensidade dos sangramentos e diminuição do uso de análogos ou antagonistas de GnRH, medicamentos associados a custo elevado. Em função dos benefícios esperados e da manutenção de parâmetros econômicos considerados vantajosos, manteve-se a recomendação favorável à incorporação de ambas as tecnologias.

18. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Aos 8 (oito) dias do mês de dezembro de 2025, reuniu-se o Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentado pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram: i. por unanimidade, recomendar a incorporação do ácido tranexâmico para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde; e ii. por unanimidade, recomendar a incorporação do Dispositivo Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (DIU-LNG) para o tratamento de pessoas em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso, elegíveis à terapia hormonal, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1.067/2025.

19. REFERÊNCIAS

1. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):106–16.
2. Bulun SE. Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2013 Oct 3;369(14):1344–55.
3. Bertsch E, Qiang W, Zhang Q, Espona-Fiedler M, Druschitz S, Liu Y, et al. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Modern Pathology*. 2014 Aug;27(8):1144–53.
4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2204–2208.e3.
5. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 96: Alternatives to Hysterectomy in the Management of Leiomyomas. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Aug;112(2):387–400.
6. Cheng LC, Li HY, Gong QQ, Huang CY, Zhang C, Yan JZ. Global, regional, and national burden of uterine fibroids in the last 30 years: Estimates from the 1990 to 2019 Global Burden of Disease Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Nov 7;9.
7. UptoDate. Uterine fibroids (leiomyomas): Epidemiology, clinical features, diagnosis, and natural history. 2024 [cited 2024 Sep 30]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/uterine-fibroids-leiomyomas-epidemiology-clinical-features-diagnosis-and-natural-history>
8. Farquhar C, Arroll B, Ekeroma A, Fentiman G, Lethaby A, Rademaker L, et al. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2001 May 13;41(2):125–40.
9. Simão VC, Portilho NP, Simão AC, Galvão PE da C, Tiago GB, De Souza RCM, et al. Perfil epidemiológico e tendência das hospitalizações por Leiomioma no Brasil entre 2013 e 2023. *Brazilian Journal of Health Review*. 2024 Feb 27;7(1):7366–75.
10. Brasil. Procedimentos Hospitalares do SUS. 2024.
11. Segars JH, Parrott EC, Nagel JD, Guo XC, Gao X, Birnbaum LS, et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014 May 1;20(3):309–33.
12. Hartmann KE, Birnbaum H, Ben-Hamadi R, Wu EQ, Farrell MH, Spalding J, et al. Annual Costs Associated With Diagnosis of Uterine Leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Oct;108(4):930–7.
13. Cardozo ER, Clark AD, Banks NK, Henne MB, Stegmann BJ, Segars JH. The estimated annual cost of uterine leiomyomata in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Mar;206(3):211.e1–211.e9.
14. Neiger R, Sonek JD, Croom CS, Ventolini G. Pregnancy-related changes in the size of uterine leiomyomas. *J Reprod Med*. 2006 Sep;51(9):671–4.
15. Laughlin SK, Herring AH, Savitz DA, Olshan AF, Fielding JR, Hartmann KE, et al. Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2421–3.
16. Hammoud AO, Asaad R, Berman J, Treadwell MC, Blackwell S, Diamond MP. Volume change of uterine myomas during pregnancy: Do myomas really grow? *J Minim Invasive Gynecol*. 2006 Sep;13(5):386–90.
17. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk Factors for Uterine Fibroids among Women Undergoing Tubal Sterilization. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1;153(1):20–6.
18. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero [Internet]. 2017. Available from: www.saude.gov.br/sas,
19. Stewart EA. Uterine fibroids. *The Lancet*. 2001 Jan;357(9252):293–8.

20. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1215–23.
21. Milad MP, Sankpal RS. Laparoscopic Approaches to Uterine Leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Jun;44(2):401–11.
22. Spies J. Uterine artery embolization for leiomyomata. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 Jul;98(1):29–34.
23. Vannuccini S, Petraglia F, Carmona F, Calaf J, Chapron C. The modern management of uterine fibroids-related abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* [Internet]. 2024;122(1):20–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028224002759>
24. Zimmermann A, Bernuit D, Gerlinger C, Schaefer M, Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: An international internet-based survey of 21,746 women. *BMC Womens Health*. 2012;12.
25. MS. RENAME [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/assistencia->
26. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Mar 16;
27. Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda. Transamin (comprimidos 250 mg).
28. Bayer S.A. Bula do medicamento Mirena® Endoceptivo (DIU – Dispositivo Intrauterino) – 52 mg [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 30]. Available from: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/mirena-profissionais.pdf
29. Bayer SA. Mirena® Endoceptivo (DIU-Dispositivo Intrauterino)-52 mg.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
31. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
32. EMS SIGMA PHARMA LTDA. Hemoblock - Acido tranexâmico - comprimido 250 mg [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 15]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>
33. Freeman EW, Lukes A, Van Drie D, Mabey RG, Gersten J, Adomako TL. A dose-response study of a novel, oral tranexamic formulation for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):319.e1-319.e7.
34. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, et al. Tranexamic Acid Treatment for Heavy Menstrual Bleeding A Randomized Controlled Trial [Internet]. Available from: <http://links.lww.com/AOG/A198>.
35. Sayed GH, Zakherah MS, El-Nashar SA, Shaaban MM. A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2011;112(2):126–30.
36. Gupta J, Kai J, Middleton L, Pattison H, Gray R, Daniels J. Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jan 10;368(2):128–37.
37. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
38. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 2022 Jan 11;e067975.
39. Bayer S.A. Mirena® dispositivo intrauterino (DIU) com liberação de levonorgestrel. Bula do Medicamento. 2022.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Leiomioma de Útero. 2017 [cited 2024 Dec 21]; Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-leiomioma_31_10_2017.pdf
41. Ministério da Saúde. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. SIGTAP.
42. Brasil. Banco de Preços em Saúde. [cited 2024 Dec 21]; Available from: <https://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2024 [cited 2024 Dec 21]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
44. Tsoi B, Blackhouse G, Ferrazzi S, Reade CJ, Chen I, Goeree R. Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: A Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2015 Apr 17;7:213–25.
45. Spencer S, Lazaridis A, Grammatidis A, Hirsch M. The treatment of endometriosis-associated infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Oct;34(5):300–14. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GCO.0000000000000806>
46. 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.
47. 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
48. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
49. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
50. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
51. 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.
52. IBGE. <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. 2022. Panorama do Censo 2022.
53. Dai Y, Chen H, Yu J, Cai J, Lu B, Dai M, et al. Global and regional trends in the incidence and prevalence of uterine fibroids and attributable risk factors at the national level from 2010 to 2019: A worldwide database study. *Chin Med J (Engl)*. 2024;
54. Foth D, Röhl FW, Friedrich C, Tytkoski H, Rabe T, Römer T, et al. Symptoms of uterine myomas: data of an epidemiological study in Germany. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb 21;295(2):415–26.
55. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine Leiomyomas: Histopathologic Features, MR Imaging Findings, Differential Diagnosis, and Treatment. *RadioGraphics*. 1999 Sep;19(5):1179–97.
56. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 20]. Available

- from:
https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
57. Recommendations | Heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/chapter/Recommendations#management-of-hmb>
 58. SMC. Scottish Medicines Consortium. Search for “levonorgestrel” [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/search/?keywords=levonorgestrel&from=&to=>
 59. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/8633J>
 60. Rahman S, Khan FS, Samin KA, Afridi N, Ahmed M. Efficacy of Oral Tranexamic Acid Versus Combined Oral Contraceptives for Heavy Menstrual Bleeding. Cureus. 2021 Oct 29;

APÊNDICE 1- Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de elegibilidade

População

Durante as reuniões realizadas em agosto de 2023 e em julho de 2025 entre o grupo gestor e grupo elaborador (especialistas e pesquisadores) foram definidas como população-alvo mulheres em idade reprodutiva com leiomioma de útero que apresentam sangramento uterino intenso.

Adicionalmente, para a avaliação do **dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel** (DIU-LNG), definiu-se que a população deveria ser elegível ao tratamento hormonal (COCs e progestágenos), ou seja, sem contraindicação aos medicamentos e buscando contracepção. Cabe destacar ainda que o DIU de levonorgestrel é recomendado para pacientes com FIGO≥3 com volume uterino adequado que permitam a inserção do dispositivo.

Para avaliação do **ácido tranexâmico**, a população deveria também ser inelegível ou apresentar refratariedade ao tratamento hormonal (COCs e progestágenos). Cabe destacar que a elegibilidade ao tratamento hormonal deve ser definida em comum acordo entre médico e paciente considerando contraindicações, eventos adversos, desejo de contracepção, dentre outros critérios e, portanto, a elegibilidade ou não ao tratamento hormonal deverá considerar estes aspectos também.

Intervenção e comparadores

Para a primeira avaliação, a intervenção de interesse é o DIU-LNG de 52 mg e, considerando a população alvo para esta tecnologia, os comparadores são os tratamentos hormonais disponíveis no SUS – contraceptivo oral combinado (COC), medroxiprogesterona e a noretisterona.

Na segunda análise, a tecnologia de interesse é o ácido tranexâmico indicado para uso durante os ciclos menstruais com sangramento intenso. Assim, considerando a população alvo (pacientes inelegíveis ou refratárias ao tratamento hormonal) os comparadores são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) ou o placebo.

Desfechos

Em reunião realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia e segurança. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

- Redução do sangramento uterino intenso:
 - Menorragia autorrelatada: modificação no padrão de sangramento menstrual, inclui escore de avaliação visual e registro diário da quantidade de sangramento do dia como: nenhum sangramento, manchas, fluxo leve, fluxo normal ou fluxo intenso com base na impressão subjetiva.
 - Volume de perda de sangue: medida da quantidade de sangue eliminado através do método de hematina alcalina.
 - Redução dos dias de sangramento ativo.

- Mudança na qualidade de vida: alteração na medida subjetiva de indivíduo sobre sua realidade de vida, no seu contexto cultural e sistema de valores que está inserido amparado pelos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.
- Mudança na taxa de hemoglobina: A *hemoglobina* (Hb) é a proteína contida nos glóbulos vermelhos responsável pelo fornecimento de oxigênio aos tecidos. Para garantir uma oxigenação adequada dos tecidos, deve ser mantido um nível de hemoglobina suficiente. A quantidade de hemoglobina no sangue total é expressa em gramas por decilitro (g/dL). O nível normal de Hb para homens é de 14 a 18 g/dl; e para as mulheres é de 12 a 16 g/dL. Quando o nível de hemoglobina está baixo, o paciente apresenta *anemia*. A *eritrocitose* é consequência do excesso de glóbulos vermelhos; isso resulta em níveis de hemoglobina acima do normal.
- Eventos adversos: eventos relacionados ao tratamento que causaram ou tem potencialidade de causar algum tipo de dano, reversível ou irreversível.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas (com e sem meta-análises) atualizadas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos. Não foi feita restrição para idioma, fase do ensaio clínico, número de participantes ou tempo de acompanhamento.

Foram excluídas as revisões sistemáticas que excluíram estudos relevantes para a presente pergunta por restrição do ano de publicação, ou ainda revisões sistemáticas desatualizadas. Adicionalmente, foram excluídos estudos reportados apenas em resumo de congresso.

Fontes de informações e estratégias de busca

Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO, foi realizada uma busca nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Para validação da estratégia de busca, uma busca no Epistemonikos foi realizada visando a identificação de potenciais revisões sistemáticas não recuperadas nas bases principais e estudos primários recuperados por essas revisões. Nos quadros a seguir detalham-se as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, realizadas em outubro de 2024.

Quadro A1. Estratégia de busca na plataforma EMBASE.

No.	Estratégia	Resultados
#1	'leiomyoma'/syn OR 'uterus bleeding'/syn OR 'vagina bleeding'/syn OR ('menstruation'/syn AND ('heavy' OR 'intense'))	90.531
#2	'tranexamic acid'/syn OR 'levonorgestrel releasing intrauterine system'/syn	28.415
#3	#1 AND #2 AND ([embase]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)	2.504

Fonte: elaboração própria.

Quadro A2. Estratégia de busca na plataforma PubMed.

No.	Estratégia	Resultados
	"Leiomyoma"[MeSH Terms] OR "leiomyoma*" [Title/Abstract] OR "fibroid*" [Title/Abstract] OR "fibroid tumor*" [Title/Abstract] OR	97.937

	"Fibromyoma"[Title/Abstract] OR "fibroma"[MeSH Terms] OR "fibroma*"[Title/Abstract] OR "Uterine Hemorrhage"[MeSH Terms] OR ("Hemorrhag*"[MeSH Terms] OR "bleeding*"[Title/Abstract] OR "Hemorrhag*"[Title/Abstract]) AND ("uterine"[Title/Abstract] OR "vaginal"[Title/Abstract]))	
	"Tranexamic Acid"[Mesh] OR "Levonorgestrel"[Mesh] OR "intrauterine devices"[MeSH Terms] OR "AMCA"[Title/Abstract] OR "AMCHA"[Title/Abstract] OR "Cyklokapron"[Title/Abstract] OR "Ugurol"[Title/Abstract] OR "Transamin"[Title/Abstract] OR "Anvitoff"[Title/Abstract] OR "Exacyl"[Title/Abstract] OR "Mirena"[Title/Abstract] OR "Intrauterine Device, Medicated"[Title/Abstract] OR "Medicated Intrauterine Device" OR "Hormone-Releasing IUD*"[Title/Abstract] OR "Hormone Releasing IUD"[Title/Abstract] OR "levonorgestrel-releasing intrauterine"[Title/Abstract] OR "LNg IUD"[Title/Abstract] OR "LNG-IUD"[Title/Abstract]	21.815
#3	#1 AND #2	2.617

Fonte: elaboração própria.

Quadro A3. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library.

No.	Estratégia	Resultados
#1	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees	934
#2	(Fibroids):ti,ab,kw	1267
#3	(Fibromyomas):ti,ab,kw	11
#4	("Uterine Fibroma"):ti,ab,kw	17
#5	(Leiomyomas):ti,ab,kw	266
#6	MeSH descriptor: [Uterine Hemorrhage] explode all trees	2488
#7	("vaginal bleeding"):ti,ab,kw	2260
#8	("uterine bleeding"):ti,ab,kw	1120
#9	("heavy menstrual bleeding"):ti,ab,kw	589
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	7098
#11	MeSH descriptor: [Intrauterine Devices, Medicated] explode all trees	675
#12	("Intrauterine Contraceptive Device"):ti,ab,kw	682
#13	(IUD):ti,ab,kw	2699
#14	(LNG-IUD):ti,ab,kw	120
#15	("Intrauterine Device"):ti,ab,kw	2169
#16	("Mirena IUS"):ti,ab,kw	5
#17	(Mirena):ti,ab,kw	215
#18	("intrauterine system"):ti,ab,kw	580
#19	MeSH descriptor: [Tranexamic Acid] explode all trees	1928
#20	(Transamin):ti,ab,kw	17
#21	MeSH descriptor: [Levonorgestrel] explode all trees	1252
#22	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21	7147
#23	#10 AND #22	716

Fonte: elaboração própria.

Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o *Systematic Review Accelerator*, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros sem duplicatas foram

importados no *Rayyan*¹, onde foram selecionados por dois avaliadores independentes, sendo consultado um terceiro avaliador em caso de discordância, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na elegibilidade (leitura de textos completos).

Extração de dados

Extração de dados foi realizada por dois avaliadores, usando planilhas do *software* Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos de artigos, protocolos, materiais suplementares e registro no ClinicalTrials:

- Características dos estudos e intervenções: desenho metodológico, local de realização do estudo, duração do estudo, nome do *trial*, tamanho amostral geral, critérios de inclusão, critérios de exclusão, randomização, sigilo de alocação, cegamento, análise de dados, imputação de dados, patrocinador, característica dos braços dos estudos, dose, frequência e duração da intervenção.
- Características das participantes: idade e percentual de pacientes com leiomioma.
- Resultados: resultados por alternativa para cada desfecho – redução do sangramento uterino, mudança na qualidade de vida, mudança na taxa de hemoglobina e eventos adversos.

Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta Risk of Bias Tool – ROB 2.0². A análise foi conduzida para cada estudo no nível de desfecho, com foco específico nos desfechos primários definidos neste PTC. Quando aplicável, também foi considerada a avaliação no nível dos resultados reportados, conforme recomendação da Cochrane.

Síntese e análise dos dados

A síntese e análise dos dados foram conduzidas por representação individual dos estudos incluído as características do estudo e dos participantes e avaliação da qualidade dos estudos incluídos. Estes dados foram apresentados de forma narrativa e com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]), incluindo tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados. Os resultados narrativos foram agrupados por desfecho. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito (características dos participantes).

Avaliação da certeza da evidência

A qualidade ou certeza da evidência foi avaliada considerando *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para cada desfecho³. Desfechos primários foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés dos estudos avaliados, viés de relato/publicação, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência).

Referências

1. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* dezembro de 2016;5(1):210.

2. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol 2011; 64:380-2.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

Foram recuperados 3.285 registros das bases de dados excluídas as duplicatas, dos quais 116 foram selecionados para leitura na íntegra (**Figura A1**). Três ECRs (33–35,60) foram incluídos após leitura na íntegra. O **Quadro A4** a seguir apresenta a lista de estudo excluídos na fase de elegibilidade com os respectivos motivos de exclusão.

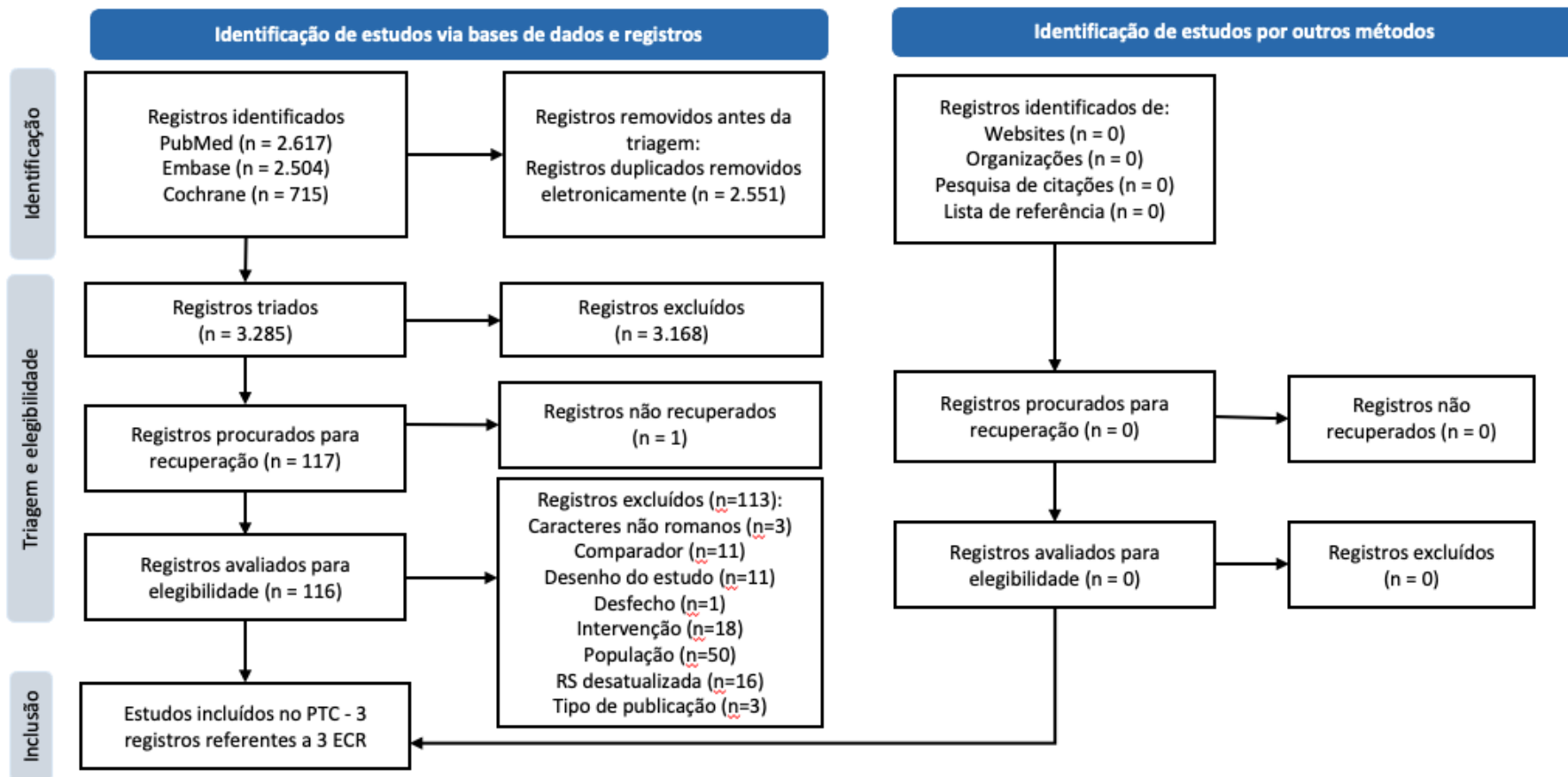


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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 A 4. Justificativa para a exclusão dos estudos.

Autor, ano	Título	Motivo da exclusão
Vikhlieva, 1987	[Conservative treatment of patients with uterine myoma].	Caracteres não romanos
Dockeray, 1987	The fibrinolytic enzyme system in normal menstruation and excessive uterine bleeding and the effect of tranexamic acid.	População
Sporrong, 1989	A novel statistical approach to analysis of bleeding patterns during continuous hormone replacement therapy.	População
Cameron, 1990	The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss.	Comparador
Milson, 1991	A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid, and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia.	População
Schwarz, 1992	Reference period analysis of vaginal bleeding with triphasic oral contraceptive agents containing norethindrone or levonorgestrel: a comparison study.	População
Drosdahl, 1993	[Treatment of menorrhagia with tranexamic acid. A clinical trial of an underestimated problem in general practice].	Caracteres não romanos
Anstee, 1993	A prospective randomized study comparing the clinical effects of a norethisterone and a levonorgestrel containing low dose oestrogen oral contraceptive pills.	Intervenção
Friedman, 1994	Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years.	Intervenção
Preston, 1995	Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia.	População
Edlund, 1995	Reduction of menstrual blood loss in women suffering from idiopathic menorrhagia with a novel antifibrinolytic drug (Kabi 2161).	Intervenção
Coulter, 1995	Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice.	Desenho de estudo
Bonner, 1996	Treatment of menorrhagia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid, and tranexamic acid.	População
Irvine, 1998	Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of idiopathic menorrhagia.	População
Boon, 2003	Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT	População
Marjoribanks, 2003	Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding (Review)	População
Hurskainen, 2003	The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review.	Tipo de publicação
Bongers, 2004	Current treatment of dysfunctional uterine bleeding.	Desenho de estudo
Soysal, 2004	The efficacy of levonorgestrel-releasing intrauterine device in selected cases of myoma-related menorrhagia: a prospective controlled trial.	Comparador

Palomba, 2005	GnRH analogs for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas	Intervenção
Reid, 2005	Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts.	População
Franke, 2006	Treatment of dysfunctional uterine bleeding in the perimenopause: the effects of adding combined estradiol/norethisterone acetate therapy to goserelin acetate treatment--a randomized, placebo-controlled, double-blind trial.	Intervenção
Gupta JK, 2006	Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review)	Intervenção
Beaumont, 2007	Danazol for heavy menstrual bleeding (Review)	Intervenção
Lin, 2007	Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women.	Intervenção
Abdel-Aleem, 2007	Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives.	População
Zhang, 2008	[A multicenter prospective randomized open comparative study on the treatment of ovulatory menorrhagia with tranexamic acid and norethisterone in China].	Caracteres não romanos
Küçük, 2008	Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: a randomized, prospective, controlled clinical trial in female smokers	População
Endrikat, 2009	A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia.	Comparador
Senthong, 2009	The effect of tranexamic acid for treatment irregular uterine bleeding secondary to DMPA use.	Intervenção
Zapata, 2010	Intrauterine device use among women with uterine fibroids: a systematic review.	Desenho de estudo
Chelmon, 2010	Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.	Tipo de publicação
Kaunitz, 2010	Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial.	População
Shabaa, 2011	Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial.	População
Kriplani, 2012	Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma	Comparador
Kriplani, 2012	Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in uterine leiomyoma.	Desenho de estudo
Kaunitz, 2012	Levonorgestrel-releasing intrauterine system for heavy menstrual bleeding improves hemoglobin and ferritin levels.	População
Naqish, 2012	Patient satisfaction for levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of dysfunctional uterine bleeding.	Tipo de estudo
Hickey, 2012	Progestogens with or without oestrogen for irregular uterine bleeding associated with anovulation (Review)	População

Kaunit z, 2012	The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review.	População
Singh, 2013	Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women	Desenho de estudo
Eder, 2013	Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids.	Desenho de estudo
Kmietowicz, 2013	Hormone releasing intrauterine system should be used more widely in primary care for menorrhagia, study concludes.	Tipo de publicação
Romero, 2013	Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen (Review)	População
Gupta, 2013	Levonorgestrel intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia.	População
Tan, 2013	Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding	Intervenção
Ker, 2013	Topical application of tranexamic acid for the reduction of bleeding (Protocol)	População
Goshtasebi, 2013	Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid.	População
Goshtasebi, 2013	Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid.	População
Abdel-Aleem, 2013	Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives	População
Hooglin, 2013	Use of mixed-treatment-comparison methods in estimating efficacy of treatments for heavy menstrual bleeding.	População
Islam, 2013	Uterine leiomyoma: available medical treatments and new possible therapeutic options.	Tipo de estudo
Ray, 2014	Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders.	Comparador
Xu, 2014	Satisfaction and health-related quality of life in women with heavy menstrual bleeding; results from a non-interventional trial of the levonorgestrel-releasing intrauterine system or conventional medical therapy	População
Gupta, 2015	A randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in primary care against standard treatment for menorrhagia: the ECLIPSE trial.	População
Moroni, 2015	Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids	Intervenção
Lopez, 2015	Immediate postpartum insertion of intrauterine device for contraception (Review)	População
Srivaths, 2015	Oral Tranexamic Acid versus Combined Oral Contraceptives for Adolescent Heavy Menstrual Bleeding: A Pilot Study.	População
Kiseki, 2016	Comparison of Therapeutic Efficacies of Norethisterone, Tranexamic Acid and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Controlled Study.	População
Karimi-Zarchi, 2016	Evaluate the effectiveness of conservative treatment for menorrhagia in women with menorrhagia who were admitted to the Sahid Sadoughi hospital of Yazd-Iran in 2014-2015	População

Ray, 2016	Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders	Comparador
Ashraf, 2017	Clinical efficacy of levonorgestrel and norethisterone for the treatment of chronic abnormal uterine bleeding.	População
Lethaby, 2017	Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids	Intervenção
Shakur, 2018	Antifibrinolytic drugs for treating primary postpartum haemorrhage	População
Carr, 2018	Elagolix Alone or With Add-Back Therapy in Women With Heavy Menstrual Bleeding and Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial.	Intervenção
Shady, 2018	Reducing blood loss during open myomectomy with intravenous versus topical tranexamic acid: A double-blinded randomized placebo-controlled trial	População
Sentilhes, 2018	Tranexamic Acid for the Prevention of Blood Loss after Vaginal Delivery.	População
Lethaby, 2019	Combined hormonal contraceptives for heavy menstrual bleeding (Review)	População
Bofill Rodriguez, 2019	Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding (Review)	Intervenção
Bofill Rodriguez, 2019	Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Review)	População
Dean, 2019	Norethindrone is superior to combined oral contraceptive pills in short-term delay of menses and onset of breakthrough bleeding: a randomized trial.	População
Erdoğan, 2020	Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral tranexamic acid in the treatment of dysfunctional uterine bleeding	População
Meaidi, 2020	Decline in Danish use of oral tranexamic acid with increasing use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a nationwide drug utilization study.	Desfecho
Rodriguez, 2020	Interventions commonly available during pandemics for heavy menstrual bleeding: an overview of Cochrane Reviews	Desenho de estudo
Mittermeier, 2020	Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia	População
Mandonado, 2020	Menstrual bleeding and spotting with the Levonorgestrel Intrauterine System (52 mg) during the first-year after insertion: a systematic review and meta-analysis.	População
Lethaby, 2020	Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding.	População
Bofill Rodriguez, 2020	Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding (Review)	População
Heijden, 2020	What is the best drug treatment for premenopausal women with bleeding irregularities using the levonorgestrel-releasing intrauterine system? A systematic review.	População

Bofill Rodriguez , 2021	Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding (Review)	População
Ali, 2021	Safety and efficacy of elagolix (with and without add-back therapy) for the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine leiomyomas: a systematic review and meta-analysis	Intervenção
Yu, 2022	Effect of Mirena Intrauterine Device on Endometrial Thickness, Quality of Life Score, and Curative Effect in Patients with Perimenopausal Abnormal Uterine Bleeding.	População
Yang, 2022	Effect of modified levonorgestrel-releasing intrauterine system in human adenomyosis with heavy menstrual bleeding.	Intervenção
Rodriguez, 2022	Interventions for heavy menstrual bleeding; overview of Cochrane reviews and network meta-analysis	População
Kai, 2022	Medical treatment for heavy menstrual bleeding in primary care: 10-year data from the ECLIPSE trial.	População
Igboke , 2022	Tranexamic acid for reducing blood loss following vaginal delivery: a double-blind randomized controlled trial.	População
Sanam Anstee , 2023	A PROSPECTIVE STUDY OF COMPARISON OF HORMONAL V/S NON-HORMONAL TREATMENT IN ABNORMAL UTERINE BLEEDING	Intervenção
Matteson, 2023	A randomized trial comparing the 52-mg levonorgestrel system with combination oral contraceptives for treatment of heavy menstrual bleeding	População
Girbassh, 2023	Dienogest versus norethisterone acetate in management of endometrial hyperplasia without atypia.	Comparador
Johan, 2023	Evaluation of Applications of Intrauterine Progesterone Versus Oral Progesterone in the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding	Comparador
Kai, 2023	Rates of medical or surgical treatment for women with heavy menstrual bleeding: the ECLIPSE trial 10-year observational follow-up study.	População
Patel, 2023	Study to Evaluate the Efficiency of Tranexamic Acid & Mefenamic Acid in DUB	Intervenção
Franchini, 2024	Efficacy and safety of tranexamic acid in acute haemorrhage.	Desenho de estudo
Molotov, 2024	OPTIMIZING TREATMENT APPROACHES FOR PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING	Desenho de estudo
Naoulo u, 2012	Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review.	RS desatualizada
Bitzer, 2015	Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature.	RS desatualizada
Matteson, 2013	Nonsurgical management of heavy menstrual bleeding: a systematic review.	RS desatualizada
Bryant, 2018	Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding	RS desatualizada
Lethaby, 2000	Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding.	RS desatualizada
Rodriguez, 2019	Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding	RS desatualizada

Bofill, 2019	Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding	RS desatualizada
Lethaby, 2005	Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.	RS desatualizada
Lethaby, 2015	Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding.	RS desatualizada
Rodriguez, 2020	Progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding	RS desatualizada
Sangkomkamhang, 2013	Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids.	RS desatualizada
Sangkomkamhang, 2020	Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids (other than preoperative medical therapy)	RS desatualizada
Jiang, 2014	Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: A systematic review	RS desatualizada
Stewart, 2001	The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review.	RS desatualizada
Bartels, 2016	An Evidence-based Approach to the Medical Management of Fibroids: A Systematic Review.	RS desatualizada
Qiu, 2014	Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus medical therapy for menorrhagia: a systematic review and meta-analysis.	RS desatualizada
Tosun, 2014	Comparison of levonorgestrel-releasing intrauterine device with oral progestins in heavy menstrual bleeding (HMB) cases with uterine leiomyoma (LNG-IUD and oral progestin usage in myoma uteri)	Comparador (noretisterona 5mg)
Lee, 2013	Tranexamic Acid Treatment for Heavy Menstrual Bleeding A Randomized Controlled Trial	Comparador (agrupa terapias médicas convencionais)

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Qualidade metodológica e/ou avaliação de risco de viés

Todos os estudos apresentaram perda de acompanhamento igual ou superior a 10%, e os respectivos protocolos não foram publicados/identificados. No estudo de Freeman *et al.* (2011), o processo de alocação não foi reportado. No estudo de Sayed *et al.* (2010), apesar da impossibilidade de cegamento dos participantes e pesquisadores, não foi informado se os avaliadores do desfecho (perda de sangue nos absorventes) estavam cientes da intervenção.

Quadro A 5. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

<u>Estudo</u>	<u>Intervenção</u>	<u>Comparador</u>	<u>Desfecho</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Freeman, 2011	Ac. Tranexamico 1,95 ou 3,9g por dia	Placebo	Redução média (%) de sangue menstrual em relação à linha de base	!	+	!	+	!	!
Lukes, 2010	Ac. tranexamico 3,9g por dia	Placebo	Redução média (%) de sangue menstrual em relação à linha de base	+	+	!	+	!	!
Sayed, 2010	DIU-LNG	COC	Redução média (%) de sangue menstrual em relação à linha de base	+	!	!	!	!	!

APÊNDICE 5 – Caracterização dos estudos incluídos

Quadro A 6. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos.

Autor e ano	Local de realização do estudo	Braço intervenção	Braço comparador	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Freeman, 2011 (33)	63 centros de pesquisa nos Estados Unidos	Ácido tranexâmico oral (3,9 g por dia) / Ácido tranexâmico oral (1,95 g por dia)	Placebo	Mulheres de 18 a 49 anos, com histórico de sangramento menstrual excessivo em pelo menos 2 ciclos anteriores (>80 mL/ciclo), 6 meses de ciclos menstruais regulares de 21-35 dias com período de sangramento inferior a 10 dias, exames pélvicos e ultrassonografias transvaginais normais. Mulheres com miomas não foram excluídas, a menos que, com base na opinião do investigador sobre o tamanho e o número, os miomas exigissem tratamento cirúrgico	Mulheres com doença significativa, distúrbios de sangramento uterino anovulatório, metrorragia, menometrorragia, polimenorreia, pólipos ou hiperplasia endometrial, tumores no útero, doenças cardiovasculares (incluindo infarto do miocárdio, doença isquêmica, AVC, trombose ou coagulopatia), uso de contraceptivos hormonais ou anticoagulantes. Mulheres com anormalidades clinicamente significativas que poderiam confundir o estudo ou prejudicar o sujeito no exame físico também foram excluídas, bem como mulheres com histórico de ooforectomia ou histerectomia bilateral, ou que estavam grávidas, amamentando, planejavam engravidar durante o estudo ou que engravidaram durante o estudo.
Sayed, 2011 (35)	Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Assiut, Assiut, Egito	Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-IUS)	Contraceptivo oral combinado de baixa dose (COC), contendo 30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel	Mulheres com relato de sangramento menstrual intenso, de 20 a 50 anos com menorragia relacionada a miomas, ciclo regular, que buscavam contracepção e moravam perto o suficiente do hospital	Gravidez, histórico de gravidez ectópica, infecção pélvica, miomas submucosos ou intramurais maiores que 5 cm, ablação ou ressecção endometrial prévia, contra-indicação ao uso de COCs
Lukes, 2010 (34)	40 centros nos Estados Unidos	Ácido tranexâmico oral 1,3 g por dose três vezes	Placebo	Mulheres de 18 a 49 anos de idade com histórico de três ou mais dias consecutivos de sangramento menstrual intenso	Histórico ou presença de problemas médicos significativos, anemia grave, gravidez ou amamentação, histórico ou presença de anormalidades endometriais ou carcinoma

		ao dia por até 5 dias por ciclo ao longo de seis ciclos menstruais, no início do sangramento menstrual intenso		em pelo menos quatro dos últimos seis períodos menstruais.	cervical, ou sangramento uterino disfuncional anovulatório, metrorragia, menometrorragia ou polimenorreia. A presença de leiomiomas não foi considerada um achado anormal, a menos que os leiomiomas fossem em número e tamanho suficientes para justificar o tratamento cirúrgico.
--	--	--	--	--	---

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Registros do SIH-SUS para o CID-10 de leiomioma

Resultados dos 20 procedimentos mais frequentes identificados em busca realizada em julho de 2025 nos dados do SIH-SUS para o ano de 2023, de procedimentos registrados para os seguintes CID-10:

- D250 Leiomioma submucoso do útero
- D251 Leiomioma intramural do útero
- D252 Leiomioma subseroso do útero
- D259 Leiomioma do útero, não especificado

Os procedimentos de histerectomia (de qualquer tipo, n=91.616) corresponderam a cerca de 81% do total de cirurgias para tratamento do leiomioma (incluindo miomectomia e cirurgias combinadas; n=113.200) realizadas no ano de 2023.

Quadro A 7. Procedimentos hospitalares mais frequentemente realizados para leiomioma.

Procedimentos realizados	Frequência	Valor Total	Custo médio unitário
0409060135 HISTERECTOMIA TOTAL	52.589	R\$ 61.265.854	R\$ 1.165
0409060119 HISTERECTOMIA C/ ANEXECTOMIA (UNI / BILATERAL)	28.828	R\$ 40.519.167	R\$ 1.406
0415010012 TRATAMENTO C/ CIRURGIAS MULTIPLAS	9.471	R\$ 16.114.677	R\$ 1.701
0409060127 HISTERECTOMIA SUBTOTAL	5.944	R\$ 5.595.182	R\$ 941
0409060194 MIOMECTOMIA	4.578	R\$ 2.952.226	R\$ 645
0409060178 HISTEROSCOPIA CIRURGICA C/ RESSECTOSCOPIO	3.794	R\$ 952.843	R\$ 251
0415020034 OUTROS PROCEDIMENTOS COM CIRURGIAS SEQUENCIAIS	3.593	R\$ 5.907.287	R\$ 1.644
0409060100 HISTERECTOMIA (POR VIA VAGINAL)	3.064	R\$ 2.438.663	R\$ 796
0409060151 HISTERECTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA	943	R\$ 716.717	R\$ 760
0301060070 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA CIRURGICA	769	R\$ 43.563	R\$ 57
0409060046 CURETAGEM SEMIOTICA C/ OU S/ DILATAÇÃO DO COLO DO UTERO	469	R\$ 105.355	R\$ 225
0301060088 DIAGNOSTICO E/OU ATENDIMENTO DE URGENCIA EM CLINICA MEDICA	362	R\$ 25.615	R\$ 71
0303150033 TRATAMENTO DE DOENCAS INFLAMATORIAS DOS ORGAOS PELVICOS FEMININOS	257	R\$ 80.158	R\$ 312
0409060143 HISTERECTOMIA TOTAL AMPLIADA (WERTHEIN-MEIGS)	211	R\$ 175.666	R\$ 833
0407040161 LAPAROTOMIA EXPLORADORA	200	R\$ 203.721	R\$ 1.019
0409060208 MIOMECTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA	148	R\$ 81.423	R\$ 550
0409060216 OOFORECTOMIA / OOFOROPLASTIA	71	R\$ 45.934	R\$ 647

Procedimentos realizados	Frequência	Valor Total	Custo médio unitário
0407040188 LIBERACAO DE ADERENCIAS INTESTINAIS	57	R\$ 119.694	R\$ 2.100
0308040015 TRATAMENTO DE COMPLICACOES DE PROCEDIMENTOS CIRURGICOS OU CLINICOS	55	R\$ 17.306	R\$ 315
0409070050 COLPOPERINEOPLASTIA ANTERIOR E POSTERIOR	43	R\$ 22.345	R\$ 520
0416060110 HISTERECTOMIA COM OU SEM ANEXECTOMIA (UNI / BILATERAL) EM ONCOLOGIA	37	R\$ 97.665	R\$ 2.640
0407040170 LAPAROTOMIA VIDEOLAPAROSCOPICA PARA DRENAGEM E/OU BIOPSIA	36	R\$ 32.140	R\$ 893
0409060186 LAQUEADURA TUBARIA	29	R\$ 16.669	R\$ 575
0416060064 HISTERECTOMIA TOTAL AMPLIADA EM ONCOLOGIA	27	R\$ 157.563	R\$ 5.836
0409060232 SALPINGECTOMIA UNI / BILATERAL	25	R\$ 14.166	R\$ 567
0415020050 PROCEDIMENTOS SEQUENCIAIS EM ONCOLOGIA	23	R\$ 209.029	R\$ 9.088
0409060038 EXCISAO TIPO 3 DO COLO UTERINO	22	R\$ 10.551	R\$ 480
0303020059 TRATAMENTO DE ANEMIAS NUTRICIONAIS	20	R\$ 6.039	R\$ 302
0304100021 TRATAMENTO CLINICO DE PACIENTE ONCOLOGICO	20	R\$ 13.901	R\$ 695
0303020032 TRATAMENTO DE ANEMIA APLASTICA E OUTRAS ANEMIAS	19	R\$ 9.817	R\$ 517

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 7 – Custos detalhados utilizado na evidência econômica

Quadro A 8. Recursos e custos utilizados na ACU.

Recurso	Quantidade	% que utiliza	Custo unitário	Custo final	Referência
Custo ácido tranexâmico (anual)					
Ácido tranexâmico	780	100%	R\$ 0,43	R\$ 335,40	BPS, menor preço
Custo DIU (Apenas no primeiro ciclo)					
DIU-LNG	1	100%	R\$ 828,90	R\$ 828,90	Oferta de preço, fabricante
Ultrassonografia	1	100%	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP - 02.05.02.018-6
Custo total				R\$ 853,10	
COCs – custo semestral					
COC (0,03 mg EE + leve 0,15 mg)	126	100%	R\$ 0,07	R\$ 8,82	BPS, menor preço
Custo segunda linha (GnRH)					
Consulta na atenção especializada	1	100%	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
Hemograma	1	100%	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0
Ultrassonografia	1	100%	R\$ 24,20	R\$ 24,20	SIGTAP - 02.05.02.018-6
Gosserelelina 10,8	2	98%	R\$ 967,00	R\$ 1.898,16	SIGTAP - 06.04.11.002-2
Leuprorrelelina 11,25	2	2%	R\$ 1.159,44	R\$ 35,90	SIGTAP - 06.04.11.004-9
Triptorrelelina 11,25	2	0%	R\$ 1.103,92	R\$ 6,73	SIGTAP -06.04.11.006-5
Custo total				R\$ 1.979,10	
Custo segunda linha (cirurgia)					
Histerectomia	1	81%	R\$ 1.209,00	R\$ 978,44	Tabwin 2023
Outros proced. cirúrgicos	1	19%	R\$ 1.204,99	R\$ 229,79	Tabwin 2023
Tratamento de complicações cirúrgicas	1	0%	R\$ 315,00	R\$ 0,16	Tabwin 2023
Custo total				R\$ 1.208,39	
Custo acompanhamento					
Consulta na atenção especializada	1	100%	R\$ 10,00	R\$ 10,00	Sigtap 03.01.01.007-2
Hemograma	1	100%	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP - 02.02.02.038-0
Ultrassonografia	0,5	100%	R\$ 24,20	R\$ 12,10	SIGTAP - 02.05.02.018-6
Custo total				R\$ 26,21	

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 8 – Patentes vigentes

Ácido tranexâmico

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas aos medicamentos. A busca foi realizada em 11 de abril de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e Orange book: foi utilizada a palavra-chave: ["Tranexamic AND Acid"]
- (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 a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia ácido tranexâmico 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)⁶, 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 patentado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

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 nula⁷.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 11 de abr. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 11 de abr. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 11 de abr. de 2025.
7. 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 11 de abr. de 2025.

DIU – levonorgestrel

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas aos medicamentos. A busca foi realizada em 27 de dezembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

(4) Cortellis e *Orange book*: foi utilizada a palavra chave: ["levonorgestrel"].

(5) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.

(6) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 29 de jan. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 29 de jan. de 2025.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 29 de jan. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 29 de jan. de 2025.

