

# Análise de impacto orçamentário do tratamento clínico da endometriose pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil

## Análise econômica da endometriose

*Budget impact analysis of endometriosis clinical treatment in the Brazilian Public Health Care System*

*Economic analysis of endometriosis*

Rogério Bonassi Machado<sup>1</sup>, Roberta Benitez Freitas Passos<sup>2</sup>, Vanessa Damázio Teich<sup>2</sup>, Júlio César Nophal de Carvalho<sup>3</sup>, Marcelo Braga Molinari<sup>3</sup>, Márcio Cardoso Krambek<sup>3</sup>

### Palavras-chave:

endometriose, dor pélvica, danazol, goserrelina, leuprolida, nafarrelina, custos e análise de custo, literatura de revisão como assunto

### Keywords:

endometriosis, pelvic pain, danazol, goserelin, leuprolide, nafarelin, costs and cost analysis, review literature as topic

### RESUMO

**Objetivo:** Os principais medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da endometriose são considerados igualmente efetivos. Contudo, existem diferenças no perfil de eventos adversos e nos custos. O presente estudo tem como objetivo estimar o impacto da incorporação da nafarrelina, para tratamento da endometriose, no orçamento do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Foi realizada análise de impacto orçamentário da nafarrelina (400 µg/dia) comparada à goserrelina (3,6 mg a cada 28 dias), leuprorrelina (3,75 mg/mês) e danazol (600 mg/dia), considerando-se um período médio de seis meses de tratamento. Para o cálculo do número de pacientes diagnosticadas com endometriose elegíveis ao tratamento medicamentoso, foram utilizados dados populacionais brasileiros e dados da literatura científica relativos à prevalência da doença, percentual de pacientes sintomáticas e percentual destas que recebe tratamento medicamentoso. Adotou-se como premissa do modelo que a participação de mercado atual é equivalente entre goserrelina, leuprorrelina e danazol. Após incorporação da nafarrelina, estimou-se a ocorrência de uma reestruturação do mercado entre os quatro medicamentos, com 25% de participação de mercado para cada um deles. **Resultados:** O número estimado de pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso da endometriose seria de 1.966.600 mulheres, no ano de 2008, no Brasil. O custo semestral de tratamento com nafarrelina, goserrelina, leuprorrelina e danazol seria de R\$ 2.530,20, R\$ 3.091,87, R\$ 2.307,42 e R\$ 1.975,32, respectivamente. A incorporação da nafarrelina, considerando a participação de mercado projetada de cada medicamento, levaria a um impacto de R\$ 22.935.118,51 no orçamento destinado ao tratamento medicamentoso da endometriose no SUS. **Conclusão:** O impacto orçamentário da terapêutica com nafarrelina no SUS seria de aproximadamente R\$ 23 milhões, com redução de custo se comparado somente à goserrelina.

### ABSTRACT

**Objective:** The main drugs available for the treatment of endometriosis are equally effective. However, there are differences in adverse events profile and costs. The aim of this study was to estimate the budget impact of incorporating nafarelin for the treatment of endometriosis in the Brazilian Public Health Care System. **Methods:** A budget impact model was developed comparing nafarelin (400 µg daily) to goserelin (3.6 mg every 28 days), leuprolide (3.75 mg monthly) and danazol (600 mg daily), considering an average treatment period of 6 months. To estimate the number of patients diagnosed with endometriosis, eligible for medical treatment, data about the Brazilian population, prevalence of the disease, proportion of symptomatic patients and percentage of patients that receive medical treatment were used, according to published data. The model assumes that present market share is equivalent among goserelin, leuprolide and danazol. After nafarelin incorporation it was assumed that the market share would be 25% for each drug. **Results:** The estimated number of eligible patients for endometriosis medical treatment was 1,966,600 women, in 2008, in Brazil. The treatment cost for 6 months with nafarelin, goserelin, leuprolide and danazol were R\$ 2,530.20, R\$ 3,091.87, R\$ 2,307.42 e R\$ 1,975.32, respectively. Considering the estimated market share, nafa-

Recebido em: 20/01/2010 / Aprovado para publicação em: 03/05/2010

1. Faculdade de Medicina de Jundiaí, Jundiaí, SP, Brasil; 2. Medinsight, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; 3. Departamento Médico da Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A., São Paulo, SP, Brasil

Esta pesquisa foi financiada pela Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A.

Correspondência para: Vanessa Damázio Teich – Avenida das Américas, 4801/ sala 235 – Barra da Tijuca – Rio de Janeiro/RJ – Brasil – CEP 22631-004. – E-mail: medinsight@medinsight.com

relin incorporation would lead to an impact of R\$ 22,935,118.51 for the Brazilian Public Health Care System budget for endometriosis medical treatment. **Conclusion:** The budget impact of incorporating nafarelin into the Brazilian Public Health Care System would be of approximately R\$ 23 million, with cost reductions if compared only to goserelin.

## Introdução

A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, frequentemente levando à dor pélvica e infertilidade (Farquhar, 2000). É comum em mulheres de idade reprodutiva, sendo a prevalência estimada em 10% nesta população, podendo, em mulheres inférteis, atingir 30%-60% (Wheeler, 1992). Aproximadamente 30%-40% das pacientes são assintomáticas (Passos *et al.*, 2001).

O tratamento da endometriose reserva-se aos casos sintomáticos (Jackson & Telner, 2006). O tratamento medicamentoso baseia-se no fato de a doença ser responsiva a alterações hormonais. Duas condições fisiológicas, gravidez e menopausa, se associam à melhora dos sinais e sintomas de endometriose. Assim, o tratamento farmacológico visa à produção de uma pseudo-gravidez, pseudo-menopausa ou anovulação crônica, tornando o ambiente desfavorável para o crescimento e manutenção dos implantes endometriais (Olive DL & Pritts, 2001).

Os principais medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento da endometriose são gestrinona, danazol, progestagênicos e análogos do GnRH (Ministério da Saúde, 2007). Os tratamentos hormonais são considerados igualmente efetivos (Ministério da Saúde, 2007). Contudo, existem diferenças relevantes no perfil de eventos adversos, assim como nos custos. Por ser uma doença que exige tratamento prolongado, o perfil de eventos adversos é de extrema importância para a adesão da paciente, além de ter impacto na qualidade de vida. Sendo assim, essas diferenças devem ser levadas em conta para escolha terapêutica.

O presente estudo teve por finalidade comparar os principais fármacos utilizados no tratamento clínico da endometriose, com ênfase no impacto econômico da incorporação da nafarelina no Sistema Único de Saúde Brasileiro (SUS). Realizou-se, para tanto, revisão sistemática da literatura e análise de impacto orçamentário.

## Métodos

### Revisão sistemática da literatura

Foi realizada revisão sistemática da literatura dos estudos publicados até março de 2009, nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE e Cochrane Library. Foram estabelecidos *a priori* os

seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados controlados, duplo-cegos, ou metanálises que comparassem o acetato de nafarelina a outro medicamento atualmente utilizado para o tratamento da endometriose. Não houve limite de idioma. A estratégia de busca empregou o termo MESH "Endometriosis" e seus sinônimos ("Endometriosis"[Mesh] OR "Endometrioses" OR "Endometrioma" OR "Endometriomas" OR "Adenomyosis"), o termo MESH "Nafarelin" e seus sinônimos ("Nafarelin"[Mesh] OR "Synarel" OR "RS-94991-298" OR "RS 94991 298" OR "RS94991298" OR "Nafarelin Acetate" OR "Nafarelin Acetate, Hydrate" OR "Nafarelin Monoacetate"), e filtros de busca para ensaios clínicos e metanálises recomendados pela Cochrane.

### Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário avalia a diferença entre o custo atual de tratamento de uma doença e o custo de tratamento após a incorporação de uma nova tecnologia.

Foi realizada análise de impacto orçamentário da incorporação da nafarelina comparada às principais alternativas terapêuticas atualmente disponíveis para tratamento da endometriose no SUS. A população-alvo da análise foi constituída de mulheres em idade reprodutiva, entre 18 e 45 anos, elegíveis ao tratamento medicamentoso da doença.

Estimou-se o número de pacientes elegíveis ao tratamento da endometriose com nafarelina e o impacto da substituição do tratamento com goserrelina, leuprorrelina ou danazol pelo tratamento com nafarelina.

Para o cálculo do número de pacientes diagnosticadas com endometriose elegíveis ao tratamento medicamentoso, foram utilizados dados populacionais brasileiros e dados da literatura científica. Inicialmente, foi obtida do IBGE a projeção populacional de mulheres entre 18 e 45 anos, para o ano de 2008 (IBGE, 2008). A seguir, foi aplicada a prevalência de doença nesta população (Wheeler, 1992), o percentual de pacientes sintomáticas (Passos *et al.*, 2001) e, destas, o percentual que recebe tratamento medicamentoso (Fager-vold *et al.*, 2009).

Foram considerados os seguintes protocolos de tratamento para os medicamentos avaliados: nafarelina – duas doses diárias de 200 mcg via nasal; goserrelina – uma dose de 3,6 mg subcutânea a cada 28 dias; leuprorrelina – uma dose mensal de 3,75 mg intramuscular; danazol – três doses

diárias de 200 mg via oral. Todos os protocolos foram adotados por um período médio de seis meses de tratamento, uma vez que esse é o tempo de tratamento estudado pela maioria dos ensaios clínicos e preconizado pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2007). Da mesma forma, as doses e periodicidade de administração dos medicamentos foram determinadas de acordo com as mesmas diretrizes (Ministério da Saúde, 2007).

Os estudos clínicos com danazol avaliaram doses diárias variando de 400 mg a 800 mg (Shaw, 1990; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Redwine, 1992; Cheng *et al.*, 2005). Da mesma forma, a diretriz de tratamento da endometriose do Ministério da Saúde recomenda uma dose que pode variar de 400 mg a 800 mg/dia (Ministério da Saúde, 2007). Dessa forma, o caso-base do modelo avaliou a dose média de 600 mg/dia. Esse parâmetro foi variado de 400 mg a 800 mg/dia em análise de sensibilidade, com o objetivo de avaliar seu impacto sobre os resultados da análise.

Calculou-se o custo mensal de cada protocolo, e, a seguir, o custo total de seis meses de tratamento, baseado no preço de fábrica dos medicamentos (Revista Kairos, 2008). Como a goserrelina e a leuprorrelina são medicações injetáveis, foi considerado o custo de administração além do custo do fármaco. Para cálculo do custo por dose de nafarelina, considerou-se que cada frasco contém 60 doses de 200 mcg, de acordo com a bula do medicamento.

O modelo adotou as seguintes premissas: o custo de administração da goserrelina e da leuprorrelina é igual ao valor de uma consulta médica; a participação de mercado atual, isto é, antes da incorporação da nafarelina, é distribuída igualmente entre os comparadores (goserrelina = 34%; leuprorrelina = 33% e danazol = 33%) e, após a incorporação da nafarelina, a participação de mercado passaria a ser de 25% para cada medicamento (nafarelina, goserrelina, leuprorrelina e danazol).

### **Análise estatística**

Realizou-se análise de sensibilidade probabilística a fim de avaliar o impacto das incertezas do modelo sobre os resultados da análise. Foram atribuídas distribuições de probabilidade para os parâmetros adotados no modelo para cálculo da população elegível ao tratamento medicamentoso, incluindo a taxa de prevalência de endometriose, o percentual de pacientes sintomáticas e o percentual de pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso. Para o percentual de pacientes sintomáticas, foi obtido da literatura o possível intervalo de variação do parâmetro, e para os demais parâmetros foi assumida uma variação de 20% em torno do caso-base. Uma distribuição triangular foi adotada para todos os parâmetros.

## **Resultados**

### **Revisão sistemática**

A pesquisa bibliográfica retornou 72 artigos. Destes, 38 foram excluídos pelo título, 21 foram excluídos após leitura do resumo, e dois artigos foram excluídos após leitura do artigo na íntegra, resultando em 12 artigos que preenchiaram os critérios de inclusão previamente definidos. A maioria dos estudos comparou a nafarelina ao danazol (7 estudos, desdobrados em 9 publicações) (Shaw, 1990; Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Cheng *et al.*, 2005). Apenas um estudo encontrado comparou a nafarelina à leuprorrelina (desdobrado em duas publicações) (Zhao *et al.*, 1999; Agarwal *et al.*, 1997), um estudo comparou-a à goserrelina (Calvo *et al.*, 2000) e um estudo comparou-a à triptorrelina (Kereszturi *et al.*, 2002). Esse último foi publicado em húngaro, portanto houve acesso apenas aos dados do resumo publicado em inglês, não sendo, assim, incluído na tabela de resultados. Esse estudo avaliou 133 mulheres com diagnóstico de endometriose por laparoscopia, que foram tratadas durante 6 meses com nafarelina ou triptorrelina. Foi verificada melhora significativa dos sintomas com os dois tratamentos, sem diferença estatisticamente significativa entre eles (Kereszturi *et al.*, 2002).

A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados de eficácia dos ensaios clínicos avaliados.

A revisão da literatura demonstrou que a nafarelina apresenta eficácia comparável ao danazol, leuprorrelina e goserrelina. Contudo, o perfil de eventos adversos diferiu entre os fármacos.

Comparada ao danazol, a nafarelina apresenta menor taxa de eventos adversos. O danazol tem efeito androgênico, levando ao aparecimento de acne, seborréia, hirsutismo, ganho de peso e redução mamária que podem levar a redução da adesão ao tratamento (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991). Além disso, o danazol também causa alterações no perfil lipídico, com aumento do LDL e redução do HDL (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991) que, associadas ao ganho de peso, podem ter consequências metabólicas indesejáveis em longo prazo.

Foi observada, ainda, diferença no perfil de eventos adversos entre a nafarelina e a leuprorrelina, possivelmente devido à maior intensidade da supressão estrogênica ocasionada pela leuprorrelina, justificando, assim, maior frequência e intensidade de fogachos (Agarwal *et al.*, 1997). Esse perfil menos favorável de eventos adversos pode, inclusive, ser uma

Tabela 1. Principais características dos estudos de eficácia da nafarrelina

<b>Autor e Ano</b>	<b>População estudada</b>	<b>Duração do tratamento</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Resultados</b>
(Henzl <i>et al.</i> , 1988; Henzl, 1989)	Pacientes adultas (18-45 anos) com endometriose, diagnosticadas por laparoscopia ou laparotomia; n=236	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Nafarrelina 800 µg/dia Danazol 800 mg/dia	Em todos os grupos foi observada redução significativa no escore AFS (p < 0,0001), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Remissão completa ou parcial: Nafarrelina 400 µg/dia = 35% Nafarrelina 800 µg/dia = 48% Danazol 800 mg/dia = 39%
(Burry <i>et al.</i> , 1989)	Pacientes adultas (23-38 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=53	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Nafarrelina 800 µg/dia Danazol 600 mg/dia Danazol 800 mg/dia	Em todos os grupos houve melhora nos sintomas, não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.
(Rolland e van der Heijden, 1990)	Pacientes adultas (18-45 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia ou laparotomia; n=194	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 400 mg/dia	Nos dois grupos foi observada redução significativa no escore AFS (p < 0,0001), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. O escore total de avaliação dos sinais e sintomas sofreu redução de aproximadamente 60% nos dois grupos
(Shaw, 1990)	Pacientes adultas com endometriose; n=82	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Melhora no escore total de sintomas (avaliação subjetiva; p valor não informado): Nafarrelina 400 µg/dia = 94% Danazol 600 mg/dia = 87% Remissão completa: Nafarrelina 400 µg/dia = 58% Danazol 600 mg/dia = 61%
(Fraser <i>et al.</i> , 1991)	Pacientes adultas com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=49	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Em todos os grupos foi observada redução significativa no escore AFS (p < 0,0001), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles.
(NEET, 1992)	Pacientes adultas (20-45 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n=315	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Danazol 600 mg/dia	Nos dois grupos foi observada redução significativa no escore AFS (p < 0,0001), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles. Remissão completa: Nafarrelina 400 µg/dia = 21% Danazol 600 mg/dia = 20% Remissão parcial: Nafarrelina 400 µg/dia = 66% Danazol 600 mg/dia = 69%
(Agarwal <i>et al.</i> , 1997)	Pacientes adultas (19-44 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia ou laparotomia; n= 208	6 meses	Nafarrelina 400 µg/dia Leuprorelina 3,75 mg/mês	Melhora no escore total de sintomas (avaliação subjetiva): Nafarrelina 400 µg/dia = 87% Leuprorelina 3,75 mg/dia = 88%
(Lugo <i>et al.</i> , 2000)	Pacientes adultas (18-35 anos) com endometriose, diagnosticadas através de laparoscopia; n= 15	6 meses	Nafarrelina 200 µg/dia Nafarrelina 400 µg/dia Gosserrelina 3,6 mg/ 21 dias	Houve melhora significativa na Classificação da Sociedade Americana de Fertilidade (p < 0,028) sem diferença entre os grupos.

**Tabela 2.** Pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso da endometriose sintomática

População	Percentual	Resultado
Mulheres 18 a 45 anos	—	43.221.975
Prevalência de endometriose	10%	4.322.198
Pacientes sintomáticas	65%	2.809.428
Pacientes elegíveis ao tratamento medicamentoso	70%	1.966.600

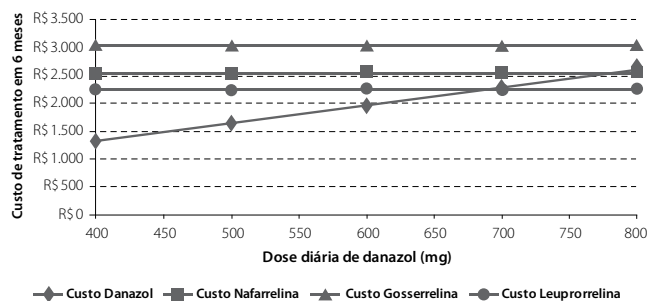
das causas para maior descontinuação precoce observada no grupo de mulheres tratadas com esse medicamento. A avaliação de qualidade de vida demonstrou que a nafarelina levou a maior aumento nos escores de qualidade de vida em pacientes com sintomas intensos de endometriose, comparada à leuprorrelina (Zhao *et al.*, 1999).

Ao comparar-se a nafarelina à gosserelelina, ambas apresentaram perfil bastante semelhante tanto de eficácia quanto de eventos adversos (Calvo *et al.*, 2000).

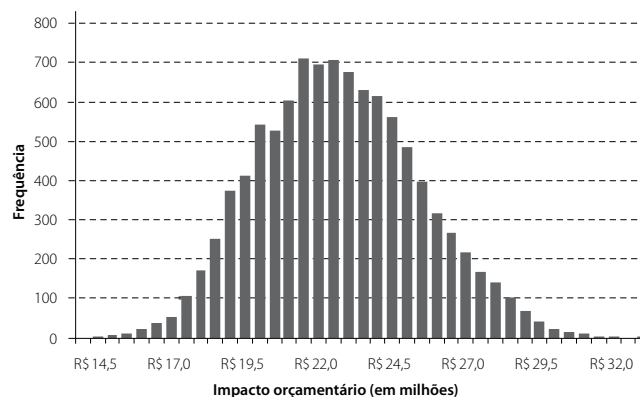
### Análise de Impacto Orçamentário

A prevalência estimada de endometriose entre mulheres em idade reprodutiva é igual a 10% (Wheeler, 1992), e dessas, aproximadamente 65% são sintomáticas (Passos *et al.*, 2001), demandando tratamento cirúrgico ou medicamentoso. Do total de pacientes sintomáticas, estima-se que 70% sejam elegíveis ao tratamento medicamentoso (Fagervold *et al.*, 2009).

Aplicando-se o racional acima à projeção populacional de mulheres entre 18 e 45 anos, para o ano de 2008 (IBGE,

**Figura 1.** Análise de sensibilidade da dose de danazol considerada.**Tabela 3.** Custos médios de tratamento com diferentes medicamentos

Medicamento	Custo unitário	Quantidade/mês	Custo mensal	Duração (meses)	Custo total
Nafarelina	R\$ 14,06	30	R\$ 421,70	6	R\$ 2.530,20
Gosserelelina	R\$ 471,60	1,07	R\$ 504,61	6	R\$ 3.027,67
Leuprorrelina	R\$ 374,57	1	R\$ 374,57	6	R\$ 2.247,42
Danazol	R\$ 10,97	30	R\$ 329,22	6	R\$ 1.975,32

**Figura 2.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

2008), obteve-se o número estimado de pacientes elegíveis ao tratamento com nafarelina, gosserelelina, leuprorrelina ou danazol, no Brasil, no ano de 2008, igual a 1.966.600 mulheres, conforme apresentado na Tabela 2.

Os custos médios mensais de tratamento foram calculados com base no preço de fábrica dos medicamentos e protocolos descritos anteriormente, bem como os custos em seis meses, conforme apresentado na Tabela 3.

Foram considerados ainda os custos de administração para a gosserelelina e a leuprorrelina, equivalentes a uma consulta médica (R\$ 10,00) por aplicação do medicamento. Os custos totais de tratamento em seis meses estão apresentados na Tabela 4. O tratamento semestral com nafarelina apresenta custo inferior ao da gosserelelina e superior ao custo de leuprorrelina e danazol. A variação da dose de danazol de 400 a 800 mg altera o cenário encontrado, tornando o custo do tratamento com danazol superior ao do tratamento com nafarelina para a dose de 800 mg (Figura 1).

Considerando-se os custos médios de tratamento com cada um dos medicamentos e os cenários de participação de mercado atual e projetado, foi estimado o impacto orçamentário da incorporação da nafarelina, parcialmente substituindo os demais medicamentos disponíveis para tratamento da endometriose, como apresentado na Tabela 5.

Considerando-se a incerteza sobre os parâmetros necessários para cálculo da população elegível ao tratamento,

**Tabela 4.** Custos totais de tratamento

Itens de custo	Nafarelina	Gosserrelina	Leuprorrelina	Danazol
Medicamentos	R\$ 2.530,20	R\$ 3.027,67	R\$ 2.247,42	R\$ 1.975,32
Administração	R\$ 0,00	R\$ 64,20	R\$ 60,00	R\$ 0,00
Total	R\$ 2.530,20	R\$ 3.091,87	R\$ 2.307,42	R\$ 1.975,32

**Tabela 5.** Impacto orçamentário estimado da incorporação da nafarelina

	Cenário atual	Cenário projetado	Impacto orçamentário
Pacientes elegíveis	1.966.600	1.966.600	-
Nafarelina	R\$ 0,00	R\$ 1.243.972.830,00	R\$ 1.243.972.830,00
Gosserrelina	R\$ 2.067.361.661,57	R\$ 1.520.118.868,80	-R\$ 547.242.792,77
Leuprorrelina	R\$ 1.497.464.816,76	R\$ 1.134.443.043,00	-R\$ 363.021.773,76
Danazol	R\$ 1.281.939.222,96	R\$ 971.166.078,00	-R\$ 310.773.144,96
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 4.846.765.701,29</b>	<b>R\$ 4.869.700.819,80</b>	<b>R\$ 22.935.118,51</b>

estimou-se a incerteza sobre os resultados de impacto orçamentário do caso-base. A Figura 2 apresenta a variação do impacto orçamentário, com intervalo de confiança de 95% variando de R\$ 18.022.646,11 a R\$ 28.610.644,85.

## Discussão

Os estudos de avaliação econômica têm sido utilizados por vários países visando otimizar eficientemente o uso dos medicamentos nos diferentes níveis de atenção à saúde. Em nosso país, a Política Nacional de Medicamentos do SUS (Portaria Ministerial nº 3.916, de 30 de outubro de 1998) estabeleceu como uma das prioridades a promoção do uso racional de medicamentos, com o objetivo de melhorar o acesso da população a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, ao menor custo possível (Brasil, Política Nacional de Medicamentos, 1999), traduzindo-se em ganhos de eficiência para o setor da saúde. A eficiência de um fármaco representa um dos elementos primordiais em Farmacoeconomia – disciplina sugerida há mais de 20 anos na Austrália, que descreve e analisa os custos e os benefícios da farmacoterapia para os sistemas de saúde e para a sociedade (Townsend, 1987). Estudos de avaliação econômica aplicados aos medicamentos são utilizados como instrumentos para melhor adequação das decisões sobre o financiamento público de medicamentos, registro e fixação de preços em vários países (Rêgo, 2000).

O presente estudo avaliou medicações de alto custo financiadas pelo SUS brasileiro para o tratamento da endometriose. Para tanto, foram avaliados aspectos referentes às características farmacológicas dos principais medicamentos usados em nosso meio, disponibilizados pelo SUS, além da

análise dos custos associados. Os estudos selecionados para a revisão sistemática demonstraram haver a mesma eficácia entre os fármacos avaliados. Ressalte-se, no entanto, que outros dados, como a presença de eventos adversos e os efeitos sobre a qualidade de vida, entre outros, foram elementos relevantes nessa análise. De fato, além da eficácia, representam elementos fundamentais na comparação entre as formas terapêuticas mais adequadas ao tratamento de determinada afecção a efetividade e a eficiência. Nesse sentido, deve-se lembrar que eficácia refere-se à probabilidade de que um indivíduo seja beneficiado por um medicamento em condições ideais de sua utilização, como ocorre, por exemplo, em ensaios clínicos controlados (Triquell *et al.*, 1995). Por outro lado, a efetividade mede a probabilidade real de sucesso de determinado fármaco, ou seja, seu efeito em populações distintas na prática clínica diária (Triquell *et al.*, 1995). A eficiência, por sua vez, é definida como a relação entre os benefícios alcançados com o tratamento na prática clínica e o custo, supondo-se que exista um valor monetário a ser obtido em um contexto de recursos escassos (Sacristán *et al.*, 1994).

Os principais tratamentos medicamentosos para a endometriose são análogos do GnRH e agentes androgênicos. O perfil de eventos adversos dos análogos do GnRH é mais favorável que o de agentes androgênicos, e de fácil manejo através do emprego de estrogênios durante o tratamento (terapia *add back*). Por isso, a escolha dos agonistas do GnRH é muitas vezes preferida por proporcionar melhor qualidade de vida às pacientes.

A nafarelina apresenta eficácia equivalente ao danazol, à leuprorrelina e à gosserrelina, e perfil de eventos adversos mais favorável que o danazol e a leuprorrelina (Henzl *et al.*, 1988; Henzl, 1989; Henzl, 1990; Burry *et al.*, 1989; Rolland & van

der Heijden, 1990; The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET), 1992; Fraser, 1991; Agarwal *et al.*, 1997). Dessa forma, a goserrelina e a nafarelina constituem as únicas alternativas terapêuticas com perfis de eventos adversos comparáveis.

Comparando-se o custo semestral de tratamento com a nafarelina ou com a goserrelina, verifica-se menor custo de tratamento com a nafarelina (R\$ 2.530,20 *versus* R\$ 3.091,87, respectivamente). Além disso, como a nafarelina é intranasal, o medicamento pode ser autoadministrado na própria residência da paciente ou no local onde desejar, associando conveniência com redução de custos.

Com o rápido desenvolvimento tecnológico, torna-se imprescindível a avaliação de tecnologias em saúde, a fim de identificar intervenções de valor para o sistema de saúde. A incorporação da nafarelina, considerando a participação de mercado projetada de cada medicamento, levaria a um impacto de R\$ 22.935.118,51 no orçamento destinado ao tratamento medicamentoso da endometriose no SUS. Sabe-se, contudo, que a nafarelina apresenta perfil de eventos adversos mais favorável do que o danazol e a leuprorrelina. Embora não existam consequências econômicas expressivas diretas decorrentes da piora do perfil de eventos adversos, o mesmo incorre em comprometimento da qualidade de vida das pacientes, além de possivelmente reduzir a adesão ao tratamento.

Conclui-se que o impacto orçamentário da incorporação do acetato de nafarelina aos outros fármacos utilizados para o tratamento da endometriose no SUS demonstrou reduzir os custos do tratamento, quando comparado com o acetato de goserrelina.

## Referências bibliográficas

- Agarwal SK, Hamrang C, Henzl MR, Judd HL. Nafarelin vs. leuprolide acetate depot for endometriosis. Changes in bone mineral density and vasomotor symptoms. Nafarelin Study Group. *J Reprod Med*. 1997 Jul; 42(7):413-23.
- Brasil. Política Nacional de Medicamentos. Ed. Ministério da Saúde. Brasília, 1999; p. 1-39.
- Burry KA, Patton PE, Illingworth DR. Metabolic changes during medical treatment of endometriosis: nafarelin acetate versus danazol. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Jun; 160(6):1454-9; discussion 9-61.
- Calvo Lugo GE, Saucedo Gonzalez LF, Jimenez Perea ML, Diaz Arias FJ. Treatment of pelvic endometriosis with goserelin acetate or nafarelin acetate. Comparative study. *Ginecol Obstet Mex*. 2000 Jan; 68:7-14.
- Cheng MH, Yu BK, Chang SP, Wang PH. A randomized, parallel, comparative study of the efficacy and safety of nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2005 Jul; 68(7):307-14.
- Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88(8):914-9.
- Farquhar CM. Extracts from the "clinical evidence". *Endometriosis*. *BMJ* 2000 May 27; 320(7247):1449-52.
- Fraser IS, Shearman RP, Jansen RP, Sutherland PD. A comparative treatment trial of endometriosis using the gonadotrophin-releasing hormone agonist, nafarelin, and the synthetic steroid, danazol. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1991 May; 31(2):158-63.
- Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Berqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med*. 1988 Feb 25; 318(8):485-9.
- Henzl MR, Kwei L. Efficacy and safety of nafarelin in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):570-4.
- Henzl MR. Role of nafarelin in the management of endometriosis. *J Reprod Med*. 1989 Dec; 34(12 Suppl):1021-4.
- IBGE/Diretoria de Pesquisas - Coordenação de População e Indicadores Sociais. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade para o Período 1980-2050 - Revisão 2008.
- Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Can Fam Physician*. 2006 Nov; 52(11):1420-4.
- Kereszturi A, Daru J, Pal A. Comparative study of the efficiency of gonadotrope releasing hormone (GnRH) analogs for the treatment of endometriosis. *Orv Hetil*. 2002 Jun 16; 143(24):1475-8.
- Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Endometriose. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt\\_endometriose\\_2006.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_endometriose_2006.pdf). Acesso em 21/08/2007.
- Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med*. 2001 Jul 26; 345(4):266-75.
- Passos E, Freitas F, Cunha Filho J, Facin A. Endometriose. Freitas F (ed.). 4.ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- Redwine DB. Nafarelin versus danazol versus surgery. *Fertil Steril*. 1992 Aug; 58(2):455-6.
- Rêgo ECL. *Revista do BNDDES*. 2000; 7:367-400.
- Revista Kairos. Disponível em: [http://www.revistakairos.com/revista/bra/default\\_bra.asp](http://www.revistakairos.com/revista/bra/default_bra.asp). Acesso em: 01/03/2008.
- Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):586-8.
- Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: El cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:143-9.
- Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 162(2):574-6.
- The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. *Fertil Steril*. 1992 Mar; 57(3):514-22.
- Townsend RJ. Postmarketing drug research and development. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987; 21:134-6.
- Triquell L, Figueras-Sabat M, Segú-Tolsa JL, Altimiras J, Salvat S (eds). *Farmacoeconomía*. Madrid: Editores Médicos S/A, 1995; p.5-26.
- Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1992; 3(3):545-9.
- Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med*. 1999 Dec; 44(12):1000-6.