



GUIA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Risco de Gravidez Ectópica e Diferenciação entre os Dispositivos de Liberação Intrauterinos com Levonorgestrel - Jaydess[®], Kyleena[®] e Mirena[®]

Jaydess[®]

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas (ver secção 4.8 do Resumo das Características do Medicamento).



Versão 5 (dezembro /2022)

Objetivos deste guia

- ❖ Disponibilizar informação adicional relativa ao risco de gravidez ectópica associada ao uso dos DLIU contendo levonorgestrel Jaydess®, Kyleena® e Mirena®.
- ❖ Explicar as diferenças significativas entre Jaydess®, Kyleena® e Mirena® para minimizar os riscos de erro de medicação. É importante que os Profissionais de Saúde sejam capazes de distinguir Jaydess®, Kyleena® e Mirena® pela sua aparência.

Secções:

1. Gravidez ectópica em mulheres que usam DLIU-LNG
 - a. Taxa
 - b. Sinais e sintomas da gravidez ectópica
 - c. Fatores de risco para gravidez ectópica
 - d. Impacto da gravidez ectópica na fertilidade futura
 - e. Gravidez ectópica e aconselhamento contraceutivo

2. Diferenciação entre Jaydess, Kyleena e Mirena
 - a. Indicação e duração de utilização
 - b. Aspeto visual
 - c. Imagens radiográficas e ecográficas

Antes da inserção de um dispositivo de libertação intrauterino com levonorgestrel (DLIU-LNG), o folheto informativo incluído na embalagem deve ser entregue à utilizadora para sua leitura.

1. Gravidez ectópica em mulheres que usam DLIU-LNG

a. Taxa

A taxa absoluta de gravidez ectópica observada em mulheres a usar DLIU-LNG é baixa dada a sua elevada eficácia contraceptiva. No entanto, no caso de uma mulher engravidar durante a utilização de um DLIU-LNG, existe aproximadamente 50% de probabilidade da gravidez ser ectópica.

Mirena:

Em ensaios clínicos de Mirena na indicação de contraceção, o Índice de Pearl foi aproximadamente 0,2 em 1 ano (IC 95%: 0,08 - 0,45) e a taxa de falha cumulativa foi aproximadamente 0,7% em 5 anos (IC 95%: 0,37 - 1,33). Durante os anos 6 a 8 da utilização de Mirena, o Índice Pearl foi 0,28 (IC 95%: 0,03 - 1,00). A taxa absoluta de gravidezes ectópicas com Mirena foi de aproximadamente de 0,1% por ano.

Jaydess:

Em ensaios clínicos de Jaydess, o Índice de Pearl ao fim de 1 ano foi de 0,41 (IC 95%: 0,13 - 0,96) e o Índice de Pearl ao fim de 3 anos foi de 0,33 (IC 95%: 0,16 - 0,60). A taxa de falha foi de aproximadamente 0,4% ao fim de 1 ano e a taxa de falha cumulativa foi

de aproximadamente 0,9% ao fim de 3 anos. A incidência global de gravidez ectópica foi aproximadamente de 0,11 por 100 mulheres-anos.

Kyleena:

Em ensaios clínicos de Kyleena, o Índice de Pearl ao fim de 1 ano foi de 0,16 (IC 95%: 0,02 - 0,58) e o Índice de Pearl ao fim de 5 anos foi de 0,29 (IC 95%: 0,16 - 0,50). A taxa de falha foi de aproximadamente 0,2% ao fim de 1 ano e a taxa de falha cumulativa foi de aproximadamente 1,4% ao fim de 5 anos. A incidência global de gravidez ectópica foi aproximadamente de 0,20 por 100 mulheres-anos.

Fundamento da incidência de gravidez ectópica:

Os estudos sobre a incidência de gravidez ectópica, considerando a informação de duas bases de dados de cuidados de saúde dos EUA, estimaram taxas de gravidez ectópica entre 1,7 a 2,5%ⁱ de todas as gestações ou 0,11 a 0,23 por 100 mulheres-ano em mulheres com idades compreendidas entre 20 e 29 anos na população em geral (incluindo utilizadoras de contraceptivos e não utilizadoras).^{ii,iii}

b. Sinais e sintomas da gravidez ectópica

É importante que os sinais e sintomas da gravidez ectópica sejam reconhecidos o mais cedo possível, para que o tratamento possa

ser imediato. Assim, é importante aconselhar a mulher sobre os sinais e sintomas da gravidez ectópica, os quais incluem:^{iv, v}

- Dor num dos quadrantes inferiores do abdómen, a qual pode ser intensa ou persistente. A dor pode desenvolver-se de forma súbita ou intensa ou pode agravar-se gradualmente ao longo de vários dias
- Hemorragia vaginal, que pode ser diferente da associada à menstruação (por exemplo, o sangue pode ser mais escuro)
- Hemorragia persistente que ocorre após um período de amenorreia, principalmente se a hemorragia estiver associada à dor
- Sintomas “normais” da gravidez, mas com hemorragia e sensação de tontura
- Dor na ponta dos ombros (devido a corrimento de sangue para o abdómen e irritação do diafragma)
- Dor intensa ou colapso como resultado de hemorragia interna intensa associada à rutura
- Sintomas gerais, tais como: diarreia, sensação de desmaio ou dor no trânsito das fezes apenas constituem motivo de preocupação se ocorrerem em adição a qualquer um dos sintomas mais específicos acima mencionados
- Um teste de gravidez positivo

Se uma mulher tiver um teste de gravidez positivo enquanto estiver a usar um DLIU-LNG, deve ser considerada a possibilidade de gravidez ectópica e devem ser realizados outros testes para excluir ou diagnosticar a gravidez ectópica.ⁱ

O diagnóstico precoce da gravidez ectópica pode ser difícil e podem ser necessários vários exames. A gravidez ectópica pode ser confirmada por ecografia transvaginal e por uma análise sanguínea a β hCG (Gonadotropina Coriónica Humana beta).^{vi}

c. Fatores de risco para gravidez ectópica

Os fatores de risco para gravidez ectópica incluem:^{vi, vii}

- Gravidez ectópica anterior
- Idade (o risco aumenta com o avanço da idade)
- Fumar (o risco aumenta com o aumento do consumo)
- Aborto espontâneo prévio ou aborto induzido (embora outro estudo não tenha mostrado associação, consulte a nota de rodapé † da Tabela 1)
- Doença sexualmente transmissível anterior
- Cirurgia tubária anterior
- História de infertilidade

- Múltiplos parceiros sexuais
- Endometriose

Um estudo caso-controlo para avaliação dos fatores de risco associados à gravidez ectópica foi realizado com base em dados do registo das gravidezes ectópicas de Auvergne (França) e estudos caso-controlo associados.^{viii} No geral, 803 casos de gravidez ectópica e 1.683 partos foram incluídos na análise; estes dados foram suficientes para investigar de forma abrangente todos os fatores de risco da gravidez ectópica. Os principais fatores de risco para gravidez ectópica estatisticamente significativos por análise de regressão logística são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Fatores de risco para gravidez ectópica estatisticamente significativos por análise final de regressão logística (modelo de efeitos aleatórios), registo de Auvergne, França, 1993-2000.^{viii}

Variáveis	OR Ajustado	95% IC	Valor p
Idade da mulher (anos)			
<20	0,6	0,2 - 2,1	0,01
20-24	0,9	0,7 - 1,3	
25-29	1		
30-34	1,31	1,0 - 1,7	
35-39	1,4	1,0 - 2,0	
≥40	2,9	1,4 - 6,1	
Fumadora			
Nunca	1		<0,001
Antiga Fumadora	1,5	1,1 - 2,2	
1-9 cigarros/dia	1,7	1,2 - 2,4	
10-19 cigarros/dia	3,1	2,2 - 4,3	
≥20 cigarros/dia	3,9	2,6 - 5,9	

cont. Tabela 1:

Variáveis	OR Ajustado	95% IC	Valor p
Abortos espontâneos prévios †			
Nenhum	1		0,02
1 - 2	1,2	0,9 - 1,6	
≥3	3,0	1,3 - 6,9	
Abortos induzidos prévios			
Nenhum	1		0,05
Apenas cirúrgicos	1,1	0,8 - 1,6	
Médico ou cirúrgico	2,8	1,1 - 7,2	
Doenças sexualmente transmissíveis prévias			
Nenhuma	1		<0,001
Sim, sem salpingite	1,0	0,8 - 1,3	
Sim, provável DIP ‡	2,1	0,8 - 5,4	
Sim, com DIP confirmada §	3,4	2,4 - 5,0	
Cirurgia Tubária prévia			
Não	1		<0,001
Sim	4,0	2,6 - 6,1	

cont. Tabela 1:

Variáveis	OR Ajustado	95% IC	Valor p
Uso prévio de contraceptivo oral			
Não	1		0,03
Sim	0,7	0,5 - 1,0	
Histórico de infertilidade			
Não	1		<0,001
<1 ano	2,1	1,2 - 3,6	
1 - 2 anos	2,6	1,6 - 4,2	
>2anos	2,7	1,8 - 4,2	

IC- Intervalo de confiança

OR- odds ratio

DIP- Doença inflamatória pélvica

† Não foi demonstrada associação significativa com gravidez ectópica para aborto espontâneo prévio em outro estudo caso-controle.^{viii}

‡ Provável doença inflamatória pélvica, associação com febre, dor abdominal e corrimento vaginal

§ Doença inflamatória pélvica confirmada por laparoscopia e/ou testes sorológicos positivos para *Chlamydia Trachomatis*.

Notas: Apenas os fatores de risco associados a uma tendência significativa (valor p) para gravidez ectópica por regressão logística são mostrados.

A gravidez ectópica prévia e múltiplos parceiros sexuais não foram incluídos na análise final de regressão logística. No entanto, na análise univariada: para mulheres com 1 gravidez ectópica anterior, OR bruto =12,5; para mulheres com ≥ 2 gestações ectópicas anteriores, OR bruto =76,6 (para $p < 0,001$ para tendência); para um número de parceiros sexuais ao longo da vida > 5 , OR bruto = 1,6, para um número de parceiros sexuais ao longo da vida 2-5, OR bruto = 1,0 ($p = 0,003$ para tendência)

d. Impacto da gravidez ectópica na fertilidade futura

A gravidez ectópica pode resultar na lesão ou perda de um órgão reprodutor (por exemplo, uma trompa de Falópio) que, por sua vez, pode ter um impacto negativo na fertilidade futura da mulher.

e. Gravidez ectópica e aconselhamento contraceptivo

As mulheres devem ser aconselhadas sobre os benefícios e riscos de todas as opções contraceptivas disponíveis, incluindo o DLIU-LNG, para poderem fazer uma escolha informada. O aconselhamento inclui informação sobre o risco individual de gravidez ectópica enquanto estiverem a utilizar DLIU-LNG.

As mulheres que escolherem um DLIU-LNG devem ser informadas sobre como reconhecer os sinais e sintomas da gravidez especialmente da gravidez ectópica e sobre a importância de consultarem imediatamente um médico se tiverem quaisquer daqueles sinais ou sintomas. Também devem ser aconselhadas que, na eventualidade de engravidarem enquanto estiverem a utilizar DLIU-LNG, devem contactar imediatamente um profissional de saúde a fim de excluir ou diagnosticar uma gravidez ectópica.

O profissional de saúde deve avaliar o risco de gravidez ectópica para cada mulher, considerando um DLIU-LNG como método contraceptivo de sua escolha.

2. Diferenciação entre Jaydess, Kyleena e Mirena

a. Indicação e duração de utilização

ESTES DLIU SÃO DISPOSITIVOS EM FORMA DE T QUE SÃO COLOCADOS NA CAVIDADE UTERINA **E PROPORCIONAM UMA LIBERTAÇÃO CONTÍNUA DE LEVONORGESTREL**

JAYDESS®

ESTÁ AUTORIZADO NA INDICAÇÃO DE **CONTRACEÇÃO ATÉ 3 ANOS**

KYLEENA®

ESTÁ AUTORIZADO NA INDICAÇÃO **DE CONTRACEÇÃO ATÉ 5 ANOS**

MIRENA®

ESTÁ AUTORIZADO NA INDICAÇÃO **DE CONTRACEÇÃO ATÉ 8 ANOS E DE MENORRAGIA IDIOPÁTICA (HEMORRAGIA UTERINA ABUNDANTE) ATÉ 5 ANOS. O DISPOSITIVO DEVE SER REMOVIDO OU SUBSTITUÍDO NO CASO DE OS SINTOMAS DE MENORRAGIA IDIOPÁTICA RETORNAREM. SE OS SINTOMAS NÃO TIVEREM RETORNADO APÓS 5 ANOS, O USO CONTÍNUO DE MIRENA PODE SER CONSIDERADO. REMOVA OU SUBSTITUA PASSADOS 8 ANOS O MAIS TARDAR.**

b. Aspetto visual

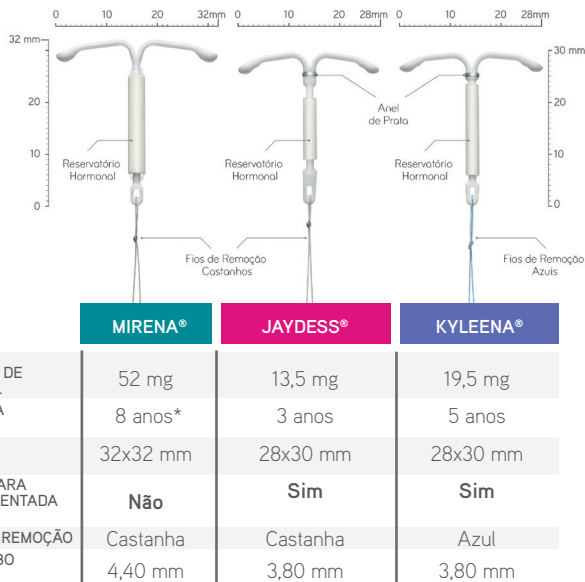


Figura 1 e Tabela 2: Aspetto visual de Jaydess®, Kyleena® e Mirena® e visão Geral das respectivas diferenças

* na indicação de contraceção.

Jaydess® e Kyleena® são visualmente muito semelhantes.

A extremidade superior da haste vertical do corpo em T tem um **anel de prata** para identificação por ecografia, e o **corpo em T** tem 28x30mm.

As diferenças mais proeminentes entre estes 2 dispositivos são:

- :: O RESERVATÓRIO DE HORMONA À VOLTA DA HASTE VERTICAL DO CORPO EM T **É MAIS COMPRIDO NO KYLEENA®** DO QUE NO JAYDESS®
- :: **JAYDESS®**: OS FIOS DE REMOÇÃO SÃO **CASTANHOS**.
- :: **KYLEENA®**: OS FIOS DE REMOÇÃO SÃO **AZUIS**.

Mirena® não contém um anel de prata e as dimensões do corpo em T assim como o diâmetro do tubo de inserção são maiores comparados com Jaydess® e Kyleena®.

- :: **MIRENA®**: OS FIOS DE REMOÇÃO SÃO **CASTANHOS**.

c. Imagens radiográficas e ecográficas

O corpo em T dos 3 DLIU-LNG contém sulfato de bário que o torna visível num exame radiográfico.

Jaydess® e **Kyleena®** contêm um anel de prata que é visível em em ecografia. Não há diferença entre Jaydess e Kyleena nas imagens por ecografia, mas podem ser distinguidos pela cor diferente dos fios de remoção visíveis no colo uterino (ver tabela 2). Jaydess® e Kyleena® podem ser distinguidos de Mirena® pois este não contém um anel de prata.

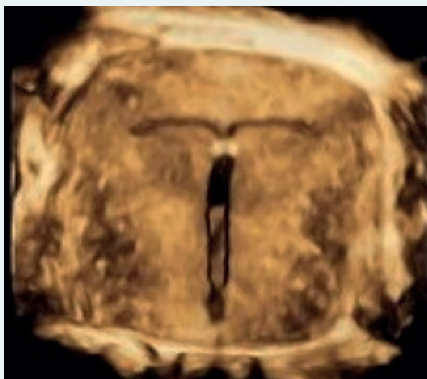


Figura 2: Kyleena® – plano frontal (imagem 3D)
Fonte: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

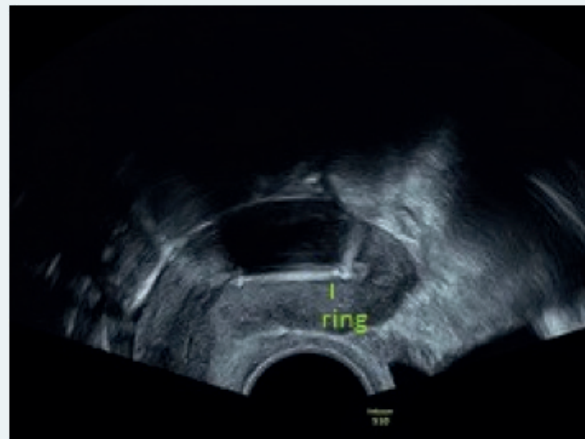


Figura 3: Kyleena® – plano sagital (imagem 2D)
Fonte: Dr. S. Massimo Lombardo, Munich

Mirena® não contém um anel de prata.

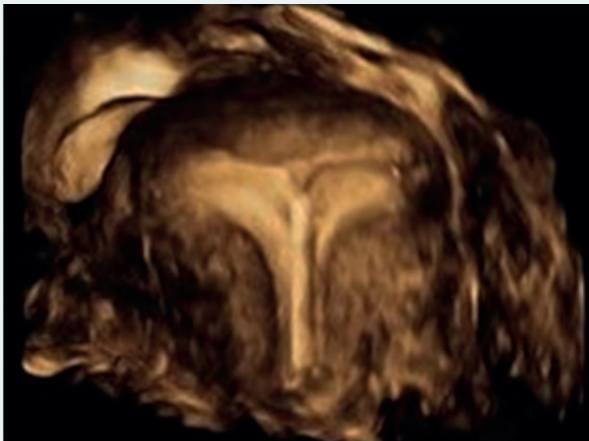


Figura 4: Mirena® – plano frontal (Imagem 3D)
Fonte: *Dr. S. Massimo Lombardo, Munich*

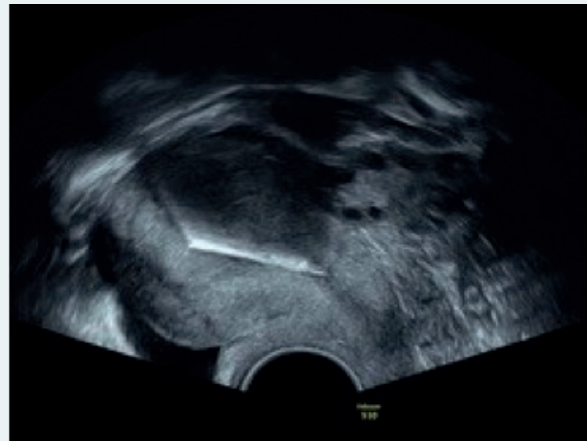


Figura 5: Mirena® – plano sagital (Imagem 2D)
Fonte: *Dr. S. Massimo Lombardo, Munich*

Para diferenciar Jaydess, Kyleena e Mirena dos DLIU-LNG de outros titulares de AIM, poderá aceder ao Resumo das Características dos Medicamentos no sítio de internet do **INFARMED-Infomed** (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>).

PARA COMUNICAR QUALQUER SUSPEITA DE REAÇÕES ADVERSAS, DEVE CONTACTAR DIRETAMENTE O INFARMED, I.P. OU O TITULAR DE AIM ATRAVÉS DOS SEGUINTE CONTACTOS:

INFARMED, I.P.:

Formulário online do Portal RAM disponível em:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou:

INFARMED, I.P. - Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53 | 1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 73 73 e Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

ou:

Bayer Portugal, Lda.

Avenida Vítor Figueiredo, nº4 – 4º piso

2790-255 Carnaxide | Portugal

Telefone: 21 417 21 21 | Fax: 21 417 20 64

E-mail: drugsafety.pt@bayer.com

i Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol.* 2005 May;105(5 Pt1):1052-7

ii Trabert B, Holt VL, Yu O, et al. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med.* 2011 May; 40(5):556-60.

iii Trabert B et al: Erratum on Trabert B et al, Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2012;42(1):107-108

iv Torpy JM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Ectopic pregnancy. *JAMA* 2012;308:829.

v NHS Choices, Symptoms of Ectopic Pregnancy, 2019. Available at <https://www.nhs.uk/conditions/ectopic-pregnancy/symptoms/> (accessed 15 July 2019)

vi Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123:e15-e55.

vii Bouyer J, Coste J, Shojaei T et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population based study in France. *Am J Epidemiol* 2003; 157:185-194.

viii Barnhart KT, Sammel MD, Gracia CR et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with symptomatic first-trimester pregnancies. *Fertil Steril* 2006; 86:36-43.



Bayer Portugal Lda, Avenida Vítor Figueiredo, nº 4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide · NIF 500 043 256

MA-PF-WHC-IUS-PT-0021-I 01/2023