

**Parecer técnico-científico: Implanon NXT®
(etonogestrel) – implante anticoncepcional
subdérmico na prevenção da gravidez não
planejada por mulheres adultas em idade
reprodutiva entre 18 e 49 anos**

Demandante: Schering-Plough

Versão: 24 de abril de 2020

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**IMPLANON NXT® (ETONOGESTREL) NA PREVENÇÃO DA GRAVIDEZ NÃO
PLANEJADA POR MULHERES ADULTAS EM IDADE REPRODUTIVA ENTRE
18 E 49 ANOS**

Sumário executivo

Título/pergunta: o uso de Implanon NXT® (etonogestrel) por mulheres adultas em idade reprodutiva é eficaz na prevenção de gravidez não planejada, custo-efetivo, e apresenta maior adesão ou satisfação comparado aos contraceptivos oferecidos pelo SUS?

Contexto: No Brasil, foi estimado que 55% de todas as gravidezes ocorridas no ano de 2010 foram não planejadas, compreendendo 1,8 milhão de gravidezes. Cerca de 32,2% das mulheres em idade reprodutiva no Brasil não realizam nenhum tipo de contracepção, e os contraceptivos atualmente mais utilizados apresentam maiores taxas de falha na prevenção da gravidez não planejada (6, 9 e 18% para injetáveis trimestrais, pílulas e preservativos, respectivamente), devido principalmente à baixa adesão, descontinuação e uso incorreto dos contraceptivos. Neste cenário, métodos reversíveis de longa ação ou LARC (da sigla em inglês *long-acting reversible contraception*) destacam-se por apresentarem baixas taxas de falha relacionadas ao uso. Atualmente, o SUS oferece algumas opções de contraceptivos do tipo oral, injetáveis ou dispositivo intrauterino (DIU); este último, embora seja um LARC associado a baixas taxas de falha, apresenta limitações de acesso à população, como baixa capilaridade e dificuldades para realizar o procedimento de inserção, incluindo consultas e exames adicionais, além de repetição anual de exames. Neste cenário, Implanon NXT® (etonogestrel) surge como uma opção de contracepção efetiva, associada à taxa de falha de apenas 0,05% ao ano e alta adesão ao tratamento, sem a necessidade de realizar exames adicionais antes ou após a inserção.

População-alvo: População adulta feminina em idade reprodutiva (18 a 49 anos).

Tecnologia: Implanon NXT® (implante contraceptivo de etonogestrel).

Comparadores: Contraceptivos disponíveis no SUS do tipo oral, injetável ou DIU de cobre.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida até novembro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e *Centre for Reviews and Dissemination*. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídas 13 publicações completas com evidências clínicas e 5 com avaliações econômicas. A ocorrência de gravidez não planejada foi baixa em todos os estudos que avaliaram este desfecho, variando entre nenhuma gravidez registrada a até 1,3% de taxa de falha, em pacientes em uso do implante de etonogestrel. As taxas de falha e estimativas do implante de etonogestrel foram menores que as de todos os comparadores (DIU de cobre, pílulas e acetato de medroxiprogesterona injetável trimestral). A adesão ao tratamento com o implante de etonogestrel foi relativamente alta, considerando as condições e contextos sociais das populações dos estudos avaliados. As taxas de continuação do implante de etonogestrel foram consideradas altas e comparáveis às taxas de continuação do DIU de cobre. Houve proporções altas de usuárias satisfeitas com o implante de etonogestrel. O implante de etonogestrel representou o menor custo médio anual ou acumulado em três anos em relação aos outros métodos contraceptivos e foi considerado custo-efetivo, sendo a tecnologia dominante em relação ao DIU de cobre em longo prazo, e também foi dominante em relação ao acetato de medroxiprogesterona injetável trimestral. Conclui-se que Implanon NXT® (implante contraceptivo de etonogestrel) representa uma opção contraceptiva com alta efetividade para populações femininas em idade reprodutiva.

Avaliação econômica e seus principais resultados:

Foi realizado um estudo de custo-efetividade comparando Implanon NXT®, injetável trimestral, DIU de cobre, pílula combinada, minipílula e injetável mensal. Segundo os resultados da análise, Implanon NXT® foi dominante, com menor custo e diminuição na ocorrência de gravidezes não planejadas, contra injetável trimestral, pílula combinada, minipílula e injetável mensal, principalmente devido a sua alta eficácia, alta continuação e satisfação das usuárias. Na comparação com DIU de cobre, apresentou uma razão de custo-efetividade de R\$ 6.356,07 por gravidez não planejada. O procedimento realizado em ambulatório com materiais simples também foi um diferencial que impactou positivamente o resultado, do ponto de vista de redução de custos.

Foi considerado um preço de R\$ 280,00 por implante, ou seja, R\$ 7,78 por mês de tratamento para a proposta de incorporação do Implanon NXT no Sistema Único de Saúde. Vale ressaltar seu benefício econômico vs. os métodos injetáveis, que apesar de ter custo mensal de R\$ 1,07 por mês, possuem taxa de falha em uso real de 6% - não sendo efetivo na redução de gestações não planejadas.

O impacto orçamentário para a população em idade fértil, estimada por demanda aferida, seria de uma economia de R\$ 6,78 milhões em 5 anos. Ao considerar as estimativas epidemiológicas para a população com idade fértil, população com HIV e população vulnerável (usuárias de drogas e moradoras de ruas), estima-se uma economia de R\$ 46,8, R\$ 0,39, e R\$ 608,17 milhões de reais em cinco anos, respectivamente. Apesar do valor superior para aquisição do implante, o governo terá redução de gastos com gestações não planejadas, que foi de R\$ 3,13 milhões em 2017, considerando 2.448.174 nascidos vivos, em que 55% dessas gestações não foram planejadas e tiveram um custo de R\$ 2.323,00 por gestação, valor que não conta com atualização desde 2010, data da publicação do estudo.

Schering-Plough
M939 Implanon NXT® (etonogestrel) na prevenção da gravidez não
61(047.3) planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49
----- anos / Schering-Plough. São Paulo: [s.n], 2020.

160 f.

Parecer Técnico Científico

1.Avaliação. 2. Gravidez não planejada. 3. Etonogestrel. I.
Schering-Plough. II. Título.

SUMÁRIO

Sumário executivo.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	9
LISTA DE TABELAS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	13
1 CONTEXTO	14
1.1 Proposta	14
1.2 Motivação para elaboração do estudo técnico-científico.....	14
1.3 Posicionamento de líderes de opinião	16
2 RACIONAL CLÍNICO RELACIONADO À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA.....	21
2.1 Visão geral da contracepção	21
2.2 Impacto social e econômico da gravidez não planejada.....	22
2.3 Métodos contraceptivos	25
2.3.1 LARCs	25
2.4 Direito ao planejamento familiar	36
2.5 Necessidades médicas não atendidas.....	37
2.5.1 Cenário atual de LARCs no SUS	37
2.5.2 Populações em situação de vulnerabilidade.....	41
2.5.3 Implante de etonogestrel enquanto tecnologia adequada para atender às necessidades médicas atuais	42
3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SUS.....	44
4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	46
4.1 Regulamentação.....	46
4.2 Posologia e modo de administração	47
4.3 Mecanismo de ação	49
4.4 Propriedades farmacocinéticas.....	49
4.5 Contraindicações.....	49
4.6 Preço proposto para incorporação	50
4.7 Recomendação de agências e sociedades médicas internacionais e nacionais	51
4.8 Modelo de capacitação de profissionais da saúde.....	51
4.9 Modelo de implementação do projeto	54
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	56
5.1 Questão do Estudo	56
5.1.1 Intervenção	56
5.1.2 População	57

5.1.3	Comparação	57
5.2	Estratégia de busca	57
5.2.1	Fontes de dados	57
5.2.2	Vocabulário controlado	57
5.3	Critérios de seleção e exclusão dos artigos.....	60
5.4	Critérios de qualidade	60
5.4.1.	Avaliação crítica.....	61
5.4.2.	Qualidade da evidência	61
5.5	Resultados da busca realizada (eficácia, adesão e satisfação).....	65
5.5.1	Seleção dos artigos.....	65
5.5.2	Descrição dos estudos selecionados	66
5.5.3	Análise da qualidade da evidência	78
5.5.4	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. 79	
5.6	Resultados da busca realizada (estudos econômicos)	86
5.6.1	Seleção dos artigos.....	86
5.6.2	Descrição dos estudos selecionados	87
5.7	Outras evidências científicas	95
6	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS DE ATS	97
7	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	98
7.1	Objetivo	98
7.2	População-alvo	98
7.3	Horizonte temporal.....	98
7.4	Perspectiva	98
7.5	Intervenção e comparadores	98
7.6	Taxa de desconto	99
7.7	Desfechos	99
7.8	Modelo econômico	99
7.9	Dados de eficácia.....	101
7.9.1	Distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária	101
7.9.2	Taxa de fertilidade anual	101
7.9.3	Taxa de falha do método contraceptivo	102
7.9.4	Taxa de descontinuação do método contraceptivo.....	103
7.9.5	Método contraceptivo subsequente.....	104
7.10	Uso de recursos e custos.....	105
7.10.1	Métodos contraceptivos	105

7.10.2	Custos associados aos métodos contraceptivos	106
7.10.3	Custo de gravidez não planejada	107
7.11	Resultados	107
7.12	Análise de sensibilidade	109
7.12.1	Análise de sensibilidade univariada	109
7.12.2	Análise de sensibilidade probabilística	111
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	114
8.1	População elegível.....	114
8.1.1	Estimativa por demanda aferida	114
8.1.2	Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos.....	114
8.1.3	Estimativa epidemiológica da população com HIV	115
8.1.4	Estimativa epidemiológica da população vulnerável	116
8.2	Custo de tratamento	117
8.3	Participação de mercado.....	118
8.4	Análise de impacto orçamentário	119
8.4.1	Estimativa por demanda aferida	119
8.4.2	Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos.....	121
8.4.3	Estimativa epidemiológica da população com HIV	121
8.4.4	Estimativa epidemiológica da população vulnerável	123
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	126
10	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	137
	ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	138
	ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS	139
	ANEXO 4. ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE IMPLANON® E IMPLANON NXT®	141
	ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	142
	ANEXO 6. BULA DE IMPLANON NXT® (ETONOGESTREL).....	160

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AHF	<i>Americas Health Foundation</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AUC	Área abaixo da curva
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DIU	Dispositivo intrauterino
ECR	Ensaio clínico randomizado
FDA	<i>U. S. Food and Drug Administration</i>
Febrasgo	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FP2020	<i>Family Planning 2020</i>
GMR	Taxa da média geométrica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIV	Vírus da imunodeficiência humano
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IST	Infecção sexualmente transmissível
LARC	Contraceptivos reversíveis de longa ação (do inglês <i>long-acting reversible contraception</i>)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LNG	Levonorgestrel
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PIB	Produto interno bruto
PNAISM	Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Mulheres
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RP	Razão de prevalência
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
UASG	Unidades de Administração de Serviços Gerais
UNFPA	Fundo de Populações das Nações Unidas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custo estimado proveniente do uso de diferentes métodos contraceptivos em três anos para 1.000 mulheres por grupo. Adaptado de Crespi, 2013. (46).....	29
Tabela 2. Projetos associados a órgãos públicos em andamento, referentes à prevenção da gravidez não planejada. Atualizada em novembro de 2019.	33
Tabela 3. Gastos do Ministério da Saúde com contraceptivos em 2019. Ministério da Saúde.(72)	41
Tabela 4. Contraceptivos reversíveis que constam na RENAME. Adaptado de RENAME, 2018. (89)	44
Tabela 5. Taxa de falha (porcentagem de mulheres que tiveram uma gravidez não planejada) de contraceptivos* no primeiro ano de utilização. Adaptado de Trussell, 2011. (85)	45
Tabela 6. Países onde Nexplanon® ou Implanon NXT® (etonogestrel) estão regulamentados e/ou são comercializados. Fonte: dados do demandante. Atualizado em dezembro de 2019.	47
Tabela 6. Preço proposto para incorporação.	50
Tabela 7. Questão estruturada no formato PICO.	56
Tabela 8. Estratégias de busca.	58
Tabela 9. Fatores que reduzem ou elevam a qualidade da evidência. Adaptado de Ministério da Saúde, 2014. (95)	63
Tabela 10. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE. Ministério da Saúde, 2014. (94)	63
Tabela 11. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	66
Tabela 12. Classificação da qualidade da evidência.	78
Tabela 13. Resumo dos estudos incluídos para análise.	79
Tabela 14. Resumo dos estudos incluídos para análise.	80
Tabela 15. Resumo dos estudos incluídos para análise.	82
Tabela 16. Resumo dos estudos incluídos para análise.	83
Tabela 17. Resumo dos estudos incluídos para análise.	85
Tabela 18. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ..	87
Tabela 19. Custos de uso de cada contraceptivo em rande (ZAR). Chola, 2019. (108)	87
Tabela 20. Projeção de 5 anos dos parâmetros populacionais e do custo do implante de etonogestrel assumindo uma taxa de 100% de remoção normal e 50% de remoção precoce. Custos em rande (ZAR). Adaptado de Chola, 2019. (108).....	88
Tabela 21. Custo em euros de contracepção (por tipo de método) estimado para 2012 para mulheres utilizando um método contraceptivo. Adaptado de Agostini, 2019. (96)	90
Tabela 22. Custo total (em USD) estimado em 3 anos por 1000 pacientes para cada método contraceptivo de acordo com a análise do caso base. Adaptado de Crespi, 2013.(109)	91
Tabela 23. Custos esperados pelo NHS (preços em GBP de 2002/2003) por pacientes atribuíveis ao manejo de contraceptivos de ação longa. Adaptado de Varney, 2004. (111)	94
Tabela 24. Resultados das simulações de Monte Carlo. Adaptado de Varney, 2004. (111).....	94
Tabela 25. Custo com a inserção do implante subdérmico comparado com a estimativa de custo da gravidez de baixo e de alto risco e respectivos recém-nascidos para 101 mulheres atendidas, segundo a “Tabela SUS”. Sakamoto, 2015. (52).....	95
Tabela 26. Custos real e total estimados em valores de 2010 da prevenção da gravidez não planejada em relação aos antecedentes obstétricos de mulheres usuárias de drogas da região da cracolândia, São Paulo, atendidas pelo projeto Gravius. Sakamoto, 2015. (52)	96
Tabela 27. Distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária. (117,119)	101
Tabela 28. Taxa de fertilidade por faixa etária (por 1.000 mulheres por ano). (117,121).....	102
Tabela 29. Taxa de falha (porcentagem de mulheres que tiveram uma gravidez não planejada) de contraceptivos* no primeiro ano de utilização. Adaptado de Trussell, 2014. (122)	102
Tabela 30. Taxa de descontinuação. (37,122)	104
Tabela 31. Participação de mercado dos métodos contraceptivos.	104

Tabela 32. Posologia dos métodos contraceptivos.....	105
Tabela 33. Custo de contracepção. (124).....	105
Tabela 34. Custo associados a contracepção. (126)	106
Tabela 35. Resultados de custo.....	108
Tabela 36. Resultados de gravidezes não planejadas.	108
Tabela 37. Razão de custo-efetividade incremental.	109
Tabela 38. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada: Implanon NXT® versus DIU de cobre.....	110
Tabela 39. Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos. (117,119,127)	115
Tabela 40. Estimativa epidemiológica da população com HIV sexualmente ativa. (117,119,130)	116
Tabela 41. Estimativa epidemiológica da população vulnerável. (119,131).....	117
Tabela 42. Participação de mercado: Cenário referência.	118
Tabela 43. Participação de mercado: Cenário pós incorporação.....	118
Tabela 44. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Demanda Aferida.....	119
Tabela 45. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Estimativa epidemiológica da população com HIV.	122
Tabela 46. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.	124
Tabela 47. Estudos excluídos.	139

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Porcentagem de gravidezes não planejadas pelo mundo. Adaptado de Sedgh, 2014. (21)	22
Figura 2. Taxa de falha e percentual de falha de diferentes métodos contraceptivos. Adaptado de <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC), 2016.(19)	26
Figura 3. Probabilidade de não realizar um aborto recorrente de acordo com o método contraceptivo escolhido. Kilander, 2016.(14)	32
Figura 4. Proporção de profissionais que realizaram inserção de DIU. Brasil, 2015-2019. Adaptado de DATASUS. (10)	38
Figura 5. Cobertura das duas maiores especialidades de profissionais capacitados para inserção de DIU entre os municípios brasileiros. Adaptado de DATASUS. (10)	39
Figura 6. Procedimentos iniciais para inserção de Implanon NXT® (etonogestrel). Fonte: dados do demandante.	48
Figura 7. Fluxo sugerido para capacitação de médicos.....	51
Figura 8. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (94)	62
Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos para os desfechos de avaliação clínica.	65
Figura 10. Curva Kaplan-Meier de continuação de contraceptivos por método. Romano, 2018.(97)	68
Figura 11. Estimativa Kaplan-Meier para a continuação de uso do implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de Griffiths, 2016. (100)	71
Figura 12. Grau geral de satisfação com implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de Walch, 2009.(107)	78
Figura 13. Fluxograma de seleção de estudos para os desfechos de avaliação econômica.	86
Figura 14. Variação de RCEI do implante versus DIU de 1 a 15 anos de uso pretendido do contraceptivo. Mavranzouli, 2008. (49)	93
Figura 15. Modelo de Markov.	100
Figura 15. Diagrama de tornado: Implanon NXT® versus DIU de cobre.	111
Figura 16. Plano de custo-efetividade incremental.	112
Figura 17. Curva de aceitabilidade.	113
Figura 18. Fluxo das coortes de pacientes ao longo dos cinco anos de análise.....	118
Figura 19. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa por demanda aferida.....	120
Figura 20. Impacto orçamentário: Estimativa por demanda aferida.	121
Figura 21. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa epidemiológica da população com HIV.	122
Figura 22. Impacto orçamentário: Estimativa epidemiológica da população com HIV.	123
Figura 23. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.	124
Figura 24. Impacto orçamentário: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.	125

1 CONTEXTO

1.1 Proposta

Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Contracepção:

Prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos

Este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia, adesão, satisfação e o perfil de custo-efetividade de Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos.

1.2 Motivação para elaboração do estudo técnico-científico

Segundo dados coletados entre 2011 e 2012, de 23.940 mulheres atendidas para a realização de parto, em 266 hospitais das cinco macrorregiões geográficas do Brasil, 55,4% não haviam planejado a gestação e 29,9% das gestações eram indesejadas.(1)

O estudo “Nascer no Brasil”, publicado em 2016, foi um estudo transversal que entrevistou 23.894 mulheres em todo o país. Gestação não planejada foi relatada por 55,4% das mulheres no pós-parto. As principais variáveis que tiveram associação estatisticamente significativa foram ausência de parceiro fixo (aumento de 132% no risco de gestação não planejada), já ter tido três ou mais filhos (aumento de 101%), idade abaixo de 20 anos (aumento de 89%), consumo excessivo de álcool (aumento de 25%) e ausência de ocupação remunerada (aumento de 15%). Os mesmos fatores foram relacionados à gestação indesejada, porém com associação mais intensa (mulheres com 3 ou mais filhos tiveram 14 vezes maior probabilidade de ter uma gestação indesejada).(2)

O Projeto CHOICE foi um estudo prospectivo de coorte que incluiu 9.256 mulheres (94,8% delas com idade entre 18 e 45 anos) e demonstrou que a taxa de gravidez não planejada pode ser reduzida com o aumento da utilização de métodos contraceptivos reversíveis de longa ação, conhecidos como LARC (do inglês *long-acting reversible contraception*). Reduzindo barreiras de custo, acesso e informação sobre todos os métodos contraceptivos, as mulheres escolheram os métodos mais efetivos, apresentando maior satisfação e continuidade. A redução das taxas de gravidez e aborto se traduziu em melhores condições financeiras, de educação e sociais para as mulheres e suas famílias, não sendo observada mudança no comportamento sexual. Foi possível quantificar que as mulheres que não utilizaram métodos LARC tiveram risco 22 vezes maior de uma gestação não planejada.(3)

Embora nove opções de métodos contraceptivos sejam oferecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), 32,2% das mulheres em idade reprodutiva no Brasil não realizam nenhum tipo de contracepção, segundo o Ministério da Saúde.(4) Dentre os métodos oferecidos, somente um é classificado como LARC, o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, sendo dois permanentes (laqueadura e vasectomia) e os restantes de curta ação. Os contraceptivos reversíveis de curta ação apresentam maiores taxas de falha, o que decorre principalmente da baixa adesão e continuidade dos tratamentos, incluindo a não utilização e o uso inconsistente ou incorreto do método contraceptivo. Os contraceptivos reversíveis mais utilizados são pílulas orais e o preservativo masculino, os quais apresentam taxas anuais de falha relacionadas ao uso de 9% e 18%, respectivamente.(5)

Os LARCs destacam-se por apresentarem baixas taxas de falha, já que a eficácia dos mesmos não depende da lembrança da usuária. A falta de acesso e o uso incorreto ou inconsistente dos contraceptivos, principais causas de falha na prevenção da gravidez não planejada, afetam principalmente populações femininas em situação de vulnerabilidade social e/ou econômica.(6)

No Brasil, o planejamento familiar é um direito concedido pelo Estado, amparado pelo artigo 226, parágrafo 7º, da Constituição Federal, e pela Lei 9.263, de 1996.(7) Ampliar o acesso aos métodos LARC é uma estratégia efetiva de redução das gestações não planejadas.(8) De acordo com dados extraídos do DATASUS, entre o período de 2015 e 2019, o total de DIUs de cobre inseridos foi de 226.220. A quantidade de procedimentos realizados configura uma baixa distribuição desse método, dado o total de mulheres em idade reprodutiva no Brasil em 2004 (58.404.406 mulheres, representando um total de 65% da população feminina).(9) Adicionalmente, a presença dos profissionais da saúde capacitados para inserir o DIU entre os municípios brasileiros também é considerada baixa, o que consiste em mais uma limitação do acesso ao uso deste contraceptivo.(10) É importante disponibilizar uma opção de fácil colocação, que não seja intrauterina, para contemplar mulheres que não podem, não desejam ou não se adaptaram ao uso do DIU de cobre, e que estão utilizando métodos de curta ação por não terem outra alternativa de longa ação.

O implante subdérmico de etonogestrel (Implanon NXT®), uma vez inserido, não requer nenhuma ação da usuária durante 3 anos, com rápido retorno à fertilidade pré-existente após a remoção. Trata-se de uma opção que tem inserção simples e cujo acompanhamento não necessita exames complementares. A taxa de falha do implante foi estimada em 0,05% ao ano em estudos clínicos e em estudos de mundo real, versus 0,8% ao ano do DIU de cobre. Implanon NXT® representa uma opção altamente eficaz para mulheres adultas em idade reprodutiva, tendo apresentado resultados positivos na prevenção de gravidezes não planejadas, bem como alta adesão e satisfação quando utilizado em programas sociais.(11–15)

1.3 Posicionamento de líderes de opinião

Cartas inseridas na íntegra (original em anexo)

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A INTRODUÇÃO DO IMPLANTE SUBDERMICO CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL (IMPLANON NXT)

**Luis Bahamondes,
Professor Titular de Ginecologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP**

No Brasil existe uma epidemia silenciosa chamada gravidez não planejada. É estimado que 52% das gravidezes no Brasil não são planejadas e entre adolescentes este número sobe para 62%.

Entretanto, não faz muito tempo, a CONITEC rejeitou um pedido da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para introduzir o uso do implante liberador de etonogestrel (Implanon NXT, Merck) e do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena, Bayer) argumentando que os mesmos eram mais caros que o DIU com cobre (Optima, Injeflex, São Paulo) o que é verdade, e que não eram mais eficazes que o DIU com cobre, o que não é acurado.

A taxa de gravidez do DIU com cobre é de 1-2 por 100 mulheres em um ano, enquanto a do Implanon é de 0,4 por 100 mulheres em um ano e a do SIU-LNG é de 0,2 por 100 mulheres em um ano (Bahamondes L, et al. *Contraception* 2018 Mar;97(3):205-209.; Bahamondes L et al. *Hum Reprod* 2015 Nov;30(11):2527-38.).

Por outro lado existem numerosas evidências no Brasil de que, embora o DIU com cobre seja disponibilizado na rede pública de todo o país, o mesmo sofre de dois problemas. O primeiro é que quando disponível (como acabamos de verificar em Roraima e em outros estados) o mesmo não é utilizado e acaba vencendo seu prazo de validade. Isto ocorre porque, ou não tem pessoal capacitado para colocar (nomeadamente ginecologistas), ou porque as unidades de saúde não estão preparadas para inserir o DIU, ou simplesmente porque os profissionais recusam em colocar porque demanda mais tempo e é mais trabalhoso do que prescrever uma pílula.

Em relação ao implante e ao SIU-LNG eles estão disponíveis em poucos locais, notadamente, hospitais universitários, ambos com alta demanda, grande aceitabilidade, mas pouca oferta.

Embora o DIU com cobre esteja disponível, teoricamente, em toda a rede pública, entretanto, como salientamos, ele não é utilizado pelos profissionais de saúde. Porém, existe uma população de mulheres que não deveriam utilizar anticoncepção intrauterina, tanto o DIU com cobre como o SIU-LNG, devido à alta probabilidade de adquirir uma doença sexualmente transmissível, que pode provocar uma doença inflamatória pélvica (DIP) que pode ser grave.

Este grupo está representado por mulheres vulneráveis tais como mulheres HIV+, usuárias de drogas e moradoras de rua.

Qual é o problema no Brasil? Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que 866 mil pessoas vivem com o HIV no país, do qual é estimado que um terço desse total corresponda às mulheres. De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV e Aids divulgado no final do ano 2018, a epidemia no Brasil está estabilizada, com taxa de detecção de casos de Aids em torno de 18,3 casos a cada 100 mil habitantes, em 2017. Isso representa 40,9 mil casos novos, em média, nos últimos cinco anos.

Esta é uma população de mulheres nas quais, por um lado, se deveria evitar a ocorrência de gravidez não planejada e, por outro lado, deveríamos evitar usar qualquer tipo de anticoncepção intrauterina. Por isso, neste grupo de mulheres, o uso do implante liberador de etonogestrel (Implanon, Merck) é uma opção altamente recomendável. Isto devido a diminuição do risco por infecção, , reduz o sangramento menstrual, oferece anticoncepção altamente eficaz com taxas de continuidade extremamente altas.

Outro grupo altamente vulnerável são as moradoras de rua, que em muitos casos também são HIV positivas. É estimado, segundo Marco Antonio Carvalho Natalino do Ipea, que Brasil tem em torno de 100.000 moradores de rua, a maior parte concentrada nos grandes municípios.

Outro grupo vulnerável e também em muitos casos HIV positivos são os usuários de crack, as mulheres representa 40% dessa população. Embora não se pode afirmar que as usuárias de crack são uma população de/na rua e além disso HIV+, mas é expressiva a proporção de usuárias nesta situação (aproximadamente 40% das usuárias no Brasil).

É expressiva a proporção de usuárias de crack que relataram ter abusado da ingestão de álcool.. Tem sido observado que entre estas mulheres usuárias de crack ou similares, cerca de 10% relataram estar grávidas no momento da entrevista; mais da metade das usuárias já havia engravidado ao menos uma vez desde que iniciou o uso do crack ou similares. Neste grupo o uso de contraceptivo de alta eficácia é muito importante já que o consumo de crack durante a gestação afeta o desenvolvimento neurológico e intelectual das crianças expostas.

Também tem sido observado que em muitos casos existe recebimento de dinheiro ou drogas em troca por sexo, sendo que um terço de mulheres declarou esta prática, tendo também sido vítimas de violência sexual na vida.

Mais de um terço dos usuários de crack ou similares no Brasil informaram não ter usado condom em nenhuma das relações sexuais vaginais no mês anterior à entrevista e mais da metade dos entrevistados afirmou nunca ter realizado teste para HIV.

Por que introduzir o implante contraceptivo em populações vulneráveis como mulheres HIV+, moradoras de rua, usuárias de drogas? Porque estas mulheres devem usar anticoncepção de alta eficácia, longa duração e necessitar de poucos cuidados após a inserção do método. Pode se arguir que o Ministério da Saúde disponibiliza já o DIU com cobre que preenche estes requisitos. Entretanto, o DIU não é apropriado para estas populações, porque aumentaria o risco de doença inflamatória pélvica o que pode ser uma doença grave, porque é necessário ao menos um consultório com mesa ginecológica e instrumental para sua colocação e pessoal capacitado. Entretanto, o implante pode ser inserido com uma capacitação dos profissionais muito curta, em qualquer local, sem necessidade de instrumental especial e sem necessidade de mesa ginecológica. Este método tem poucas complicações em comparação com o DIU, muito fácil de inserir, sem necessidade de acompanhamento pós inserção, e para mulheres nas quais a inserção de um DIU não é recomendado.

Como poderia ser implementado?

Já existem no Brasil numerosos serviços destinados a atender mulheres HIV+. Bom, poderia ser implementado parcerias entre serviços ou Departamentos de Ginecologia onde profissionais capacitados ofereceram este método nestes locais.

Nos casos de moradoras de rua ou usuárias de crack ou similares estas mulheres poderiam ser abordadas em locais onde frequentam, para receber alimentos ou abrigo, já que o implante é muito fácil de inserir e o procedimento não leva mais de poucos minutos, isto pode ser realizado em qualquer ambiente.

Existem numerosos exemplos internacionais e nacionais utilizando este modelo. Um exemplo nacional é o adotado pela Faculdade de Medicina da USP Ribeirão Preto que acolhe moradoras de rua e usuárias de drogas e oferece o implante seja no intervalo seja no pós parto imediato com excelentes resultados.

PROJETO GRAVIUS

Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto

- Professor Responsável de Ginecologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário das Américas
- Médico Assistente do Centro de Referência da Mulher (Hospital Pérola Byington)
- Membro da Comissão Especializada em Anticoncepção da FEBRASGO

O Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington), São Paulo, Brasil, vem desenvolvendo o PROJETO GRAVIUS, desde março de 2014, junto com o Centro de Referência para Álcool, Tabaco e Outras Drogas (CRATOD), também de São Paulo, ambos órgãos públicos, da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que trata da anticoncepção voluntária através de implante contraceptivo de Etonogestrel (Implanon®) em mulheres vulneráveis, dependentes químicas, principalmente, do crack e cocaína.

A atuação se dá na região central da cidade de São Paulo, denominada de Cracolândia, próxima da região do bairro da Luz, e do seu entorno. Inicialmente, durante aproximadamente um ano, para melhor entender essa população, foram selecionadas pacientes que estavam em seguimento nos CAPs, por já ter um certo seguimento e/ou estabilização da dependência química. Durante o transcorrer do processo, acrescentamos pacientes internadas.

Ao final desse primeiro ano, após avaliação do projeto, foram incluídas pacientes do fluxo, sendo que durante um ano, uma vez na semana, em local de assistência na região da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que desenvolvia o Projeto Recomeço. A abordagem inicial na rua, se dá através dos agentes de saúde desse projeto. Além disso, também eram atendidos os casos encaminhados ao Hospital Pérola Byington. Atualmente, o atendimento realizado, somente com casos encaminhados ao hospital.

A abordagem inicial é voltada para o tratamento da dependência química, e após, quando o vínculo está estabelecido, é oferecido, de modo voluntário, a possibilidade da realização da contracepção subdérmica. A confirmação somente é finalizada, quando, após questionamento, se já usa algum método ou não, e de se oferecer todos os métodos possíveis de uso, no serviço público da região, a paciente deseja usar o implante.

No hospital, todas as pacientes, são novamente questionadas durante a anamnese, sobre a anticoncepção realizada, e se deseja usar o implante, ou mesmo trocar pelo mesmo, após ofertar todos os métodos possíveis. Em todas as pacientes são realizados exame físico geral e ginecológico, se permitir, e colhidos sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C, assim, como, quando possível, colher material para a colpocitologia oncológica. Outros exames podem ser realizados, se houver indicação precisa para tal. Muitas mulheres desistiram de fazer a inserção momentos antes, fortalecendo o caráter voluntário, escolha e aceitação de uso da contracepção.

Os resultados iniciais foram publicados em 2015 (segue anexo) com as primeiras 100 pacientes, assim, como em outras publicações (segue anexo). E, os dados epidemiológicos coletados, não diferem muito dos atuais, que estão em fase final para novas publicações.

As características das pacientes, são na grande maioria, mulheres não brancas, desempregadas, e 35% em situação de rua. A maioria tem pouco estudo, onde somente, 8% delas chegaram a cursar ensino superior, e muitas não concluíram o curso. A droga mais utilizada é crack, seguida da cocaína. Quase dois terços, usam muito tabaco, até porque é o gatilho para o consumo da droga, e ingerem muito álcool, pois, o mesmo, perpetua e/ou potencializa os efeitos alucinógenos da droga.

Em relação aos antecedentes sexuais, iniciaram a atividade sexual aos 14 anos de idade, 35% não utilizam qualquer método contraceptivo, e quando usam 60% referem utilizar o preservativo masculino como método, mas, muitas vezes, de forma inadequada.

São mulheres que tiveram em média 3 gestações, muitas chegando a mais de dez gestações, e em média dois filhos vivos. A maioria dessas crianças são criadas pela avó materna, ou mesmo, já ficam sob judicilização ao nascer.

A gestação é de risco, pois, apresentam risco de aborto e óbito fetal intrauterino duas vezes maior que a população em geral, e 50% mais risco de ter um recém-nascido prematuro.

Também, apresentam doenças sexualmente transmissíveis como sífilis (20%) e HIV (6%). Muitas sofreram abuso físico e sexual.

Também, devido a extensão ao entorno da região, muitas mulheres, que habitam próximo, como prédios públicos ou privados que sofreram invasão os mesmo de favelas, tem procurado o método. Também, muitas adolescentes entre 14 e 19 anos foram atendidas no projeto.

Até o presente momento, mais de 500 mulheres se beneficiaram desse método. Muitas já estão em processo de troca do implante, sendo essa, a principal ação atual do projeto, pois, após várias ações para divulgação do Projeto GRAVIUS, achamos, sem falsa modéstia, que muitas instituições, públicas ou privadas, adotaram esse método para essa população vulnerável, principalmente, aproveitando uma janela de oportunidade, que é o período de pós-parto. Muitos trabalhos mostram que não há interferência na quantidade e qualidade do leite materno.

Assim, achamos que é um método importante para a prevenção de gestação não planejada em mulheres dependentes químicas, principalmente, de drogas ilícitas.

2 RACIONAL CLÍNICO RELACIONADO À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Visão geral da contracepção

A contracepção consiste na prevenção da gravidez. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) em estimativa feita em 2017, 214 milhões de mulheres em países em desenvolvimento desejavam evitar a gravidez, mas não utilizavam nenhum método contraceptivo, o que evidencia a necessidade de ampliação do acesso aos tratamentos.(16) No Brasil, 32,2% das mulheres em idade reprodutiva não realizam nenhum tipo de contracepção, segundo a última edição do Caderno de Atenção Básica de Saúde Sexual e Saúde reprodutiva do Ministério da Saúde de 2013.(4)

Os métodos contraceptivos (ou anticoncepcionais) começaram a se popularizar em meados do século XX com a pílula contraceptiva, que impede a ovulação.(17) Atualmente, além de diversas opções de pílulas de uso oral, encontram-se disponíveis outros métodos contraceptivos reversíveis de curta ou longa ação, bem como métodos permanentes (esterilização). Apesar da ampla gama de opções de tratamento, gravidezes não planejadas representam grande parte de todas as gravidezes observadas em países desenvolvidos ou em desenvolvimento.(18,19)

A gravidez não planejada ocorre principalmente devido à falta de acesso ou à baixa adesão ao tratamento contraceptivo, o que inclui a não utilização e o uso inconsistente ou incorreto do método contraceptivo. Os contraceptivos reversíveis mais usados no Brasil são pílulas e o preservativo masculino,(1) os quais apresentam taxas anuais de falha relacionadas ao uso típico de 9% e 18%, observadas em estudos de mundo real, respectivamente.(5)

De acordo com um estudo retrospectivo que analisou dados de 36 países de renda baixa ou média, 65% das mulheres que tiveram uma gravidez não planejada não fazia uso de nenhum contraceptivo e 31,2% utilizavam um método de curta ação. Uma vez que o uso de LARCs – que apresentam taxas de falha muito baixas no cenário de mundo real – manteve-se consistentemente baixo entre os países analisados, sugere-se que sua utilização poderia ter prevenido a maioria das gravidezes não planejadas.(20)

2.2 Impacto social e econômico da gravidez não planejada

Globalmente, 74 milhões de mulheres que vivem em países de baixa ou média renda têm gravidezes não planejadas a cada ano. Anualmente, gravidezes não planejadas levam a 25 milhões de abortos não seguros e 47 mil mortes maternas. A redução na procura de assistência pré-natal e ao parto por mulheres com gravidez não planejada também contribui para o aumento de mortes neonatais e natimortos (2,7 milhões e 2,6 milhões, respectivamente) anualmente.(20)

No cenário global, foi estimado que 40% das 213 milhões de gravidezes ocorridas em 2012 não foram planejadas. Na região da América Latina e Caribe este número é ainda maior: 56%. A Figura 1 mostra a proporção de gravidezes não planejadas entre todas as gravidezes ocorridas para o mesmo ano no mundo e em diferentes regiões.(21)

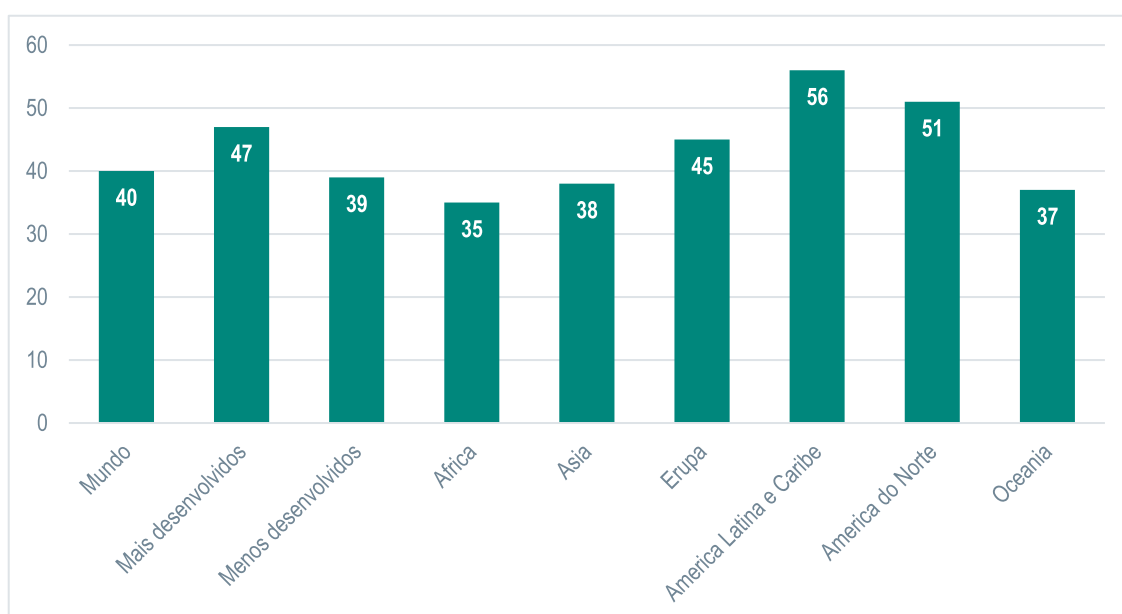


Figura 1. Porcentagem de gravidezes não planejadas pelo mundo. Adaptado de Sedgh, 2014.
(21)

O índice de gravidezes não planejadas pode ser ainda mais alto entre mulheres com morbidades. Segundo um estudo que analisou dados de 671 mulheres soropositivas dos Estados Unidos entre de 1986 a 2015 e entrevistadas em 2013 e 2014, 78,1% das mulheres relataram pelo menos uma gravidez não planejada. Entre essas mulheres, os métodos contraceptivos de barreira foram os mais frequentemente utilizados (59,7%), enquanto os LARCs foram os menos comuns (5,3%).(22)

A ocorrência da gravidez não planejada gera consequências significativas para mulheres, filhos e famílias.(6) Ela está associada diretamente a taxas mais altas de depressão materna e violência doméstica, e a taxas reduzidas de amamentação.(5) Outros fatores como maior exposição a álcool e tabaco, redução na utilização de cuidados pré-natais, baixo peso do recém-nascido e nascimento prematuro podem estar indiretamente associados ao caráter não planejado ou até mesmo indesejado da gravidez.(23)

Em longo prazo, observam-se efeitos negativos na saúde mental e física da criança, além de problemas de comportamento. A gravidez não planejada também tem sido relacionada à evasão escolar e menor grau de escolaridade de mães, pais e seus filhos, agravando a fragilidade socioeconômica destas famílias.(5,24) De acordo com dados da Galeria de Estudo e Avaliação de Iniciativas Públicas, a média de filhos aos 35 anos de indivíduos que não completaram o ensino médio foi de 2,8, enquanto a de indivíduos que completaram o ensino médio foi de 1,7 filhos.(25)

A ausência de programas de planejamento familiar efetivos pode impactar em diversos marcadores sociais, como número de crianças vivendo em abrigos (47 mil em 2017 (26)) e em situação de rua (23.973 em 2011(27)), mortalidade materna e infantil e evasão escolar, conforme mostrado no Mapa da Desigualdade de 2019.(28) Em relação à última variável mencionada, um estudo transversal elaborado por Almeida *et al.*, 2011(29) mostrou que 70,5% das meninas que reportaram pelo menos uma gravidez na adolescência não completou a educação básica, enquanto essa taxa foi de 25,6% em meninas que não relataram gravidez. Ainda, de acordo com dados do instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano de 2015, 17,5% dos partos foram realizados em mães adolescentes, com poucos anos de escolaridade, negras e que vivem em regiões menos favorecidas economicamente.(28)

Adicionalmente, observa-se impacto orçamentário significativo para os sistemas de saúde e para a sociedade. Nos Estados Unidos, onde se estima que 45% das gravidezes não sejam planejadas,(30) o custo ao sistema de saúde em 2006 decorrente destas gravidezes foi de 23,87 bilhões de reais brasileiros (BRL)¹ em cuidados neonatais e maternidade. Este valor ainda é subestimado, uma vez que não levou em conta os encargos adicionais provenientes da piora dos desfechos perinatais, perda de produtividade e auxílios governamentais, bem como os cuidados relacionados ao aborto induzido, o qual é regulamentado no país.(5)

No Brasil, um estudo estimou, para o ano de 2010, a ocorrência de 1,8 milhão de gravidezes não planejadas, ou seja, 55% de todas as gravidezes, incluindo 1,58 milhões de nascidos vivos e 312 mortes maternas, sendo 10 (3%) atribuídas à indução de abortos inseguros. O custo total anual atribuído às gravidezes não planejadas foi de 4,1 bilhões de reais.(31)

Segundo dados coletados entre 2011 e 2012, de 23.940 mulheres atendidas no parto, em 266 hospitais de cinco regiões geográficas diferentes, 55,4% não haviam planejado a gravidez e 29,9% das gravidezes eram indesejadas.(1)

A ocorrência de gravidez não planejada está fortemente associada à realização do aborto, o qual é uma prática comum no Brasil, apesar de ser regulamentado apenas em casos de estupro e anencefalia fetal, ou quando a vida da gestante está em risco. A ilegalidade do aborto induzido resulta em procedimentos clandestinos e inseguros, figurando como uma das principais causas de mortalidade materna no território nacional. Em 2013, um estudo estimou a realização de 687.347 a 865.160 abortos no Brasil. Para o mesmo ano, foram observadas 205.075 hospitalizações decorrentes de complicações geradas por procedimentos abortivos.(32)

Além disso, mulheres em outras situações de vulnerabilidade social estão mais suscetíveis a uma gravidez não planejada. Um estudo americano constatou que mulheres jovens economicamente desfavorecidas apresentaram de 64% a 82% mais chances de não conseguir evitar uma gravidez em comparação às mulheres economicamente privilegiadas.(33) No Brasil, outros fatores também aumentam o risco de gravidez não planejada, como cor de pele preta (razão de prevalência [RP] ajustada: 1,12), ausência de um companheiro (RP ajustada: 1,26) e faixa etária entre 13 a 19 anos (RP ajustada: 1,13).(34)

¹ Valor convertido para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 11 bilhões de dólares americanos).

2.3 Métodos contraceptivos

Diversos métodos contraceptivos podem ser utilizados para prevenir a gravidez. Entre eles, encontram-se os contraceptivos reversíveis de curta ação (aqueles administrados em frequência diária, semanal ou mensal), como pílulas, adesivos, anel vaginal, diafragma, esponjas, espermicidas, preservativos e injetáveis; os LARC (aqueles requerem frequência de administração igual ou maior que três anos), como DIU e implante subdérmico; e os irreversíveis ou permanentes, que incluem procedimentos cirúrgicos como vasectomia e laqueadura.(4,19)

Muitos elementos devem ser considerados na opção por um tratamento contraceptivo, incluindo segurança, eficácia, disponibilidade, acessibilidade, aceitabilidade e tolerância. Além disso, a escolha de um método contraceptivo deve estar sempre acompanhada do uso correto e consistente de preservativos masculinos ou femininos para que haja dupla proteção, isto é, impedindo a disseminação de infecções sexualmente transmissíveis.(19)

2.3.1 LARCs

Os LARCs são os métodos contraceptivos que requerem frequência de administração a partir de três anos, dependendo do método. Incluem os implantes subdérmicos e os DIUs.(19)

Eficácia e efetividade

No geral, a efetividade dos contraceptivos depende da combinação entre a eficácia inerente ao método e a sua utilização de forma correta e contínua (Figura 2). Métodos contraceptivos que se apoiam exclusivamente em mudanças comportamentais relacionadas à prática sexual, como o coito interrompido ou os métodos baseados na percepção da fertilidade, apresentam elevadas taxas de falha contraceptiva e, portanto, não são recomendados.(4,19) Especialmente entre adolescentes, observa-se que o risco de gravidez não planejada é reduzido conforme o aumento do uso de métodos contraceptivos consolidados.(15,35)

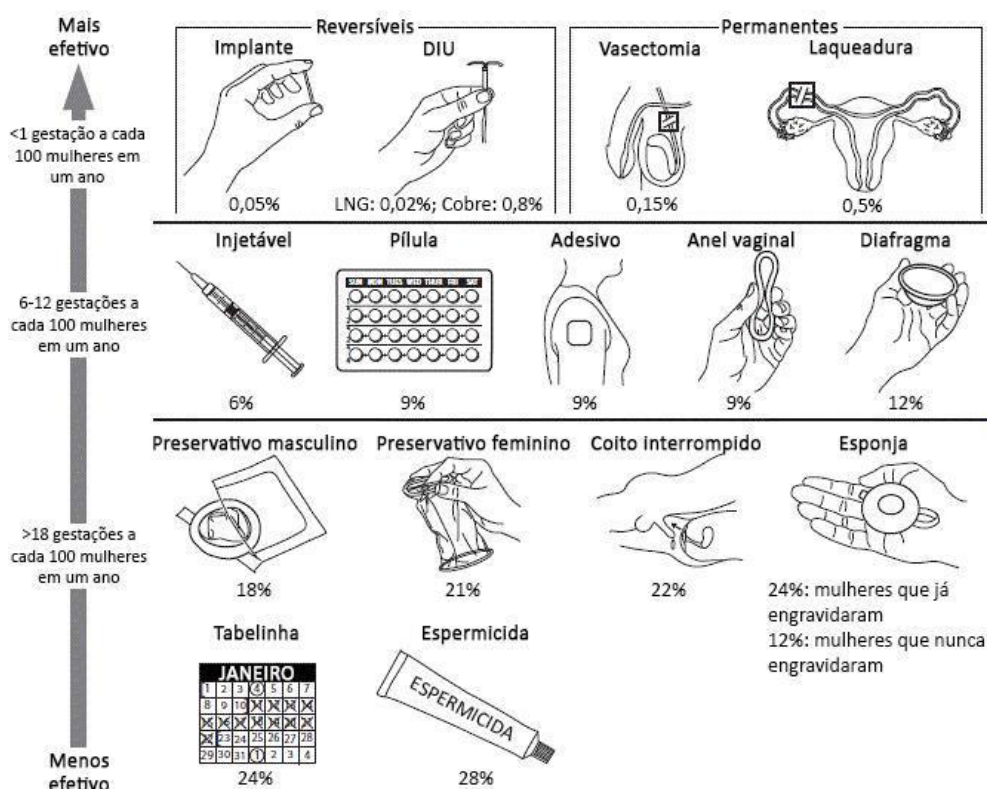


Figura 2. Taxa de falha e percentual de falha de diferentes métodos contraceptivos. Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016.(19)

DIU: dispositivo intrauterino; LNG: levonorgestrel.

Os métodos LARCs são altamente efetivos na prevenção da gravidez não planejada (>99%), com efetividade superior à medroxiprogesterona injetável, que requer administração a cada três meses e tem taxa de falha de 6% em situação de vida real. (19)

Um estudo multicêntrico que incluiu mulheres brasileiras comparando DIU de cobre com implantes contraceptivos de etonogestrel e levonorgestrel (este último não disponível no Brasil) concluiu que a taxa de continuação após 2 anos e meio foi de 69,8% para o implante de etonogestrel, superior à taxa de 62,3% com DIU de cobre. A taxa de expulsão do DIU de cobre foi 17,8 por 100 mulheres-ano (que equivale a 17,8 % por ano) e o risco de gravidez ao longo de 3 anos foi 5,7 vezes maior entre as usuárias de DIU de cobre em comparação às usuárias de implantes.(36)

Adesão e satisfação

Os LARCs são associados à ampla adesão ao tratamento, o que constitui uma das principais características para garantir a efetividade da contracepção. Um estudo realizado por Diedrich *et al.* em 2015(37), demonstrou que a taxa de descontinuação do tratamento com contraceptivos de curta ação foi mais que duas vezes superior à taxa de descontinuação observada em mulheres que utilizaram os métodos de longa ação após três anos de seguimento.(37) Entre mulheres mais jovens os LARCs também apresentaram alta taxa de continuação, sendo recomendado que os LARCs devam ser oferecidos como primeira linha de contracepção para estas pacientes.(38)

O projeto norte-americano CHOICE demonstrou que, após o fornecimento gratuito de diferentes métodos contraceptivos, acompanhado de aconselhamento acerca da efetividade dos mesmos, 75% das pacientes preferiram utilizar os LARCs.(11) Estes métodos apresentaram as maiores taxas de continuação de uso após um ano (86%), enquanto os contraceptivos orais ainda estavam sendo utilizados por pouco mais da metade das participantes (55%) que optaram pelos mesmos no início do estudo. No caso do implante subdérmico, a taxa de continuação foi de 83% e houve alta satisfação com o método, onde 79% das participantes declararam-se satisfeitas.(39) Destaca-se, também, a adesão de LARCs por mulheres entre 14 e 17 anos, onde 63% preferiram o implante de etonogestrel.(40)

Ausência de efeitos sobre a massa óssea

Em um estudo de dois anos, no qual a densidade mineral óssea (DMO) de 44 usuárias do implante subdérmico de etonogestrel foi comparada com a do grupo-controle, que incluiu 29 usuárias de DIU, não foram observados eventos adversos sobre a massa óssea.(41)

Não foram observadas alterações no metabolismo ósseo em mulheres utilizando Implanon NXT® (etonogestrel) durante a lactação.(42)

Não aumenta o risco de trombose ou alterações cardiometabólicas

Uma revisão sistemática de 2016 não encontrou aumento de risco de trombose venosa ou arterial (acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio) com implantes contraceptivos de progestagênio.(43)

Outra revisão sistemática seguida de meta-análise de 2018 avaliou o impacto dos contraceptivos contendo somente progestagênio (como o implante de etonogestrel) sobre desfechos cardiometabólicos, incluindo tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e diabetes. Foi observado aumento de risco de tromboembolismo venoso somente para o acetato de medroxiprogesterona injetável, sendo que o implante não teve associação com nenhum destes desfechos.(44)

Custo-efetividade

LARCs são custo-efetivos quando comparados a outros métodos contraceptivos.(45) Embora se acreditasse que tais métodos teriam custos mais elevados do que os contraceptivos orais por possuírem maior custo unitário, a maior efetividade dos LARCs resulta em custo-benefício superior aos contraceptivos orais e a outros métodos popularmente utilizados.(14)

Um estudo que comparou o impacto orçamentário de oito diferentes métodos contraceptivos, pela perspectiva do gerenciamento de cuidados médicos, associou a utilização dos LARCs ao menor custo e à menor ocorrência de gravidez não planejada na perspectiva do sistema de saúde dos Estados Unidos. Dentre eles, o uso do implante de etonogestrel resultaria na menor incidência de gravidezes em três anos (n=63) e representaria a alternativa com menor custo (3.766.268 BRL² por mulher). Tal estimativa considerou os custos associados ao contraceptivo inicialmente utilizado no caso de troca ou descontinuação (consulta médica, custo de aquisição e/ou inserção e custo de gravidez atribuída à falha); *market-share*; custo de aquisição; assistência farmacêutica; cobertura por seguros de saúde e taxas associadas; custos médicos (consulta médica, inserção e remoção do implante, inserção ou remoção do DIU, e custo de injeções periódicas para os injetáveis); além de custos associados a diferentes probabilidades de desfechos de gravidez (o estudo considerou os seis desfechos mais comuns: parto vaginal, parto cesariano, nascimento prematuro, gravidez ectópica, aborto eletivo e aborto espontâneo). Comparativamente, no mesmo período, 243 gravidezes foram esperadas para mulheres em uso de pílulas orais genéricas, com custo previsto de 7.241.103 BRL³ para a compra dos medicamentos (Tabela 1).(46)

² Valor convertido para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 1.751.75 USD).

³ Valor convertido para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 3.367.955 USD).

Tabela 1. Custo estimado proveniente do uso de diferentes métodos contraceptivos em três anos para 1.000 mulheres por grupo. Adaptado de Crespi, 2013. (46)

Método contraceptivo inicial	Custo total em três anos (USD)	Custo total em três anos (conversão BRL)*	Total de gravidezes**
Implante de etonogestrel	1.751.753	3.766.269	63
Contraceptivos orais patenteados	3.708.301	7.972.847	256
Contraceptivos orais genéricos	3.367.955	7.241.103	243
Acetato de medroxiprogesterona injetável	3.705.428	7.966.670	224
Anel vaginal	4.082.093	8.776.500	259
Adesivo	4.545.717	9.773.292	260
DIU de levonorgestrel	1.981.799	4.260.868	85
Contraceptivos orais em regime estendido	3.538.401	7.607.562	260
Sem uso de contraceptivos	8.724.495	18.757.664	850

DIU: dispositivo intrauterino.

* Valores convertidos para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação;

** Inclui gravidezes provenientes de mulheres que trocaram o contraceptivo escolhido inicialmente por uma das outras opções descritas, incluindo a não utilização de um contraceptivo.

Devido à sua alta efetividade, os LARCs também foram associados a economia de recursos para o sistema de saúde em longo prazo. Uma avaliação de custo-efetividade de todos os métodos contraceptivos disponibilizados nos Estados Unidos, aprovados pelo *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) até o ano de 2009, demonstrou que os métodos com maior economia de custo foram os LARC, sendo estes considerados os mais custo-efetivos. O implante contraceptivo e o DIU de cobre apresentaram a maior taxa de retorno, com aproximadamente 5 dólares em gastos públicos evitados para cada dólar gasto em serviços de planejamento familiar.(47)

No Reino Unido, o fornecimento gratuito do implante de etonogestrel demonstrou alta eficácia ao zerar o número de gravidezes não planejadas atribuídas às falhas de medicamentos, quando comparado a 43 gravidezes resultantes de falhas de contraceptivos orais. Em um ano de utilização, o custo do implante foi reduzido à metade do custo dos contraceptivos orais. Em três anos cumulativos de uso, o custo por mulher por ano foi de 155,93 reais para as pacientes que fizeram uso do implante subdérmico *versus* 257,36 reais para aquelas que utilizaram contraceptivos orais.⁴ (14)

Uma avaliação do impacto orçamentário da ampliação do uso de métodos contraceptivos no Reino Unido demonstrou que um aumento de 100% na utilização de LARCs levaria a uma diminuição de 49% do uso de pílulas contraceptivas orais. Em um período de três anos, 374.794 gravidezes não planejadas seriam evitadas, resultando em uma economia financeira de 2.441.316.055 reais.⁵ (48)

Uma avaliação de custo-efetividade do *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) concluiu que métodos LARC são custo-efetivos na perspectiva do sistema de saúde público do Reino Unido (*National Health Service – NHS*), sendo o implante considerado o método contraceptivo mais eficaz.(49)

Utilização em programas sociais

Embora os métodos reversíveis de longa ação sejam altamente eficazes e custo-efetivos (19,45), o baixo nível de conscientização entre os consumidores e provedores acerca da disponibilidade, eficácia e segurança destes medicamentos, bem como seu custo inicial, representam barreiras que dificultam a ampliação da utilização destes métodos.(12) Evidências provenientes de programas sociais demonstraram a importância na redução de barreiras econômicas que limitam o acesso aos métodos contraceptivos de longa ação. Estes métodos foram associados à diminuição das taxas de gravidezes não planejadas e de abortos induzidos quando distribuídos à população por meio de programas sociais.(11–15)

⁴ Valores convertidos para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valores originais: 50,30 GBP para as pacientes que fizeram uso do implante subdérmico *versus* 83,02 GBP para aquelas que utilizaram contraceptivos orais).

⁵ Valor convertido para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 630.831.022 GBP).

O projeto CHOICE, conforme descrito anteriormente, também demonstrou tais resultados. Além de apresentar alta continuação de uso e satisfação com os LARCs, foi observado que, com o fornecimento gratuito dos medicamentos, as taxas de aborto induzido na população de estudo foram reduzidas a menos da metade das taxas regionais e nacionais ($p < 0,001$) nos Estados Unidos.(11)

No Colorado, o fornecimento gratuito de métodos LARC resultou em redução das taxas de natalidade locais, especialmente entre mulheres mais jovens. Além disso, observou-se redução de 27% no número de nascimentos de alto risco em apenas dois anos de distribuição. As taxas de aborto também foram reduzidas, apresentando declínio de 34% em apenas três anos entre as mulheres mais jovens. O fornecimento gratuito de tais métodos também resultou na redução de 23% no número de crianças que necessitavam de auxílio do Programa Nacional de Suplementação Nutricional.(12) De forma semelhante, a distribuição gratuita LARCs no estado de Iowa também resultou em uma redução da taxa de abortos. (13)

Na Inglaterra, o maior acesso a estes medicamentos, juntamente com outras medidas, promovido pelo governo britânico, resultou em redução das taxas de natalidade e de aborto entre os anos de 1998 e 2011.(15)

Na Suécia, o uso de métodos LARC reduziu o número de abortos induzidos recorrentes em mulheres que já haviam realizado o procedimento pelo menos uma vez. Durante o período de acompanhamento, 90% das mulheres que escolheram os LARCs não realizaram outro aborto, enquanto o mesmo foi observado em 75% das participantes que utilizaram contraceptivos orais, o que foi comparável à proporção de mulheres que não optou por nenhum método contraceptivo (Figura 3).(14)

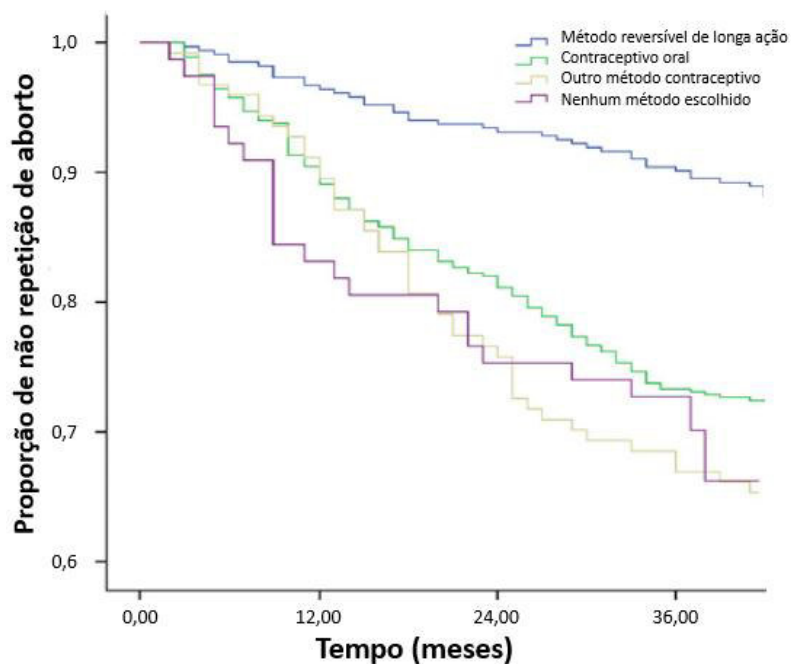


Figura 3. Probabilidade de não realizar um aborto recorrente de acordo com o método contraceptivo escolhido. Kilander, 2016.(14)

Um estudo de Ponce de Leon, publicado em 2019, destaca que o aumento da utilização de métodos contraceptivos na América Latina ocorreu principalmente com métodos de curta ação, apesar da alta efetividade dos LARCs, com desigualdades entre os países. O Brasil foi considerado um país onde são utilizados métodos contraceptivos modernos pela maioria da população, com baixa desigualdade em relação à renda das famílias (os dados do Brasil consideraram apenas mulheres com parceiros), apesar da pequena utilização de LARC, que segundo os autores deveria ser oferecida. (50)

Experiência no Brasil com utilização do implante de etonogestrel

No Brasil, LARCs também vêm sendo utilizados em programas sociais. No município de São Paulo, o implante subdérmico de etonogestrel é oferecido a mulheres em situação de rua, mulheres que dormem em albergues sociais, moradoras de abrigos diurnos, dependentes químicas e adolescentes de regiões de alta vulnerabilidade social, segundo índice da fundação SEADE. Somente 3,6% das mulheres haviam descontinuado o uso do implante em um ano de acompanhamento e 96,4% das participantes se declararam satisfeitas com o implante.(51)

O implante subdérmico de etonogestrel também foi oferecido no projeto Gravius, uma iniciativa que visou a prevenção da gravidez não planejada por meio da utilização do implante entre usuárias de drogas que frequentam a cracklândia, em São Paulo. A adesão ao contraceptivo foi alta, e 106 de 118 mulheres aderiram ao tratamento.(52) Nenhuma gravidez foi registrada. Os autores concluíram que o implante de etonogestrel é o método contraceptivo mais apropriado para mulheres que utilizam drogas ilícitas devido à redução de danos decorrentes da prevenção de gravidez não planejada e por não haver necessidade de administração de doses após a aplicação do mesmo.(53)

No Rio Grande do Sul, um estudo prospectivo ofereceu o implante de etonogestrel pela rede de atendimento a IST/HIV/Aids de Porto Alegre para mulheres infectadas com HIV que apresentavam comorbidades e histórico de baixa adesão a métodos contraceptivos. Entre as 79 participantes, apenas 5 solicitaram a remoção do implante durante o período do estudo, e não houve a ocorrência de gravidezes.(54)

Adicionalmente a esses 3 locais, há mais 34 projetos em execução até novembro de 2019, com rápida expansão de utilização, com protocolos definidos para população vulnerável e adolescentes (Tabela 2).

Tabela 2. Projetos associados a órgãos públicos em andamento, referentes à prevenção da gravidez não planejada. Atualizada em novembro de 2019.

Órgão Público	Cidade / Estado
CENTRO DE REFERÊNCIA DA SAÚDE DA MULHER	SÃO PAULO - SP
CENTRO INTEGRADO DE SAÚDE AMAURY DE MEDEIROS	RECIFE — PE
FES/SES/MS	CAMPO GRANDE - MS
FUNDES	FORTALEZA - CE
FUNDO ESTADUAL	PORTO VELHO - RO
HOSPITAL DE GUARNIÇÃO DE NATAL	NATAL - RN
PREFEITURA MUNICIPAL DE BENTO GONÇALVES	BENTO GONÇALVES — RS
PREFEITURA MUNICIPAL DE BOM JESUS DOS PERDÕES	BOM JESUS DOS PERDÕES — SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPO BOM	CAMPO BOM - RS
PREFEITURA MUNICIPAL DE CAXIAS DO SUL	CAXIAS DO SUL - RS

PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA	CURITIBA - PR
PREFEITURA MUNICIPAL DE GUARAPUAVA	GUARAPUAVA - PR
PREFEITURA MUNICIPAL DE GUARUJÁ	GUARUJÁ - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE GUARULHOS	GUARULHOS - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE INDAIATUBA	INDAIATUBA - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE ITAPETININGA	ITAPETININGA - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE ITU	ITU -- SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE JOINVILLE	JOINVILLE - SC
PREFEITURA MUNICIPAL DE LAVRAS	LAVRAS - MG
PREFEITURA MUNICIPAL DE PAULINIA	PAULINIA - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE PELOTAS	PELOTAS - RS
PREFEITURA MUNICIPAL DE PIRACICABA	PIRACICABA - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE	PORTO ALEGRE - RS
PREFEITURA MUNICIPAL DE PROMISSÃO	PROMISSÃO - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE RIBEIRÃO PRETO	RIBEIRÃO PRETO - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE RIO CLARO	RIO CLARO - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE SANTOS	SANTOS - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO BERNARDO DO CAMPO	SÃO BERNARDO DO CAMPO - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO	SÃO JOSÉ DO RIO PRETO -- SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS	SÃO JOSÉ DOS CAMPOS -- SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS	SAO JOSÉ DOS PINHAIS -- PR
PREFEITURA MUNICIPAL DE SÃO PAULO	SÃO PAULO - SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE TABOÃO DA SERRA	TABOÃO DA SERRA -- SP
PREFEITURA MUNICIPAL DE TAPES	TAPES - RS
PREFEITURA MUNICIPAL DE UBERLÂNDIA	UBERLÂNDIA - MG

Recomendação de agências internacionais

Em concordância com os tópicos abordados acima, a OMS recomenda a expansão de estratégias para escolha de métodos contraceptivos novos e já existentes, como por exemplo, aumentar o acesso a implantes subdérmicos por meio de programas de alcance móvel e promover a redução do preço. (55) O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) também recomendou a ampliação do uso de LARCs como forma de redução do número de gravidezes não planejadas. Por meio de uma avaliação econômica, os LARCs foram considerados mais custo-efetivos do que contraceptivos orais ou preservativos masculinos na maioria dos cenários analisados pelo NICE. (56)

Adicionalmente, diversas organizações de saúde e sociedades médicas ao redor do mundo concluíram que os LARCs são os métodos contraceptivos mais efetivos entre as opções disponíveis, e recomendaram que o acesso universal a tais métodos para todas as mulheres deve se tornar uma prioridade nas políticas de planejamento familiar. Entre elas, destacam-se a OMS, (57) o CDC, (58) o Acordo de Cairo de 1994, (59) Summit de Nairóbi, (60) a Family Planning 2020 (FP2020) em colaboração com a International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a Haute Autorité de Santé (HAS), (61) a Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), (62) a Americas Health Foundation (AHF) (63), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (64) e a American Academy of Pediatrics (AAP). (65)

No Brasil, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) recomenda o uso dos LARCs na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade reprodutiva. (66)

2.4 Direito ao planejamento familiar

O planejamento familiar, no Brasil, é um direito amparado pelo artigo 226, parágrafo 7º, da Constituição Federal, e pela Lei 9.263, de 1996. Deste modo, cabe ao Estado prover recursos para o exercício deste direito, bem como ações em políticas de saúde que contemplem a concepção e a contracepção.(7) A Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos e as políticas nacionais de saúde da mulher fortalecem a garantia dos direitos constitucionais e têm efeitos diretos na saúde reprodutiva e na melhoria dos indicadores socioeconômicos.(67)

A reafirmação do direito ao planejamento familiar é encontrada na portaria nº3.265 de 1º de dezembro de 2017(68), onde cita-se:

“Considerando os objetivos específicos e estratégias da Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Mulheres (PNAISM), a saber, (i) estimular a implantação e implementação da assistência em planejamento familiar, para homens e mulheres, adultos e adolescentes, no âmbito da atenção integral à saúde, (ii) garantir a oferta de métodos anticoncepcionais para a população em idade reprodutiva; (iii) e ampliar o acesso das mulheres às informações sobre as opções de métodos anticoncepcionais; e

*I - Aconselhamento focado na autonomia e **garantia do direito ao exercício livre e seguro da sexualidade e à escolha quanto à opção e ao momento de engravidar**, realizado na atenção básica e também nos momentos de internação hospitalar para o parto e para a atenção ao abortamento em todos os ciclos de vida, incluindo adolescentes.”*

Além disso, o decreto nº 58.693 de abril de 2019 regulamenta a lei municipal nº 16.806 de janeiro de 2018 que garante o atendimento de mulheres em situação de vulnerabilidade residentes na cidade de São Paulo e assegura o direito a receber gratuitamente implantes de etonogestrel.(69)

Em nível mundial, a Organização das Nações Unidas (ONU) incluiu em sua agenda de 2030, para o desenvolvimento sustentável, a necessidade da garantia do acesso universal aos serviços de saúde sexual e reprodutiva, incluindo planejamento familiar, informação e educação. Além disso, a ONU indica a integração da temática de saúde reprodutiva nos programas e estratégias de saúde nacionais, visando garantir uma vida saudável à população e promover o bem-estar de todos, em todas as idades.(70) A OMS reforça a necessidade de realização do planejamento familiar, devendo haver a garantia do acesso aos métodos contraceptivos para mulheres e casais.(16)

2.5 Necessidades médicas não atendidas

A falta de acesso e o uso incorreto ou inconsistente dos contraceptivos é uma das principais causas de falha na prevenção da gravidez não planejada. Neste contexto, métodos contraceptivos altamente efetivos do tipo LARC, de fácil utilização e que independem da lembrança da usuária, potencialmente podem evitar a ocorrência da gravidez não planejada.(6)

O projeto CHOICE demonstrou que, sem as barreiras financeiras para a aquisição de contraceptivos, acompanhado à conscientização das mulheres e conhecimento acerca das características e efetividade dos métodos, 75% das pacientes preferiram utilizar os LARCs quando diversos contraceptivos foram ofertados ao mesmo tempo. Além da alta proporção de pacientes que optaram por estes métodos, as pacientes apresentaram altos índices de continuação de uso e satisfação.(11)

2.5.1 Cenário atual de LARCs no SUS

Dados coletados do DATASUS mostraram que, no período compreendido entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019, um total de 239.214 DIUs de cobre foram inseridos (Procedimento 03.01.04.002-8: Atendimento clínico para indicação, fornecimento e inserção do dispositivo intrauterino - DIU), evidenciando a baixa cobertura de LARCs no país pelo sistema público de saúde. Os números registrados mostram que o DIU de cobre não soluciona o problema vigente de planejamento familiar, uma vez que seu uso não é considerado amplo.(10)

Estes números representam a baixa capilaridade do método na sociedade, visto que o total de mulheres em idade reprodutiva no Brasil estimado para 2004 foi de 58.404.406, o que corresponde a uma taxa de 0,41% de utilização nessa população.(9,10)

Por se tratar de um método intrauterino, o DIU de cobre exige especialização e conhecimento técnico para inserção, com isso, o principal profissional capacitado para realizar tal procedimento é o médico ginecologista e obstetra, especialidade responsável por 83,5% das inserções de DIU realizadas em 2019 (41.773 de 50.055 procedimentos no mesmo ano) (Figura 4).

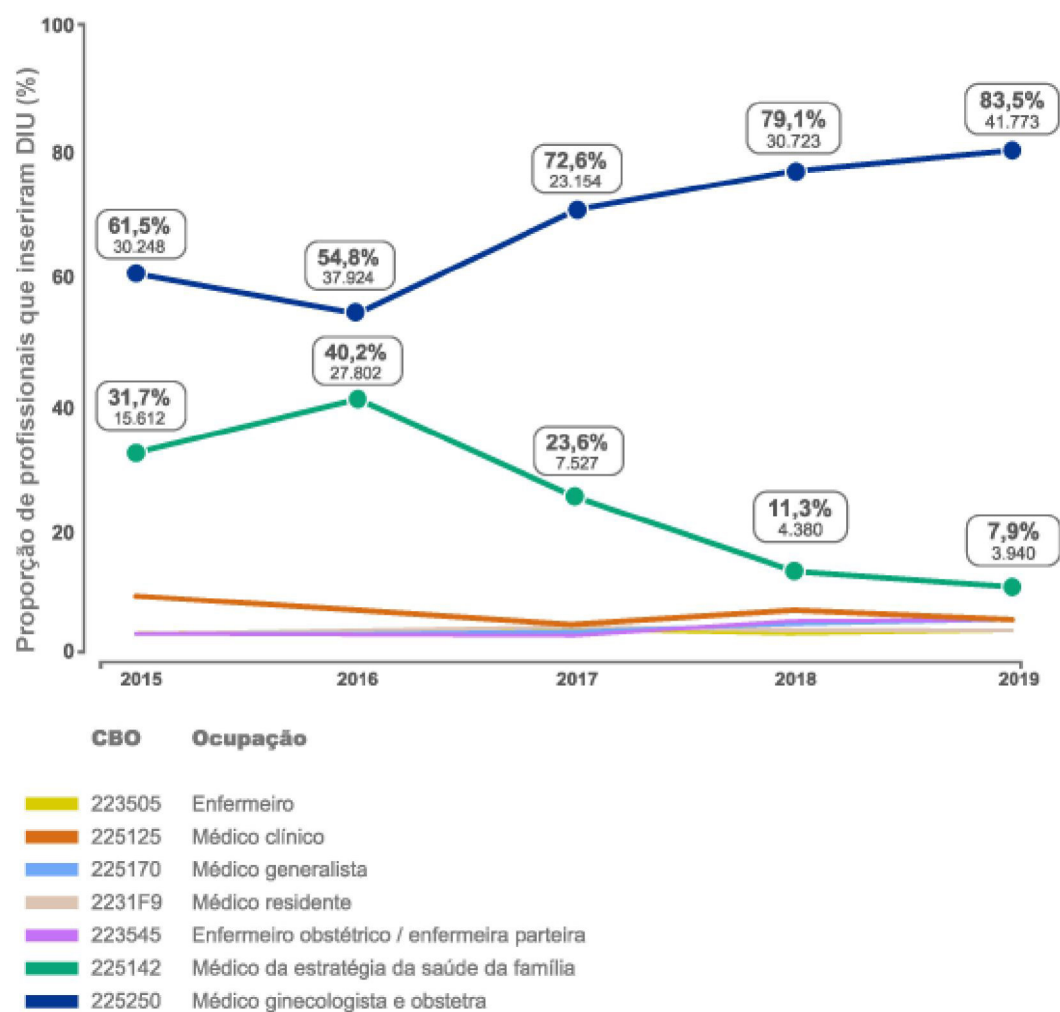


Figura 4. Proporção de profissionais que realizaram inserção de DIU. Brasil, 2015-2019.

Adaptado de DATASUS. (10)

As linhas mostram CBO (Código Brasileiro de Ocupação) e descrição da ocupação; os valores são especificados para as três especializações com maiores proporções; DIU: dispositivo intrauterino. Fonte: SIA-SUS.

No entanto, a presença desses profissionais entre os municípios brasileiros também é considerada baixa, o que cria mais uma limitação do acesso ao uso do DIU. De acordo com um levantamento realizado pelo Instituto Datafolha, a pedido da Febrasgo, 4 milhões de brasileiras nunca foram ao ginecologista. O hábito de ir ao ginecologista é mais comum entre as moradoras de regiões metropolitanas, da região sudeste, e cresce conforme aumentam a escolaridade e a posição na pirâmide econômica. Por outro lado, as mulheres que nunca recorreram a esse especialista encontram-se mais entre as residentes em cidades do interior, entre as mais jovens e entre as integrantes das classes D/E. Ainda, perguntadas se há médicos ginecologistas de fácil acesso na região onde moram, aproximadamente quatro a cada dez sinalizam que o acesso ao especialista é restrito.(71)

De acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde (CNES), médicos ginecologistas estavam presentes em 68,3% dos municípios do país em dezembro de 2019 (3.804 municípios).

Cobertura de médicos especialistas entre os municípios brasileiros

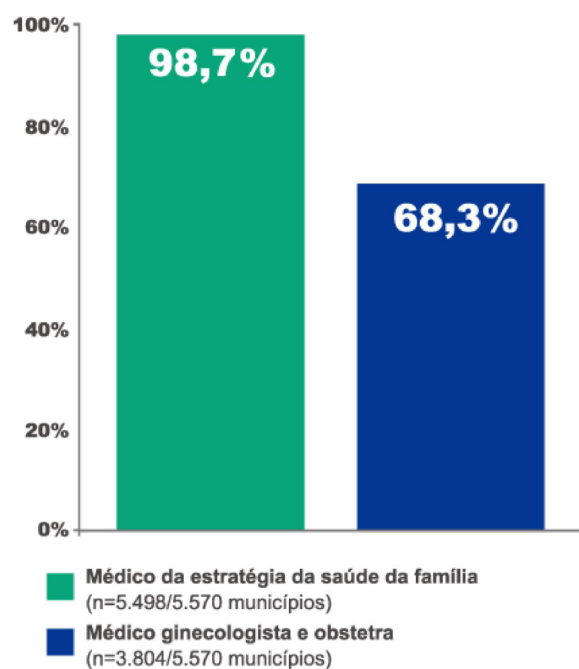


Figura 5. Cobertura das duas maiores especialidades de profissionais capacitados para inserção de DIU entre os municípios brasileiros. Adaptado de DATASUS. (10)

DIU: dispositivo intrauterino.

Além disso, os procedimentos de inserção de DIU não estão distribuídos no país de forma homogênea. Em todo o território nacional, no ano de 2019, registrou-se um total de 50.055 procedimentos, sendo que a cidade de São Paulo concentra 7.787 (15,6% do total) destas inserções, de acordo com dados do Ministério da Saúde. Somente 10,7% (598 de um total de 5570) dos municípios do Brasil realizaram pelo menos uma inserção de DIU de cobre neste período e 88 municípios concentraram 75% da demanda total de DIUs. Neste contexto de elevada concentração, observa-se que o oferecimento de LARCs para a população feminina em idade reprodutiva ainda apresenta lacunas de distribuição, deixando **89,3% dos municípios totalmente desassistidos no ano de 2019.**(10)

Além da baixa cobertura e distribuição desigual de procedimentos de inserção do DIU de cobre, não é claro para os municípios e hospitais que atendem o SUS quais métodos contraceptivos receberão durante o ano e em qual quantidade. A ausência de portarias, decretos, leis ou resoluções que esclareçam os critérios de distribuição dos contraceptivos também constitui uma barreira de acesso à contracepção no país.

Para o ano de 2019, dados de compras de contraceptivos do Ministério da Saúde mostram que 297.492 DIUs de cobre foram adquiridos entre 574.496.454 contraceptivos, representando 1,67% do custo total em aquisição de métodos contraceptivos (Tabela 3).

Tabela 3. Gastos do Ministério da Saúde com contraceptivos em 2019. Ministério da Saúde.(72)

Contraceptivo	Quantidade	Valor total (BRL)	Proporção (valor)
Preservativo Masculino	519.208.314	65.803.373	25,42%
Preservativo Feminino	25.273.253	64.374.237	24,87%
Injetável	21.516.455	111.383.780	43,03%
Pílula contendo somente progestagênio	4.257.360	11.282.004	4,36%
Pílula oral combinada	2.331.227	699.368	0,27%
Pílula de emergência	1.612.353	1.010.117	0,39%
DIU de cobre	297.492	4.313.634	1,67%
Total	574.496.454	258.866.514	100,00%

DIU: dispositivo intrauterino.

2.5.2 Populações em situação de vulnerabilidade

Um estudo brasileiro evidenciou que a necessidade não atendida para limitar o número de gestações é bastante elevada nos estratos sociais mais vulneráveis da população. Mulheres com menor escolaridade e residentes na região Nordeste são as que apresentam maior necessidade.(73)

Entre as populações vulneráveis, destacam-se também mulheres que vivem com HIV. A ocorrência de uma gravidez não planejada pode ter consequências significativas em morbidade materna e transmissão vertical do HIV.(74) Segundo a OMS, a realização de planejamento familiar é capaz de reduzir o risco de gravidezes não planejadas entre mulheres com HIV, resultando em menos bebês infectados pelo vírus ou órfãos.(16) Usuárias de drogas também apresentam maiores características de vulnerabilidade pelo risco de doenças sexualmente transmissíveis e de gravidezes de alto risco não planejadas.(75)

Mulheres que vivem em regiões afastadas de grandes centros urbanos, comunidades carentes, imigrantes ou inseridas no sistema prisional também são significativamente afetadas pela dificuldade de acesso à contracepção e pela susceptibilidade à utilização incorreta ou inconsistente.(76–78) A dificuldade em administrar os anticoncepcionais de modo correto e

estável também representa um grande obstáculo na realização da contracepção por mulheres com deficiência intelectual.(79)

Além disso, a associação de gravidezes não planejadas com a realização de abortos é alta. Estima-se que 83% das mulheres que realizaram um aborto estavam utilizando algum método contraceptivo durante o momento da concepção.(80) Observa-se, ainda, que ocorre ovulação entre 2 ou 3 semanas após a realização do aborto em cerca de metade das mulheres, o que demonstra a necessidade de maior disponibilidade de LARCs nessa população.(81)

É relevante destacar a disponibilidade e o desenvolvimento de algumas estratégias do Ministério da Saúde para populações vulneráveis ou grupos de risco específicos para a contração de algumas doenças. É disponibilizado atualmente, por meio do SUS, o uso da profilaxia pré-exposição (PrEP) de risco à infecção do HIV para pessoas com comportamento de alto risco de contaminação, como estratégia preventiva.(82) Paralelamente, no caso dos contraceptivos, ainda não se tem um programa específico de grande abrangência que ofereça a ampliação do acesso a contraceptivos modernos para meninas e mulheres, principalmente as que se encontram em situação de vulnerabilidade e são as mais afetadas social e economicamente pela ocorrência da gravidez não planejada.

Um estudo de 2018 discute como seria possível reduzir a taxa de gestação em adolescentes nas Américas, ressaltando que as taxas de gestação na adolescência permanecem altas na América Latina e Caribe, apesar do declínio nas taxas gerais de fertilidade na região, com enormes diferenças entre países e entre populações dentro de um mesmo país. Uma ação prioritária recomendada é desenvolver programas sustentáveis de planejamento familiar e contracepção em larga escala.(83)

2.5.3 Implante de etonogestrel enquanto tecnologia adequada para atender às necessidades médicas atuais

Há uma grande necessidade de ampliar o acesso a LARCs. De acordo com a OMS, métodos contraceptivos modernos possuem um papel crucial na prevenção de gravidezes não planejadas. Entre mulheres que decidiram realizar aborto após uma gravidez não desejada, 50% descontinuaram o uso de contraceptivos devido a, principalmente, eventos adversos ou inconveniência de uso. (84)

Neste contexto, o implante de etonogestrel se apresenta como um LARC de efeito imediato e altamente efetivo. Sua utilização está associada a taxas de falha relacionada ao uso muito baixas (0,05% ao ano, segundo estudo de Trussell (85)), pois, uma vez aplicado, não há necessidade de que a usuária administre o medicamento, como acontece com as pílulas orais e outros métodos contraceptivos. A independência da administração após a iniciação do tratamento faz com o que o implante de etonogestrel seja uma opção contraceptiva conveniente para mulheres em idade reprodutiva, e em especial para populações em situação de vulnerabilidade social que não desejam engravidar e mulheres que necessitam de contracepção imediata (86), tendo apresentado excelentes resultados de adesão ao tratamento, satisfação e efetividade na prevenção da gravidez não planejada em programas sociais ao redor do mundo.(11–15) Pode ser ainda uma opção para mulheres que desejam um método LARC, porém não desejam um método intrauterino ou possuem contraindicações ao uso do DIU de cobre, como por exemplo no casos de mulheres vivendo com HIV com CD4 abaixo de 200, em que os DIUs não são recomendados pela OMS. Neste grupo, que necessita de um método contraceptivo com alta eficácia para evitar uma gravidez não planejada, pois está com comprometimento imunológico, não há atualmente LARC disponível.

Um informe da Argentina, de novembro de 2018 (*Estudio de seguimiento y adherencia al implante subdérmico en adolescentes y jóvenes en la Argentina – Informe final del análisis de datos del Protocolo de Investigación*), relatou uma taxa de continuação do implante contraceptivo de etonogestrel (que reflete a satisfação) de 88,1% no primeiro ano de uso por mulheres com idade entre 15 e 24 anos.(87)

A tecnologia também conta com um procedimento de inserção simples e rápido, com duração média de 28 segundos após a preparação da paciente. Também não é necessária a realização em ambiente hospitalar, exigindo somente materiais básicos: luvas estéreis, antisséptico, gaze estéril, anestésico local, seringa e agulha para anestesia local, material estéril para curativo e faixa. Essa característica de fácil inserção, aliada aos programas de capacitação da MSD e ao fato de que qualquer especialidade médica está apta a fazer a inserção do implante (88) torna esta tecnologia adequada para atender às necessidades que o LARC atualmente disponível não consegue satisfazer.

3 DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS NO SUS

O Ministério da Saúde financia a compra de medicamentos contraceptivos e insumos para que sejam disponibilizados pelo SUS. Diferentes tipos de contraceptivos podem ser encontrados nos serviços públicos de saúde e constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).(89) Destes, o acetato de medroxiprogesterona injetável, enantato de noretisterona + valerato de estradiol injetável, comprimidos orais de etinilestradiol + levonorgestrel e comprimidos orais de noretisterona, além da pílula de emergência, diafragma, DIU de cobre e preservativos masculino e feminino constam no Programa Farmácia Popular do Brasil.(67)

Tabela 4. Contraceptivos reversíveis que constam na RENAME. Adaptado de RENAME, 2018.
(89)

Medicamento	Tipo	Dose/descrição
Acetato de medroxiprogesterona	Injetável	50 mg/mL ou 150 mg/mL (injetável)
Diafragma	Dispositivo vaginal	Modelos de 60, 65, 70, 75, 80 ou 85 mm de diâmetro
DIU de cobre	Dispositivo intrauterino	Modelo plástico com cobre T 380 mm ²
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Injetável	50 mg/mL + 5 mg/mL
Etinilestradiol + levonorgestrel	Comprimido oral	0,03 mg + 0,15 mg
Levonorgestrel	Comprimido oral de emergência	0,75 mg ou 1,5 mg
Noretisterona	Comprimido oral	0,35 mg
Preservativo masculino	Preservativo	Até 20 cm
Preservativo feminino	Preservativo	160 x 49 mm ou 160 x 52 mm

DIU: dispositivo intrauterino; RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

Os contraceptivos oferecidos pelo SUS variam em eficácia e efetividade. Enquanto a eficácia é inerente ao método e a sua utilização de forma correta e contínua, a variação observada na efetividade de tais métodos decorre especialmente da utilização dos contraceptivos no cenário de mundo real, no qual o uso pode ser inconsistente ou irregular. Variações na adesão ou continuação dos tratamentos explicam a diferença entre a eficácia - valores geralmente extraídos de estudos clínicos controlados (“uso perfeito”) – e a efetividade – a taxa de falha do contraceptivo que reflete os obstáculos encontrados na contracepção no cenário de mundo real (“uso típico”), como mostra a tabela abaixo.(85)

Tabela 5. Taxa de falha (porcentagem de mulheres que tiveram uma gravidez não planejada) de contraceptivos* no primeiro ano de utilização. Adaptado de Trussell, 2011. (85)

Método contraceptivo	Taxa de falha com “uso perfeito” no primeiro ano	Taxa de falha com “uso típico” no primeiro ano
Nenhum método utilizado**	40%	40%
Preservativo feminino	5%	21%
Preservativo masculino	2%	18%
Diafragma	6%	12%
Contraceptivos orais combinados ou de agente único	0,3%	9%
Acetato de medroxiprogesterona injetável	0,2%	6%
DIU de cobre	0,6%	0,8%
Implante de etonogestrel	0,05%	0,05%

DIU: dispositivo intrauterino.

* Os contraceptivos exibidos são aqueles oferecidos pelo SUS, bem como a tecnologia proposta (implante de etonogestrel);

** Dados de populações que não utilizaram nenhum método contraceptivo ou que interromperam o uso de algum contraceptivo mas não tinham intenção de engravidar, exibidos para fins comparativos.

4 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Implanon NXT® (etonogestrel) é um contraceptivo reversível de longa ação, apresentado na forma de implante subdérmico. Cada embalagem contém com um implante com 68 mg de etonogestrel e um aplicador, projetado para facilitar a inserção do implante. O implante é radiopaco por conter sulfato de bário.(88)

Implanon NXT® (etonogestrel) não influencia a produção ou a qualidade do leite materno. Dados de longo prazo de mães que tiveram o implante inserido entre a 4ª a 8ª semana pós-parto também não exibiram alterações no crescimento e desenvolvimento físico e psicomotor da criança. Com base nos dados disponíveis, Implanon NXT® (etonogestrel) pode ser utilizado durante a lactação e deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto.(88)

4.1 Regulamentação

Implanon NXT® (etonogestrel) foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o registro 1.0171.0088.0029 em 01 de agosto de 2016, tendo o mesmo princípio ativo e concentração de Implanon®, com a adição do excipiente sulfato de bários (que torna o implante radiopaco), além de uma aplicador inovador que facilita a inserção subdérmica.(90)

Em 2001, o medicamento foi aprovado pelo FDA.(91) Adicionalmente, o contraceptivo encontra-se regulamentado em um total de 110 países (Tabela 6).

A bioequivalência entre Implanon NXT® e Implanon® foi demonstrada em um ensaio clínico com duração de três anos, comparando os dois implantes (Anexo 4). Juntamente com estudos adequados e bem controlados realizados com Implanon®, os dados de farmacocinética fundamentam o uso de Implanon NXT® em mulheres para contracepção. Além disso, os estudos de Implanon® podem ser utilizados como referência para Implanon NXT®.(90)

Tabela 6. Países onde Nexplanon® ou Implanon NXT® (etonogestrel) estão regulamentados e/ou são comercializados. Fonte: dados do demandante. Atualizado em dezembro de 2019.

África do Sul	Egito	Luxemburgo	Quênia
Alemanha	El Salvador	Madagascar	Reino Unido
Arábia Saudita	Emirados Árabes Unidos	Malásia	República Democrática do Congo
Argélia	Equador	Malawi	República Dominicana
Argentina	Eslováquia	Maldivas	România
Austrália	Espanha	Mali	Rússia
Áustria	Estados Unidos	Malta	Senegal
Azerbaijão	Estônia	Marrocos	Singapura
Bahrein	Etiópia	Mauritânia	Sri Lanka
Bangladesh	Filipinas	México	Sudão
Bélgica	Finlândia	Mianmar	Suécia
Benin	França	Mongólia	Suíça
Bolívia	Gabão	Namíbia	Tailândia
Botsuana	Gana	Nepal	Tajiquistão
Brasil	Geórgia	Nicarágua	Tanzânia
Brunei	Guatemala	Níger	Togo
Burkina Faso	Guiné	Nigéria	Turquemenistão
Camarões	Honduras	Noruega	Turquia
Cambodja	Ilhas Maurício	Nova Zelândia	Uganda
Chade	Índia	Omã	Uruguai
Chile	Indonésia	Organização Mundial da Saúde	Uzbequistão
China	Irlanda	Países Baixos	Venezuela
Colômbia	Islândia	Panamá	Vietnã
Congo	Itália	Paraguai	Zâmbia
Coreia do Sul	Jordânia	Peru	Zimbábue
Costa do Marfim	Kuwait	Polônia	
Costa Rica	Laos	Portugal	
Dinamarca	Líbano	Qatar	

4.2 Posologia e modo de administração

Implanon NXT® (etonogestrel) deve ser inserido no braço não dominante, subdermicamente. A inserção deve ser realizada em condições assépticas e por um médico familiarizado com o procedimento. O profissional deve administrar uma anestesia local e inserir o implante (Figura 6) com auxílio do aplicador descartável pré-carregado com o implante. Ao fim do procedimento, o implante deve ser palpável para o médico e para a usuária. (88)

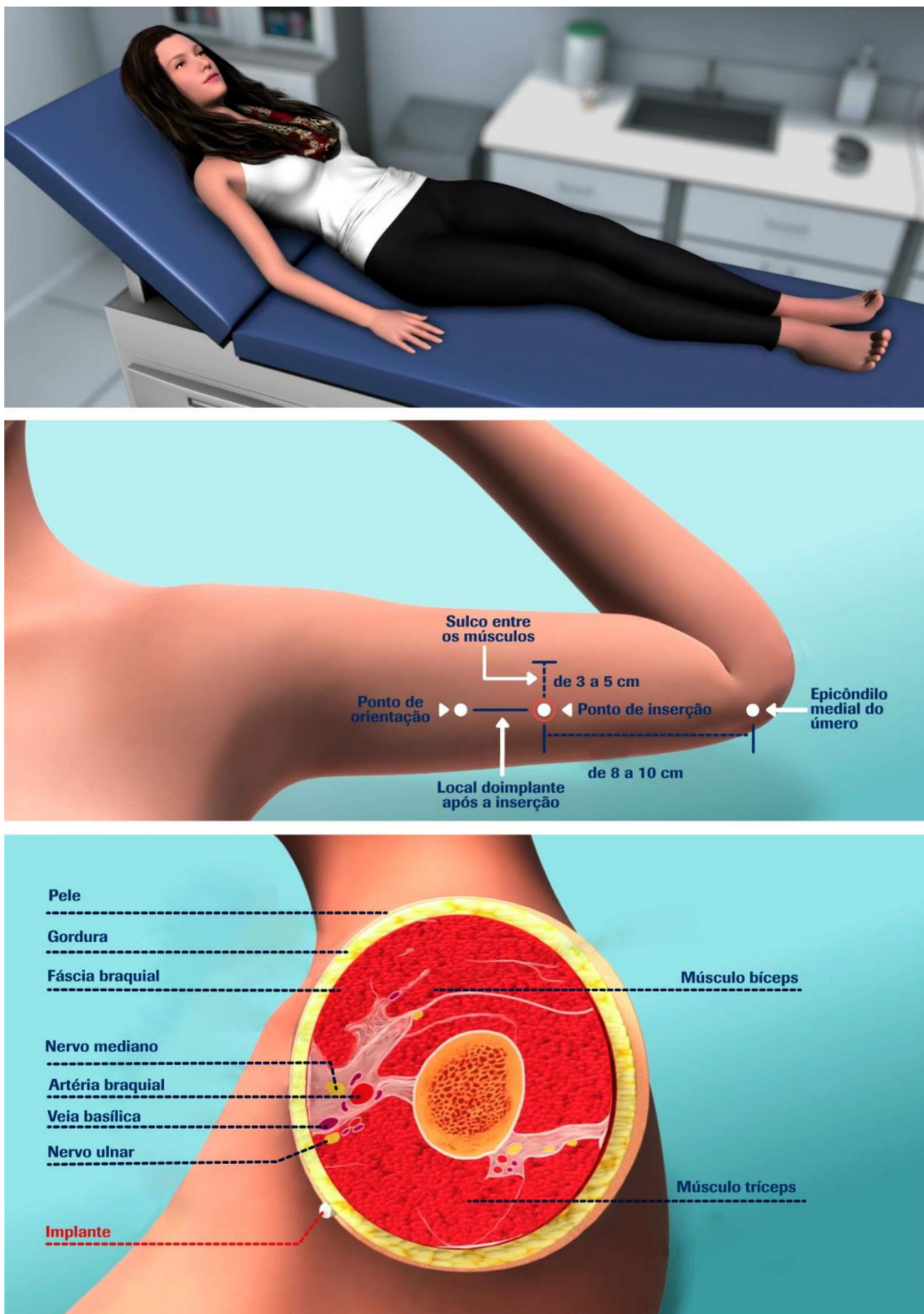


Figura 6. Procedimentos iniciais para inserção de Implanon NXT® (etonogestrel). Fonte: dados do demandante.

Uma vez aplicado, não é necessário que a usuária inicie qualquer regime de administração, visto que o princípio ativo é liberado em concentrações pré-definidas durante o período de três anos. A taxa de liberação de etonogestrel é de aproximadamente 60-70 mcg/dia na 5ª-6ª semana, e é reduzida para 35-45 mcg/dia no final do primeiro ano. No final do segundo e terceiro anos, as taxas de liberação são de aproximadamente 30-40 mcg/dia e 25-30 mcg/dia, respectivamente.(88)

O implante deve ser retirado após três anos. Um novo implante pode ser inserido no mesmo braço e na mesma incisão pela qual o implante anterior foi retirado, desde que a localização esteja correta.(88)

4.3 Mecanismo de ação

A ação contraceptiva de Implanon NXT® (etonogestrel) consiste principalmente na inibição da ovulação, além de causar modificações no muco cervical que dificultam a passagem de espermatozoides.(88)

Após a retirada do implante, ocorre rápido retorno à fertilidade pré-existente. Os níveis séricos de etonogestrel tornam-se indetectáveis 7 dias após a remoção e o retorno da ovulação ocorre dentro de 6 semanas, segundo estudos clínicos.(92)

4.4 Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após a inserção do implante, o etonogestrel é rapidamente absorvido, passando para a circulação. As concentrações que inibem a ovulação são atingidas em 1 dia. (88)

4.5 Contraindicações

Implanon NXT® (etonogestrel) é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:(88)

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo;
- Presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno);

- Presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal;
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual;
- Sangramento vaginal não diagnosticado;
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de Implanon NXT® (etonogestrel);
- Durante uma gravidez.

4.6 Preço proposto para incorporação

O demandante propõe o preço de R\$ 280,00 para o Implanon NXT®. O mesmo não consta no rol de medicamentos com aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). Dessa forma, a compra administrativa do Implanon NXT® consideraria o Preço Fábrica.

Com o intuito de colaborar objetivamente para que médicos e pacientes tenham acesso a tecnologias alternativas seguras, efetivas e que podem poupar recursos, solicitamos a CMED (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos) em 14 de abril de 2020 a diminuição oficial do PF 18% (Preço Fábrica) de R\$ 1011,16 para R\$ 606,70, uma redução de 40%, com vigência a partir da publicação da lista de maio de 2020. Desta forma, neste cenário tão delicado da saúde no Brasil, contribuímos para minimizar o impacto orçamentário das incorporações, oferecendo uma opção capaz de ampliar as opções do Estado na implementação das políticas de planejamento familiar.

Adicionalmente, está sendo proposto um desconto de 57,6% em relação ao Preço Fábrica com 18% de ICMS. Um comparativo entre o preço proposto e o Preço Fábrica do Implanon NXT® está apresentado abaixo.

Tabela 7. Preço proposto para incorporação.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	Preço Fábrica com 18% de ICMS
Implanon NXT® (Implante com 68 mg de etonogestrel)	R\$ 280,00	R\$ 660,70

4.7 Recomendação de agências e sociedades médicas internacionais e nacionais

O implante subdérmico de etonogestrel é um método contraceptivo de longa ação amplamente recomendado por agências internacionais, como a OMS (57), o CDC (58), a FP2020/FIGO, a HAS (61), a SOGC (62), a AHF (63), a ACOG (64) e a AAP.(93)

No cenário nacional, a Febrasgo também recomenda o uso do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres em idade reprodutiva.(66)

4.8 Modelo de capacitação de profissionais da saúde

Compreendendo a importância de uma implementação bem-sucedida de qualquer programa desenvolvido pelo governo federal, a MSD, com sua expertise de implementação em diversos países e em mais de 40 municípios e estados no Brasil, poderá prover um ponto de partida crucial, para auxiliar na gestão socioeconômica gerada por gestações não planejadas no Brasil, como já detalhado em sessões anteriores (Figura 7).



Figura 7. Fluxo sugerido para capacitação de médicos.

1. Capacitação necessária para médicos

- a. Treinamento virtual (1. Implante subdérmico contraceptivo | 2. Procedimento de inserção e remoção | 3. Ferramentas de aconselhamento | 4. Manejo de eventos adversos e padrão de sangramento | 5. Seguimento das usuárias – satisfação e taxas de continuidade)
- b. Modelo de capacitação de treinadores
 - i. Treinamento teórico e prático em modelos anatômicos.
 - ii. A MSD possui atualmente 15 centros, distribuídos nas regiões mais importantes do país, oferecendo capilaridade para capacitação dos profissionais médicos que poderão ser treinadores para a inserção do implante subdérmico contraceptivo. Conta com os profissionais mais renomados e com mais vasta experiência em contraceptivos de longa ação, com destaque ao implante subdérmico contraceptivo:
 - 1. São Paulo, SP: Hospital Perola Byington – Centro de Referência da Saúde da Mulher. Coordenador: Dr. Luis Carlos Sakamoto. (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia pela Universidade de São Paulo).
 - 2. São Paulo, SP: Hospital Municipal Maternidade Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva – Vila Nova Cachoeirinha. Coordenador: Dr. Geraldo Mauricio Jeronymo de Nadai (Registro de Qualificação de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia).
 - 3. São Paulo, SP: CEJAM – Centro de Estudos e Pesquisas Dr. João Amorim. Coordenadoras: Dras. Denise de Azevedo Martins Galvão e Amanda de Oliveira Rodrigues (Registro de Qualificação de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia).
 - 4. Ribeirão Preto, SP: Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – Coordenadores: Profa. Dra. Carolina Sales Ribeiro (Livre-docência pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP) e Dr. Silvio Franceschini (Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP).

5. Campinas, SP: Cemicamp – Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas. Coordenadores: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes (Professor Titular da Universidade Estadual de Campinas) e Dra. Ilza Maria Urbano Monteiro (Livre-docência pela Universidade Estadual de Campinas).
6. Rio de Janeiro, RJ: Clínica Gestar – Coordenador: Dr. Ricardo Vasconcellos Bruno (Doutorado em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro).
7. São João de Meriti, Rio de Janeiro: Hospital da Mulher Heloneida Studart. Coordenadora: Dra. Ana Teresa Derraik Barbosa (Mestrado em Saúde da Família pela Universidade Estácio de Sá).
8. Curitiba, Paraná: Clínica Eccos. Coordenador: Dr. Gerson Righetto Jr. (Doutorado em Obstetrícia e Ginecologia pela Universidade de São Paulo).
9. Palhoça, Santa Catarina: Policlínica Municipal De Palhoça. Coordenador: Dr. Rodrigo Dias Nunes (Mestrado em Ciências da Saúde pela Universidade do Sul de Santa Catarina – UNISUL).
10. Porto Alegre, RS: Clínica Saute. Coordenador: Dr. André Saute (Especialização em Ginecologia e Obstetrícia pelo Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia).
11. Belo Horizonte, MG: Instituto Nascer. Coordenador: Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho (Doutorado em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho).
12. Cuiabá, MT: Clínica da Mulher. Coordenadora: Dra. Mairy Noce Brasil (Registro de Qualificação de Especialista em Ginecologia e Obstetrícia).
13. Goiânia, GO: Instituto Médico Cora Coralina. Coordenador: Dr. Marco Aurélio Albernaz (Especialização em Ginecologia e Obstetrícia pelo Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia).
14. Salvador, BA: Fundação Bahiana - Escola de Medicina e Saúde Pública. Coordenadora: Dra. Milena Bastos Brito (Doutorado pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP).

15. Belém, Pará: Clínica CEGIMPA Coordenadora: Dra. Valéria Barbosa Pontes (Mestrado em Ginecologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP e Doutorado em Oncologia pelo INCA/RJ).

- iii. Tais locais oferecem uma agenda completa com curso teórico-prático com duração entre 6 a 8 horas, contemplando os principais aspectos de preparação da usuária, aconselhamento, escolha do método ideal, detalhamento sobre o implante subdérmico, treinamento do procedimento de inserção em modelo anatômico – que simula o braço da paciente e inserção em paciente real – pelo menos duas inserções são realizados por cada médico).

4.9 Modelo de implementação do projeto

Em nossa experiência próxima a diversos municípios e estados, que já possuem projetos em execução utilizando Implanon NXT® (etonogestrel), a implementação do projeto deve levar em consideração diversos aspectos, tais como:

- Locais prioritários para inserção, de preferência que estejam mais próximos a população definida, como alguns exemplos a seguir:

- a. **Hospitais maternidades municipais e estaduais:** população feminina no pós-parto, que seria identificada durante o pré-natal;
- b. **Centros de atendimentos a populações vulneráveis:**
 - iv. CAPS (Centros de Atenção Psicossocial e Unidades de Acolhimento) e CRATOD (Centro de Referência de Álcool, Tabaco e Outras Drogas) são centros especializados de atenção à saúde para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de álcool e outras drogas, no âmbito do SUS. Atualmente há cerca de 3.062 locais em todo o país, segundo dados do CNES de dez/2019;

- v. CRT/ DST AIDS são destinados ao atendimento e apoio a pessoas vivendo com IST e HIV, realizando ações de vigilância, prevenção e controle das doenças transmissíveis, vigilância e prevenção das doenças e agravos não transmissíveis e dos seus fatores de risco, vigilância de populações expostas a riscos ambientais em saúde, gestão de sistemas de informação de vigilância em saúde de âmbito nacional e que possibilitam análises de situação de saúde, ações de vigilância da saúde do trabalhador e ações de promoção em saúde. Atualmente há cerca de 157 centros em operação para atendimento a essa população, divididos entre hospitais e centros de treinamento;

- Logística e dispensação dos métodos

- i. Disponibilização do insumo através da rede de atenção básica (UBS, UPA e AMA), considerado o local prioritário para disponibilização do método, visto que está mais próximo da população, realiza discussões sobre planejamento familiar, possui estrutura adequada para a realização do procedimento, ambulatório médico e médicos instruídos.
- vi. Atuação através da equipe de agentes comunitários – atualmente no país, como parte do programa de saúde da família, há 281.207 profissionais, segundo dados do CNES de dez/2019, que estão capacitados para abordar a população sobre aspectos de saúde fundamentais – como vacinação, prevenção de ISTs e métodos contraceptivos, como destaque. Esses profissionais são fonte crucial para captação e identificação de pacientes que seriam beneficiadas pelos métodos contraceptivos de longa ação.
- vii. Inserção por profissionais médicos, não restritos a médicos ginecologistas, mas também médicos de saúde da família – que hoje chegam a 27.778 profissionais no Brasil.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Questão do Estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, a adesão e a satisfação de mulheres adultas em idade reprodutiva com a utilização de Implanon NXT® (etonogestrel) como método contraceptivo.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 8).

Tabela 8. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos.
I - Intervenção	Implanon NXT® (etonogestrel).
C - Comparação	Contraceptivos disponíveis no SUS do tipo oral, injetável ou DIU: ▪ Acetato de medroxiprogesterona; ▪ Enantato de noretisterona + valerato de estradiol; ▪ Etinilestradiol + levonorgestrel; ▪ Noretisterona; ▪ Levonorgestrel; ▪ DIU de cobre.
O - Desfechos	Eficácia: prevenção de gravidez não planejada; Adesão: iniciação, continuação ou interrupção do tratamento; Satisfação; Avaliação econômica: utilização de recursos, razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, estudos de mundo real e avaliações econômicas.

SUS: Sistema Único de Saúde; DIU: dispositivo intrauterino.

Pergunta: o uso de Implanon NXT® (etonogestrel) por mulheres adultas em idade reprodutiva é eficaz na prevenção de gravidez não planejada, custo-efetivo, e apresenta maior adesão ou satisfação comparadas aos contraceptivos oferecidos pelo SUS?

5.1.1 Intervenção

Implanon NXT® (etonogestrel) – implante contraceptivo subdérmico.

5.1.2 População

População feminina adulta em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos.

5.1.3 Comparação

Contraceptivos disponíveis no SUS do tipo oral, injetável ou DIU: acetato de medroxiprogesterona; enantato de noretisterona + valerato de estradiol; etinilestradiol + levonorgestrel; noretisterona; levonorgestrel; ou DIU de cobre.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram a utilização do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada em mulheres adultas em idade reprodutiva. As buscas eletrônicas foram realizadas até novembro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Optou-se por utilizar estratégias de buscas sem filtros de populações, desfechos ou comparadores, com intuito de amplificar os resultados das buscas.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 9.

Tabela 9. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ **ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES**

("etonogestrel" [Supplementary Concept] OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") and (subcutaneous OR subdermal OR implant OR implants)

Resultados: 511 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 – BUSCA SENSIBILIZADA (estudos econômicos)**

((("etonogestrel" [Supplementary Concept] OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") and (subcutaneous OR subdermal OR implant OR implants))) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 29 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Etonogestrel" OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT")

Resultado: 10 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (estudos econômicos)**

("Etonogestrel" OR "3-keto-desogestrel" OR "3-oxo desogestrel" OR "3-oxodesogestrel" OR "13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one" OR "3-ketodesogestrel" OR "ORG-3236" OR "Implanon" OR "nexplanon" OR "Etonogestrel implant" OR "Implanon NXT") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economía da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 1 título.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Etonogestrel OR 3-keto-desogestrel OR 3-oxo desogestrel OR 3-oxodesogestrel OR 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one OR 3-ketodesogestrel OR ORG-3236 OR Implanon OR nexplanon OR Etonogestrel implant OR Implanon NXT)

Resultados: 16 títulos.

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

(Etonogestrel OR 3-keto-desogestrel OR 3-oxo desogestrel OR 3-oxodesogestrel OR 13-ethyl-17-hydroxy-11-methylene-18,19-dinor-17alpha-pregn-4-en-20-yn-3-one OR 3-ketodesogestrel OR ORG-3236 OR Implanon OR nexplanon OR Etonogestrel implant OR Implanon NXT)

Resultados: 20 revisões completas.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs), estudos observacionais ou estudos de mundo real;
- Envolvendo mulheres adultas em idade reprodutiva que utilizaram o implante subdérmico de etonogestrel. Estudos com indivíduos menores de 18 anos foram incluídos desde que as participantes desta faixa etária representassem uma fração pequena da população total;
- Estudos com comparação direta ou indireta com os contraceptivos oferecidos pelo SUS do tipo orais, injetáveis ou DIU;
- Estudos que apresentaram resultados para desfechos de eficácia (prevenção de gravidez não planejada), adesão, satisfação ou avaliações econômicas.

Foram excluídos artigos que se encaixaram nos seguintes critérios: estudos sem grupo comparador, estudos que agruparam a intervenção ou comparadores com outros dispositivos ou medicamentos não contemplados na pergunta PICO, estudos que não especificaram o tipo de implante utilizado ou DIU, estudos envolvendo populações compostas exclusivamente de adolescentes, estudos que utilizaram de práticas *off-label* de tratamento (como uso prolongado para além do aprovado em bula), revisões narrativas, *guidelines*, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

5.4 Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Nos casos em que não houve consenso um terceiro revisor foi consultado sobre a elegibilidade do estudo.

5.4.1. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (94), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 5 deste documento.

5.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (94), após a avaliação crítica de cada estudo, segue-se a ponderação da qualidade da evidência para cada desfecho avaliado na análise.

O delineamento dos estudos é o primeiro aspecto que deve ser considerado para qualificar as evidências, e o processo de graduação segue o fluxograma descrito abaixo, e tem como base as recomendações do Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).⁽⁹⁵⁾ Segundo essa classificação, o ensaio clínico randomizado (ECR) consiste no delineamento mais adequado para questões relacionadas à intervenção, portanto apresentam qualidade da evidência inicialmente alta. Quando estudos observacionais são incluídos, a qualidade da evidência se inicia como baixa.⁽⁹⁵⁾

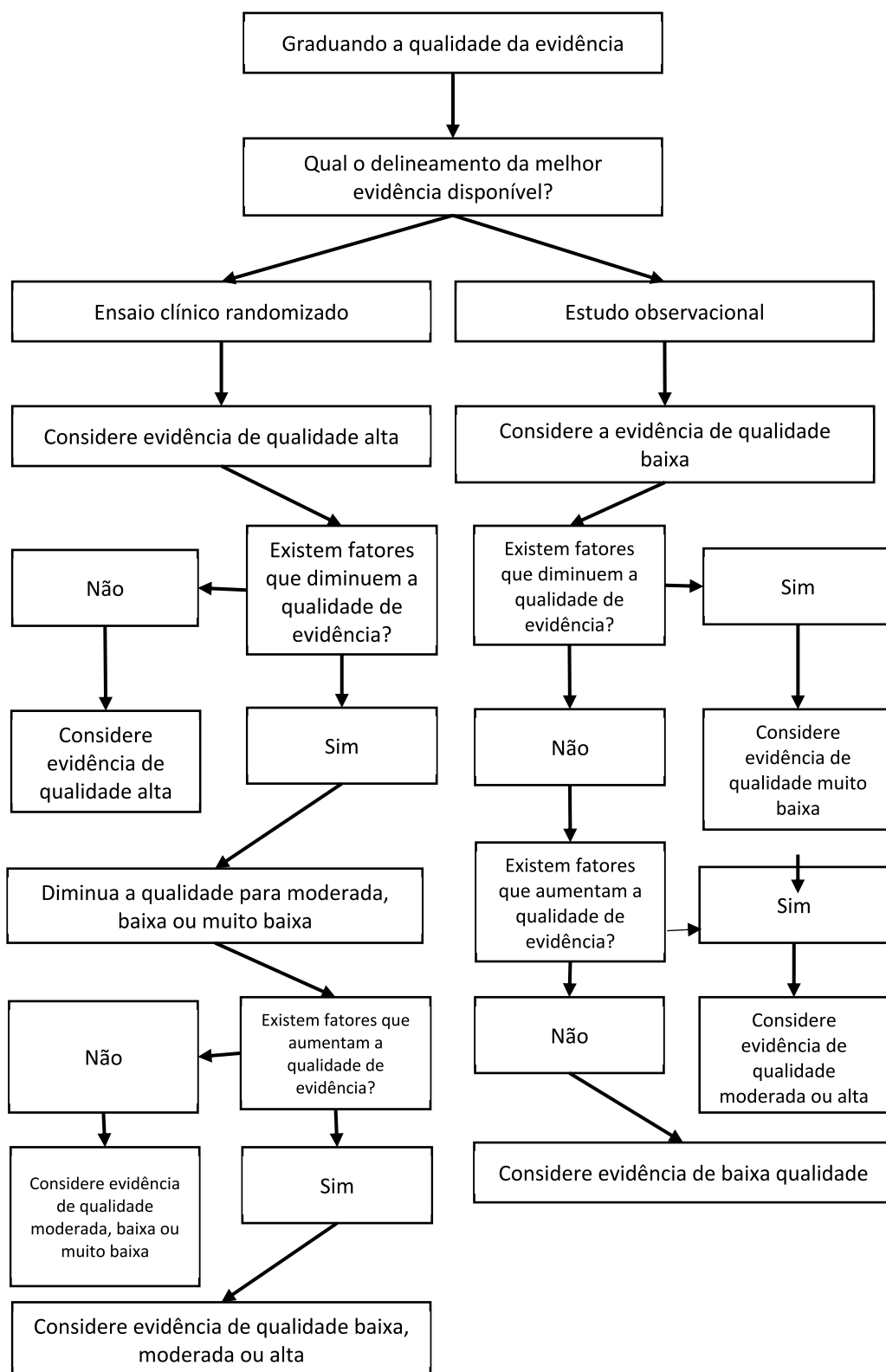


Figura 8. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014.

(94)

Além do risco de viés (limitações metodológicas), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho, como por exemplo a presença de heterogeneidade, evidência indireta, imprecisão, viés de publicação, magnitude do efeito, efeito implausível de confundimento e gradiente dose-resposta (Tabela 10).(94,95)

Tabela 10. Fatores que reduzem ou elevam a qualidade da evidência. Adaptado de Ministério da Saúde, 2014. (95)

Fator	Consequência
Limitações metodológicas (risco de viés)	↓ 1 ou 2 níveis
Inconsistência	↓ 1 ou 2 níveis
Evidência indireta	↓ 1 ou 2 níveis
Imprecisão	↓ 1 ou 2 níveis
Viés de publicação	↓ 1 ou 2 níveis
Elevada magnitude de efeito	↑ 1 nível ou 2 níveis
Fatores de confusão residuais que aumentam a confiança na estimativa	↑ 1 nível
Gradiente dose-resposta	↑ 1 nível

Por fim, a qualidade da evidência pode ser classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa, representando o grau de confiança atribuído à estimativa dos efeitos apresentados (Tabela 11).(94)

Tabela 11. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE. Ministério da Saúde, 2014. (94)

Nível	Definição	Fonte de informação
Alto	Forte confiança do verdadeiro efeito estar próximo do estimado.	Ensaio clínico bem delineado, com amostra representativa ou, em alguns casos, estudos observacionais bem delineados com achados consistentes*.

Moderado	Confiança moderada no efeito estimado.	Ensaio clínico com limitações leves** ou estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes.
Baixo	Confiança no efeito é limitada.	Ensaio clínico com limitações moderadas** ou estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	Confiança muito limitada na estimativa de efeito, com importante grau de incerteza nos achados.	Ensaio clínico com limitações graves**, estudos observacionais comparativos, com limitações**, estudos observacionais não comparados***, ou opinião de especialistas.

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

*Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta.

**Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

*** Séries e relatos de casos.

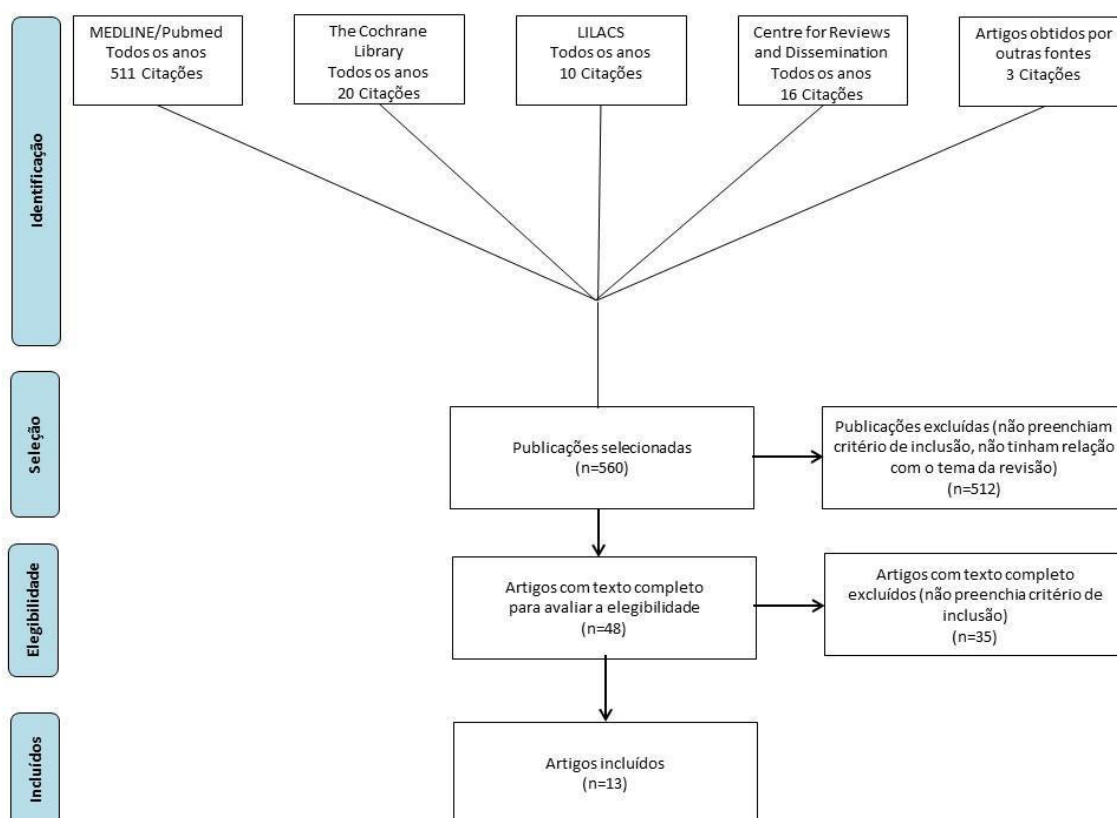
5.5 Resultados da busca realizada (eficácia, adesão e satisfação)

5.5.1 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 560 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 48 estudos para leitura na íntegra. Destes, 13 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 9).

Os estudos selecionados (Tabela 12) encontram-se descritos ao longo do texto. O resumo dos estudos está apresentado na seção 5.5.4, com a classificação para o nível de evidência e o grau de recomendação, realizada segundo a classificação de *Oxford Center For Evidence-Based Medicine* (Anexo 2).

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos de exclusão são apresentados no Anexo 3.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 9. Fluxograma de seleção de estudos para os desfechos de avaliação clínica.

Tabela 12. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Agostini et al.	<i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i>	2018	(96)
Romano et al.	<i>Contraception</i>	2018	(97)
Sanders et al.	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	2017	(98)
Brunson et al.	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	2017	(99)
Griffiths et al.	<i>Medical Journal of Australia</i>	2016	(100)
Vu et al.	<i>American Journal of Cardiology</i>	2016	(101)
Patel et al.	<i>The Lancet HIV</i>	2015	(102)
Alemayehu et al.	<i>BMC Women's Health</i>	2015	(103)
Steinauer et al.	<i>Contraception</i>	2015	(104)
Bahamondes et al.	<i>Human Reproduction</i>	2015	(36)
Grunloh et al.	<i>Obstetrics and Gynecology</i>	2013	(105)
Xu et al.	<i>Obstetrics and Gynecology</i>	2012	(106)
Walch et al.	<i>Contraception</i>	2009	(107)

5.5.2 Descrição dos estudos selecionados

Agostini 2018

Agostini *et al.*, 2018 (96), realizaram um estudo retrospectivo de mundo real a partir de uma amostra representativa do banco de dados de planos de saúde da França com o objetivo de avaliar a eficácia e os custos associados a métodos contraceptivos. Os dados foram coletados entre 2006 e 2012. O desfecho principal do estudo foi definido como a ocorrência de gravidez não planejada, definida como gravidez sucedida em até um mês desde a suspensão do método contraceptivo. Apenas os resultados referentes a eficácia dos métodos contraceptivos avaliados serão descritos neste relatório.⁶

⁶ O estudo também avaliou o custo anual médio de métodos contraceptivos em seu primeiro ano de uso e o custo médio anual da gravidez não planejada. A publicação também cumpriu os critérios de seleção na busca econômica realizada neste relatório, e estas avaliações encontram-se descritas na seção 5.6.2.

Um total de 114.817 mulheres ≥ 15 anos de idade foram identificadas no banco de dados em 2012. Entre as identificadas, 48.090 utilizavam pelo menos um método contraceptivo reembolsável durante o período avaliado. O método contraceptivo mais frequente foi o contraceptivo oral (68,6%), seguido de DIU hormonal ou de cobre (30,2%) e de implante de etonogestrel (5,1%).

A ocorrência de gravidez não planejada foi de 3,2% em mulheres que utilizaram pelo menos um método contraceptivo, sendo observada mais frequentemente em mulheres que utilizaram contraceptivos orais de primeira e segunda geração (4,8%). Mulheres que fizeram uso de implante de etonogestrel ou de DIU de cobre apresentaram taxas de gravidez não planejada no período avaliado de 0,8% e 1,3%, respectivamente.

Ao analisar o subgrupo de mulheres com idade entre 25 e 35 anos somente no ano de 2012, a taxa de gravidez não planejada foi de 7,6% no grupo que utilizou contraceptivos orais de primeira e segunda geração; 5,7% no grupo de contraceptivos orais de terceira geração; 2,4% em mulheres que utilizaram DIU de cobre; e 0,8% em mulheres que receberam implante de etonogestrel. Para mulheres >35 anos de idade, no mesmo ano, a taxa de gravidez não planejada foi de 1,3% no grupo que utilizou contraceptivos orais de primeira e segunda geração; 1,0% no grupo de contraceptivos orais de terceira geração; 0,7% em mulheres que utilizaram DIU de cobre; e 0,4% em mulheres que receberam implante de etonogestrel.

Os autores concluíram que métodos LARC apresentaram taxas muito pequenas de falha e, portanto, devem ser considerados para um uso mais amplo com a finalidade de evitar gravidezes não planejadas e abortos na França.

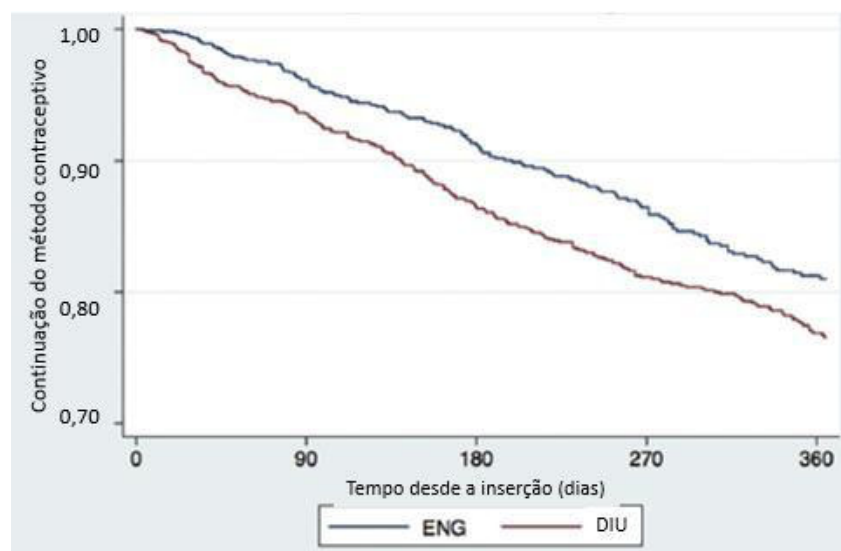
Romano 2018

Romano *et al.*, 2018 (97), elaboraram um estudo retrospectivo utilizando dados de seguros de saúde do Medicaid em Maryland, nos Estados Unidos, de mulheres com faixa etária entre 15 a 45 anos que receberam implantes ou DIU no período de 2012 a 2015. O objetivo do estudo foi comparar as taxas de continuação e complicação com o implante subdérmico de etonogestrel *versus* DIU. ⁷

⁷ O estudo também avaliou dados de segurança de utilização dos contraceptivos, os quais não foram apresentados neste relatório por não estarem de acordo com a PICO.

Foram identificadas 3.305 mulheres submetidas a inserções de LARCs que preenchiam os critérios de elegibilidade. Um total de 1.335 pacientes receberam implante subdérmico e 1.970 receberam DIU, sendo a maioria de levonorgestrel (55,2%), seguido de desconhecido (28,1%) e de cobre (16,4%). O tempo de seguimento médio desde a inserção do LARC até o fim do estudo ou descontinuação da paciente foi de 343,7 dias (desvio padrão [DP]: 299,4 dias) e não foi significativamente associado ao tipo de contraceptivo avaliado.

Por análise de Kaplan-Meier, as taxas de continuação no grupo com implante subdérmico de etonogestrel foram maiores quando comparadas ao grupo com DIU com 12 meses de inserção, controlado por faixa etária, especificidade do provedor e ano de inserção, utilizando o teste de log-rank (ajustado: 81,0% *versus* 76,7%; $p = 0,01$) (Figura 10).



ENG: implante de etonogestrel; DIU: dispositivo intrauterino.

Figura 10. Curva Kaplan-Meier de continuação de contraceptivos por método. Romano, 2018.(97)

Ao analisar subgrupos de faixas etárias, em mulheres de 25 a 44 anos, as taxas de continuação foram significativamente maiores em pacientes que receberam implante subdérmico quando comparadas ao DIU (84,1% *versus* 79,3%; $p = 0,03$).

A diferença de continuação do tratamento na comparação entre implante subdérmico e DIU foi comparável entre mulheres de 15 a 19 anos (89,5% *versus* 86,8%; $p=0,09$) e entre mulheres de 20 a 24 anos (75,7% *versus* 73,2%; $p=0,44$).

O estudo concluiu que o implante de etonogestrel e DIU apresentaram altas taxas de continuação.

Sanders 2017

Sanders *et al.*, 2017 (98), elaboraram um estudo retrospectivo com o objetivo de examinar a proporção e as características das mulheres que utilizaram DIU ou implante por dois anos, além de avaliar a taxa de continuação dos métodos. Os dados coletados para a elaboração do estudo foram provenientes do sistema de saúde da Universidade de Utah, em Salt Lake City (Estados Unidos), no período compreendido entre 2004 a 2012.

Os critérios de inclusão foram mulheres com idade entre 15 e 44 anos no momento da análise. Pacientes com registros que não especificavam o tipo de dispositivo utilizado foram excluídas da análise. As pacientes foram acompanhadas até atingirem um dos seguintes desfechos: descontinuação do método, uso do contraceptivo até o período total máximo aprovado pelo FDA ou fim do estudo. Apenas os resultados referentes aos desfechos de interesse, de acordo com a pergunta PICO previamente definida nesse dossiê, foram descritos neste relatório.

Foram identificadas 17.322 pacientes na extração dos dados. Foram excluídos eventos fora do período definido, com idade fora dos critérios de inclusão e pacientes sem dados suficientes no prontuário (n=8.719). Assim, 8.603 mulheres foram incluídas para análise, onde a distribuição de LARCs foi de 13,2% para DIU de cobre e de 11,7% para o implante de etonogestrel.

As taxas de continuação em dois anos foram de 73,1% para DIU de cobre e de 75,9% para o implante de etonogestrel, sugerindo, assim, uma alta taxa de continuação e de aceitação. Adicionalmente, em uma regressão de Poisson ajustada, a incidência de risco relativo para continuação do contraceptivo foi de 1,08 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,02 a 1,14; $p < 0,05$) entre o implante de etonogestrel e o DIU de cobre (diferença de risco: 5,3%; IC 95%: -1,1% a 9,5%).

Os autores concluíram que as taxas de continuação de uso dos contraceptivos avaliados foram altas em dois anos.

Brunson 2017

Brunson *et al.*, 2017 (99), realizaram um estudo de coorte histórica a partir de registros médicos do sistema de saúde militar dos Estados Unidos, com o objetivo de avaliar a adesão e a eficácia de diferentes métodos contraceptivos utilizados por mulheres no cenário pós-parto. A eficácia foi considerada como a prevenção da gravidez recorrente, definida como curto intervalo de parição (≤ 27 meses).

Os autores incluíram 373.840 registros médicos de mulheres de 12 a 60 anos de idade que deram à luz entre outubro de 2010 e março de 2015, com um total de 450.875 intervalos pós-parto. Dentre as opções de contraceptivos incluídas neste dossiê, foram avaliados o uso de implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona.⁸

A adesão a um método contraceptivo em até seis meses após o parto foi de 3,4% para o implante de etonogestrel, e de 2,5% para o acetato de medroxiprogesterona. A utilização do implante de etonogestrel cresceu de 1,7% para 5,3% entre 2010 e 2015, enquanto as taxas de adesão aos outros contraceptivos mantiveram-se relativamente estáveis.

As estimativas de Kaplan-Meier de curto intervalo de parição em 27 meses após o parto (mulheres que retiraram o implante e, como consequência, engravidaram) foram de 7,1% e 11,6% para mulheres com implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona, respectivamente. Os autores também realizaram estimativas de Kaplan-Meier para estimar a probabilidade da ocorrência de parto recorrente (≤ 27 meses). Para mulheres que utilizaram implante de etonogestrel, a probabilidade foi de 0 nos 9 primeiros meses; de 1,2% (IC 95%: 1,0% a 1,5%) em 18 meses; e de 7,1% (IC 95%: 6,5 a 7,7%) em 27 meses. Em relação ao uso de acetato de medroxiprogesterona, a probabilidade de ocorrência de parto recorrente foi de 0 em 9 meses; de 2,5% (IC 95%: 2,2 a 2,8%) em 18 meses; e de 11,6% (IC 95%: 10,9 a 12,4%) em 27 meses.

O estudo concluiu que, em geral, a adesão aos LARCs foi alta e os medicamentos foram eficazes na prevenção da gravidez recorrente. Os autores reforçaram a necessidade da recomendação de tais métodos como contraceptivos de primeira linha para mulheres no cenário pós-parto.

⁸ O estudo também avaliou a utilização de outros contraceptivos e delimitou desfechos demográficos, além de agrupar métodos contraceptivos de interesse com intervenções que não estão de acordo com a PICO. A publicação também avaliou o uso de DIU, porém, sem especificar se estes eram de cobre ou de levonorgestrel. Tais resultados não foram descritos.

Griffiths 2016

Um estudo de desenho misto (retrospectivo e prospectivo), realizado por Griffiths *et al.*, 2016 (100), avaliou a eficácia, a adesão e a satisfação com o uso de diferentes LARCs por moradoras de três comunidades remotas aborígenes da Austrália.⁹ Os autores coletaram as informações a partir de registros médicos eletrônicos de pacientes com idade entre 12 e 50 anos que utilizaram contraceptivos. Foram realizadas entrevistas semiestruturadas para avaliar a satisfação com os tratamentos.

Na data do censo, o implante de etonogestrel foi o contraceptivo mais utilizado (77%; n=93/121), seguido por acetato de medroxiprogesterona (7%; n=9/121).

As taxas de continuação de uso do implante de etonogestrel para um, dois e três anos foram de 87% (IC 95%: 81 a 92%), 72% (IC 95%: 64 a 78%) e 51% (IC 95%: 41 a 60%), respectivamente. Apenas 14% das participantes utilizaram acetato de medroxiprogesterona continuamente por um ano (IC 95%: 8 a 22%). Os autores realizaram estimativas de Kaplan-Meier para o uso dos dois contraceptivos (Figura 11).

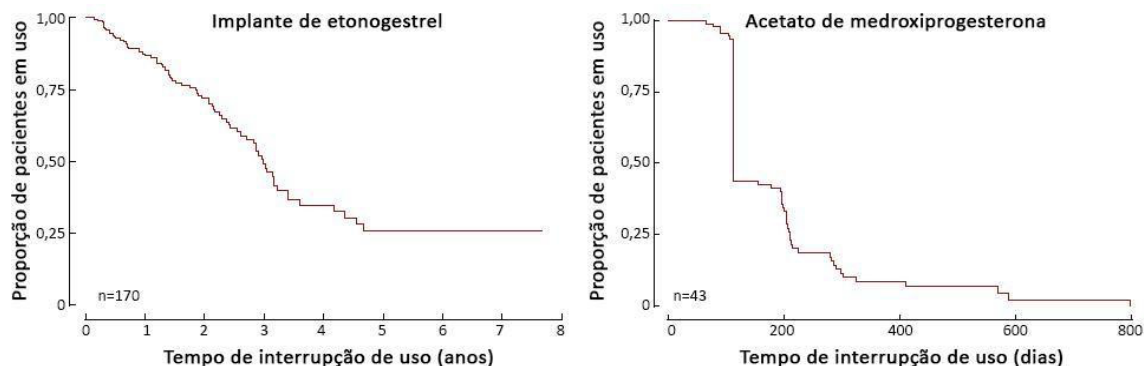


Figura 11. Estimativa Kaplan-Meier para a continuação de uso do implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de Griffiths, 2016. (100)

Não houve nenhuma gravidez entre as participantes que usaram o implante de etonogestrel. Das 43 mulheres que fizeram uso de medroxiprogesterona, 11 ficaram grávidas.

⁹ Os autores também delimitaram desfechos de histórico de prescrição de contraceptivos, padrão de uso e segurança. Além disso, o estudo também avaliou a adesão ao DIU, porém, sem especificar o tipo de dispositivo. Estes resultados foram descritos por não estarem de acordo com a PICO.

Vinte mulheres participaram das entrevistas. A maioria das participantes compartilhou relatos positivos acerca do uso do implante de etonogestrel. Os principais comentários foram: “é bom”; “melhor do que tomar comprimidos ou agulhas; e “eu usei esse. Foi bom, sem problemas”. De modo geral, as participantes relataram que o implante de etonogestrel não atraiu atenção nem se sentiram estigmatizadas por terem o implante no braço.

O estudo concluiu que o implante de etonogestrel foi altamente eficaz, sem nenhuma gravidez registrada, além de ter sido associado a altas taxas de adesão e continuação em relação ao uso de acetato de medroxiprogesterona. Adicionalmente, as moradoras das comunidades remotas aborígenes mostraram-se satisfeitas com o implante.

Vu 2016

Vu *et al.*, 2016 (101), elaboraram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de métodos LARCs (DIU de cobre e implante de etonogestrel) em mulheres com condições cardiovasculares.¹⁰ Os dados foram extraídos de registros médicos do centro médico da Universidade de Washington no período compreendido entre 1º de janeiro de 2007 e 1º de março de 2012.

Foram incluídas pacientes com as seguintes condições cardíacas: arritmia cardíaca, cardiopatia congênita, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia, doença arterial ou venosa periférica, doença cardíaca reumática e pressão arterial elevada.

Trinta e três (7,02%) mulheres optaram por DIU de cobre e 23 (4,9%) escolheram implante subdérmico de etonogestrel. Duas mulheres (0,43%) tiveram gravidez confirmada com DIU *in situ*. Não foram observadas gravidezes em mulheres com implante contraceptivo. Os autores concluíram que os LARCs podem ser considerados uma opção apropriada para prescrição em relação às mulheres com condições cardiovasculares.

¹⁰ Os autores também avaliaram o uso de DIU de levonorgestrel, o qual não foi descrito neste relatório por não se encaixar na pergunta PICO.

Patel 2015

Patel *et al.*, 2015 (102), conduziram um estudo retrospectivo de coorte com mulheres soropositivas registradas em 19 centros de tratamento no Quênia para avaliar a eficácia de diferentes métodos contraceptivos na prevenção da gravidez não planejada.¹¹ Os autores coletaram os dados referentes ao uso de contraceptivos por mulheres infectadas com HIV entre 15 e 45 anos de idade a partir de registros médicos eletrônicos. Pacientes em tratamento com antirretrovirais realizaram visitas a cada 1 – 3 meses, enquanto indivíduos que não receberam antirretrovirais visitaram as clínicas a cada seis meses. O desfecho primário do estudo foi incidência de gravidez, registrado conforme o relato das próprias participantes ou caso elas se apresentassem grávidas.

No total, 24.560 mulheres contribuíram com 94.162 observações. Dentre os métodos contraceptivos delimitados neste dossiê, o implante de etonogestrel foi utilizado por 1.512 participantes; 16.363 utilizaram acetato de medroxiprogesterona; e 2.495 fizeram uso de pílulas contraceptivas.

A incidência ajustada de gravidez foi de 1,4 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 1,0 a 1,8) para usuárias do implante de etonogestrel; de 4,3 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 3,7 a 4,9) para acetato de medroxiprogesterona; e de 5,8 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 4,7 a 7,2) para pílulas contraceptivas.

O estudo concluiu que o implante de etonogestrel foi eficaz na prevenção da gravidez não planejada em mulheres soropositivas. Dentre as opções de contraceptivos incluídas nesta revisão, o implante de etonogestrel apresentou a menor taxa ajustada de incidência de gravidez.

Alemayehu 2015

Alemayehu *et al.*, 2015 (103), realizaram um estudo retrospectivo para avaliar o uso de contraceptivos reversíveis de longa ação em moradoras de um distrito rural do Tigré, no norte da Etiópia.¹²

¹¹ O estudo também determinou a incidência de gravidez estratificada conforme a terapia antirretroviral utilizada, e não especificou o tipo de DIU investigado; estes dados não foram descritos por não estarem de acordo com a PICO. Apenas os métodos contraceptivos definidos na PICO foram incluídos nesta revisão.

¹² O estudo delimitou outros desfechos (histórico obstétrico, percepções socioculturais, conhecimento das participantes e preditivos para o uso de contraceptivos) e incluíram comparações entre as moradoras

No total, registros médicos de 517 moradoras do distrito rural de Kileawlaelo foram incluídos nas análises, coletados até março de 2013. As participantes tinham de 15 a mais de 40 anos de idade. Entre as mulheres que declararam fazer uso de LARCs, o implante de etonogestrel foi o mais utilizado (91%; n=184), seguido por DIU (6%; n=11).

O estudo concluiu que, entre LARCs, o implante de etonogestrel teve a maior adesão entre as usuárias.

Steinauer 2015

Steinauer *et al.*, 2015 (104), realizaram um estudo prospectivo com o objetivo de identificar fatores associados com a escolha de métodos contraceptivos altamente eficazes, de longa ação e somente progestógenos, após a realização de aborto induzido por aspiração.

O estudo foi conduzido entre março de 2008 e setembro de 2010, com o recrutamento encerrado em agosto de 2009 no *San Francisco General Hospital Women's Options Center*. Foram recrutadas mulheres que apresentavam interrupção da gravidez após receberem aconselhamento contraceptivo pré-procedimento.

De 359 mulheres avaliadas para elegibilidade, um total de 260 foram incluídas no estudo, onde 63 escolheram o implante subdérmico e 97 acetato de medroxiprogesterona.¹³ Setenta e nove por cento das mulheres que receberam o implante subdérmico declararam estar muito satisfeitas com o método contraceptivo e 81% declararam-se muito satisfeitas com o acetato de medroxiprogesterona.

O estudo concluiu que a adesão aos LARCs foi alta e que as pacientes se mostraram muito satisfeitas com os métodos contraceptivos selecionados.

do distrito rural com a população urbana; estes resultados não foram descritos nesta revisão por não estarem de acordo com a PICO.

¹³ O estudo também avaliou o uso de DIU, porém, incluiu apenas o dispositivo de levonorgestrel. Estes resultados, bem como de desfechos não delimitados na revisão, não foram descritos neste relatório por não estarem de acordo com a PICO.

Bahamondes 2015

Foi elaborado um ensaio clínico randomizado aberto e de grupos paralelos por Bahamondes *et al.*, 2015 (36), com o objetivo de avaliar a eficácia do implante de etonogestrel, implante de levonorgestrel e DIU de cobre, bem como taxas de continuação dos tratamentos.¹⁴

Os critérios de elegibilidade foram mulheres clinicamente saudáveis não-grávidas, com idade ≥ 18 anos e < 45 anos, com ciclos menstruais regulares, ≥ 6 semanas após parto, aptas a manter um diário menstrual e dispostas a retornarem à clínica para consultas de seguimento. Os critérios de exclusão adotados foram os mesmos presentes na diretriz da OMS de *Medical Eligibility Criteria For Contraceptive Use*, segunda edição. Os desfechos selecionados para esta análise foram eficácia, continuação do uso e segurança dos métodos contraceptivos avaliados. Apenas os desfechos e resultados de interesse descritos na pergunta PICO previamente foram descritos neste relatório.

Durante o período de recrutamento, entre 12 de maio de 2004 e 31 de janeiro de 2008, 2.982 mulheres foram recrutadas para participarem da seleção do estudo. O estudo ocorreu em clínicas de planejamento familiar no Brasil (em Campinas – São Paulo), Chile, República Dominicana, Hungria, Tailândia, Turquia e no Zimbábwe. Ao fim da seleção, 2.963 mulheres foram incluídas para análise por protocolo, sendo 995 randomizadas para o grupo implante etonogestrel e 971 para o grupo DIU de cobre.

A taxa de gravidez cumulativa em 3 anos no grupo que recebeu o implante de etonogestrel foi de 0,4 a cada 100 mulheres/ano (IC 95%: 0,1 a 1,4), enquanto no grupo que recebeu o DIU de cobre registrou uma taxa de 2,8 a cada 100 mulheres/ano (IC 95%: 1,3 a 6,0). Em relação ao desfecho de taxa de continuação após 3 anos para o grupo etonogestrel foi de 12,1 a cada 100 mulheres (IC 95%: 5,2 a 22,0) e o grupo DIU de cobre apresentou uma taxa de 49,7 a cada 100 mulheres/ano (IC 95%: 45,3 a 54,0).

Os autores concluíram que a taxa de gravidez foi 7 vezes menor com implante de etonogestrel em comparação ao DIU de cobre, embora a taxa de continuação de uso tenha sido menor entre usuárias do implante de etonogestrel em relação ao DIU de cobre.

¹⁴ Dados do implante de levonorgestrel não foram incluídos nesta revisão.

Grunloh 2013

Grunloh *et al.*, 2013 (105), elaboraram um estudo prospectivo com o objetivo de avaliar a descontinuação em 6 meses entre mulheres que utilizaram implante de etonogestrel e DIU de cobre, e identificar as características iniciais associadas à descontinuação precoce dos contraceptivos.¹⁵

Um total de 9.256 pacientes foram recrutadas para análise de seleção e, posteriormente, 3.328 foram excluídas na triagem. Entre as mulheres elegíveis, 952 optaram pelo DIU de cobre e 1.366 optaram pelo implante de etonogestrel. Em relação à continuação do método, 92% das pacientes mantiveram o DIU de cobre e 93% das pacientes que optaram pelo implante de etonogestrel permaneceram utilizando o mesmo.

Concluiu-se que as taxas de continuação para os LARCs avaliados em seis meses foram altas e que esses métodos devem ser considerados como primeira linha com a finalidade de reduzir a ocorrência de gravidez não planejada.

Xu 2012

Xu *et al.*, 2012 (106), realizaram uma análise a partir do estudo CHOICE com objetivo de estimar as falhas de contracepção do implante de etonogestrel e DIU em mulheres com sobrepeso ou com obesidade em relação às mulheres com peso normal. Apenas os resultados referentes aos desfechos previamente especificados na pergunta PICO deste dossiê estão relatados abaixo.

De um total de 8.445 mulheres que foram selecionadas para o estudo CHOICE, 14% (n=1.168) mulheres escolheram o implante de etonogestrel e 50% (n=4.200) escolheram DIU. As taxas de continuação em um ano para implante de etonogestrel e DIU foram de 83,3% e 86,6%, respectivamente.

Entre as mulheres que optaram pelo implante de etonogestrel, foram registradas uma gravidez não intencional que ocorreu em uma paciente obesa com o índice de massa corporal (IMC) de 30,7 registrado no recrutamento. A taxa cumulativa de falha do implante de etonogestrel entre pacientes com peso normal ou sobrepeso foi de 0,00 a cada 100 mulheres/ano, enquanto entre pacientes com obesidade foi de 0,23 a cada 100 mulheres/ano.

¹⁵ O estudo avaliou também o uso de DIU de levonorgestrel, o qual não foi incluído nesta revisão por não se adequar à pergunta PICO.

Em relação ao grupo que optou pelo DIU, 6 gravidezes não planejadas em pacientes com peso normal foram registradas; 6 em pacientes com sobrepeso e 7 em pacientes com obesidade durante os três anos de uso. A taxa geral de falhas foi menor do que 1 a cada 100 mulheres/ano e não variou entre os IMCs calculados.

Não foram encontradas diferenças significativas no que diz respeito às taxas de falha entre os métodos contraceptivos utilizados em mulheres com peso normal, sobrepeso ou com obesidade (p-valores: 0,24; 0,28; e 0,62, respectivamente).

Os autores concluíram que a eficácia do implante não apresenta variação de acordo com o IMC e ambos métodos, os quais apresentaram taxas de falha muito baixas.

Walch 2009

Walch *et al.*, 2009 (107), elaboraram um estudo prospectivo, controlado e randomizado com o objetivo de comparar a satisfação com o uso de acetato de medroxiprogesterona e implante de etonogestrel por mulheres com endometriose.¹⁶

Um total de 41 mulheres foram incluídas para análise, na qual 21 utilizaram implante de etonogestrel e 20 receberam acetato de medroxiprogesterona. Em relação ao desfecho de satisfação, as proporções da soma entre pacientes satisfeitas e muito satisfeitas foram quase idênticas em ambos braços de tratamento (implante de etonogestrel: 57% *versus* acetato de medroxiprogesterona: 58%). No entanto, 9% das participantes que usaram o implante de etonogestrel *versus* 32% das mulheres que receberam acetato de medroxiprogesterona declararam muita insatisfação (Figura 12).

Os autores concluíram que uma alta porcentagem de mulheres considerou estarem satisfeitas ou muito satisfeitas com o implante de etonogestrel e com o acetato de medroxiprogesterona.

¹⁶ Também foram analisados desfechos de melhora na dor de acordo com escala visual analógica e desfechos de segurança. Apenas os desfechos considerados na PICO foram descritos.

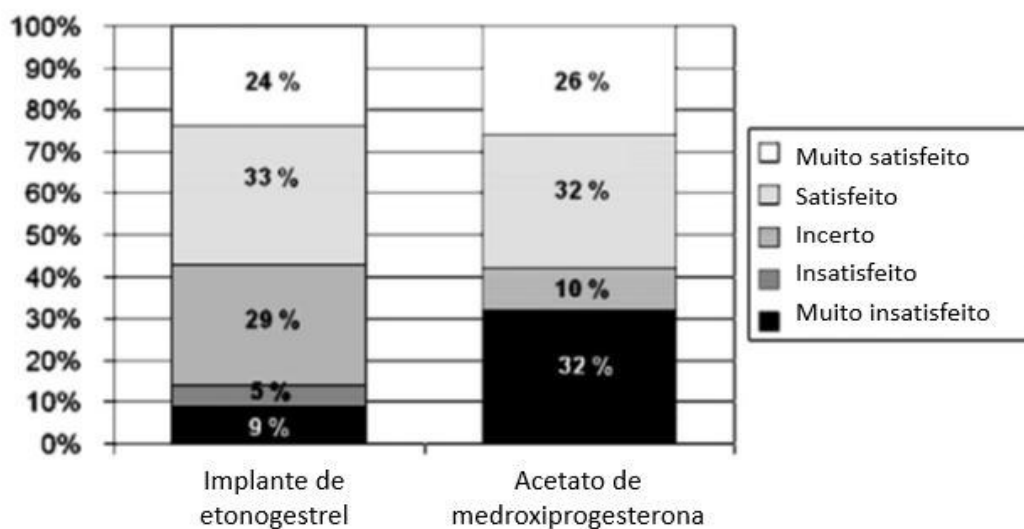


Figura 12. Grau geral de satisfação com implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona. Adaptado de Walch, 2009.(107)

5.5.3 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência foi realizada para cada desfecho analisado utilizando o conjunto de evidências disponíveis, conforme a metodologia descrita na seção 5.4.

Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Eficácia	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Adesão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Satisfação	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa

5.5.4 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 14. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Agostini 2018 (96)	Romano 2018 (97)	Sanders 2017 (98)
País onde estudo foi realizado	França	Estados Unidos	Estados Unidos
Desenho	Estudo de mundo real.	Retrospectivo.	Retrospectivo.
População	Mulheres com ≥15 anos de idade.	Mulheres com faixa etária entre 15 a 45 anos que receberam implante de etonogestrel ou DIU.	Mulheres com idade entre 15 e 44 anos.
Intervenção e comparadores	Implante de etonogestrel, DIU de cobre e contraceptivos orais.	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.
Desfechos principais	Ocorrência de gravidez não planejada.	Taxa de continuação.	Taxa de continuação.
Resultados	Adesão Contraceptivo oral: 68,6%; DIU hormonal ou de cobre: 30,2% Implante de etonogestrel: 5,1%. Ocorrência de gravidez não planejada: Contraceptivos orais de 1ª e 2ª geração: 4,8%; Implante de etonogestrel: 0,8%; DIU de cobre: 1,3%. <u>Subgrupo com mulheres entre 25 e 35 anos:</u> Contraceptivos orais de 1ª e 2ª geração: 7,6%; Contraceptivos orais de 3ª geração: 2,4%; Implante de etonogestrel: 0,8%.	Adesão Das 3.103 participantes, 1.335 utilizaram implante de etonogestrel e 1.970 utilizaram DIU, sendo que DIU de cobre representou 16,4% deste grupo. Taxa de continuação (geral e por faixa etária): Implante de etonogestrel: 81,0% <i>versus</i> DIU: 76,7%; p=0,01; 25 a 44 anos Implante de etonogestrel: 84,1% <i>versus</i> DIU: 79,3%; p=0,03. 15 a 19 anos Implante de etonogestrel: 89,5% <i>versus</i> DIU: 86,8%; p=0,09. 20 a 24 anos Implante de etonogestrel: 75,7% <i>versus</i> DIU: 73,2%; p=0,20.	Adesão DIU de cobre: 13,2%; Implante de etonogestrel: 11,7%. Taxa de continuação DIU de cobre: 73,1%; Implante de etonogestrel: 75,9%; A comparação entre métodos não apresentou diferença significativa.
Limitações	Autores relatam ausência de detalhes médicos registrados.	Dados incompletos; limitações na coleta de dados; análise baseada em questões administrativas.	Dados relacionados ao histórico obstétrico das pacientes foram considerados limitados.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

DIU: dispositivo intrauterino.

Tabela 15. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Brunson 2017 (99)	Griffiths 2016 (100)	Vu 2016 (101)
País onde estudo foi realizado	Estados Unidos	Austrália	Estados Unidos
Desenho	Estudo retrospectivo de coorte.	Desenho misto – retrospectivo e prospectivo.	Estudo retrospectivo.
População	Mulheres no cenário pós-parto	Moradoras de três comunidades remotas aborígenes.	Mulheres com condições cardiovasculares.
Intervenção e comparadores	Implante subdérmico de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona.	Implante subdérmico de etonogestrel (n=170); Acetato de medroxiprogesterona (n=43);	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.
Desfechos principais	Adesão e eficácia (prevenção de gravidez recorrente).	Eficácia (prevenção da gravidez não planejada), adesão e satisfação.	Eficácia (prevenção da gravidez não planejada).
Resultados	<u>Adesão (<6 meses pós-parto):</u> - O implante de etonogestrel foi utilizado por 3,4% das mulheres, em 6 meses; - No mesmo período, acetato de medroxiprogesterona foi o contraceptivo de escolha de 2,4% das mulheres; - Entre 2010 e 2015, as taxas de iniciação de todos os contraceptivos observados mantiveram-se iguais, exceto pelo implante de etonogestrel, que cresceu de 1,7% para 5,3%. <u>Eficácia:</u>	<u>Adesão:</u> - O implante de etonogestrel foi o método mais utilizado (n=93/121, 77% na data do censo); - A taxa de continuação de uso do implante de etonogestrel em um ano foi de 87% (IC 95%: 81 a 92%), de 72% (IC 95%: 81 a 92%) após 2 anos, e de 51% (IC 95%: 41 a 60%) após 3 anos; - Medroxiprogesterona foi utilizada por 7% da população do estudo (n=9/121 na data do censo); - A taxa de continuação de uso da medroxiprogesterona foi de apenas 14% em um ano (IC 95%: 8 a 22%). - Na data do censo, nenhuma participante estava utilizando pílulas contraceptivas de uso oral. <u>Eficácia:</u>	<u>Adesão:</u> - DIU de cobre: 7,02%; - Implante de levonorgestrel: 4,9%. <u>Eficácia:</u> - Duas mulheres (0,43%) tiveram gravidez confirmada com DIU <i>in situ</i>; - Não foram diagnosticadas gravidezes em mulheres com implante de etonogestrel.

Autor, data	Brunson 2017 (99)	Griffiths 2016 (100)	Vu 2016 (101)
	- A probabilidade de ocorrência de gravidez recorrente para mulheres com implante de etonogestrel foi de 0 nos 9 primeiros meses; de 1,2% (IC 95%: 1,0% a 1,5%) em 18 meses; e de 7,1% (IC 95%: 6,5 a 7,7%) em 27 meses; - Mulheres que usaram acetato de medroxiprogesterona apresentaram probabilidade de parto recorrente de 0 em 9 meses; de 2,5% (IC 95%: 2,2 a 2,8%) em 18 meses; e de 11,6% (IC 95%: 10,9 a 12,4%) em 27 meses.	- Nenhuma mulher em uso do implante subdérmico de etonogestrel ficou grávida; - Das 43 mulheres que fizeram uso de acetato de medroxiprogesterona, 11 ficaram grávidas. Satisfação: - A maioria das participantes demonstrou satisfação com o implante de etonogestrel; - Nenhuma participante relatou preocupação com atenção sexual não planejada proveniente do uso do implante; - Apenas 2 mulheres preferiram o uso de medroxiprogesterona, sob a justificativa de que “às vezes é confuso... e parece estar preso na pele”.	
Limitações	Estudo retrospectivo; os autores não apresentaram os valores de n para os grupos.	Caráter retrospectivo da análise dos registros médicos; possibilidade de subnotificação; muitas participantes abandonaram o estudo durante o período de acompanhamento.	Ausência de comparação com um grupo controle; ausência de randomização; sítio de onde os dados foram coletados foi considerado limitado, impedindo a generalização dos resultados.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

DIU: dispositivo intrauterino.

Tabela 16. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Patel 2015 (102)	Alemayehu 2015 (103)	Steinauer 2015 (104)
País onde estudo foi realizado	Quênia	Etiópia	Estados Unidos
Desenho	Estudo retrospectivo.	Estudo retrospectivo.	Estudo prospectivo.
População	Mulheres soropositivas.	Moradoras de distritos rurais do Tigré, no norte da Etiópia.	Mulheres que realizaram interrupção da gravidez após receberem aconselhamento contraceptivo pré-procedimento.
Intervenção e comparadores	Implante subdérmico de etonogestrel (n=1.512); Acetato de medroxiprogesterona (n=16.363); Pílulas contraceptivas combinadas ou individuais (n=2.495).	Implante subdérmico de etonogestrel (n=184); DIU de cobre (n=11).	Implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona.
Desfechos principais	Eficácia (prevenção de gravidez não planejada).	Adesão.	Adesão e satisfação.
Resultados	Eficácia: - No grupo que utilizou o implante de etonogestrel, a incidência ajustada de gravidez foi de 1,4 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 1,0 a 1,8); - No grupo que utilizou acetato de medroxiprogesterona, a incidência ajustada de gravidez foi de 4,3 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 3,7 a 4,9); - O grupo que optou por pílulas contraceptivas orais ou combinadas apresentou incidência ajustada de gravidez de 5,8 por 100 pacientes-anos (IC 95%: 4,5 a 7,2).	Adesão: - Dentre as participantes que declararam fazer uso de contraceptivos, o implante subdérmico de etonogestrel foi o mais utilizado pela ampla maioria das mulheres (94%; n=184); - Além do implante de etonogestrel, DIU foi o único contraceptivo em uso (6%; n=11).	Adesão: - Das 60 mulheres incluídas no estudo, 63 utilizaram o implante de etonogestrel e 97 utilizaram acetato de medroxiprogesterona. Satisfação: 79% e 81% das mulheres que receberam o implante de etonogestrel e o acetato de medroxiprogesterona, respectivamente, declararam estar muito satisfeitas.

Autor, data	Patel 2015 (102)	Alemayehu 2015 (103)	Steinauer 2015 (104)
Limitações	Estudo retrospectivo; as informações foram coletadas por meio de dados eletrônicos nas clínicas e podem não estar corretas; o estudo não pôde determinar o início da utilização dos contraceptivos e, portanto, concluir se a incidência de gravidez observada ocorreu fora do período de utilização recomendado; os autores consideraram a possibilidade de relatos falsos de uso de contraceptivos devido ao contexto social da discussão sobre o tema na região.	Estudo retrospectivo; as informações coletadas podem não refletir completamente a realidade apresentada devido à sensibilidade de alguns assuntos, como salário e aborto.	Sítio de avaliação restrito; pouca diversidade de raça e de etnia entre as pacientes; recrutamento desproporcional em relação aos grupos comparados.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

DIU: dispositivo intrauterino.

Tabela 17. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Bahamondes 2015 (36)	Grunloh 2013 (105)	Xu 2012 (106)
País onde estudo foi realizado	Brasil, Chile, República Dominicana, Hungria, Tailândia, Turquia e Zimbábue.	Estados Unidos.	Estados Unidos.
Desenho	Ensaio clínico randomizado paralelo e aberto.	Estudo prospectivo.	Estudo prospectivo.
População	Mulheres clinicamente saudáveis não-grávidas, com idade ≥18 anos e <45 anos, com ciclos menstruais regulares e com ≥6 semanas após parto.	Mulheres que receberam métodos contraceptivos de longa ação dentro de 3 meses após o recrutamento.	Mulheres com sobrepeso ou obesidade utilizando DIU de cobre ou implante de etonogestrel.
Intervenção e comparadores	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.	Implante de etonogestrel e DIU de cobre.
Desfechos principais	Eficácia e descontinuação do uso.	Descontinuação do uso.	Eficácia, adesão e continuação do uso.

Autor, data	Bahamondes 2015 (36)	Grunloh 2013 (105)	Xu 2012 (106)
Resultados	<u>Taxa de gravidez cumulativa em três anos (eficácia):</u> - Implante de etonogestrel: 0,4 a cada 100 mulheres-anos (IC 95%: 0,1 a 1,4); - DIU de cobre: 2,8 a cada 100 mulheres-anos (IC 95%: 1,3 a 6,0).	<u>Adesão:</u> Entre as 3.610 participantes, 952 optaram pelo DIU de cobre e 1.366 optaram pelo implante de etonogestrel	<u>Adesão</u> - Implante de etonogestrel: 14%; - DIU: 50%.
	<u>Taxa de continuação após 3 anos:</u> - Implante de etonogestrel: 12,1 a cada 100 mulheres (IC 95%: 5,2 a 22,0); - DIU de cobre: 49,7 a cada 100 mulheres/ano (IC 95%: 45,3 a 54,0).	<u>Taxa de continuação:</u> - DIU de cobre: 92% das pacientes mantiveram o uso; - Implante de etonogestrel: 93% das participantes mantiveram o uso.	<u>Taxa de continuação em 1 ano</u> - Implante de etonogestrel: 83,3%; - DIU: 86,6%. <u>Taxa cumulativa de falhas da contracepção</u> Implante de etonogestrel: - Peso normal/sobrepeso: 0,00 a cada 100 mulheres/ano; - Mulheres com obesidade: 0,23 a cada 100 mulheres/ano. DIU: - Peso normal: 6 gravidezes; - Sobrepeso: 6 gravidezes; - Obesidade: 7 gravidezes.
Limitações	Poucas mulheres incluídas na análise tinham menos de 20 anos, nulíparas, com sobrepeso ou com obesidade.	Resultados podem não ser aplicáveis devido à alta restrição geográfica da amostra.	Tamanho amostral pequeno.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

DIU: dispositivo intrauterino; IC: intervalo de confiança.

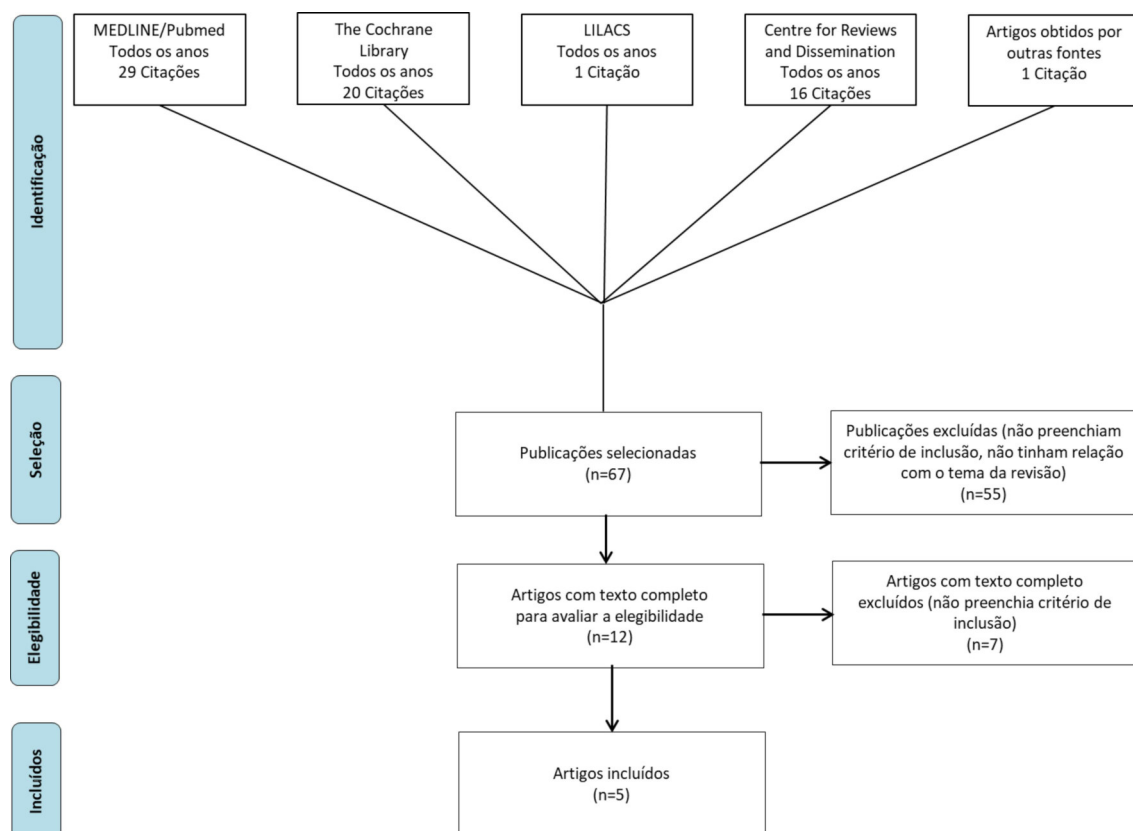
Tabela 18. Resumo dos estudos incluídos para análise.

Autor, data	Walch 2009 (107)
País onde estudo foi realizado	Áustria.
Desenho	Estudo prospectivo.
População	Mulheres com endometriose.
Intervenção e comparadores	Implante de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona.
Desfechos principais	Satisfação.
Resultados	<u>Soma das proporções entre pacientes satisfeitas e muito satisfeitas:</u> - Implante de etonogestrel: 57% <i>versus</i> acetato de medroxiprogesterona: 58%. <u>Soma das proporções entre pacientes insatisfeitas e muito insatisfeitas:</u> - Implante de etonogestrel: 14% <i>versus</i> acetato de medroxiprogesterona: 42%.
Limitações	Tamanho amostral pequeno.
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B

5.6 Resultados da busca realizada (estudos econômicos)

5.6.1 Seleção dos artigos

Após a realização da estratégia de busca e utilizando as buscas simples e com filtros nas bases de dados, 67 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 estudos para leitura na íntegra. Destes, 5 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 13). Os estudos selecionados encontram-se descritos ao longo do texto.



LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Figura 13. Fluxograma de seleção de estudos para os desfechos de avaliação econômica.

Tabela 19. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano	Referência
Chola <i>et al.</i>	<i>South African Medical Journal</i>	2019	(108)
Agostini <i>et al.</i>	<i>European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology</i>	2018	(96)
Crespi <i>et al.</i>	<i>American Journal of Managed Care</i>	2013	(109)
Mavranzezouli <i>et al.</i>	<i>Human Reproduction</i>	2008	(49)
Phillips <i>et al.</i>	<i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i>	2000	(110)

5.6.2 Descrição dos estudos selecionados

Chola 2019

Chola *et al.*, 2019 (108) desenvolveram um estudo econômico com modelo determinístico com a finalidade de medir o impacto econômico do aumento da demanda de métodos contraceptivos modernos na perspectiva do setor público de saúde na África do Sul em um horizonte de 5 anos. Apenas os resultados referentes a intervenção, comparadores e desfechos previamente descritos na pergunta PICO serão descritos.

O custo total projetado para o implante de etonogestrel foi de 22 milhões de reais para atender uma demanda por planejamento familiar de 49,8 milhões de reais.¹⁷ O estudo também realizou a projeção dos custos com o implante de etonogestrel em 5 anos, assumindo tanto uma taxa de remoção normal de 100% e uma taxa de remoção precoce de 50%. Os resultados encontrados para essas projeções estão representados na Tabela 21.

Tabela 20. Custos de uso de cada contraceptivo em rande (ZAR). Chola, 2019. (108)

Método contraceptivo	Número de usuárias	Custo unitário	Custo por método
Acetato de medroxiprogesterona	2.183.020	210,68	459.926.349
Implante de etonogestrel	432.904	117,74	50.971.594
DIU*	148.001	150,38	22.256.095

¹⁷ Valores convertidos para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valores originais: 81,69 milhões de ZAR para implementação do implante, e 184,67 milhões de ZAR para a estimativa de planejamento familiar).

Contraceptivo oral	875.675	203,26	177.987.269
Ligadura tubária	715.340	501,32	358.615.794

DIU: dispositivo intrauterino.

* Não é especificado o tipo de DIU considerado no modelo (cobre ou hormonal).

Tabela 21. Projeção de 5 anos dos parâmetros populacionais e do custo do implante de etonogestrel assumindo uma taxa de 100% de remoção normal e 50% de remoção precoce. Custos em rande (ZAR). Adaptado de Chola, 2019. (108)

	2019	2020	Anos 2021	2022	2023
Taxa de remoção normal de 100%					
Custo médio	123	129	136	143	150
Número de implantes utilizados	453.069	474.175	496.263	519.381	543.575
Número de implantes demandados	578.053	587.360	596.817	606.425	616.189
Custo total de uso atual	56.013.304	61.553.700	67.642.109	74.332.736	81.685.146
Custo total (demandado)	71.465.152	76.246.528	81.347.802	86.790.377	92.597.087
Taxa de remoção precoce de 50%					
<u>Remoção precoce</u>					
Custo médio (5% de inflação)	330	347	364	382	401
Número de implantes utilizados	226.534	237.087	248.131	259.690	271.787
Custo total de uso atual	74.890.209	82.297.760	90.438.009	99.383.427	109.213.655
<u>Remoções normais</u>					
Custo médio (5% de inflação)	123	129	136	143	150
Número de implantes utilizados	226.534	237.087	248.131	259.690	271.787
Custo total de uso atual	28.006.652	30.776.850	33.821.054	37.166.368	40.842.573
<u>Custo total (remoção precoce + normal)</u>	102.896.861	113.074.611	124.259.064	136.549.795	150.056.229

Os autores concluíram que os custos com métodos contraceptivos modernos se elevam devido à remoção precoce dessas tecnologias. Os autores ainda consideram que, no caso do implante de etonogestrel, estratégias poderiam ser desenvolver para oferecer o medicamento a pacientes que utilizariam o implante durante todo o período de uso. Embora de difícil previsibilidade, o investimento em educação acerca de contraceptivos para que as mulheres tomem decisões mais informadas é uma maneira de garantir o direito ao planejamento familiar e pode gerar economia de recursos em longo prazo.

Agostini 2018

Agostini *et al.*, 2018 (96) realizaram um estudo de mundo real com o objetivo de avaliar a eficácia e os custos associados a métodos contraceptivos. Os dados foram coletados entre 2006 e 2012. Apenas os resultados referentes aos custos associados dos contraceptivos avaliados serão descritos. Os desfechos e a população desse estudo foram previamente descritos neste dossiê.

Os resultados referentes aos custos de métodos contraceptivos em 2012 estão na Tabela 22.

Tabela 22. Custo em euros de contracepção (por tipo de método) estimado para 2012 para mulheres utilizando um método contraceptivo. Adaptado de Agostini, 2019. (96)

	Contraceptivo oral de 1ª e 2ª geração	Contraceptivo oral de 3ª geração	Pílulas únicas de progesterona	DIU de cobre	Implante de etonogestrel	P-valor
Método contraceptivo						
Custo da unidade do método	5,22	6,77	2,94	30,68	107,84	<0,0001
Tempo de uso (meses)	3	3	3	60	36	<0,0001
Custo anual	15,66	27,09	11,75	6,14	35,95	<0,0001
Ato médico						
Custo da inserção	NA	NA	NA	47,57	43,58	<0,0001
Custo de remoção	NA	NA	NA	69,25	49,96	<0,0001
Custo da visita inicial	46,67	42,26	45,65	32,21	40,16	<0,0001
Custo de exames	43,48	43,48	43,48	43,48	43,48	<0,0001
Custo do <i>follow-up</i>	39,21	49,01	88,22	68,61	44,11	<0,0001
Outros custos						
Custo médio ponderado de uma gravidez não planejada	2.335,87	2.354,76	2.438,65	2.811,17	2.757,02	<0,0001
Média de custo anual						
1º ano, excluindo gravidezes não planejadas	145,02	161,84	189,10	22,56	279,16	<0,0001
1º ano, incluindo gravidezes não planejadas	275,48	254,25	251,61	257,89	300,90	<0,0001
Ano seguinte, excluindo gravidezes não planejadas	145,02	161,84	189,10	112,09	87,59	<0,0001

DIU: dispositivo intrauterino.

O estudo concluiu que o implante de etonogestrel apresentou a menor média anual de custo entre os métodos contraceptivos avaliados, considerando o ano seguinte e excluindo gravidezes não planejadas. Os autores também concluíram que métodos LARCs, como implantes subcutâneos e DIU, devem ser considerados para um uso mais amplo com a finalidade de evitar gravidezes não planejadas e abortos induzidos na França.

Crespi 2013

Crespi *et al.*, 2013 (109) elaboraram um modelo de impacto orçamentário com o objetivo de determinar se os custos iniciais de aquisição de métodos contraceptivos hormonais podem ser compensados pela redução de custos médicos relacionados à gravidez em uma população nos Estados Unidos. Os métodos contraceptivos analisados foram: implante de etonogestrel, contraceptivos orais de referência, contraceptivos orais genéricos, acetato de medroxiprogesterona, anel vaginal, implante subdérmico, DIU de levonorgestrel e contraceptivos orais de regime estendido.¹⁸

O modelo de impacto orçamentário foi aplicado em uma coorte hipotética de 1000 mulheres, iniciando cada um dos 8 métodos contraceptivos. O modelo comparou os custos médicos e dos medicamentos em 1, 2 e 3 anos. Os resultados obtidos estão disponíveis na Tabela 23.

Tabela 23. Custo total (em USD) estimado em 3 anos por 1000 pacientes para cada método contraceptivo de acordo com a análise do caso base. Adaptado de Crespi, 2013.(109)

Método contraceptivo inicial	1º ano	2º ano	Acumulado 2 anos	3º ano	Acumulado 3 anos	Total de gravidezes
Implante de etonogestrel	800.471	383.522	1.184.024	567.729	1.751.753	63
Contraceptivos orais de referência	1.272.821	1.252.328	2.525.149	1.183.152	3.708.301	256
Contraceptivos orais genéricos	1.146.890	1.143.432	2.290.322	1.077.633	3.367.955	253
Acetato de medroxiprogesterona	1.292.274	1.245.350	2.537.624	1.167.804	3.705.428	224

¹⁸ Apenas os resultados referentes à intervenção e comparadores estipulados na pergunta PICO foram considerados nesta revisão.

Contraceptivos orais de regime estendido	1.162.872	1.219.977	2.382.849	1.155.552	3.538.401	260
Sem contracepção	-	-	-	-	8.724.495	850

O implante de etonogestrel foi a opção que representou o menor custo acumulado em três anos entre os métodos contraceptivos avaliados (3,76 milhões de reais/ano).¹⁹ Além disso, análises de sensibilidade identificaram que o custo das gravidezes não planejadas foi o maior direcionador de custo na avaliação, e não o custo inicial de aquisição.

Os autores concluíram que, apesar do custo inicial, LARCs como o implante subdérmico de etonogestrel e o DIU de levonorgestrel mostraram ser menos dispendiosos na prevenção da gravidez não planejada desde o primeiro ano de uso.

Mavranouzouli 2008

Mavranouzouli *et al.*, 2008 (49), elaboraram um estudo a partir de um modelo de decisão analítico desenvolvido pelo NICE com o objetivo de avaliar a custo-efetividade de LARCs disponíveis no *British National Health Service* (NHS). Os métodos analisados nesse estudo foram DIU de cobre, DIU de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona e implante subdérmico de etonogestrel. Apenas os resultados referentes ao previamente estabelecido na pergunta PICO serão descritos.

Nas avaliações comparativas, todos os LARCs dominaram os orais entre 2 e 15 anos. O acetato de medroxiprogesterona e o DIU de cobre também foram estratégias dominantes em relação aos contraceptivos orais em um ano de uso.

Na comparação da custo-efetividade entre os métodos de longa ação, o acetato de medroxiprogesterona foi dominado pelos outros métodos avaliados entre 2 e 15 anos de uso intencional. O implante de etonogestrel foi considerado o mais eficaz e o DIU de cobre considerado menos custoso.

¹⁹ Valores convertidos para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 1,75 milhões de USD).

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do implante de etonogestrel (LARC mais efetivo) *versus* DIU de cobre (LARC mais barato) foi de 35.315 reais²⁰ por gravidez evitada em um ano de uso, porém foi reduzida gradualmente à medida que os anos de uso pretendidos aumentaram aos 4, 7, 10 e 13 anos (Figura 14). Em 15 anos, o implante de etonogestrel se tornou o método dominante.

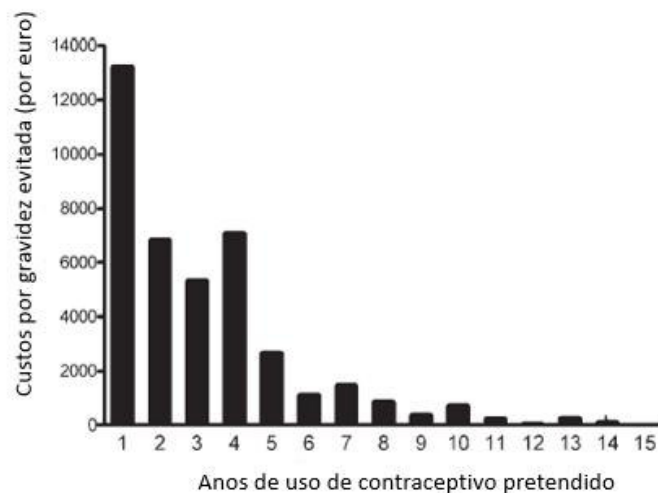


Figura 14. Variação de RCEI do implante *versus* DIU de 1 a 15 anos de uso pretendido do contraceptivo. Mavranzouli, 2008. (49)

Os autores concluíram que os métodos contraceptivos de longa ação foram considerados custo-efetivos sob a perspectiva do sistema de saúde britânico.

Varney 2004

Varney *et al.*, 2004 (111), elaboraram um modelo de decisão com o objetivo de estimar a custo-efetividade relativa para mulheres com ≥ 30 anos de idade iniciando algum LARC (DIU de levonorgestrel, implante subdérmico de etonogestrel e acetato de medroxiprogesterona). Apenas os resultados referentes ao implante de etonogestrel e o acetato de medroxiprogesterona foram descritos nesta revisão. Os custos anuais estimados pelo NHS e seus respectivos desfechos estão representados na Tabela 24.

²⁰ Valores convertidos para reais a partir da média anual taxa de câmbio comercial, de acordo com o Banco Central, considerando a moeda utilizada no estudo e ano de publicação (valor original: 13.206 EUR).

Tabela 24. Custos esperados pelo NHS (preços em GBP de 2002/2003) por pacientes atribuíveis ao manejo de contraceptivos de ação longa. Adaptado de Varney, 2004. (111)

Recurso	Custos (% total dos custos esperados), de acordo com o método contraceptivo inicial (derivada do modelo de decisão)	
	Implante subdérmico de etonogestrel	Acetato de medroxiprogesterona
Dispositivo contraceptivo	32,03 (52%)	21,71 (20%)
Visita ao clínico geral	28,44 (46%)	70,72 (66%)
Visita a enfermeira licenciada em clínica geral	1,45 (2%)	14,73 (14%)
Encaminhamento	0,03 (<1%)	0 (0%)
Total	61,95 (100%)	107,16 (100%)
Estimativa anual de gravidezes esperadas	0	0,0030

GBP: *Great Britain Pound.*

Os resultados referentes a simulação pelo método de Monte Carlo estão disponibilizados na Tabela 25.

Tabela 25. Resultados das simulações de Monte Carlo. Adaptado de Varney, 2004. (111)

Comparação	Dominante	GBP 0 a GBP 912	>GBP 912
Implante de etonogestrel <i>versus</i> Acetato de medroxiprogesterona	92%	1%	7%

GBP: *Great Britain Pound.*

Os resultados sugeriram que iniciar contracepção com o implante de etonogestrel *versus* acetato de medroxiprogesterona foi uma estratégia dominante sob a perspectiva do NHS.

O estudo concluiu que a custo-efetividade relativa dos LARCs avaliados deve ser considerada sob a perspectiva do benefício clínico promovido por tais métodos contraceptivos.

5.7 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nesta seção evidências científicas que não estavam de acordo com a pergunta PICO e/ou publicadas em mídias não recomendadas. Tais evidências são consideradas fonte de informação adicional.

Sakamoto 2015

Sakamoto *et al.*, 2015 (52), realizaram estimativas econômicas acerca do uso do implante de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada, conforme descrito anteriormente, envolvendo usuárias de drogas da crack, em São Paulo.

Para a realização do estudo, foi calculada a redução dos custos oriundos da prevenção da gravidez não planejada, tendo como base a tabela do Sistema Único de Saúde (“Tabela SUS”) de 2010, por meio da contabilização dos custos com o parto e com o recém-nascido em gravidezes de baixo e de alto risco. Também foram empregados valores estimados da literatura. Ademais, foram considerados os custos relacionados à inserção do implante subdérmico.

O custo total para aquisição e inserção do implante para as 101 mulheres que o utilizaram foi de 60.993,30 reais. Foi realizada uma comparação de custos entre a inserção do implante de etonogestrel e a gravidez de baixo e alto risco, cujos resultados encontram-se na Tabela 26.

Tabela 26. Custo com a inserção do implante subdérmico comparado com a estimativa de custo da gravidez de baixo e de alto risco e respectivos recém-nascidos para 101 mulheres atendidas, segundo a “Tabela SUS”. Sakamoto, 2015. (52)

Custo/paciente para inserção do implante subdérmico	Valor (BRL)
Custo do implante subdérmico	600,00
Consulta	6,30
Total	603,00
Custo para inserção em 101 pacientes	60.933,30
Custo/paciente do parto normal e recém-nascido (gravidez de baixo risco)	Valor (BRL)
Parto normal	443,40
Atendimento ao recém-nascido no parto	55,20
Total	498,60
Custo para atenção de 101 pacientes	50.358,60
Custo/paciente do parto cesárea e recém-nascido (gravidez de alto risco)	Valor (BRL)

Cesárea	890,94
Atendimento ao recém-nascido no parto	2.793,56
Total	3.684,56
Custo para atenção de 101 pacientes	372.140,56

SUS: Sistema Único de Saúde.

Os autores determinaram, ainda, os custos estimados com a prevenção da gravidez não planejada, considerando os antecedentes obstétricos das pacientes (Tabela 27). Foi estimada a prevenção de 348 gravidezes não planejadas por meio da utilização do implante subdérmico, baseado nos antecedentes obstétricos. Este valor resultaria em uma economia de 341.643,50 reais.

Tabela 27. Custos real e total estimados em valores de 2010 da prevenção da gravidez não planejada em relação aos antecedentes obstétricos de mulheres usuárias de drogas da região da cracolândia, São Paulo, atendidas pelo projeto Gravius. Sakamoto, 2015. (52)

	n	Valor (BRL)	Total (BRL)
Custo com parto normal, cesárea e atendimento ao recém-nascido			
Parto normal	235	443,40	104.199,00
Cesárea	67	890,94	59.692,98
Atendimento recém-nascido	187	55,20	10.322,40
Subtotal	-	-	171.214,38
Custo com aborto e prematuro			
Aborto	56	206,81	11.581,36
Atendimento ao prematuro	61	2.793,92	170.429,12
Subtotal	-	-	231.362,42
Estimativa com a prevenção de 348 gravidezes não planejadas			
Custo estimado com aborto, parto e recém-nascido normal e prematuro	-	-	402.576,80
Custos com a inserção de implante subdérmico	-	-	60.933,20
Diferença	-	-	-341.643,50

O estudo concluiu que o implante de etonogestrel é uma indicação precisa para a prevenção de gravidez não planejada entre usuárias de drogas, sendo prevista uma grande economia de custos ao sistema de saúde por meio da utilização deste método contraceptivo.

6 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS DE ATS

Implanon NXT® (etonogestrel) foi aprovado no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o registro 1.0171.0088 em 01 de agosto de 2016.(90) Em 2001, o medicamento foi aprovado pelo FDA (91) e, atualmente, encontra-se regulamentado e/ou comercializado em um total de 110 países.(112)

Em abril de 2015, a OMS incluiu o implante de etonogestrel na lista de medicamentos essenciais necessários para um sistema de saúde básico, figurando entre as tecnologias mais eficazes, seguras e custo-efetivas listadas pela organização.(113)

Therapeutic Goods Administration (Austrália):

Implanon NXT® foi incluído no *Australian Register of Therapeutic Goods* em 12 de novembro de 2010. Atualmente, o medicamento está incluído no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS).(114)

National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Reino Unido):

O NICE recomendou a utilização de Implanon NXT® em 2014. O comitê considerou que há uma grande chance de o medicamento permanecer como uma opção custo-efetiva na prevenção da gravidez não planejada.(115)

Adicionalmente, embora a avaliação realizada pelo NICE tenha considerado apenas mulheres entre 18 a 40 anos, o comitê não restringiu a recomendação para esta faixa etária, podendo ser aplicada para mulheres mais jovens ou mais velhas.(115)

7 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

7.1 Objetivo

Elaborar uma avaliação econômica do uso de Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) para a prevenção de gravidez não planejada (contracepção) em mulheres adultas.

7.2 População-alvo

Mulheres adultas em idade reprodutiva, de 18 a 49 anos.

7.3 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal correspondente ao tempo máximo de utilização de cada unidade do Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel), equivalente a três anos. O horizonte temporal foi dividido em 39 ciclos de 28 dias cada.

7.4 Perspectiva

A análise foi conduzida sob a perspectiva do SUS.

7.5 Intervenção e comparadores

A intervenção avaliada foi o Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) em comparação aos métodos contraceptivos incluídos na RENAME: Injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona 150 mg); injetável mensal (enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg); DIU de cobre; pílula combinada (etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg); minipílula (noretisterona 0,35 mg).⁽⁸⁹⁾

7.6 Taxa de desconto

De acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde, foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos.(116)

7.7 Desfechos

Os desfechos de custo contemplados na análise foram custos médicos diretos, incluindo o custo dos métodos contraceptivos, consultas, procedimentos e custo da gravidez não planejada.

Para os desfechos clínicos, avaliou-se como desfecho primário o número de gravidezes não planejadas evitadas.

As opções de contracepção foram comparadas através da RCEI, definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{Implanon} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{Implanon} - Efetividade_{comparador}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em gravidez não planejadas)

7.8 Modelo econômico

Para a modelagem econômica, adotou-se um modelo de Markov para simular o período de 3 anos, considerando 39 ciclos de 28 dias cada. O modelo considerou uma coorte de 1.000 pacientes, segmentada pelas seguintes faixas etárias: 18 a 19, 20 a 24, 25 a 29, 30 a 34, 35 a 39, 40 a 44 e 45 a 49 anos.

O modelo inicia-se com a mulher em idade reprodutiva utilizando o método contraceptivo selecionado. A cada ciclo as pacientes podem continuar ou descontinuar a utilizar o método contraceptivo inicial. As mulheres em utilização contínua do método contraceptivo inicial estão sujeitas a ocorrência da gravidez não planejada de acordo com a taxa de falha em uso típico do método utilizado.

As mulheres que descontinuem o método inicial podem mudar para um anticoncepcional diferente ou cessar o uso de métodos contraceptivos. Ao mudar de contraceptivo, o modelo

atribui um método subsequente usando uma média ponderada com base na participação de mercado das demais alternativas e, consequentemente, assumindo uma taxa de falha média ponderada dos métodos restantes. Já ao cessar o uso de contraceptivos, o risco de engravidar são baseados nas taxas de fertilidade específicas para cada faixa etária.

Uma vez que a gravidez não planejada ocorre, ela pode resultar ou não em um nascido vivo. Para a gravidez resultante em nascido vivo, agrupou-se as opções de parto, a termo, normal ou por cesárea, e prematuro. A gravidez que não resulta em nascido vivo, considera a ocorrência de aborto espontâneo ou o óbito fetal. Uma vez que a gravidez ocorre, exclui-se o custo do método contraceptivo por 44 semanas, sendo 40 semanas de gestação e 4 semanas pós-parto, e após este período reinicia-se o uso de métodos contraceptivos.

Se a gravidez ocorreu durante o método contraceptivo inicial a paciente troca de método e o modelo atribui um método subsequente usando uma média ponderada com base na participação de mercado das demais alternativas. Caso a gravidez ocorra durante a utilização do método subsequente, o novo método é novamente definido com base na participação de mercado de todos os métodos, com exceção do método inicial.

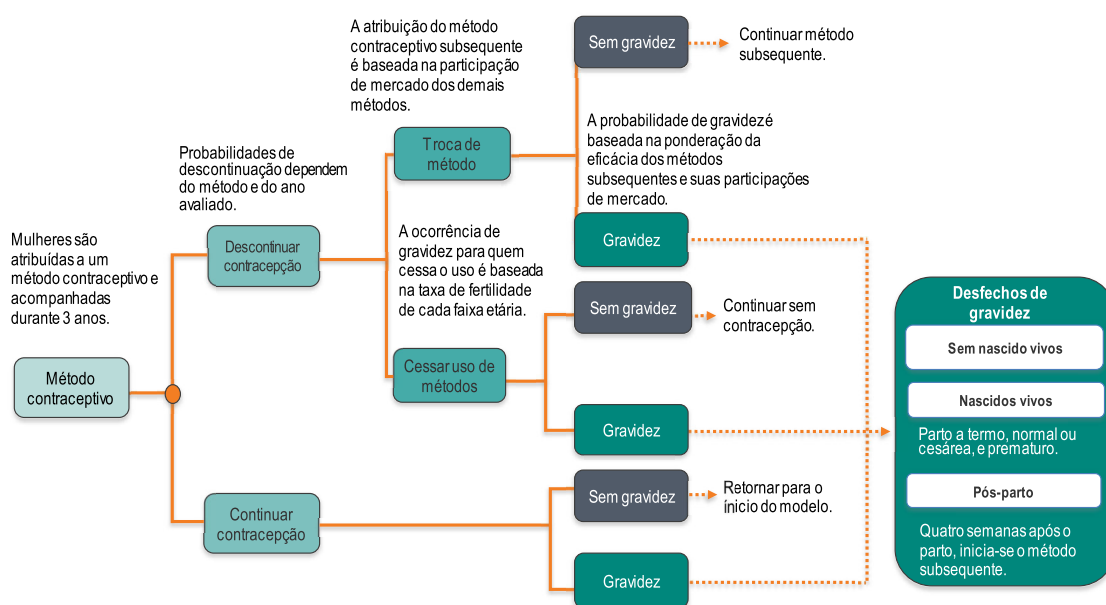


Figura 15. Modelo de Markov.

7.9 Dados de eficácia

7.9.1 Distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária

Inicialmente foi verificado o percentual de mulheres por faixa etária em uso de métodos contraceptivos. Em seguida, multiplicou-se este percentual pelo número de mulheres na faixa etária correspondente, estimando o número de mulheres em uso de métodos contraceptivos em 2021. Por fim, calculou-se a distribuição do uso de contraceptivos por faixa etária.(117,118) (Tabela 28)

Tabela 28. Distribuição do uso de contraceptivo por faixa etária. (117,119)

Mulheres	18 – 19 anos	20 – 24 anos	25 – 29 anos	30 – 34 anos	35 – 39 anos	40 – 44 anos	45 – 49 anos
% em uso de métodos para evitar gravidez	77,30%	78,20%	71,50%	62,40%	52,20%	44,50%	40,50%
População Brasileira 2021	3.326.415	8.422.289	8.403.721	8.457.859	8.790.872	8.112.050	7.123.493
Nº em uso de métodos para evitar gravidez	2.571.319	6.586.230	6.008.661	5.277.704	4.588.835	3.609.862	2.885.015
Distribuição	8,16%	20,89%	19,06%	16,74%	14,55%	11,45%	9,15%

7.9.2 Taxa de fertilidade anual

Para estimar a taxa de fertilidade anual, primeiro consultou-se na Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 a ocorrência de abortos, considerando tanto abortos espontâneos quanto os provocados.(117)

Em seguida, consultou-se no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) o número de nascidos vivos em 2017. No SINASC não foi possível segmentar o dado para a faixa etária de 18 a 19 anos, porém o mesmo disponibilizava dados para a população de 15 a 19 anos. Desta forma, adotou-se a premissa que a distribuição de nascidos vivos por idade é constante, ou seja, considera-se que 20% dos nascimentos ocorreram em mulheres de cada idade, de 15 a 19 anos, resultando em 40% dos nascimentos ocorridos em mulheres de 18 a 19 anos.(120)

Com o percentual de não nascidos vivos e o número de nascidos vivos, estimou-se o número de gravidezes pela fórmula:

$$\text{Nº de gravidezes} = \text{Número de nascidos vivos} / (1 - \% \text{ não nascidos vivos})$$

Para obter a taxa de fertilidade por 1.000 mulheres por ano para cada faixa etária utilizou-se a seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de fertilidade} = (\text{N}^\circ \text{ de gravidez} / \text{População}) * 1.000$$

Tabela 29. Taxa de fertilidade por faixa etária (por 1.000 mulheres por ano). (117,121)

Dado	18 – 19 anos	20 – 24 anos	25 – 29 anos	30 – 34 anos	35 – 39 anos	40 – 44 anos	45 – 49 anos
% não nascidos vivos 2013	4,30%	7,20%	13,00%	15,40%	21,80%	24,80%	27,70%
Nascidos vivos 2017	183.347* (95,70%)	729.526 (92,80%)	696.364 (87,00%)	593.376 (84,60%)	337.894 (78,20%)	78.685 (75,20%)	4.666 (72,30%)
População 2017	3.371.652	8.418.925	8.452.497	8.780.826	8.372.501	7.364.596	6.680.665
Nº de gravidez	76.634	786.127	800.418	701.390	432.090	104.634	6.454
Taxa de fertilidade	56,82	93,38	94,70	79,88	51,61	14,21	0,97

* 40% de 458.368 nascidos vivos.

7.9.3 Taxa de falha do método contraceptivo

As taxas de falhas de cada método contraceptivo foram aplicadas para estimar o número de gravidezes não planejadas. As probabilidades anuais de falha derivam do estudo Trussell *et al.*, 2014, sendo consideradas as taxas de falha com o “uso típico” no primeiro ano.(122)

Para o contraceptivo injetável mensal (enantato de norestisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg), não foram encontrados dados de eficácia no estudo Trussell *et al.*, 2014, assumindo-se a premissa que sua falha seria equivalente à de injeções trimestrais de acetato de medroxiprogesterona 150 mg.(122)

Tabela 30. Taxa de falha (porcentagem de mulheres que tiveram uma gravidez não planejada) de contraceptivos* no primeiro ano de utilização. Adaptado de Trussell, 2014. (122)

Método contraceptivo	Taxa de falha com “uso típico” no primeiro ano
Implanon NXT®	0,05%
Injetável trimestral	6,00%
DIU de cobre	0,80%

Pílula combinada	9,00%
Minipílula	9,00%
Injetável Mensal†	6,00%

DIU: dispositivo intrauterino.

† Considerada a mesma taxa de falha do injetável trimestral.

Uma vez que o modelo considera ciclos de 28 dias, referente ao ciclo menstrual, a probabilidade anual foi convertida para probabilidades de falha por ciclo menstrual (28 dias) seguindo dois passos:

Passo 1: Conversão da probabilidade anual em taxa por ciclo menstrual, utilizando a seguinte fórmula:

$$r = - [\ln (1 - P)] / t$$

Onde: r é a taxa por ciclo menstrual; P é a probabilidade anual; t: é o número intervalos em um ano, sendo 13 ciclos por ano.

Passo 2: Conversão da taxa por ciclo menstrual em probabilidade por ciclo menstrual, com a seguinte fórmula:

$$p=1-\exp(-rt)$$

Onde: p é a probabilidade por ciclo menstrual; r é a taxa por ciclo menstrual; t: é o número de intervalos por ciclo, sendo 1 ciclo.

7.9.4 Taxa de descontinuação do método contraceptivo

Identificou-se duas fontes de dados para a taxa de descontinuação dos métodos contraceptivos, Trussell *et al.*, 2014 e o Projeto CHOICE. O estudo de Trussell *et al.*, 2014 apresenta o percentual de pacientes que continuaram a utilização do método contraceptivo inicial após o período de um ano e o Projeto CHOICE apresentou este mesmo dado observando as pacientes ao longo de três anos.(37,122)

A descontinuação do primeiro ano foi baseada na estimativa apresentada por Trussell *et al.*, 2014, enquanto a descontinuação do segundo e terceiro ano foram obtidas pelas proporções entre a descontinuação do ano em questão e o primeiro ano, segundo o Projeto CHOICE (Tabela 31).(37,122)

Tabela 31. Taxa de descontinuação. (37,122)

Método contraceptivo	Primeiro ano	Segundo ano	Terceiro ano
Implanon NXT®	16,0%	12,4%	12,4%
Injetável trimestral	44,0%	32,1%	15,8%
DIU de cobre	22,0%	13,4%	11,9%
Pílula combinada	33,0%	25,4%	21,1%
Minipílula	33,0%	25,4%	21,1%
Injetável Mensal†	44,0%	32,1%	15,8%

DIU: dispositivo intrauterino.

† Considerada a mesma taxa de descontinuação do injetável trimestral.

7.9.5 Método contraceptivo subsequente

As mulheres que descontinuem o método inicial podem mudar para outro método. O modelo atribui um método subsequente usando uma média ponderada com base na participação de mercado dos demais métodos e, conseqüentemente, assumindo uma taxa de falha média ponderada dos métodos restantes.

A participação de mercado foi estimada considerando dados de compras de métodos contraceptivos realizadas pelo Ministério da Saúde (Tabela 32).

Tabela 32. Participação de mercado dos métodos contraceptivos.

Método contraceptivo	Participação de mercado
Implanon NXT®	0,49%
Injetável trimestral	47,58%
DIU de cobre	7,60%
Pílula combinada	4,92%
Minipílula	9,07%
Injetável Mensal	30,34%

DIU: dispositivo intrauterino.

7.10 Uso de recursos e custos

7.10.1 Métodos contraceptivos

Para calcular o custo dos métodos contraceptivos, primeiro levantou-se a posologia e frequência/duração de cada método, consultando nas bulas dos respectivos produtos (Tabela 33).

Tabela 33. Posologia dos métodos contraceptivos

Método contraceptivo	Frequência/Duração	Quantidade por uso
Implanon NXT®	3 anos	1
Injetável trimestral	Trimestral	1
DIU de cobre	10 anos	1
Pílula combinada	Mensal	21
Minipílula	Mensal	28
Injetável Mensal†	Mensal	1

DIU: dispositivo intrauterino.

Para o Implanon NXT®, considerou-se o preço proposto de incorporação de R\$ 280,00, conforme apresentado pelo demandante. Os demais métodos contraceptivos tiveram seus custos consultados no Painel de Preços do Ministério da Economia. Adotou-se o preço referente a última compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (UASG 250005) quando disponível, nos demais casos, considerou-se o preço médio registrado em 2019 (Tabela 34). (123)

Tabela 34. Custo de contracepção. (124)

Contraceptivo	Produto	Custo	Painel de Preços
Implanon NXT®	-	R\$ 280,00	Preço proposto
Injetável Trimestral	acetato de medroxiprogesterona 150 mg	R\$ 3,20	UASG 250005 05/07/2019

DIU de cobre	-	R\$ 14,50	UASG 250005 25/10/2019
Pílula combinada	etinilestradiol 0,03 mg + levonorgestrel 0,15 mg	R\$ 2,82 (21 un.)	Média entre 11/02 a 12/11/2019
Minipílula	noretisterona 0,35 mg	R\$ 2,10 (28 un.)	Média entre 01/03 a 04/11/2019
Injetável Mensal	enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg	R\$ 6,22	UASG 250005 03/10/2019

DIU: dispositivo intrauterino; UASG: Unidades de Administração de Serviços Gerais.

7.10.2 Custos associados aos métodos contraceptivos

Além dos custos de medicamentos, foram incluídos os custos associados ao uso dos métodos contraceptivos, como custo de inserção e remoção do implante, custo de injeção e custo de inserção do DIU de cobre.

Os preços dos procedimentos considerados para a composição de custo foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS (SIGTAP).⁽¹²⁵⁾

Sobre a conduta adotada, para inserção e remoção do implante foi considerado o custo de uma consulta. Para o custo de injeção, considerou-se o custo de uma consulta e de administração de medicamentos. Já para o custo da inserção do DIU de cobre, além da consulta, foi considerado o custo de uma ultrassonografia pélvica para auxiliar o posicionamento do dispositivo. Também foi considerado uma consulta anual de acompanhamento, independentemente do método contraceptivo utilizado.

Tabela 35. Custo associados a contracepção. ⁽¹²⁶⁾

Item de custo	Custo	Procedimento	SIGTAP
Inserção/Remoção do implante	R\$ 10,00	Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2
Injeção	R\$ 10,63	Administração de medicamentos na atenção especializada + Consulta médica em atenção especializada	03.01.10.001-2 + 03.01.01.007-2
Inserção do DIU de cobre	R\$ 34,20	Ultrassonografia pélvica (ginecológica) + Consulta	02.05.02.016-0 + 03.01.01.007-2

médica em atenção especializada			
Acompanhamento anual	R\$ 10,00	Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2

DIU: dispositivo intrauterino; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS.

7.10.3Custo de gravidez não planejada

Em relação ao custo de gravidez, o estudo de Le *et al.*, 2014 estimaram o custo médio de gravidez não planejada no sistema público de saúde brasileiro para o ano de 2010, com base em dados do DATASUS. Além da gravidez resultando em um nascido vivo, o valor apresentado também incluiu o custo com a ocorrência de abortos e possíveis complicações neonatais, sendo em média R\$ 2.293 por gravidez não planejada.(31)

Apesar do estudo apresentar um custo referente a 2010, optou-se por seguir uma estratégia conservadora de não ajustar esse valor pela inflação. Tal premissa baseia-se na frequência de atualização do custo dos procedimentos no SIGTAP, como exemplo, o custo de atendimento ao recém-nascido em sala de parto não sofreu atualização desde dezembro de 2008, apresentando o mesmo valor de R\$ 55,20 em março de 2020.

7.11 Resultados

A utilização de Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) para a prevenção de gravidez não planejada em mulheres adultas em uma coorte de 1.000 pacientes gerou economia em comparação ao injetável trimestral, injetável mensal, pílula combinada e minipílula, com o custo de gravidezes não planejadas sendo o responsável pela maior parte da economia gerada. O uso do Implanon NXT® gerou uma economia de 27,57% a 32,63%, dependendo do comparador selecionado, e um incremento de 76,39% em comparação ao DIU de cobre (Tabela 36).

Tabela 36. Resultados de custo.

Comparador	Aquisição dos métodos	Custos associados	Gravidez	Total	Incremental
Implanon NXT®	R\$299.974,30	R\$96.392,95	R\$80.774,90	R\$477.142,15	Referência
Injetável Trimestral	R\$76.801,27	R\$171.976,93	R\$410.007,62	R\$658.785,82	R\$181.643,68
DIU de cobre	R\$50.741,69	R\$69.353,18	R\$150.402,97	R\$270.497,84	-R\$206.644,31
Pílula combinada	R\$85.936,05	R\$107.928,13	R\$514.377,95	R\$708.242,13	R\$231.099,98
Minipílula	R\$72.074,35	R\$109.039,64	R\$493.228,16	R\$674.342,15	R\$197.200,00
Injetável Mensal	R\$136.214,29	R\$50.722,40	R\$483.323,68	R\$670.260,37	R\$193.118,23

DIU: dispositivo intrauterino.

Em relação aos desfechos clínicos, o uso de Implanon NXT® resultou em uma menor ocorrência de gravidezes não planejadas em comparação a todos os comparadores, com uma redução variando de 46,18% a 84,04% casos (Tabela 37).

Tabela 37. Resultados de gravidezes não planejadas.

Comparador	Número de gravidezes não planejadas	Incremental
Implanon NXT®	38	Referência
Injetável Trimestral	199	-160
DIU de cobre	71	-33
Pílula combinada	239	-200
Minipílula	238	-199
Injetável Mensal	224	-185

DIU: dispositivo intrauterino.

Ao avaliar a razão de custo-efetividade incremental, o Implanon NXT® resultou em um cenário dominante, ou seja, com menor custo e menor ocorrência de gravidezes não planejada, em

comparação ao injetável trimestral, injetável mensal, pílula combinada e minipílula. Quando comparado ao DIU de cobre, o Implanon NXT® resultou em uma RCEI de R\$ 6.356,07 por gravidez não planejada evitada.

Tabela 38. Razão de custo-efetividade incremental.

Implanon NXT® versus	Custo incremental	Gravidez não planejada incremental	RCEI
Injetável Trimestral	R\$181.643,68	-160	Dominante
DIU de cobre	-R\$206.644,31	-33	-R\$6.356,07
Pílula combinada	R\$231.099,98	-200	Dominante
Minipílula	R\$197.200,00	-199	Dominante
Injetável Mensal	R\$193.118,23	-185	Dominante

DIU: dispositivo intrauterino; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

7.12 Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

7.12.1 Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para os valores limite e os resultados obtidos foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Considerando a variação dos parâmetros da análise, foi avaliado o impacto sobre o desfecho de gravidez não planejada evitada, considerando todas as comparações da análise.

Todos os parâmetros foram variados, porém serão expostos os 10 parâmetros que apresentarem maior variação no custo por gravidez não planejada evitada. De forma geral, adotou-se a distribuição beta para probabilidades, normal para custos e triangular para dados como número de consultas.

A análise de sensibilidade univariada demonstrou robustez nos resultados obtidos, apresentando um cenário dominante, independente da variação dos parâmetros, a favor do Implanon NXT® em comparação ao injetável trimestral, injetável mensal, pílula combinada e minipílula.

Ao comparar o Implanon NXT® e o DIU de cobre, o resultado indicou redução de gravidezes não planejadas, porém com um aumento de custo para o Implanon NXT®. Desta forma, a RCEI calculada resulta em um valor negativo de -R\$ 6.356,07, uma vez que o desfecho clínico apresenta valor negativo e o desfecho econômico apresenta valores positivos.

Os 10 parâmetros que apresentaram maior influência na RCEI entre Implanon NXT® e DIU de cobre estão apresentados em ordem decrescente na Tabela 39.

Tabela 39. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada: Implanon NXT® versus DIU de cobre.

Parâmetro	Valor base	Distribuição	Limite inferior	Limite superior
Custo - Implanon NXT®	R\$280,00	Normal	R\$170,24	R\$389,76
Descontinuação: Ano 1 - DIU de cobre	22,00%	Beta	16,71%	27,79%
Descontinuação: Ano 1 - Implanon NXT®	16,00%	Beta	12,03%	20,41%
Nº de consulta - Inserção do DIU de cobre	1,00	Triangular	0,00	2,00
Descontinuação: Ano 2 - DIU de cobre	13,42%	Beta	9,19%	18,30%
Custo - Gravidez	R\$2.293,00	Normal	R\$1.394,16	R\$3.191,84
Descontinuação: Ano 2 - Implanon NXT®	12,40%	Beta	8,88%	16,41%
Custo - Consulta de acompanhamento	R\$10,00	Normal	R\$6,08	R\$13,92
Custo - Inserção do DIU de cobre	R\$34,20	Normal	R\$20,79	R\$47,61
Taxa de falha - DIU de cobre	0,80%	Beta	0,75%	0,86%

DIU: dispositivo intrauterino.

Em todos os casos os resultados continuaram apresentando redução de gravidez não planejada e um aumento de custo para o Implanon NXT®, com uma RCEI variando de -R\$ 9.604,28 a -R\$ 2.828,75 em comparação ao DIU de cobre (Figura 16).

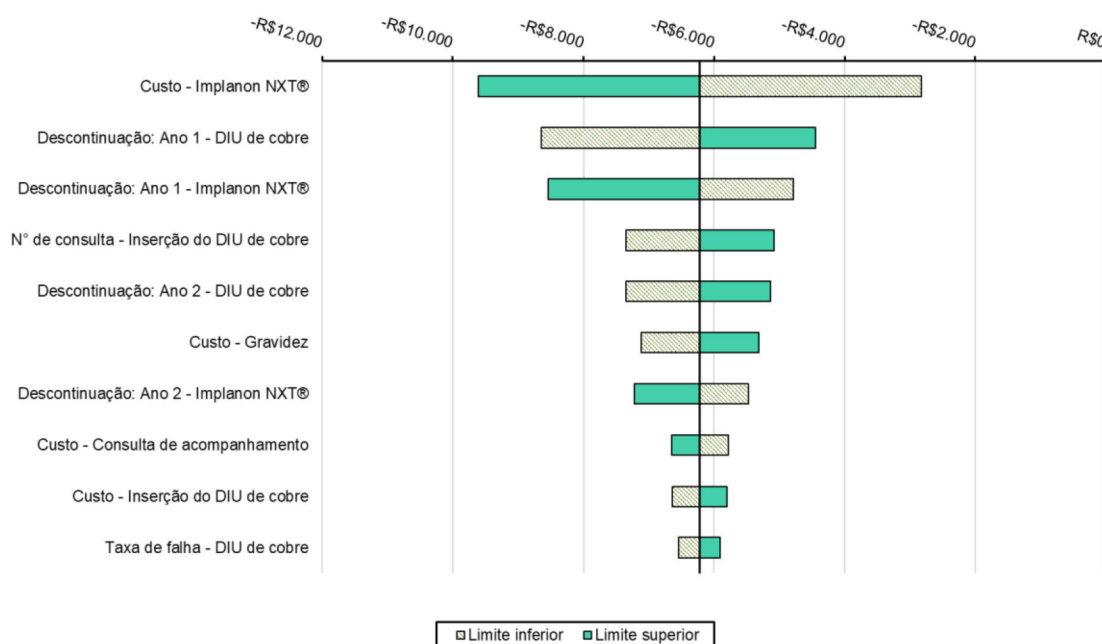


Figura 16. Diagrama de tornado: Implanon NXT® versus DIU de cobre.

DIU: dispositivo intrauterino.

7.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística representa outro elemento importante na avaliação de um modelo econômico. É usada como forma de se representar as variações entre pacientes encontradas na prática clínica. Neste tipo de análise os diversos parâmetros do modelo são variados simultaneamente. A cada nova iteração, uma coorte simulada de pacientes é criada, cada qual com suas características próprias, de forma a refletir a variação entre pacientes vista na prática clínica. Cada um destes pacientes que integram a coorte simulada tem sua própria variação de custo e efetividade, gerando, assim, uma RCEI própria.

A partir destes dados é possível avaliar, através da análise de quadrantes, qual a probabilidade média do procedimento ser custo-efetivo e estar dentro de um limite de disposição a pagar, podendo, assim, ser chamado de custo-efetivo. Todos os parâmetros da análise foram variados

de acordo com a distribuição apropriada para cada item. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 iterações. Foi utilizado um limite de disposição a pagar de R\$ 34.533 por gravidez não planejada evitada, equivalente ao PIB per capita nacional, no ano de 2019.

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que todas as 1.000 iterações apresentaram um menor número de gravidez não planejada para o uso do Implanon NXT® em relação a seus comparadores, demonstrando robustez nos resultados previamente apresentados. Com exceção da comparação com DIU de cobre, onde o Implanon NXT® apresenta um custo superior no resultado base e em todas as iterações da análise de sensibilidade probabilística, o Implanon NXT® apresentou redução de custo em 96,8% a 98,8% das iterações em comparação aos demais métodos contraceptivos.

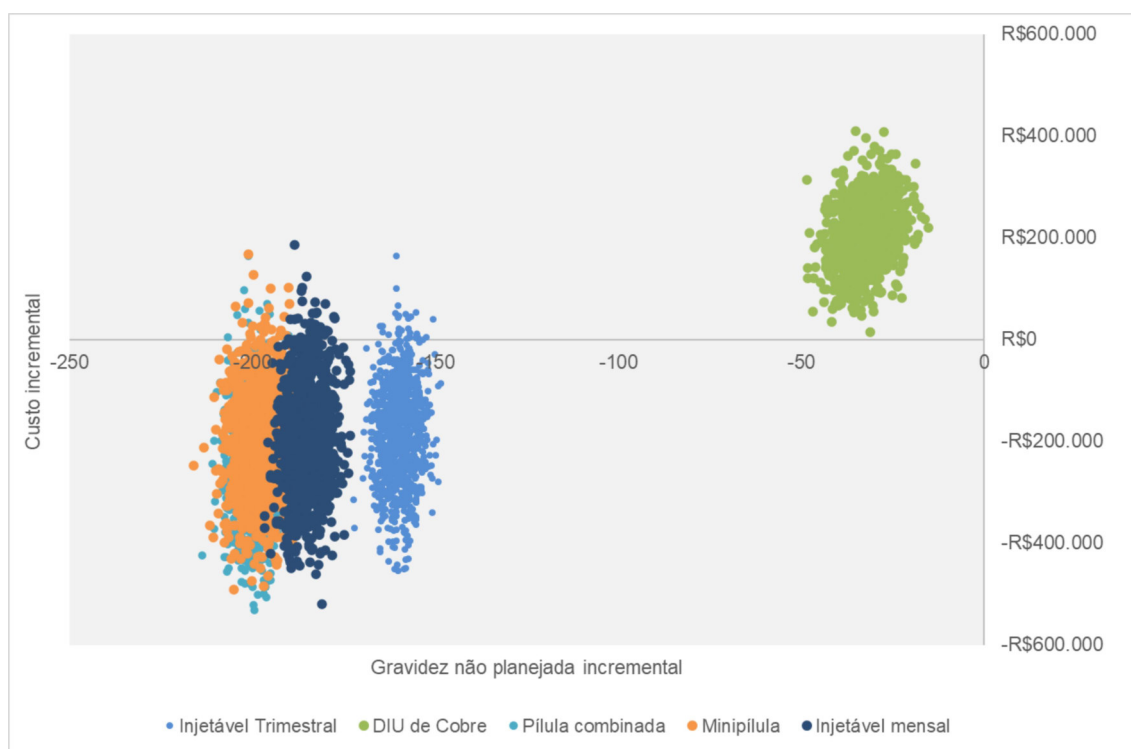


Figura 17. Plano de custo-efetividade incremental.

DIU: dispositivo intrauterino.

Considerando um limiar de disposição a pagar equivalente a uma vez o PIB per capita de 2019 (R\$ 34.553), o Implanon NXT® apresentou uma probabilidade de ser considerado custo-efetivo em 86,77% dos casos (Figura 18).

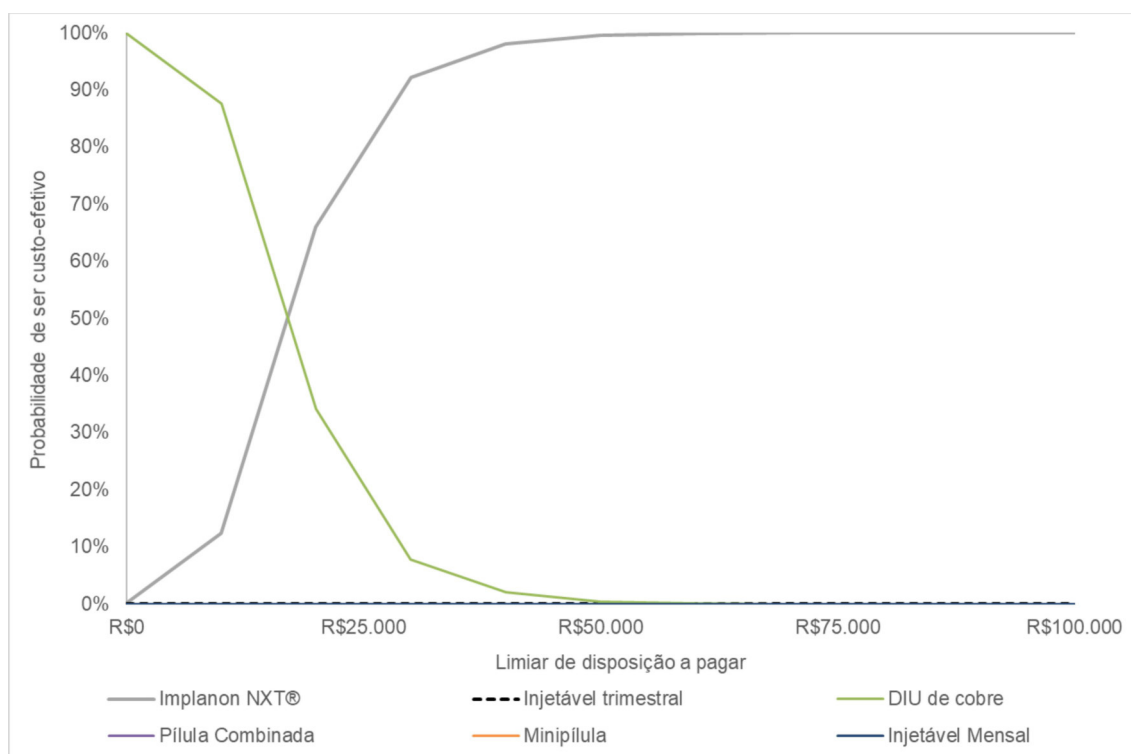


Figura 18. Curva de aceitabilidade.

DIU: dispositivo intrauterino.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O presente modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido com o intuito de simular o impacto financeiro da incorporação do uso de Implanon NXT® (implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel) para a prevenção de gravidez em mulheres adultas, 18 a 49 anos, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

8.1 População elegível

Para o impacto orçamentário, foram consideradas 4 populações distintas, sendo elas: estimativa por demanda aferida; estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos; estimativa epidemiológica da população com HIV; estimativa epidemiológica da população vulnerável.

8.1.1 Estimativa por demanda aferida

A estimativa por demanda aferida foi realizada com base nas compras de contraceptivos realizadas pelo Ministério da Saúde em 2019. As quantidades de cada produto foram divididas de acordo com as suas respectivas posologias, estimando-se o número de pacientes atendidos para o ano em questão. Foi estimado que cerca de 3.869.561 mulheres poderiam ser atendidas com as compras de contraceptivos realizadas em 2019.

8.1.2 Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos

Para a estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos, partiu-se da estimativa populacional para o ano de 2021. Em seguida, aplicou-se o percentual de mulheres sexualmente ativas apresentado na Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher de 2006. E, por último, o percentual de mulheres em uso de contraceptivos previamente apresentado na Tabela 28.(117,119,127)

A Tabela 40 apresenta a estimativa populacional de mulheres para o ano de 2021, percentual de mulheres sexualmente ativas, percentual de mulheres em uso de métodos contraceptivos e

o número estimado da população elegível, todos segmentados por faixa etária, resultando em 26.707.854 pacientes elegíveis.

Tabela 40. Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos. (117,119,127)

Faixa etária	População feminina	Sexualmente ativas	Em uso de contraceptivos	População sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos
18 a 19 anos	3.326.415	53,00%*	77,30%	1.362.799
20 a 24 anos	8.422.289	81,50%	78,20%	5.367.777
25 a 29 anos	8.403.721	89,70%	71,50%	5.389.768
30 a 34 anos	8.457.859	91,71%	62,40%	4.840.182
35 a 39 anos	8.790.872	90,80%	52,20%	4.166.662
40 a 44 anos	8.112.050	89,30%	44,50%	3.223.607
45 a 49 anos	7.123.493	81,70%	40,50%	2.357.057

*Dado referente a faixa etária de 15 a 19 anos.

8.1.3 Estimativa epidemiológica da população com HIV

O número de grávidas com HIV no Brasil vem crescendo desde 2008, de acordo com os últimos dados do Boletim Epidemiológico de HIV/Aids divulgados pelo Ministério da Saúde. (128) Em 2008, foram registradas 6,7 mil gestantes com HIV, o que representava 2,1 casos para cada 1 mil nascidos vivos. Em 2018, esse número passou para 8,6 mil, o equivalente a 2,9 casos a cada 1 mil pessoas.

O implante subdérmico de etonogestrel apresenta-se uma solução altamente eficaz a essa população, que tem apresentado crescentes números de gestações nos últimos 10 anos entre mulheres vivendo com HIV, (129) tornando-se um fator adicional de preocupação ao SUS e ao programa de HIV, podendo ocasionar um aumento no número de transmissões verticais de bebês nascidos dessas mães, apesar de existirem outras opções terapêuticas para lidar com essa situação. Principais benefícios da utilização do implante são: baixa taxa de falha (0,05%), acompanhamento do efeito contraceptivo através de constatação que o implante continua presente na região do braço – realizado através de palpação, procedimento simples e rápido de

inserção – que deve ser realizada por um profissional familiarizado com o procedimento e que possui poucos efeitos colaterais. (88)

Para o cálculo da população com HIV, partindo da estimativa populacional para o ano de 2021, aplicou-se a prevalência de HIV de 0,5%, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde para o ano de 2018. Em seguida, aplicou-se o percentual de mulheres sexualmente ativas por faixa etária.(117,119,130)

A Tabela 41 apresenta a estimativa populacional de mulheres para o ano de 2021, percentual de mulheres com HIV e o número estimado da população com HIV sexualmente ativa, segmentados por faixa etária, resultando em 224.840 pacientes elegíveis.

Tabela 41. Estimativa epidemiológica da população com HIV sexualmente ativa. (117,119,130)

Faixa etária	População feminina	HIV	Sexualmente ativas	População com HIV sexualmente ativa
18 a 19 anos	3.326.415	0,5%†	53,00%*	8.815
20 a 24 anos	8.422.289		81,50%	34.321
25 a 29 anos	8.403.721		89,70%	37.691
30 a 34 anos	8.457.859		91,71%	38.784
35 a 39 anos	8.790.872		90,80%	39.911
40 a 44 anos	8.112.050		89,30%	36.220
45 a 49 anos	7.123.493		81,70%	29.099

* Dado referente a faixa etária de 15 a 19 anos.

† Dado referente a faixa etária de 15 a 49 anos.

8.1.4 Estimativa epidemiológica da população vulnerável

Similar a população de mulheres vivendo com HIV, o implante apresenta-se como um alternativa altamente eficaz (taxa de falha de 0,05%), independe da ação da usuária, possui procedimento de inserção simples e rápido, altos índices de continuidade e satisfação, além de poucos efeitos colaterais. (36,88,96,97,99,103–106)

Para o cálculo da população vulnerável, foram consideradas moradoras de rua e usuárias de drogas. Partiu-se da estimativa populacional para o ano de 2021, aplicando o percentual referente a mulheres que consumiram alguma substância ilícita nos últimos 30 dias em 2015,

proveniente do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira.(119,131)

Utilizando os dados da Secretaria de Avaliação e Gestão da Informação do Ministério da Cidadania, estimou-se que 0,0113% das mulheres na faixa etária de 25 a 44 anos apresentam-se em situação de rua no ano de 2007.(119,132)

Tabela 42. Estimativa epidemiológica da população vulnerável. (119,131)

Faixa etária	População feminina	Usuárias de drogas	Situação de rua	População vulnerável
18 a 24 anos	3.326.415	3,90%	0,0113%	459.532
25 a 34 anos	8.422.289	2,70%		457.175
35 a 44 anos	8.403.721	1,20%		204.752
45 a 49 anos	7.123.493	0,70%		50.672

A Tabela 42 apresenta a estimativa populacional de mulheres para o ano de 2021, percentual de mulheres usuárias de drogas, percentual de mulheres em situação de rua e o número estimado da população vulnerável, segmentados por faixa etária, resultando em 1.172.131 pacientes elegíveis.

8.2 Custo de tratamento

Para o cálculo do impacto orçamentário, utilizou-se os resultados anuais do modelo de custo-efetividade e o preço apresentado no item 4.6. Considerou-se que ao iniciar o uso de contraceptivo as pacientes são acompanhadas por um período de três anos, equivalente ao horizonte de tempo avaliado no modelo de custo-efetividade. Entretanto, para projetar o impacto orçamentário incremental decorrente da incorporação de Implanon NXT®, foram avaliadas 5 coortes de mulheres simultaneamente, iniciando anualmente os métodos e seguidas por 3 anos. Cada coorte subsequente leva em consideração o crescimento populacional e mulheres que descontinuaram o método anteriormente.

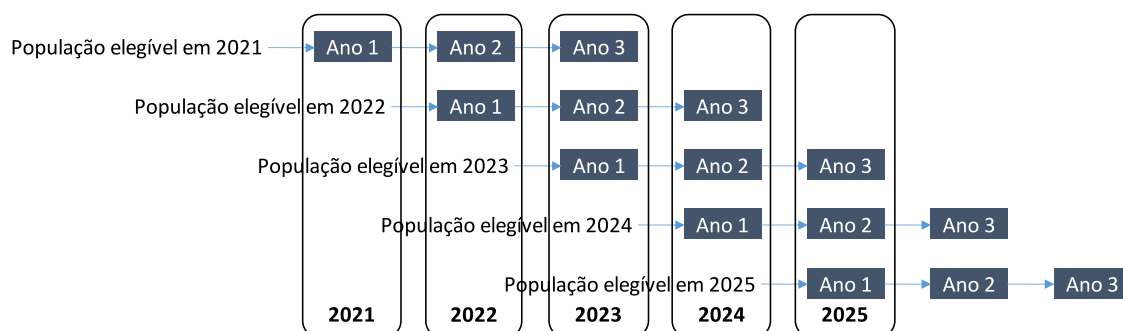


Figura 19. Fluxo das coortes de pacientes ao longo dos cinco anos de análise.

8.3 Participação de mercado

A Tabela 43 apresenta a participação de mercado considerada para o cenário referência, estimada segundo as compras realizadas pelo Ministério da Saúde em 2019.

Tabela 43. Participação de mercado: Cenário referência.

Comparador	2021	2022	2023	2024	2025
Implanon NXT®	0,49%	0,47%	0,47%	0,47%	0,47%
Injetável Trimestral	47,58%	47,00%	46,20%	45,40%	44,50%
DIU de cobre	7,60%	8,20%	9,00%	9,80%	10,70%
Pílula combinada	4,92%	4,92%	4,92%	4,92%	4,92%
Minipílula	9,07%	9,07%	9,07%	9,07%	9,07%
Injetável Mensal	30,34%	30,34%	30,34%	30,34%	30,34%

DIU: dispositivo intrauterino.

A Tabela 44 apresenta a participação de mercado estimada com a incorporação do Implanon NXT® no âmbito do SUS.

Tabela 44. Participação de mercado: Cenário pós incorporação.

Comparador	2021	2022	2023	2024	2025
Implanon NXT®	2,00%	4,00%	6,00%	8,00%	10,00%

Injetável Trimestral	47,00%	46,20%	45,40%	44,50%	42,40%
DIU de cobre	7,60%	8,20%	9,00%	9,80%	10,70%
Pílula combinada	4,70%	4,50%	4,30%	4,10%	4,00%
Minipílula	8,80%	8,60%	8,40%	8,20%	8,00%
Injetável Mensal	29,90%	28,50%	26,90%	25,40%	24,90%

DIU: dispositivo intrauterino.

Com exceção da população vulnerável, as demais populações seguiram as participações de mercado apresentadas na Tabela 43 e Tabela 44. Para esta última população, considerou-se que no cenário referência nenhuma mulher faz uso de métodos contraceptivos e estão sujeitas a 40% de chance de engravidar, de acordo com estudo de Trussell.⁽⁸⁵⁾ Já no cenário pós incorporação, considerou-se uma migração anual de 5% para o uso do Implanon NXT®, chegando a 25% no quinto ano.

8.4 Análise de impacto orçamentário

8.4.1 Estimativa por demanda aferida

Com a incorporação do Implanon NXT®, seguindo as participações de mercado previamente expostas para uma população de cerca de 3,8 milhões de mulheres, **estima-se uma economia de R\$ 6,78 milhões em cinco anos.** (Tabela 45). Além disso, espera-se evitar cerca de 71 mil gravidezes não planejadas. (Figura 20)

Tabela 45. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Demanda Aferida.

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Referência TOTAL	R\$733,72	R\$780,05	R\$733,88	R\$744,88	R\$748,76	R\$3.741,30
Contracepção	R\$249,91	R\$219,85	R\$229,86	R\$239,52	R\$226,68	R\$1.165,82
Gravidez	R\$483,81	R\$560,21	R\$504,02	R\$505,37	R\$522,07	R\$2.575,48
Pós incorporação TOTAL	R\$739,65	R\$776,33	R\$729,94	R\$744,27	R\$744,33	R\$3.734,52
Contracepção	R\$264,19	R\$237,80	R\$263,12	R\$290,70	R\$285,76	R\$1.341,57

Gravidez	R\$475,46	R\$538,53	R\$466,82	R\$453,57	R\$458,57	R\$2.392,94
Incremental (Pós incorporação – Referência)	R\$5,92	-R\$3,72	-R\$3,94	-R\$0,62	-R\$4,43	-R\$6,78

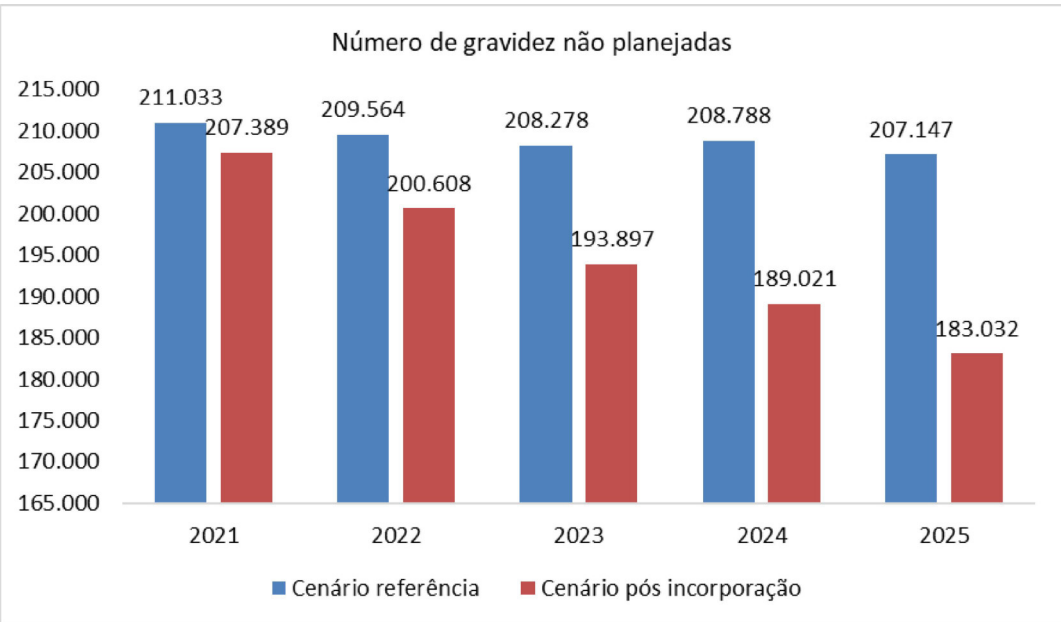


Figura 20. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa por demanda aferida.

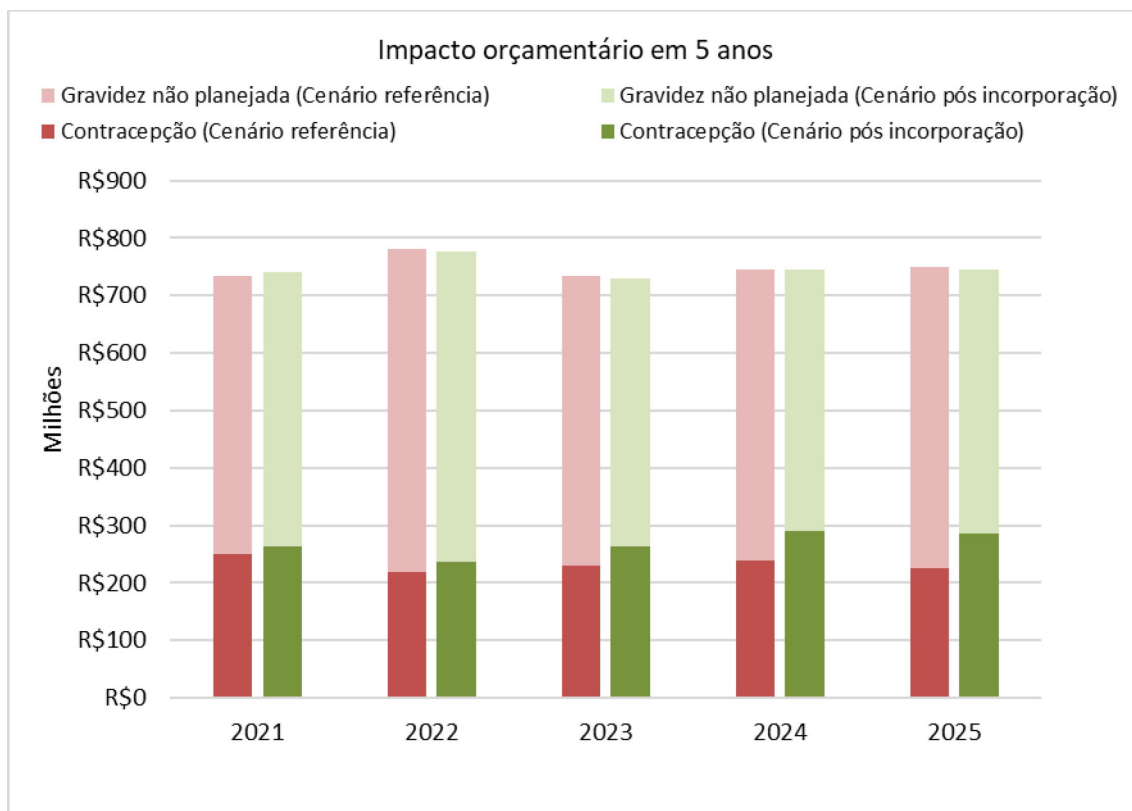


Figura 21. Impacto orçamentário: Estimativa por demanda aferida.

8.4.2 Estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos

Ao considerar a estimativa epidemiológica da população sexualmente ativa em uso de métodos contraceptivos, espera-se que 26 milhões mulheres utilizem algum método em 2021. Considerando os mesmos dados de entrada que foram apresentados anteriormente, pode-se concluir que haveria uma economia ainda maior do que no cenário 1. **Em cinco anos, estimou-se uma redução acumulada de custo de R\$ 46,80 milhões e 489 mil gravidezes não planejadas evitadas ao incorporar o Implanon NXT®.**

8.4.3 Estimativa epidemiológica da população com HIV

Com a incorporação do Implanon NXT®, seguindo as participações de mercado previamente expostas para uma população de cerca de 225 mil mulheres com HIV, estima-se uma **economia de R\$ 394 mil reais em cinco anos e 4.100 gravidezes não planejadas evitadas.**

Tabela 46. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Estimativa epidemiológica da população com HIV.

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Referência TOTAL	R\$42,62	R\$45,31	R\$42,63	R\$43,27	R\$43,49	R\$217,31
Contracepção	R\$14,52	R\$12,77	R\$13,35	R\$13,91	R\$13,17	R\$67,72
Gravidez	R\$28,10	R\$32,54	R\$29,28	R\$29,35	R\$30,32	R\$149,59
Pós incorporação TOTAL	R\$42,96	R\$45,09	R\$42,40	R\$43,23	R\$43,23	R\$216,91
Contracepção	R\$15,35	R\$13,81	R\$15,28	R\$16,88	R\$16,60	R\$77,92
Gravidez	R\$27,62	R\$31,28	R\$27,11	R\$26,34	R\$26,64	R\$138,99
Incremental (Pós incorporação – Referência)	R\$344.112	-R\$216.177	-R\$228.890	-R\$35.769	-R\$257.119	-R\$393.844

* Valor apresentado em reais.

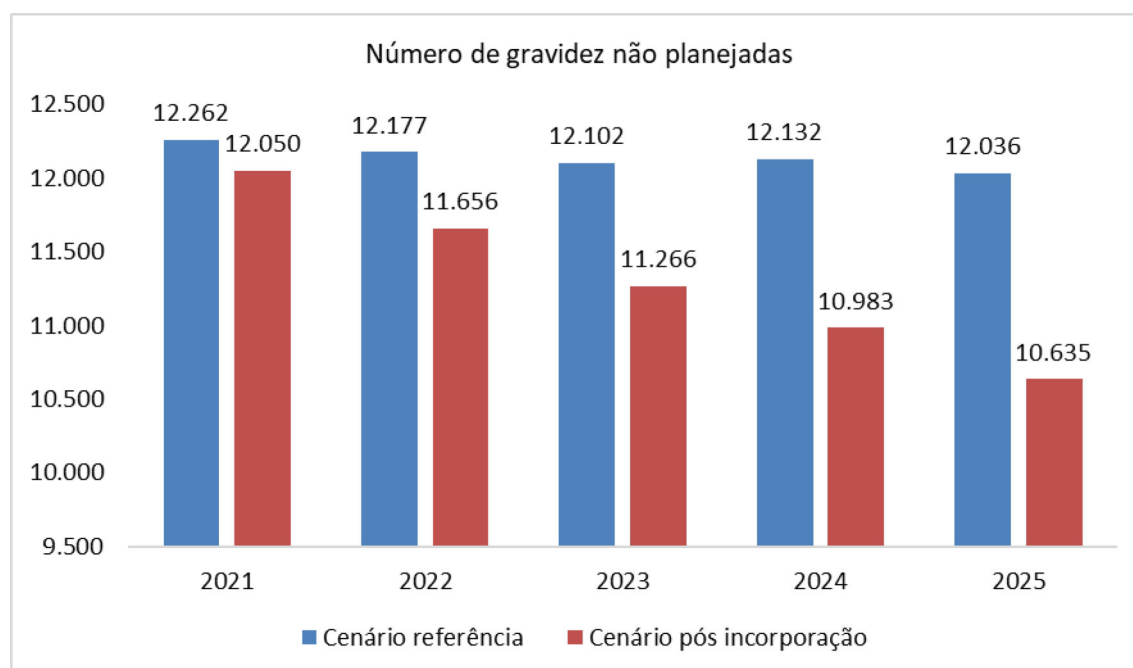


Figura 22. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa epidemiológica da população com HIV.

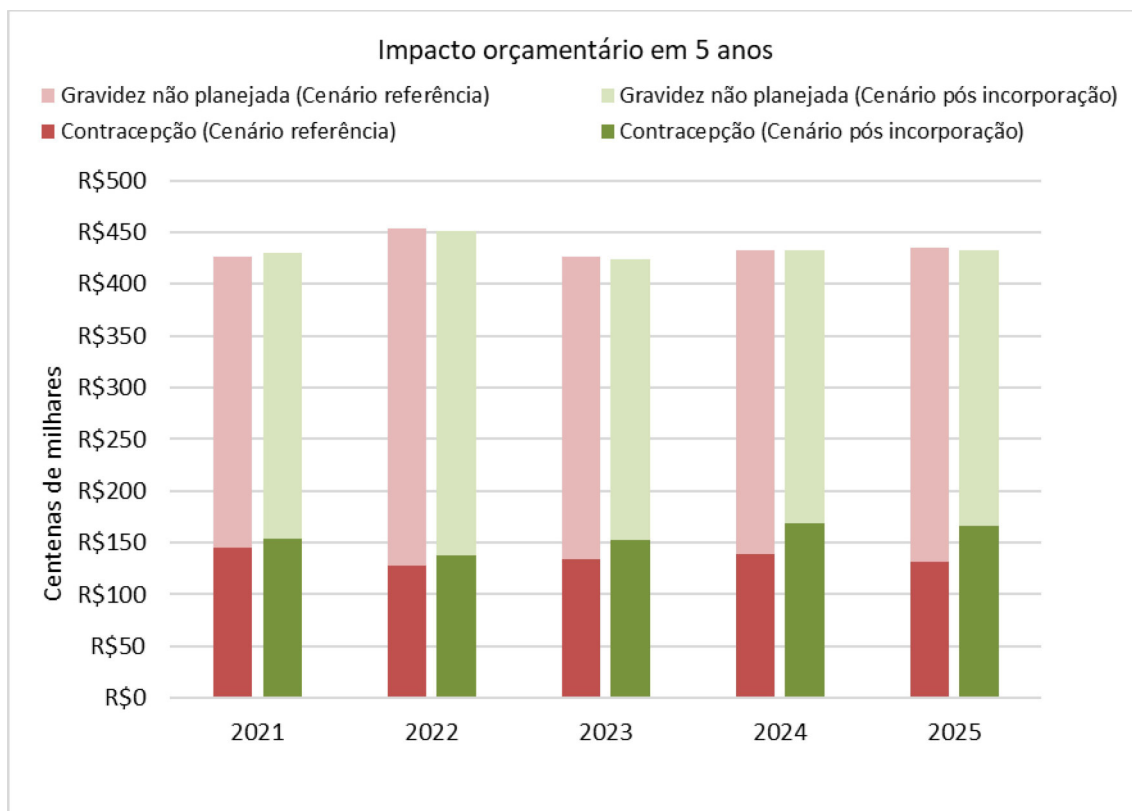


Figura 23. Impacto orçamentário: Estimativa epidemiológica da população com HIV.

8.4.4 Estimativa epidemiológica da população vulnerável

Ao considerar cerca de 1,2 milhões de mulheres usuárias de drogas e em situação de rua como uma população vulnerável, e considerando um cenário referência em que essas mulheres não utilizam na frequência adequada nenhum tipo de método contraceptivo em comparação a um cenário com Implanon NXT® com um aumento gradual de 5% ao ano, calcula-se uma **economia de R\$ 608,17 milhões em cinco anos**.

Como o cenário referência não apresenta gastos com métodos contraceptivos, a economia ocorre devido ao número de gravidez não planejada evitadas de aproximadamente 350 mil casos ao longo dos cinco anos do impacto orçamentário.

Tabela 47. Análise de impacto orçamentário, em milhões de reais: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.

Cenários	2021	2022	2023	2024	2025	Acumulado
Referência TOTAL	R\$1.074,98	R\$1.079,39	R\$1.082,92	R\$1.085,34	R\$1.086,54	R\$5.409,17
Contracepção	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00	R\$0,00
Gravidez	R\$1.074,98	R\$1.079,39	R\$1.082,92	R\$1.085,34	R\$1.086,54	R\$5.409,17
Pós incorporação TOTAL	R\$1.039,14	R\$992,54	R\$961,96	R\$926,73	R\$880,62	R\$4.801,00
Contracepção	R\$17,86	R\$20,98	R\$41,30	R\$58,21	R\$65,40	R\$203,74
Gravidez	R\$1.021,28	R\$971,57	R\$920,67	R\$868,52	R\$815,21	R\$4.597,25
Incremental (Pós incorporação – Referência)	-R\$35,83	-R\$86,85	-R\$120,95	-R\$158,61	-R\$205,92	-R\$608,17

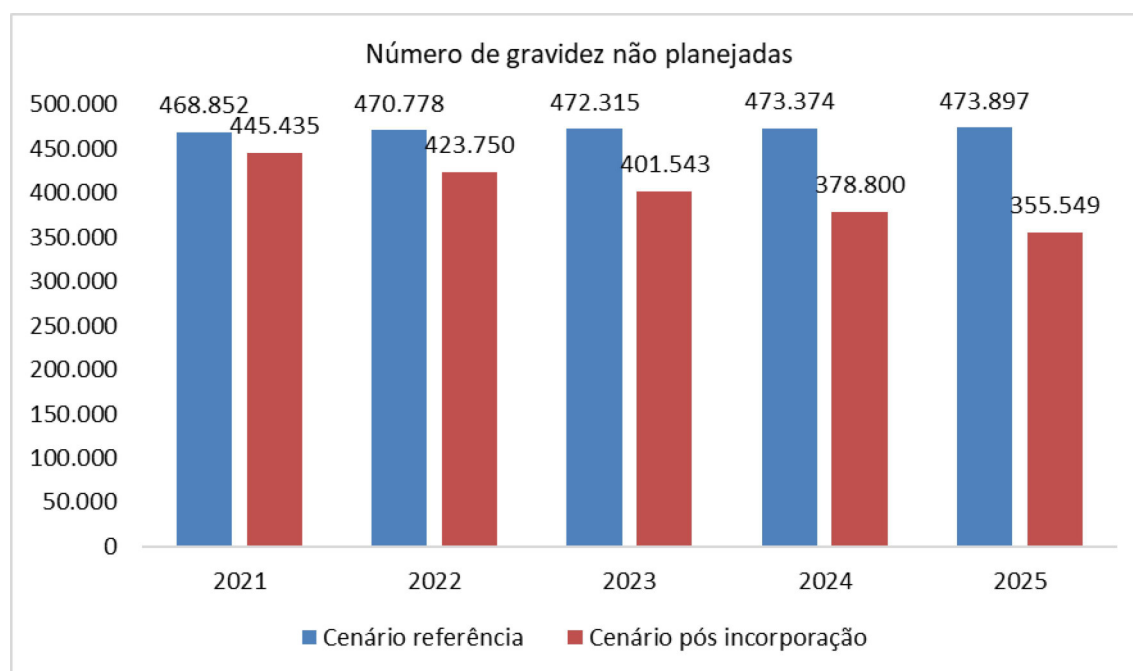


Figura 24. Número de gravidezes não planejadas: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.

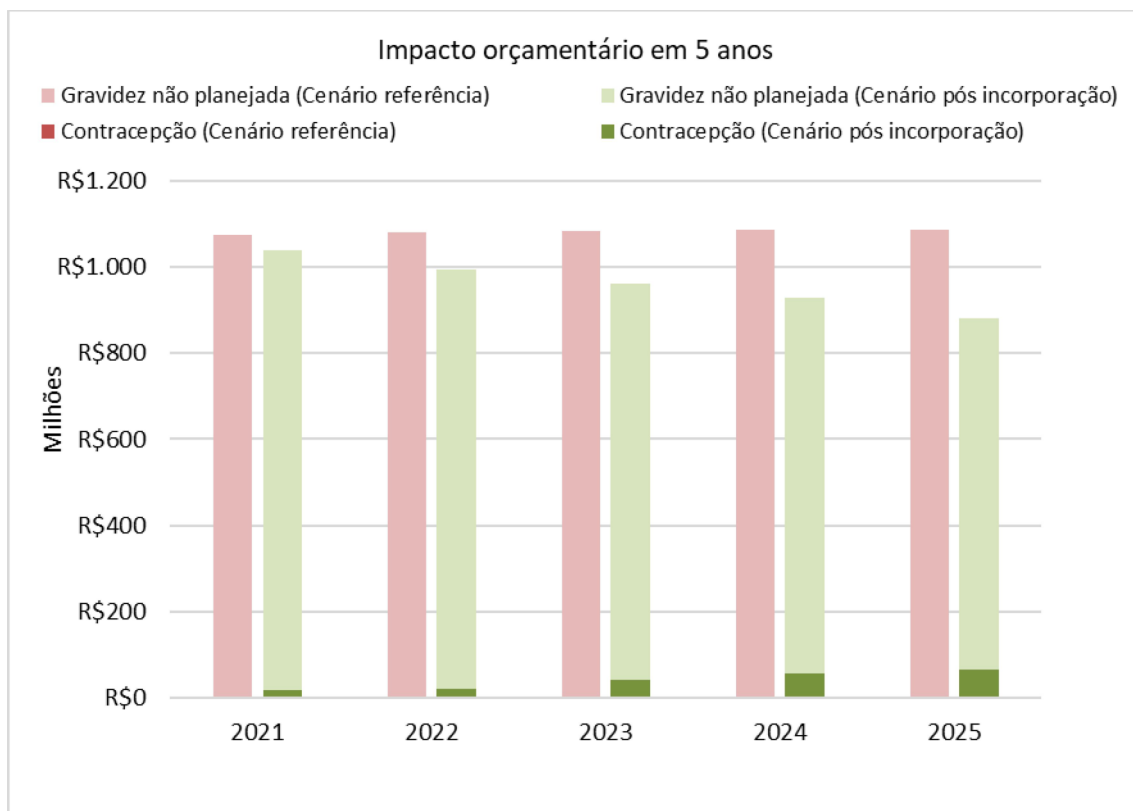


Figura 25. Impacto orçamentário: Estimativa epidemiológica da população vulnerável.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar a eficácia de Implanon NXT® por mulheres adultas em idade reprodutiva na prevenção da gravidez não planejada, adesão ao tratamento e satisfação em comparação aos métodos contraceptivos atualmente disponíveis no SUS do tipo oral, injetável ou DIU de cobre.

A ocorrência de gravidez foi baixa em todos os estudos que avaliaram este desfecho, variando entre nenhuma gravidez registrada a até 1,3% de taxa de falha. As taxas de falha e estimativas para a ocorrência de gravidez avaliadas em diferentes períodos foram, em geral, favoráveis ao implante de etonogestrel para todos os comparadores (DIU de cobre, pílulas e acetato de medroxiprogesterona injetável).(36,96,99–103)

A adesão ao tratamento teve proporções aceitáveis, considerando as condições e contextos sociais das populações dos estudos avaliados. As taxas de continuação e estimativas da continuação do uso do implante de etonogestrel foram consideradas altas, variando entre cerca de 75% a 92% em até três anos de acordo com os estudos, as quais foram comparáveis às taxas de continuação do uso do DIU de cobre.(36,96,97,99,103–106)

Os dois estudos que avaliaram a satisfação com o uso do implante de etonogestrel mostraram proporções altas de usuárias satisfeitas, similares às de acetato de medroxiprogesterona (79% *versus* 81% (104) e 57% *versus* 58% (107)).

Em relação às avaliações econômicas, o implante de etonogestrel representou o menor custo médio anual ou acumulado em três anos em relação aos outros métodos contraceptivos.(96,108,109) Além disso, em uma análise de custo-efetividade baseada em um modelo desenvolvido pelo NICE, o implante de etonogestrel foi considerado custo-efetivo e foi a tecnologia dominante em relação ao DIU de cobre em longo prazo.(49) Outro estudo que avaliou a custo-efetividade do implante de etonogestrel *versus* acetato de medroxiprogesterona injetável concluiu que o implante foi a estratégia dominante sob a perspectiva do sistema de saúde britânico.(111)

Em nossa análise de custo-efetividade, a utilização de Implanon NXT para a prevenção de gravidez não planejada em mulheres adultas em uma coorte de 1.000 pacientes gerou economia em comparação ao injetável trimestral, injetável mensal, pílula combinada e minipílula, e foi custo-efetivo comparado ao DIU de cobre. O uso de Implanon NXT® resultou em uma menor ocorrência de gravidezes não planejadas em comparação a todos os comparadores. Na análise de impacto orçamentário, em um período de cinco anos, houve economia nos quatro cenários elaborados, considerando o preço de 280 reais por implante. Estamos à disposição para discutir condições que possibilitem o acesso de populações abrangentes ao implante contraceptivo subdérmico de etonogestrel, conforme avaliação do Ministério da Saúde e evidências apresentadas nesse dossiê.

Conclui-se que a aprovação regulatória de Implanon NXT® representa um avanço opção contraceptiva para populações femininas em idade reprodutiva para evitar a gravidez não planejada, sendo associado à alta eficácia, adesão e satisfação com o tratamento, além de ter sido avaliado como uma tecnologia custo-efetiva. No contexto do direito ao planejamento familiar, alinhado à Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos, (67) diretrizes da OMS e de sociedades médicas, (57,58,61–64,66,93) o oferecimento de Implanon NXT® às mulheres adultas em idade reprodutiva no âmbito da saúde pública representaria mais uma opção de escolha para população feminina, que atuaria como uma solução para reduzir os 55% de gestações não planejadas, que totalizam 1,8 milhão de gestações por ano com um custo de R\$ 4,1 bilhões ao ano ao governo, além de facilitar o acesso a um direito estipulado em lei.

A Schering-Plough firma seu compromisso em contribuir com a saúde das cidadãs brasileiras, com as suas famílias, com a classe médica e com a Política Nacional de Direitos Sexuais e Direitos reprodutivos. Colocamo-nos à disposição do Ministério da Saúde para esclarecimentos e para viabilizarmos a incorporação desta tecnologia.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viellas E, Domingues R, Dias M, Theme Filha M, Costa J, Bastos M, et al. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30:S85–100.
2. Theme-Filha MM, Baldisserotto ML, Fraga ACSA, Ayers S, Da Gama SGN, Leal MDC. Factors associated with unintended pregnancy in Brazil: cross-sectional results from the Birth in Brazil National Survey, 2011/2012. *Reprod Health*. 2016;13(Suppl. 1):118.
3. McNicholas C, Madden T, Secura G, Peipert JF. The contraceptive CHOICE project round up: What we did and what we learned. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):635–43.
4. Ministérios da Saúde (Brasil). *Cadernos de Atenção Básica 26: saúde sexual e saúde reprodutiva*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 49 p.
5. Parks C, Peipert JF. Eliminating health disparities in unintended pregnancy with long-acting reversible contraception (LARC). *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):681–8.
6. Hathaway M, Torres L, Vollett-Krech J, Wohltjen H. Increasing LARC utilization: Any woman, any place, any time. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(4):718–30.
7. Pierre LA dos S, Clapis MJ. Family Planning in a Family Health Unit. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2010 Dec;18(6):1161–8.
8. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1998–2007.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher Princípios e Diretrizes. Vol. 106, Editora MS. 2004. 82 p.
10. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS - Departamento de Informática do SUS. DATASUS [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>
11. Peipert JF, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Preventing unintended pregnancies by providing no-cost contraception. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1291–7.
12. Ricketts S, Klingler G, Schwalberg R. Game Change in Colorado: Widespread Use Of Long-Acting Reversible Contraceptives and Rapid Decline in Births Among Young, Low-Income Women. *Perspect Sex Reprod Health*. 2014;46(3):125–32.
13. Biggs MA, Rocca CH, Brindis CD, Hirsch H, Grossman D. Did increasing use of highly effective contraception contribute to declining abortions in Iowa? *Contraception*. 2015;91(2):167–73.
14. Lipetz C, Phillips CJ, Fleming CF. The cost-effectiveness of a long-acting reversible contraceptive (Implanon®) relative to oral contraception in a community setting. *Contraception*. 2009;79(4):304–9.
15. Connolly A, Pietri G, Yu J, Humphreys S. Association between long-acting reversible contraceptive use, teenage pregnancy, and abortion rates in England. *Int J Womens Health*. 2014;6:961–74.
16. World Health Organization (WHO). Family planning/Contraception [Internet]. Fact sheet N°351. 2018 [cited 2019 Nov 18]. p. 1–12. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs351/en/>
17. Pimentel AC de L, Jannotti CB, Gaudenzi P, Teixeira LA da S. A breve vida do Norplant® no Brasil: controvérsias e reações entre ciência, sociedade e Estado. *Cien Saude Colet*. 2017;22(1):43–52.
18. Ferreira JM, Nunes FR, Modesto W, Gonçalves MP, Bahamondes L. Reasons for Brazilian women to switch from different contraceptives to long-acting reversible contraceptives. *Contraception*. 2014;89(1):17–21.
19. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Reports*. 2016;65(RR-3):104.

20. Bellizzi S, Mannava P, Nagai M, Sobel HL. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries. *Contraception*. 2020;101(1):26–33.
21. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*. 2014;45(3):301–14.
22. Sutton MY, Zhou W, Frazier EL. Unplanned pregnancies and contraceptive use among HIV-positive women in care. *PLoS One*. 2018;13(5):1–14.
23. Cheng D, Schwarz EB, Douglas E, Horon I. Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. *Contraception*. 2009;79(3):194–8.
24. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ. The Effects of Unintended Pregnancy on Infant, Child, and Parental Health: A Review of the Literature. *Source Stud Fam Plan*. 2008;39(1):18–38.
25. Galeria de Estudos e Avaliação de Iniciativas Públicas (GESTA). Evasão e abandono escolar? 2017.
26. Jornal O Globo. Brasil tem 47 mil crianças em abrigos, mas só 7.300 podem ser adotadas [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <https://oglobo.globo.com/sociedade/brasil-tem-47-mil-criancas-em-abrigos-mas-so-7300-podem-ser-adotadas-21384368>
27. Gazeta do Povo. 23 mil crianças ainda vivem nas ruas no Brasil [Internet]. 2011 [cited 2019 Dec 17]. Available from: <https://www.gazetadopovo.com.br/vida-e-cidadania/23-mil-criancas-ainda-vivem-nas-ruas-no-brasil-epp6r1bvny1r1impam9dv7426/>
28. Rede Nossa São Paulo. Mapa da desigualdade. 2018. 76 p.
29. de Almeida MCC, Aquino EML. Adolescent pregnancy and completion of basic education: A study of young people in three state capital cities in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2011;27(12):2386–400.
30. Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008–2011. *N Engl J Med*. 2016;374(9):843–52.
31. Le HH, Connolly MP, Bahamondes L, Cecatti JG, Yu J, Hu HX. The burden of unintended pregnancies in Brazil: A social and public health system cost analysis. *Int J Womens Health*. 2014;6(1):663–70.
32. Monteiro MFG, Adesse L, Drezett J. Atualização das estimativas da magnitude do aborto induzido, taxas por mil mulheres e razões por 100 nascimentos vivos do aborto induzido por faixa etária e grandes regiões. Brasil, 1995 a 2013. *Reprod e Clim*. 2015;30(1):11–8.
33. Dole DM, Martin J. What Nurses Need to Know About Immediate Postpartum Initiation of Long-Acting Reversible Contraception. *Nurs Womens Health*. 2017;21(3):186–95.
34. Prietsch SOM, González-Chica DA, Cesar JA, Mendoza-Sassi RA. Gravidez não planejada no extremo sul do Brasil: Prevalência e fatores associados. *Cad Saude Publica*. 2011;27(10):1906–16.
35. Lindberg LD, Santelli JS, Desai S. Changing Patterns of Contraceptive Use and the Decline in Rates of Pregnancy and Birth Among U.S. Adolescents, 2007–2014. *J Adolesc Heal*. 2018 Aug;63(2):253–6.
36. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S, et al. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2527–38.
37. Diedrich JT, Zhao Q, Madden T, Secura GM, Peipert JF. Three-year continuation of reversible contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(5):662e1–8.
38. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(4):364.e1–364.e12.
39. Peipert JF, Zhao Q, Allsworth JE, Petrosky E, Madden T, Eisenberg D, et al. Continuation and

- satisfaction of reversible contraception. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1105–13.
40. Mestad R, Secura G, Allsworth JE, Madden T, Zhao Q, Peipert JF. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception.* 2011;84(5):493–8.
 41. Beerthuis R, Van Beck A, Massai R, Mäkräinen L, Hout JIT, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon® compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod.* 2000;15(1):118–22.
 42. Duvan CI, Onaran Y, Keskin EA, Yöce E, Yanik B, Kafali H, et al. Effects of the etonogestrel contraceptive implant (Implanon®) on bone metabolism during lactation: a prospective study. *J Fam Plan Reprod Heal Care.* 2017;43(2):113–7.
 43. Tepper NK, Whiteman MK, Marchbanks PA, James AH, Curtis KM. Progestin-only contraception and thromboembolism: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):678–700.
 44. Glisic M, Shahzad S, Tsoli S, Chadni M, Asllanaj E, Rojas LZ, et al. Association between progestin-only contraceptive use and cardiometabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(10):1042–52.
 45. Temple-Smith M, Sanci L. LARCs as first-line contraception: What can general practitioners advise young women? *Aust Fam Physician.* 2017;46(10):710–5.
 46. Crespi S, Kerrigan M, Sood V. Budget impact analysis of 8 hormonal contraceptive options. *Am J Manag Care.* 2013 Jul 1;19(7):e249-55.
 47. Foster DG, Biggs MA, Malvin J, Bradberry M, Darney P, Brindis CD. Cost-savings from the provision of specific contraceptive methods in 2009. *Women's Heal Issues.* 2013;23(4):e265–71.
 48. Praet C, D'Oca K. Cost-Benefit Model of Varying Nexplanon and Other Long-Acting Reversible Contraceptive (Larc) Methods: Uptake Compared to the Oral Contraceptive Pill: UK Perspective. *Value Health.* 2014;17(7):A508.
 49. Mavranzeouli I. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: Analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1338–45.
 50. Ponce de Leon RG, Ewerling F, Serruya SJ, Silveira MF, Sanhueza A, Moazzam A, et al. Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(2):e227–35.
 51. Guazzelli C, Carvalho L, Torloni M, Barbieri M. Etonogestrel implants: a contraceptive method for socially vulnerable women? In: *The 15th Congress Of The European Society Of Contraception And Reproductive Health.* 2018. p. 4.
 52. Sakamoto LC, Malavasi AL, Karasin AL, Frajzinger RC, Araújo MR de, Gebrim LH. Prevenção de gestações não planejadas com implante subdérmico em mulheres da Cracolândia, São Paulo. *Reprod e Clim.* 2015;30(3):102–7.
 53. Sakamoto LC, Melo NR. Prevention of unplanned pregnancy through subdermal implant in women users of illicit drugs in the region of cracolândia, São Paulo. *Gynecol Endocrinol 18° World Congr.* 2018;00:340.
 54. Kreitchmann R, Innocente AP, Preussler GMI. Safety and efficacy of contraceptive implants for HIV-infected women in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynecol Obstet.* 2012;117(1):81–2.
 55. World Health Organization (WHO). *Humans Reproduction Program. Expanding contraceptive choice. Family Planning Evidence Brief.* WHO; 2009. 3 p.
 56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Long-acting reversible contraception the effective and appropriate use of long-acting reversible contraception.* London: RCOG Press; 2005. 192 p.
 57. World Health Organization (WHO). *WHO Model List of Essential Medicines. 20th List.* Geneva: WHO; 2017. 62 p.

58. Gavin L, Moskosky S, Carter M, Curtis K, Glass E, Godfrey E, et al. Providing quality family planning strategies: Recommendations of CDC and the U.S. Office of Population Affairs. *Morb Mortal Wkly Rev*. 2014;63(4):1–54.
59. United Nations Population Fund (UNFPA). 94-09-04: Cairo Declaration on Population & Development. International Conference of Parliamentarians on Population and Development. Cairo; 1994. 7 p.
60. The Nairobi Summit on ICPD25. Nairobi Statement on ICPD25: Accelerating the Promise [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 16]. Available from: <http://www.nairobisummiticpd.org/content/icpd25-commitments>
61. Haute Autorité de Santé (HAS). Avis d'efficience: Nexplanon (etonogestrel). HAS; 2015.
62. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, et al. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *J Obstet Gynaecol Canada*. 2015;37(10):936–8.
63. Bahamondes L, Bahamondes MV, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640–51.
64. Nicolaides KH. Committee opinion: Increasing Access to Contraceptive Implants and Intrauterine Devices to Reduce Unintended Pregnancy. *Obs Gynecol*. 2015;126(642):e44–8.
65. American Academy of Pediatrics. Contraception for Adolescents. *Pediatrics*. 2014 Oct 1;134(4):e1244–56.
66. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Contracepção reversível de longa ação. São Paulo: FEBRASGO; 2016. 58 p.
67. Farias MR, Leite SN, Tavares NUL, Oliveira MA, Arrais PSD, Bertoldi AD, et al. Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2016;50(Supl.2).
68. Ministério da Saúde (Brasil). Gabinete do Ministro. Portaria nº 3.265, de 1º de Dezembro de 2017. 2017.
69. Prefeitura Municipal de São Paulo (Brasil). Secretaria de Saúde. Rede de Proteção à Mãe Paulistana. Decreto nº 58.693 de 2 de abril de 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 16]. Available from: <http://legislacao.prefeitura.sp.gov.br/leis/decreto-58693-de-2-de-abril-de-2019>
70. United Nations. United Nations. Transforming our world: the 2030 Agenda for Sustainable Development. 2015. 36 p.
71. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). FEBRASGO e Datafolha apresentam pesquisa inédita sobre a relação da mulher com os ginecologistas e obstetras [Internet]. [cited 2020 Mar 2]. Available from: <https://www.febasgo.org.br/pt/noticias/item/758-febrasgo-e-datafolha-apresentam-pesquisa-inedita-sobre-a-relacao-da-mulher-com-os-ginecologistas-e-obstetras>
72. Compras governamentais em 2019: contraceptivos atualmente disponíveis. 2019.
73. Tavares LS, Leite I da C, Telles FSP. Necessidade insatisfeita por métodos anticoncepcionais no Brasil TT - Unmet contraception needs in Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2007;10(2):139–48.
74. Calvert C, Ronsmans C. HIV and the Risk of Direct Obstetric Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(10):e74848.
75. Griffith G, Kumaraswami T, Chrysanthopoulou SA, Mattocks KM, Clark RE. Prescription contraception use and adherence by women with substance use disorders. *Addiction*. 2017;112(9):1638–46.
76. Rees H, Pillay Y, Mullick S, Chersich MF. Strengthening implant provision and acceptance in South Africa with the 'Any woman, any place, any time' approach: An essential step towards reducing unintended pregnancies. *South African Med J*. 2017;107(11):939–44.
77. Knittel A, Ti A, Schear S, Comfort M. Evidence-based recommendations to improve reproductive healthcare for incarcerated women. *Int J Prison Health*. 2017;13(3–4):200–6.
78. Tapales A, Douglas-Hall A, Whitehead H. The sexual and reproductive health of foreign-born

- women in the United States. *Contraception*. 2018;98(1):47–51.
79. Nunes FRP, Neves FA das, Gerales F da PB, Águas Lopes MFR. Contraception in adolescents with intellectual disability. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2017;22(6):401–6.
 80. Cameron ST, Glasier A, Chen ZE, Johnstone A, Dunlop C, Heller R. Effect of contraception provided at termination of pregnancy and incidence of subsequent termination of pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2012;119(9):1074–80.
 81. Ortayli N, Bulut A, Sahin T, Sivin I. Immediate postabortal contraception with the levonorgestrel intrauterine device, Norplant, and traditional methods. *Contraception*. 2001;63(6):309–14.
 82. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 48 p.
 83. Caffé S, Plesons M, Camacho AV, Brumana L, Abdool SN, Huaynoca S, et al. Looking back and moving forward: Can we accelerate progress on adolescent pregnancy in the Americas? *Reprod Health*. 2017;14(1):1–8.
 84. World Health Organization (WHO). World Alliance for Patient Safety. High rates of unintended pregnancies linked to gaps in family planning services: New WHO study [Internet]. News release. 2019 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/detail/25-10-2019-high-rates-of-unintended-pregnancies-linked-to-gaps-in-family-planning-services-new-who-study>
 85. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(5):397–404.
 86. Bachorik A, Friedman J, Fox A, Nucci AT, Horowitz CR, Diaz A. Adolescent and Young Adult Women’s Knowledge of and Attitudes Toward Etonogestrel Implants. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(4):229–33.
 87. Ministerio de Salud y Desarrollo Social (Argentina). Estudio de seguimiento y adherencia al implante subdérmico en adolescentes y jóvenes en la Argentina. Informe final del análisis de datos del Protocolo de Investigación. 2018. 58 p.
 88. Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda. Implanon e Implanon NXT (etonogestrel) [Bula]. São Paulo; 2019. p. 1–36.
 89. Ministério da Saúde (Brasil). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 218 p.
 90. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro 1.0171.0088 (Implanon). Brasília: Ministério da Saúde; 2000.
 91. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Nexplanon (etonogestrel) [Product Information]. 2019.
 92. Mäkräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Bennink HC. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998;69(4):714–21.
 93. Mermelstein S, Plax K. Contraception for Adolescents. *Curr Treat Options Pediatr*. 2016;2(3):171–83.
 94. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
 95. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 96. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud A, Lafuma A, Doz M, et al. Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;229:137–43.

97. Romano MJ, Toye P, Patchen L. Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception*. 2018;98(2):125–9.
98. Sanders JN, Turok DK, Gawron LM, Law A, Wen L, Lynen R. Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixed-payer setting: a retrospective review. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):590.e1-590.e8.
99. Brunson MR, Klein DA, Olsen CH, Weir LF, Roberts TA. Postpartum contraception: initiation and effectiveness in a large universal healthcare system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):55.e1-55.e9.
100. Griffiths EK, Marley J V., Friello D, Atkinson DN. Uptake of long-acting, reversible contraception in three remote aboriginal communities: A population-based study. *Med J Aust*. 2016;205(1):21–5.
101. Vu Q, Micks E, McCoy E, Prager S. Efficacy and safety of long-acting reversible contraception in women with cardiovascular conditions. *Am J Cardiol*. 2016;117(2):302–4.
102. Patel RC, Onono M, Gandhi M, Blat C, Hagey J, Shade SB, et al. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: A retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(11):e474–82.
103. Alemayehu M, Kalayu A, Desta A, Gebremichael H, Hagos T, Yebyo H. Rural women are more likely to use long acting contraceptive in Tigray region, Northern Ethiopia: A comparative community-based cross sectional study. *BMC Womens Health*. 2015;15(1):1–8.
104. Steinauer JE, Upadhyay UD, Sokoloff A, Harper CC, Diedrich JT, Drey EA. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. *Contraception*. 2015;92(6):553–9.
105. Grunloh DS, Casner T, Secura GM, Peipert JF, Madden T. Characteristics associated with discontinuation of long-acting reversible contraception within the first 6 months of use. *Obstet Gynecol*. 2013;122(6):1214–21.
106. Xu H, Wade JA, Peipert JF, Zhao Q, Madden T, Secura GM. Contraceptive Failure Rates of Etonogestrel Subdermal Implants in Overweight and Obese Women. *Obstet Gynecol*. 2012 Jul;120(1):21–6.
107. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis - a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29–34.
108. Chola L, MacQuilkan K, Winch A, Rapiti R, Edoka I, Kohli-Lynch C, et al. Projecting the fiscal impact of South Africa's contraceptive needs: Scaling up family planning post 2020. *South African Med J*. 2019;109(10):756–60.
109. Crespi S, Kerrigan M, Sood V. Budget impact analysis of 8 hormonal contraceptive options. *Am J Manag Care*. 2013;19(7):e249–55.
110. Phillips CJ. Economic analysis of long term reversible contraceptives: Focus on Implanon®. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(2):209–21.
111. Varney SJ, Guest JF. Relative cost effectiveness of Depo-Provera®, Implanon®, and Mirena® in reversible long-term hormonal contraception in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(17):1141–51.
112. MSD. No Title. p. [Internal Data].
113. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 19th List (April 2015). *Essent Med* [Internet]. 2015;(April):1–45. Available from: <http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia>.
114. Therapeutic Goods Administration (TGA). Implanon NXT (etonogestrel) [Product Information]. :1–17.
115. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Addendum to Clinical Guideline 30, Long-acting reversible contraception. Vol. 30.1. 2014.

116. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
117. Ministério da Saúde (Brasil). Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher: PNDS 2006. Dimensões do processo reprodutivo e da saúde da criança. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 300 p.
118. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030 [Internet]. 2013. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=o-que-e>
119. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade para o período 2000-2030. 2013.
120. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos [Internet]. 2019. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
121. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET - Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. 2019.
122. Trussell J. Contraceptive Efficacy. Glob Libr Women's Med [Internet]. 2014; Available from: https://www.glowm.com/section_view/heading/Contraceptive_Efficacy/item/374
123. Ministério da Economia (Brasil). Planejamento- Desenvolvimento e Gestão. Painel de Preços [Internet]. 2019. Available from: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>
124. Ministério da Economia (Brasil). Planejamento- Desenvolvimento e Gestão. Painel de Preços. 2019.
125. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. 2019. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
126. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2019.
127. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). TABNET - Pesquisa Nacional de Saúde - Módulo de Saúde da Mulher [Internet]. 2013. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?pns/pnsr.def>
128. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico HIV / Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 72 p.
129. Tokarnia M. Número de grávidas com HIV aumenta quase 40% em dez anos [Internet]. Agência Brasil. 2020. Available from: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-01/numero-de-gravidas-com-hiv-aumenta-quase-40-em-dez-anos>
130. World Health Organization (WHO). Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 (%) [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49-(-))
131. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). III Levantamento nacional sobre o uso de drogas pela população brasileira. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2018. 519 p.
132. Ministério de Cidadania (Brasil). População em situação de rua no Brasil: o que os dados revelam? Brasília: Ministério de Cidadania; 2019. 23 p.
133. Vieira CS, de Nadai MN, de Melo Pereira do Carmo LS, Braga GC, Infante BF, Stifani BM, et al. Timing of postpartum etonogestrel-releasing implant insertion and bleeding patterns, weight change, 12-month continuation and satisfaction rates: a randomized controlled trial. Contraception. 2019;100(4):258–63.
134. Brandão ER. Long-acting reversible contraception methods in the Brazilian Unified National Health System: The debate on women's (in)discipline. Cienc e Saude Coletiva. 2019;24(3):875–9.

135. Lozano M, Obiol MA, Peiró J, Ramada JM. Effect of cost on early removal of contraceptive implants: a prospective cohort study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2019;24(1):24–9.
136. Sanders JN, Higgins JA, Adkins DE, Stoddard GJ, Gawron LM, Turok DK. The Impact of Sexual Satisfaction, Functioning, and Perceived Contraceptive Effects on Sex Life on IUD and Implant Continuation at 1 Year. *Women's Heal Issues*. 2018;28(5):401–7.
137. Jacobs M. FPIN 's Help Desk Answers Treatment Duration for Etonogestrel Implant. *Am Fam Physician website www.aafp.org/afp*. 2018;98(3):2018.
138. Goldstuck ND, Le HP. Delivery of progestins via the subdermal versus the intrauterine route: comparison of the pharmacology and clinical outcomes. *Expert Opin Drug Deliv*. 2018;15(7):717–27.
139. Tang JH, Lemani C, Nkambule J, Talama G, Banda C, Zgambo W, et al. Two-year contraceptive continuation rates among immediate postpartum implant users at a district hospital in Malawi: a prospective cohort study. *Contraception*. 2018;98(3):220–2.
140. Chen MJ, Hsia JK, Creinin MD. Etonogestrel implant use in women primarily choosing a combined oral contraceptive pill: A proof-of-concept trial. *Contraception*. 2018;97(6):533–7.
141. Adeagbo OA, Mullick S, Pillay D, Chersich MF, Morroni C, Naidoo N, et al. Uptake and early removals of implanon NXT in South Africa: Perceptions and attitudes of healthcare workers. *South African Med J*. 2017;107(10):822–6.
142. Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen PL, Hart C. Long-acting reversible contraceptive acceptability and unintended pregnancy among women presenting for short-acting methods: a randomized patient preference trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):101–9.
143. Broecker J, Jurich J, Fuchs R. The relationship between long-acting reversible contraception and insurance coverage: A retrospective analysis. *Contraception*. 2016;93(3):266–72.
144. Park J, Robinson N, Wessels U, Turner J, Geller S. Progestin-based contraceptive on the same day as medical abortion. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;133(2):217–20.
145. Berenson AB, Tan A, Hirth JM. Complications and continuation rates associated with 2 types of long-acting contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):761.e1-761.e8.
146. Gariepy AM, Duffy JY, Xu X. Cost-effectiveness of immediate compared with delayed postpartum etonogestrel implant insertion. *Obstet Gynecol*. 2015;126(1):47–55.
147. Short M, Dallay D, Omokanye S, Stauch K, Inki P. Acceptability of long-acting, progestin-only contraception in Europe: A two-year prospective, non-interventional study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2014;19(1):29–38.
148. Prescott GM, Matthews CM. Long-acting reversible contraception: A review in special populations. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1):46–59.
149. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Materazzo C, Zullo F. Nexplanon: The new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(9):710–21.
150. Hohmann H. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the etonogestrel implantable contraceptive. *Patient Prefer Adherence*. 2009;3:205–11.
151. Wong RC, Bell RJ, Thunuguntla K, McNamee K, Vollenhoven B. Implanon users are less likely to be satisfied with their contraception after 6 months than IUD users. *Contraception*. 2009;80(5):452–6.
152. Adams K, Beal MW. Implanon: A Review of the Literature With Recommendations for Clinical Management. *J Midwifery Women's Heal*. 2009;54(2):142–9.
153. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:4–12.
154. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1646–53.

155. Power J, Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD001326.
156. Funk S, Miller MM, Mishell DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon™, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005;71(5):319–26.
157. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: A retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2004;9(4):278–84.
158. Glasier A. Implantable contraceptives for women: Effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception*. 2002;65(1):29–37.
159. Shu-Rong Z, Huai-Mei Z, Shao-Zhen Q, Guo-Wei S, Kaper RF. A long-term study of the efficacy and acceptability of a single-rod hormonal contraceptive implant (Implanon®) in healthy women in China. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1999;4(2):85–93.
160. Croxatto HB. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod*. 1999;14(4):976–81.
161. Croxatto H., Mäkräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon® An Overview of the Data. *Contraception*. 1998;58(6):915-975.
162. Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, Korver T, Coelingh Bennink HJT. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon®, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1998;3(2):85–91.
163. Peralta O, Diaz S, Croxatto H. Subdermal contraceptive implants. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1995;53(1–6):223–6.
164. Díaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, Bardin CW, Croxatto HB. Clinical trial with 3-keto-desogestrel subdermal implants. *Contraception*. 1991;44(4):393–408.
165. Olsson SE, Odland V, Johansson E. Clinical results with subcutaneous implants containing 3-keto desogestrel. *Contraception*. 1990;42(1):1–11.
166. Trejo Pavón V. Factores que inciden en la satisfacción de las usuarias del método anticonceptivo Implanon en la unidad de salud Dr. Rubén Andino Aguilar, Tegucigalpa, Honduras período marzo a octubre 2014. Nicaragua; 2015. 51 p.
167. Krashin J, Tang JH, Mody S, Lopez LM. Hormonal and intrauterine methods for contraception for women aged 25 years and younger. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD009805.
168. Schnabel P, Merki-Feld GS, Malvy A, Duijkers I, Mommers E, Van Den Heuvel MW. Bioequivalence and X-ray visibility of a radiopaque etonogestrel implant versus a non-radiopaque implant: A 3-year, randomized, double-blind study. *Clin Drug Investig*. 2012;32(6):413–22.
169. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
170. Silva EN, Galvão TF, Gomes M, Tolentino M. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. *Rev Panam Salud Pública*. 2014;35(3):219–27.

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 3. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Tabela 48. Estudos excluídos.

	Primeiro autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1.	Vieira	2019	(133)	Comparador não está de acordo com a PICO
2.	Brandão	2019	(134)	Revisão narrativa
3.	Lozano	2019	(135)	Comparador não está de acordo com a PICO
4.	Sanders	2018	(136)	Desfecho não está de acordo com a PICO
5.	Jacobs	2018	(137)	Comparador não está de acordo com a PICO
6.	Goldstuck	2018	(138)	Comparador não está de acordo com a PICO
7.	Tang	2018	(139)	Comparador não está de acordo com a PICO
8.	Chen	2018	(140)	Comparador não está de acordo com a PICO
9.	Rees	2017	(76)	Revisão narrativa
10.	Adeagbo	2017	(141)	Comparador não está de acordo com a PICO
11.	Hubacher	2017	(142)	Intervenção e comparador não estão de acordo com a PICO
12.	Broecker	2016	(143)	Comparador não está de acordo com a PICO
13.	Park	2016	(144)	Desfecho não está de acordo com a PICO
14.	Sakamoto	2015	(52)	Comparador não está de acordo com a PICO.
15.	Berenson	2015	(145)	Comparador não está de acordo com a PICO
16.	Gariepy	2015	(146)	Comparador não está de acordo com a PICO
17.	Short	2014	(147)	Comparador não está de acordo com a PICO
18.	Prescott	2014	(148)	Desfecho não está de acordo com a PICO
19.	Palomba	2012	(149)	Comparador não está de acordo com a PICO
20.	Hohmann	2009	(150)	Revisão narrativa

21. Wong	2009	(151)	Comparador não está de acordo com a PICO
22. Adams	2009	(152)	Revisão narrativa
23. Lipetz	2009	(14)	Comparador não está de acordo com a PICO
24. Graesslin	2008	(153)	Comparador não está de acordo com a PICO
25. Darney	2009	(154)	Comparador não está de acordo com a PICO
26. Power	2007	(155)	Comparador não está de acordo com a PICO
27. Funk	2005	(156)	Comparador não está de acordo com a PICO
28. Bitzer	2004	(157)	Comparador não está de acordo com a PICO
29. Glasier	2002	(158)	Comparador não está de acordo com a PICO
30. Phillips	2000	(110)	Comparador não está de acordo com a PICO
31. Zheng	1999	(159)	Comparador não está de acordo com a PICO
32. Croxatto	1999	(160)	Comparador não está de acordo com a PICO
33. Croxatto	1998	(161)	Comparador não está de acordo com a PICO
34. Kiriwat	1998	(162)	Comparador não está de acordo com a PICO
35. Peralta	1995	(163)	Intervenção e comparador não estão de acordo com a PICO
36. Díaz	1991	(164)	Comparador não está de acordo com a PICO
37. Olsson	1990	(165)	Comparador não está de acordo com a PICO
38. Pavón	2015	(166)	Comparador não está de acordo com a PICO
39. Sakamoto	2015	(52)	Comparador não está de acordo com a PICO
40. Krashin	2015	(167)	Intervenção não está de acordo com a PICO
41. Lozano	2019	(135)	Desfecho não está de acordo com a PICO
42. Broecker	2016	(143)	Desfecho não está de acordo com a PICO

ANEXO 4. ESTUDO DE BIOEQUIVALÊNCIA DE IMPLANON® E IMPLANON NXT®

Um estudo realizado por Schnabel *et al.*, 2012 (168), avaliou a bioequivalência de Implanon® e Implanon NXT® *in situ*, além de avaliar a visibilidade em raio-x do implante opaco (Implanon NXT®).

O estudo teve duração de três anos e foi randomizado, duplo-cego de grupos paralelos e multicêntrico. A população elegível compreendeu mulheres com idade entre 18 e 40 anos com ciclo menstrual de duração típica entre 24 e 35 dias, e IMC entre ≥ 18 e ≤ 29 kg/m². A randomização ocorreu na proporção 1:1. Os testes de bioequivalência foram feitos com base no pico de etonogestrel ($C_{\max}$) e a área abaixo da curva (AUC) para a concentração de etonogestrel em 6, 24 e 36 meses (AUC_6 , AUC_{24} e AUC_{36}). Foram coletadas amostras de sangue para a avaliação farmacocinética antes da inserção do implante e por até três anos depois. A bioequivalência foi determinada como o intervalo de confiança de 90% da taxa da média geométrica (GMR) de Implanon®/Implanon NXT®, com intervalo de aceitação de 0,80 a 1,25. A visibilidade por raio-x foi avaliada com a obtenção de imagens bidimensionais após a inserção e antes da remoção do implante.

Os perfis farmacocinéticos de Implanon® e Implanon NXT® foram bioequivalentes em relação à média geométrica em $C_{\max}$ (GMR: 1,06; IC 90%: 0,91 a 1,23), AUC_6 (GMR: 1,00; IC 90%: 0,91 a 1,10), AUC_{24} (GMR: 0,98; IC 90%: 0,88 a 1,10) e AUC_{36} (GMR: 1,00; IC 90%: 0,89 a 1,11). Implanon NXT® foi considerado claramente visível em 50 das 52 mulheres após a inserção, e em todas as 52 mulheres após a remoção (enquanto nenhum dos implantes não-radiopacos estavam visíveis).

Implanon® e Implanon NXT® foram considerados bioequivalentes *in situ* e Implanon NXT® foi considerado claramente visível por imagem de raio-x.

ANEXO 5. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (94)

Formulário para avaliação de ensaios clínicos randomizados.

Parâmetros	Bahamondes 2015 (36)	Walch 2009 (107)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim (X) Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(x) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(x) Sim (x) Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de	Implante de etonogestrel: 1 ano: 11,5%	Implante de etonogestrel: 19% Acetato de medroxiprogesterona: 35%

Parâmetros	Bahamondes 2015 (36)	Walch 2009 (107)
tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	2 anos: 24,6% 3 anos: 77,9%	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica	() Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação (X) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes> > (169)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Agostini 2018 (96)		Romano 2018 (97)		Sanders 2017 (98)		Brunson 2017 (99)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
		Does not apply (x)		Does not apply (x)		Does not apply (x)		Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)
	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()

into account in the analysis.									
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Contraceptivo oral: 68,6%		DIU cobre: 57%		DIU cobre: 13,2%		Acetato de medroxiprogesterona: 2,5%		
	DIU cobre: 13,2%		Implante de etonogestrel: 43%		Implante de etonogestrel: 11,7%		Implante de etonogestrel: 3,4%		
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	
	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	
The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ()	Yes ()	No (X)	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	
	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		
The method of exposure assessment is reliable.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	
	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	
	Can't say ()	Does not apply (X)	Can't say ()	Does not apply (X)	Can't say ()	Does not apply (X)	Can't say ()	Does not apply (X)	

The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () Can't say ()	No (x)	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes () Can't say (X)	No ()
Have confidence intervals been provided?	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()		High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()		High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()		High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ()	Yes(x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	Os autores concluíram que métodos LARC apresentaram taxas muito pequenas de falha e, portanto, devem ser considerados para um uso mais amplo com a finalidade de evitar gravidezes não planejadas e abortos na França.		O implante de etonogestrel e DIU apresentaram altas taxas de continuação.		As taxas de continuação de uso dos contraceptivos avaliados foram altas em dois anos.		A adesão aos LARCs foi alta e os medicamentos foram eficazes na prevenção da gravidez recorrente, sendo recomendado como contraceptivo de primeira linha no cenário pós-parto.	

Fonte: SIGN – < <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes> > (169)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Griffiths 2016 (100)		Vu 2016 (101)		Patel 2015 (102)		Alemayehu 2015 (103)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say ()		Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
				Does not apply (x)		Does not apply (x)		Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ()	No (x) Does not apply ()	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)	Yes ()	No (x)
	Can't say ()		Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()	Does not apply ()

What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Acetato de medroxiprogesterona: 7%		DIU cobre: 33%		Acetato de medroxiprogesterona: 17%		DIU: 6%	
	Implante de etonogestrel: 77%		Implante de etonogestrel: 23%		Contraceptivo oral: 3%		Implante de etonogestrel: 94%	
	Implante de etonogestrel: 23%							
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say ()		Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes ()	No (x)
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()
	Can't say ()		Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)	Can't say ()	Does not apply (x)
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes ()	No (x)
	Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()		Can't say ()	

The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x)	No ()		Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()		Yes (x)	No ()
	Can't say ()			Can't say ()		Can't say ()			Can't say ()	
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x)	No ()	Does not apply ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Does not apply ()	Yes (x)	No ()
	Can't say ()			Can't say ()	Does not apply ()	Can't say ()			Can't say ()	Does not apply ()
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes ()	No ()	Does not apply	Yes ()	No ()	Yes ()	No ()	Does not apply (X)	Yes ()	No ()
	Can't say ()	(X)		Can't say ()	Does not apply (X)	Can't say ()			Can't say ()	Does not apply (X)
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ()	No ()		Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()		Yes (x)	No ()
	Can't say (X)			Can't say ()		Can't say ()			Can't say ()	
Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ()		Yes ()	No (x)	Yes (X)	No ()		Yes (X)	No ()
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?										
		High quality (++) ()		High quality (++) ()		High quality (++) ()			High quality (++) ()	
		Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)			Acceptable (+) (x)	
		Unacceptable – reject ()		Unacceptable – reject ()		Unacceptable – reject ()			Unacceptable – reject ()	
Taking into account clinical considerations, your evaluation	Yes (X)	No ()		Yes (X)	No ()		Yes (X)		No ()	

of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?								
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ()	Yes(x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	O implante de etonogestrel foi altamente eficaz, sem nenhuma gravidez registrada, além de ter sido associado a altas taxas de adesão e continuação.	Os LARCs podem ser considerados uma opção apropriada para prescrição em relação às mulheres com condições cardiovasculares.	O implante de etonogestrel foi eficaz na prevenção da gravidez não planejada em mulheres soropositivas, apresentando a menor taxa ajustada.	Entre LARCs, o implante de etonogestrel teve a maior adesão entre as usuárias.				

Fonte: SIGN – < <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes> > (169)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte.

Parâmetros	Steinauer 2015 (104)	Grunloh 2013 (105)	Xu 2012 (106)
------------	----------------------	--------------------	---------------

The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No () Does not apply (x)	Yes ()	No () Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Acetato de medroxiprogesterona: 37% Implante de etonogestrel: 24%		DIU cobre: 10,2% Implante de etonogestrel: 14,7%		DIU cobre: 50% Implante de etonogestrel: 14%	
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()

assessment of outcome.						
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (x) Can't say ()	No ()
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (X)
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes (x) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()	Yes (X) Can't say ()	No ()
Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ()	Yes ()	No (x)	Yes (X)	No ()
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()		High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()		High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()	Yes (X)	No ()
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()	Yes (x)	No ()
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas	A adesão aos LARCs foi alta e que as pacientes se mostraram muito satisfeitas com os métodos contraceptivos selecionados		As taxas de continuação para os LARCs avaliados em seis meses foram altas e que esses métodos devem ser considerados como primeira linha.		A eficácia do implante não apresenta variação de acordo com o IMC e ambos métodos, os quais apresentaram taxas de falha muito baixas.	

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

	Chola 2019 (108)	Agostini 2018 (96)
a. Delineamento do estudo		
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
b. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos		
Desfechos em saúde		
9. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
10. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
11. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável

12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável	☐ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☒ Não aplicável
Custos		
15. Os custos foram descritos de forma clara?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
16. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
17. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
18. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
19. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	Não se aplica
20. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro ☐ Não aplicável	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro ☐ Não aplicável
c. Análise e interpretação dos resultados		
Modelo analítico		
21. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☐ Não aplicável	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro ☐ Não aplicável
22. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro ☐ Não aplicável	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro ☐ Não aplicável
23. A incerteza metodológica foi contornada?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro
24. A incerteza estrutural foi contornada?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro

25. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro
26. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro
Resultados		
27. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
28. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
30. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
d. Informações gerais		
31. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
32. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
33. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro

Fonte: Silva et al., 2014. (170)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

	Crespi 2013 (109)	Mavranzouli 2008 (49)
Delineamento do estudo		
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro

4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
8. Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos		
9. Desfechos em saúde		
10. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
11. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
12. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
14. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
15. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
16. Custos		
17. Os custos foram descritos de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro

18. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
19. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
20. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
21. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	Não se aplica	(x) Sim () Não () Não está claro
22. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	() Sim (x) Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
23. Análise e interpretação dos resultados		
24. Modelo analítico		
25. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
26. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
27. A incerteza metodológica foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
28. A incerteza estrutural foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
29. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim () Não (x) Não está claro
30. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro
31. Resultados		
32. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
33. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	(x) Sim () Não () Não está claro	(x) Sim () Não () Não está claro
34. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	() Sim () Não (x) Não está claro	() Sim (x) Não () Não está claro

35. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
36. Informações gerais		
37. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro
38. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro	☐ Sim ☒ Não ☐ Não está claro
39. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro

Fonte: Silva et al., 2014. (170)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de avaliações econômicas.

Varney 2004 (111)	
Delineamento do estudo	
1. A pergunta do estudo foi feita de forma adequada, clara e passível de ser respondida?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
2. A população-alvo do estudo foi descrita de forma clara?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
3. As principais alternativas foram incluídas no estudo, bem como foi fornecida uma descrição abrangente das alternativas analisadas?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
4. O horizonte temporal do modelo foi longo o suficiente para refletir as principais diferenças - de custo e de desfecho em saúde - entre as estratégias analisadas?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
5. A perspectiva do estudo foi informada?	☐ Sim ☐ Não ☒ Não está claro
6. O estudo analisa tanto custos quanto desfechos em saúde?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
7. O tipo de avaliação econômica foi informado?	☒ Sim ☐ Não ☐ Não está claro
Mensuração dos desfechos em saúde e dos custos	
Desfechos em saúde	

8. As medidas de desfecho em saúde foram descritas de forma clara e são pertinentes à pergunta do estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro
9. As fontes das estimativas dos desfechos em saúde foram descritas e justificadas e estão em consonância com a população alvo?	(x) Sim () Não () Não está claro
10. Foram utilizados métodos e suposições para extrapolar resultados de curto prazo em resultados finais (de médio ou longo prazos), sendo eles descritos e justificados?	() Sim () Não (x) Não está claro () Não aplicável
11. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de ensaio clínico, o protocolo de pesquisa reflete o que ocorreria regularmente na prática clínica?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
12. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de revisão sistemática, a qualidade da evidência foi informada?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável
13. Se as estimativas dos desfechos em saúde provieram de estudos observacionais ou de suposições, o uso dessas informações deveu-se pela ausência de evidência de melhor qualidade?	() Sim () Não () Não está claro (x) Não aplicável

Custos

14. Os custos foram descritos de forma clara?	(x) Sim () Não () Não está claro
15. A mensuração dos custos está de acordo com a perspectiva adotada no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro
16. O método adotado para apuração dos custos foi descrito e adequado?	(x) Sim () Não () Não está claro
17. Houve informação sobre a moeda e o período em que os custos foram coletados?	(x) Sim () Não () Não está claro
18. Se os custos foram coletados em diferentes períodos, houve ajuste pela inflação?	Não se aplica
19. Custos e desfechos futuros foram ajustados pela mesma taxa de desconto, e esta foi adequada?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável

Análise e interpretação dos resultados

Modelo analítico

20. Foi utilizado um modelo analítico e este é adequado aos objetivos propostos no estudo?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
--	---

21. Os estados de saúde representados no modelo analítico refletem o processo biológico da doença e as consequências do uso das tecnologias em investigação?	(x) Sim () Não () Não está claro () Não aplicável
22. A incerteza metodológica foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro
23. A incerteza estrutural foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro
24. A incerteza quanto à heterogeneidade foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro
25. A incerteza quanto aos parâmetros foi contornada?	() Sim () Não (x) Não está claro

Resultados

26. A apresentação dos resultados do estudo foi baseada em algum tipo de razão entre custos e desfechos em saúde?	(x) Sim () Não () Não está claro
27. A discussão dos resultados do estudo foi ampla o suficiente, incluindo os principais aspectos relevantes aos pacientes e ao tomador de decisão?	(x) Sim () Não () Não está claro
28. Houve informação sobre a consistência interna do modelo?	() Sim () Não (x) Não está claro
29. Houve informação sobre a consistência externa do modelo?	() Sim () Não (x) Não está claro

Informações gerais

30. A fonte de financiamento do estudo foi descrita de forma adequada?	() Sim (x) Não () Não está claro
31. Os autores declararam seus potenciais conflitos de interesse?	() Sim (x) Não () Não está claro
32. O estudo foi aprovado por alguma instituição habilitada em ética em pesquisa?	() Sim () Não (x) Não está claro

Fonte: Silva et al., 2014. (170)

ANEXO 6. BULA DE IMPLANON NXT® (ETONOGESTREL)



Implanon NXT
(etonogestrel) [Bula]



IMPLANON NXT[®]
etonogestrel

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Implante

68 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMPLANON NXT®
etonogestrel**APRESENTAÇÕES**

IMPLANON NXT®

Implante de

- 68 mg em embalagem com 1 aplicador contendo 1 implante.

USO SUBDÉRMICO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

IMPLANON NXT® 68 mg:

Cada implante contém 68 mg de etonogestrel.

Excipientes: copolímero de etileno vinil acetato, sulfato de bário e estearato de magnésio.

A taxa de liberação é de aproximadamente 60-70 mcg/dia na 5ª-6ª semana e reduz a aproximadamente 35-45 mcg/dia no final do primeiro ano; 30-40 mcg/dia no final do segundo ano e 25-30 mcg/dia no final do terceiro ano. O aplicador inovador foi projetado para ser manuseado com uma mão e para facilitar a inserção subdérmica correta do implante.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito anticoncepcional do etonogestrel é obtido principalmente por inibição da ovulação. Não foram observadas ovulações nos primeiros dois anos de uso do implante, e só raramente no terceiro ano.^{1,2} Além da inibição da ovulação, o etonogestrel também causa alterações no muco cervical que impedem a passagem de espermatozoides.³ Os estudos clínicos foram conduzidos em mulheres com idades entre 18 e 40 anos. Embora não tenha sido feita uma comparação direta, a eficácia anticoncepcional pareceu ser, pelo menos, comparável à dos anticoncepcionais combinados orais (acima de 99%).⁴ O alto grau de proteção contra a gravidez é obtido porque, entre outras razões, a ação anticoncepcional de IMPLANON NXT® não depende da adesão da usuária a um regime diário, semanal ou mensal administrado por ela mesma. A ação anticoncepcional do etonogestrel é reversível, o que é perceptível pelo rápido retorno ao ciclo menstrual normal após a retirada do implante. Embora o etonogestrel iniba a ovulação, a atividade ovariana não é totalmente suprimida.² A concentração média de estradiol permanece acima do nível observado na fase pré-folicular.

Características da inserção e remoção do implante

Em um estudo clínico, IMPLANON NXT® foi inserido em 301 mulheres. O tempo médio de inserção (considerado desde a remoção da capa de proteção do aplicador até a retirada da agulha do braço) foi de 27,9 segundos (desvio padrão [DP] = 29,3; n = 291). Após a inserção, 300 dos 301 (99,7%) implantes de IMPLANON NXT® eram palpáveis. O único implante não palpável não havia sido inserido conforme as instruções. Dados sobre a palpabilidade do implante antes de sua remoção foram obtidos de 293 das 301 mulheres. Todas elas relataram que o implante estava palpável. Quatro mulheres não foram questionadas sobre a palpabilidade, e não foi feito acompanhamento das outras quatro antes da remoção do implante.⁵

Em dois estudos clínicos com IMPLANON NXT®, 116 mulheres realizaram avaliação por exame de raios X bidimensional na (após a) inserção e/ou (antes da) remoção. Em 101 de 103 mulheres (98,1%) que realizaram avaliação por exame de raios X na inserção e antes da remoção, IMPLANON NXT® estava claramente visível; em 2 mulheres o implante não estava claramente visível após a inserção, mas estava claramente visível antes da remoção. Os implantes de 13 mulheres avaliadas por exame de raio X somente na inserção (n = 12) ou somente na remoção (n = 1) estavam claramente visíveis.^{6,7}

Referências bibliográficas:

¹ Mäkräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility* 1998;69:714-721.

² Croxatto HB and Mäkräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S.

³ Davies GC, Li XF, Newton JR. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993;47:251-261.

⁴ Graesslin O and Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: A review of clinical trials and marketing experience. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2008;13(S1):4-12.

⁵ Mansour, Diana. Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010; 82:243-249.

⁶ Clinical Trial Report of Protocol 34528 (Protocol P05720): A randomized, double-blind, parallel group, bioequivalence study of Implanon® and Radiopaque Implanon.

⁷ Protocol P05702: An open-label, non-controlled multicenter trial to evaluate the insertion characteristics of the radiopaque implant (SCH 9000415) using a next generation applicator.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: progestagênios, classificação ATC G03AC08.

IMPLANON NXT® é um implante não biodegradável e radiopaco contendo etonogestrel, disponível em um aplicador inovador descartável e estéril para uso subdérmico. O etonogestrel é o metabólito biologicamente ativo do desogestrel, um progestagênio

amplamente utilizado em anticoncepcionais orais. É estruturalmente derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo.

Em um estudo de 2 anos, no qual a densidade mineral óssea de 44 usuárias foi comparada com a do grupo-controle, que consistiu de 29 usuárias de DIU, não foram observados efeitos adversos sobre a massa óssea. Não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre o metabolismo lipídico. O uso de anticoncepcionais contendo progestagênicos pode ter um efeito sobre a resistência à insulina e a tolerância à glicose. Estudos clínicos também mostraram que as usuárias de IMPLANON NXT® frequentemente têm sangramento menstrual menos doloroso (dismenorreia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção – após a inserção do implante, o etonogestrel é rapidamente absorvido, passando para a circulação. As concentrações que inibem a ovulação são atingidas em 1 dia. As concentrações séricas máximas (entre 472 e 1.270 pg/mL) são atingidas entre 1 e 13 dias. A taxa de liberação do implante diminui com o tempo. Como resultado, as concentrações séricas diminuem rapidamente durante os primeiros meses. No fim do primeiro ano, a concentração média é de cerca de 200 pg/mL (variação de 150 a 261 pg/mL), diminuindo lentamente para 156 pg/mL (variação de 111 a 202 pg/mL) no final do terceiro ano. As variações observadas nas concentrações séricas podem ser parcialmente atribuídas a diferenças no peso corporal.

Distribuição – 95,5 a 99% do etonogestrel liga-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina e, em menor extensão, à globulina ligadora de hormônios sexuais. Os volumes de distribuição central e total são de 27 e 220 litros, respectivamente, e dificilmente são alterados durante o uso de IMPLANON NXT®.

Metabolismo – o etonogestrel sofre hidroxilação e redução. Os metabólitos são conjugados em sulfatos e glicuronídeos. Estudos em animais mostram que a circulação entero-hepática provavelmente não contribui para a atividade progestagênica do etonogestrel.

Eliminação – após a administração intravenosa de etonogestrel, a meia-vida média de eliminação é de cerca de 25 horas e a depuração sérica é de aproximadamente 7,5 L/h. A depuração e a meia-vida de eliminação permanecem constantes durante o período de tratamento. O etonogestrel e seus metabólitos são excretados como esteroides livres ou conjugados através da urina e das fezes (1,5:1). Após a inserção em mulheres lactantes, o etonogestrel é excretado no leite na razão leite/soro de 0,44-0,50 durante os primeiros quatro meses. Em mulheres lactantes, a média de transferência de etonogestrel para o lactente é de, aproximadamente, 0,2% da dose materna diária de etonogestrel (2,2% quando os valores são normalizados por quilo de peso corporal). As concentrações apresentam declínio gradual e estatisticamente significativo ao longo do tempo.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos, a não ser aqueles que podem ser explicados com base nas propriedades hormonais do etonogestrel, independentemente da via de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais de progestagênio isolado não devem ser usados na presença de quaisquer das condições listadas a seguir.

Se qualquer uma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de IMPLANON NXT®, o produto deverá ser retirado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- Presença ou histórico de tumor hepático (benigno ou maligno).
- Presença ou histórico de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de IMPLANON NXT®.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou em caso de suspeita de gravidez.

IMPLANON NXT® não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso de IMPLANON NXT®, o implante deverá ser retirado. Estudos em animais mostraram que doses muito altas de substâncias progestagênicas podem causar masculinização de fetos femininos. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que usaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os anticoncepcionais orais foram utilizados inadvertidamente durante a gravidez.

Embora isso provavelmente se aplique a todos os anticoncepcionais orais, não está claro se também se aplica a IMPLANON NXT®. Dados de farmacovigilância com vários anticoncepcionais combinados orais contendo etonogestrel (metabólito do desogestrel) e desogestrel também não indicam aumento desse risco.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestagênicos devem ser avaliados individualmente contra possíveis riscos, e discutidos com a paciente antes dela decidir pelo uso de IMPLANON NXT®. No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a usuária deve contatar o seu médico. Ele deve, então, decidir se o uso de IMPLANON NXT® deverá ser descontinuado.

Carcinoma das mamas

- O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais orais, o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais e não está relacionado à duração do uso, mas à idade da usuária quando os utilizava. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais combinados orais (até 10 anos após a descontinuação do uso) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período foi calculado para os respectivos grupos etários em: 4,5/4 (16-19 anos), 17,5/16 (20-24 anos), 48,7/44 (25-29 anos), 110/100 (30-34 anos), 180/160 (35-39 anos) e 260/230 (40-44 anos). O risco em usuárias de métodos anticoncepcionais que contêm somente progestagênicos é, possivelmente, de magnitude semelhante àquele associado a anticoncepcionais combinados orais. Entretanto, para esses métodos, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado aos anticoncepcionais orais é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de anticoncepcionais orais tendem a ser menos avançados que naquelas que não os usaram. O aumento do risco observado nas usuárias de anticoncepcionais orais pode ser devido ao diagnóstico precoce, a efeitos biológicos do anticoncepcional oral ou à combinação dos dois.

Eventos trombóticos e outros vasculares

- Investigações epidemiológicas associaram o uso de anticoncepcionais orais combinados com uma maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica desse achado para etonogestrel (metabólito biologicamente ativo do desogestrel) usado como anticoncepcional na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, IMPLANON NXT® deve ser retirado em caso de trombose confirmada. A retirada de IMPLANON NXT® deve também ser considerada em caso de imobilização prolongada devido a cirurgia ou doença. Embora IMPLANON NXT® seja um anticoncepcional de progestagênio isolado, a avaliação dos fatores conhecidos por aumentarem o risco de tromboembolismo arterial e venoso é recomendada. Mulheres com histórico de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.
- Houve relatos pós-comercialização de eventos tromboembólicos arterial e venoso graves, incluindo casos de embolia pulmonar (alguns fatais), trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, em mulheres que usavam implantes de etonogestrel. IMPLANON NXT® deve ser removido em caso de trombose.

Efeitos no metabolismo lipídico e dos carboidratos

- Embora os progestagênios possam apresentar efeito sobre a resistência periférica à insulina e a tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico de mulheres com diabetes que usem anticoncepcionais de progestagênio isolado. Entretanto, as mulheres com diabetes devem ser cuidadosamente observadas enquanto usarem anticoncepcionais de progestagênio isolado.
- Mulheres que estão em tratamento de hiperlipidemia devem ser rigorosamente acompanhadas se optarem por usar IMPLANON NXT®. Alguns progestagênios podem elevar as concentrações de LDL e tornar o controle da hiperlipidemia mais difícil.

Gravidez ectópica

- A proteção de anticoncepcionais de progestagênio isolado tradicionais contra gravidez ectópica não é tão boa quanto a de anticoncepcionais combinados orais, que foram associados à ocorrência frequente de ovulação durante o uso desses métodos. Apesar do fato de IMPLANON NXT® consistentemente inibir a ovulação, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.

Pressão sanguínea elevada

- Se durante o uso de IMPLANON NXT® ocorrer hipertensão persistente ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, IMPLANON NXT® deve ser retirado.

Doença no fígado

- Caso ocorram distúrbios crônicos ou agudos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para exame e orientação.

Cloasma

- Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com histórico de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem IMPLANON NXT®.

Peso corporal

- O efeito anticoncepcional de IMPLANON NXT® está relacionado às concentrações plasmáticas de etonogestrel, que são inversamente proporcionais ao peso corporal, e diminuem com o tempo após a inserção. A experiência clínica de IMPLANON NXT® durante o terceiro ano de uso em mulheres com peso corporal elevado é limitada. Assim, não se pode excluir a possibilidade de que o efeito anticoncepcional nessas mulheres durante o terceiro ano de uso seja menor que aquele em mulheres com peso normal. Portanto, o médico deve considerar a substituição do implante em um prazo menor em mulheres com sobrepeso.

Outras condições

- As seguintes condições foram relatadas durante a gravidez e durante o uso de esteroide sexual, mas a associação com o uso de progestagênios não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculo de vesícula; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose e angioedema (hereditário).

Complicações da inserção

- A expulsão pode ocorrer especialmente se o implante não for inserido de acordo com as instruções do item **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”** ou devido à inflamação local.
- Há relatos de migração do implante do local de inserção no braço que pode estar relacionada com inserção profunda (veja **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®?”**) ou forças externas (por exemplo, manipulação do implante ou esportes de contato). Há também, relatos raros pós-comercialização de localização do implante em um vaso do braço ou na artéria pulmonar, que pode estar relacionada à inserção profunda ou intravascular. Nos casos em que o implante tiver se deslocado do local de inserção, sua localização poderá ser mais difícil e sua retirada poderá requerer um pequeno procedimento cirúrgico com uma incisão maior ou um procedimento no centro cirúrgico. Nos casos em que o implante tiver migrado para a artéria pulmonar, um procedimento cirúrgico ou endovascular poderá ser necessário para a sua remoção (veja **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?”**). Caso o implante não possa ser palpado, ele deverá ser localizado, e sua remoção é recomendada. Caso o implante não seja removido, a anticoncepção e o risco de reações adversas relacionadas ao progestagênio poderão continuar além do período desejado pela mulher.

Cistos ovarianos

- Com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dose o desenvolvimento folicular pode ocorrer e, ocasionalmente, o foliculo pode continuar a crescer além do tamanho que poderia atingir em um ciclo normal. Normalmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente e são assintomáticos; em alguns casos, eles estão associados a dor abdominal leve; raramente requerem intervenção cirúrgica.

Lactação

IMPLANON NXT® não influencia a produção nem a qualidade (concentrações de proteína, lactose ou gordura) do leite materno. Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite. Com base na ingestão média diária de leite de 150 mL/kg, a dose média diária de etonogestrel para o lactente, calculada após um mês de liberação de etonogestrel, é de aproximadamente 27 ng/kg/dia. Isso corresponde a aproximadamente 0,2% da dose materna diária absoluta estimada (2,2% quando os valores são normalizados por kg de peso corporal). Subsequentemente, a concentração de etonogestrel no leite diminui com o tempo durante o período de lactação.

Dados de longo prazo sobre 38 crianças cujas mães tiveram um implante inserido durante a 4ª a 8ª semana pós-parto estão disponíveis. Os lactentes foram amamentados durante 14 meses, em média, e acompanhados até os 36 meses de idade. Avaliações do crescimento e do desenvolvimento físico e psicomotor não indicaram quaisquer diferenças em comparação a lactentes cujas mães utilizaram DIU (n = 33). Todavia, o desenvolvimento e o crescimento da criança devem ser acompanhados cuidadosamente. Com

base nos dados disponíveis, IMPLANON NXT® pode ser utilizado durante a lactação e deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto.

Consultas e exames médicos

Antes do início do uso ou da reinserção de IMPLANON NXT®, deve-se conhecer a história médica completa (incluindo história médica familiar) da mulher e descartar a sua possibilidade de gravidez. Deve-se aferir a pressão arterial e realizar exame médico considerando-se as contraindicações (veja “**4. CONTRAINDICAÇÕES**”) e as advertências (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Recomenda-se que, três meses após a inserção de IMPLANON NXT®, a mulher retorne para um exame médico. Durante esse exame, a pressão arterial deve ser aferida e o médico deve ser informado sobre o estado da usuária, suas queixas ou ocorrências de eventos adversos. A frequência e a natureza dos próximos exames periódicos devem ser determinadas individualmente, com base no julgamento clínico.

As mulheres devem ser informadas de que IMPLANON NXT® não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia com o uso de medicação concomitante

A eficácia de IMPLANON NXT® pode ser reduzida quando forem usados medicamentos concomitantes que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel (veja “**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Alterações no padrão de sangramento vaginal

Durante o uso de IMPLANON NXT® podem haver alterações no padrão de sangramento da mulher. Isso pode incluir alterações na frequência (ausente, menos frequente, mais frequente ou contínuo), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. Amenorreia foi relatada por 1 a cada 5 mulheres, enquanto 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. A dismenorreia tende a melhorar com o uso de IMPLANON NXT®. O padrão de sangramento dos três primeiros meses de tratamento é preditivo do padrão de sangramento futuro para muitas mulheres. A aceitação do padrão de sangramento da mulher pode ser melhorada pelo uso de um diário de sangramento, e por informação e aconselhamento cuidadoso às mulheres que escolheram IMPLANON NXT®. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessário e pode incluir exame para descartar a possibilidade de doença ginecológica ou gravidez.

Implante quebrado ou encurvado enquanto aplicado

Tem havido relatos de quebra ou encurvamento de implantes enquanto aplicados no braço da paciente. Com base em dados *in vitro*, quando um implante é quebrado ou encurvado, a taxa de liberação do etonogestrel pode ficar levemente elevada. Essa alteração não possui efeitos clínicos significantes.

Quando um implante for removido, é importante removê-lo integralmente (veja “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?**”).

Pacientes idosas

IMPLANON NXT® é um medicamento de uso exclusivo por pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso por pacientes com idade ≥ 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum efeito foi observado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nota: As bulas dos medicamentos de uso concomitante devem ser consultadas para identificação de interações potenciais.

Influência de outros medicamentos sobre IMPLANON NXT®

Interações entre anticoncepcionais hormonais e outros medicamentos podem levar ao sangramento menstrual e/ou à falha na anticoncepção. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas, ocasionalmente, também com anticoncepcionais com progestagênio isolado).

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microsossomais, especificamente enzimas do citocromo P450 (CYP), que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo a concentração plasmática de hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de IMPLANON NXT®. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e inibidores não-nucleosídeo da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz), e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum perforatum* – erva-de-são-joão ou St. John’s wort.

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em algumas semanas. Após descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.

Quando co-administradas com anticoncepcionais hormonais, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir) e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C (por exemplo, boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo quaisquer desses medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos listados anteriormente devem ser informadas de que a eficácia de IMPLANON NXT® pode estar reduzida. Se for decidido continuar com o uso de IMPLANON NXT®, as mulheres devem ser orientadas a utilizar, adicionalmente, um método anticoncepcional não-hormonal durante o tempo de administração concomitante do medicamento e por 28 dias após a descontinuação.

A administração concomitante de inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por exemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) da CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel.

Influência de IMPLANON NXT® sobre outros medicamentos

Os anticoncepcionais hormonais podem interferir no metabolismo de outros medicamentos e, consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem ser aumentadas (por exemplo, ciclosporina) ou diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

Testes laboratoriais

Dados obtidos com anticoncepcionais combinados orais mostraram que os esteroides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes de laboratório, incluindo os parâmetros bioquímicos do fígado, da tireoide, das funções adrenal e renal, das concentrações séricas de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteroides e frações de lipídeo/lipoproteína, parâmetros de metabolismo de carboidrato, e de coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da variação normal. Não se sabe em que extensão isso também se aplica aos anticoncepcionais de progestagênio isolado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 60 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, IMPLANON NXT® deve ser inserido imediatamente.

IMPLANON NXT® é um pequeno bastão macio e flexível, radiopaco, não biodegradável, branco a levemente amarelo ou levemente marrom, mede 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, e está presente em um aplicador estéril, descartável e pronto para uso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da inserção de IMPLANON NXT® deve-se descartar a possibilidade de gravidez.

Recomenda-se enfaticamente que os médicos participem de sessões de treinamento para se familiarizarem com o uso do aplicador e as técnicas de inserção e remoção de IMPLANON NXT®, e, se necessário, solicitem supervisão antes de praticar a inserção ou a remoção de IMPLANON NXT®.

Antes da inserção de IMPLANON NXT®, recomenda-se enfaticamente a leitura cuidadosa das instruções para inserção e retirada do implante que constam em “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®?**” e “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?**”.

Vídeos demonstrando a inserção e a remoção do implante estão disponíveis. Favor contatar a empresa por meio da Central de Relacionamento se você tiver alguma dúvida.

Se você não tiver certeza das etapas necessárias para inserir e/ou remover IMPLANON NXT® com segurança, não tente executar o procedimento.

Como usar IMPLANON NXT®

IMPLANON NXT® é um implante anticoncepcional de longa duração com inserção por via subdérmica que pode ser mantido por três anos. A usuária deve ser informada de que pode solicitar a retirada de IMPLANON NXT® a qualquer momento, mas que o implante não deve permanecer inserido por mais de três anos da data de inserção. Os médicos podem considerar a substituição precoce do implante em mulheres com sobrepeso (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Após a retirada do implante, a imediata inserção de outro implante resultará em proteção anticoncepcional continuada. Caso a mulher não queira continuar a usar IMPLANON NXT®, mas deseje continuar a prevenir a gravidez, deve-se recomendar a ela outro método anticoncepcional.

A base para que o uso e a subsequente remoção de IMPLANON NXT® sejam bem-sucedidos é a inserção subdérmica correta e cuidadosa do implante, conforme instruções. **Caso o implante não tenha sido inserido no dia correto e conforme as instruções dadas (veja “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” – “Como inserir IMPLANON NXT®?” e “Quando inserir IMPLANON NXT®?”), isso poderá acarretar uma gravidez não planejada.** Um implante inserido mais profundamente que subdermicamente (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção pode ser difícil (ver itens “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

IMPLANON NXT® deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele, na face medial da porção superior do braço não dominante. O local de inserção é sobrejacente ao músculo tríceps a cerca de 8-10 cm (3-4 polegadas) do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm (1,25-2 polegadas) posterior ao sulco entre os músculos bíceps e tríceps. Esta localização destina-se a evitar os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram dentro e ao redor do sulco (veja Figuras 2a e 2b).

A presença do implante deve ser verificada por palpação logo após a inserção. Caso o implante não possa ser localizado ou quando houver dúvida da presença do implante veja “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®?**”. A embalagem de IMPLANON NXT® contém um CARTÃO DA USUÁRIA destinado à paciente em que consta o número do lote do implante inserido. O médico deve registrar a data de inserção do implante, o braço em que houve a inserção e a data prevista para a retirada do implante no CARTÃO DA USUÁRIA. A embalagem contém ainda etiquetas adesivas destinadas ao prontuário médico que também contém o número do lote do implante inserido.

Quando inserir IMPLANON NXT®?

IMPORTANTE: Descartar a possibilidade de gravidez antes de inserir o implante.

O período de inserção depende do histórico de anticoncepção recente da paciente, como a seguir:

Em caso de não ter sido usado anticoncepcional hormonal no último mês

IMPLANON NXT® deve ser inserido entre o dia 1 (primeiro dia de sangramento menstrual) e o dia 5 do ciclo menstrual, mesmo se a paciente ainda estiver com sangramento menstrual.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Troca de método anticoncepcional por IMPLANON NXT®

Em substituição a um método anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico]

IMPLANON NXT® deve ser inserido preferivelmente no dia seguinte ao da ingestão do último comprimido ativo (o último comprimido contendo substância ativa) do AHCO prévio, mas pode ser inserido, o mais tardar, no dia seguinte após o intervalo usual sem uso de comprimido ou após a ingestão do último comprimido de placebo do AHCO prévio. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou adesivo transdérmico, IMPLANON NXT® deve ser inserido preferivelmente no dia da retirada, mas pode ser inserido, o mais tardar, na data da próxima colocação do anel ou do adesivo.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Em substituição a um método anticoncepcional somente com progestagênios [pílula somente com progestagênios, injetável, um outro implante, ou sistema intrauterino de liberação de progesterona (SIU)]

Como existem vários tipos de métodos anticoncepcionais somente com progestagênios, a inserção do implante deve ser realizada como segue:

- Anticoncepcionais injetáveis: inserir o implante na data da próxima injeção.
- Pílula somente com progestagênios: a paciente deve substituir a pílula somente com progestagênios por IMPLANON NXT® em qualquer dia do mês. O implante deve ser inserido dentro de 24 horas após a ingestão do último comprimido.
- Implante diferente/sistema intrauterino (SIU): inserir o implante no mesmo dia da retirada do implante diferente ou do SIU.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Após abortamento

Após abortamento no primeiro trimestre de gestação

IMPLANON NXT® deve ser inserido dentro de 5 dias após o abortamento no primeiro trimestre de gestação.

Após abortamento no segundo trimestre de gestação

IMPLANON NXT® deve ser inserido entre 21 e 28 dias após o abortamento no segundo trimestre de gestação.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do período de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Pós-parto

Para lactantes: IMPLANON NXT® deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Lactação**”). A paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Para não lactantes: IMPLANON NXT® deve ser inserido entre os dias 21 e 28 após o parto. Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se o implante foi inserido após 28 dias pós-parto, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de gravidez deve ser descartada.

Como inserir IMPLANON NXT®?

A base para que o uso e a subsequente remoção de IMPLANON NXT® sejam bem-sucedidos é a inserção subdérmica correta e cuidadosa do implante no braço não dominante (aquele que não utiliza para escrever), conforme instruções descritas nesta bula. Tanto o médico quanto a paciente devem ser capazes de sentir o implante sob a pele da paciente após a inserção.

O implante deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele no lado medial da parte superior do braço não-dominante.

- Um implante inserido em plano mais profundo que o subdérmico (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção pode ser difícil (ver itens “**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como remover IMPLANON NXT®**” e “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).
- Se o implante for inserido profundamente, poderá ocorrer dano nervoso ou vascular. Inserção profunda ou incorreta tem sido associada à parestesia (devido à lesão nervosa), migração do implante (devido à inserção intramuscular ou fascial) e, em casos raros, inserção intravascular.

A inserção de IMPLANON NXT® deve ser feita sob condições assépticas e somente por um médico que esteja familiarizado com o procedimento. A inserção de IMPLANON NXT® só deve ser realizada com o aplicador pré-carregado.

Procedimento de inserção

Para ajudar a garantir que o implante seja inserido logo abaixo da pele, o médico deve estar posicionado de modo que possa ver o avanço da agulha observando o aplicador pelo lado e não por cima do braço. A partir da visão lateral, o local de inserção e o movimento da agulha logo abaixo da pele podem ser claramente visualizados.

Para fins ilustrativos, as Figuras representam a face medial do braço esquerdo.

- A paciente deve estar deitada na mesa de exame em decúbito dorsal com o braço não-dominante flexionado na altura do cotovelo e voltado externamente para que sua mão fique embaixo da cabeça (ou o mais próximo possível) (Figura 1).



Figura 1



Identificar o local da inserção na face medial do braço não dominante. O local de inserção é sobrejacente ao músculo tríceps a cerca de 8-10 cm (3-4 polegadas) a partir do epicôndilo medial do úmero e 3-5 cm (1,25-2 polegadas) posterior ao sulco entre os músculos bíceps e tríceps (Figuras 2a, 2b e 2c). Esta localização destina-se a evitar os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram no interior e ao redor do sulco. Se não for possível inserir o implante neste local (por exemplo, em mulheres com braços finos), ele deve ser inserido o mais distante possível do sulco.

- Fazer duas marcas com o marcador cirúrgico na pele: primeiro, marcar o ponto onde o implante será inserido, e segundo, marcar um ponto a 5 centímetros (2 polegadas) de distância (em direção ao ombro) do primeiro ponto (Figura 2a e Figura 2b). O segundo ponto (marca guia) orientará a direção durante a inserção.

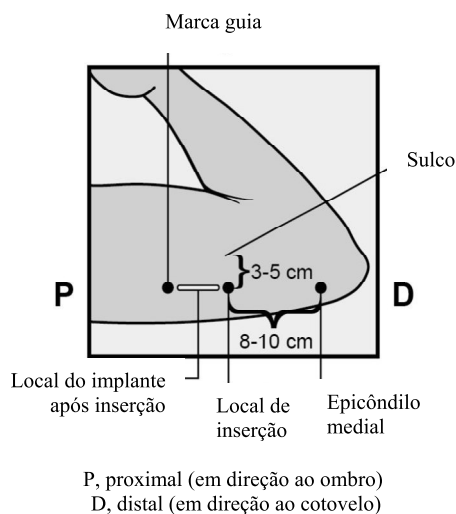


Figura 2a

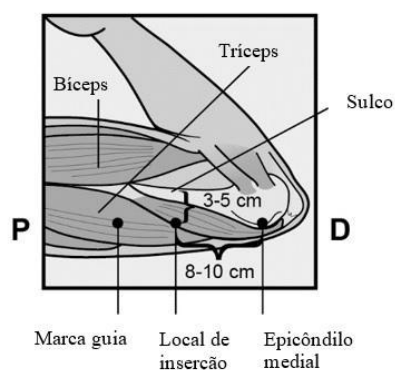
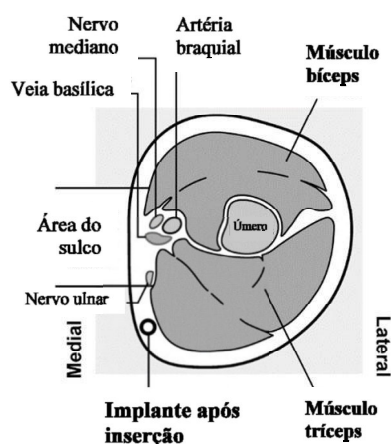


Figura 2b



Corte transversal do braço superior esquerdo, visto do cotovelo

Figura 2c

- Após marcar o braço, confirmar se o local está na posição correta na face medial do braço.
- Limpar a pele desde o local da inserção até a marca guia com um antisséptico.
- Anestesiá-lo a área de inserção (por exemplo, com um spray anestésico ou com uma injeção de 2 mL de lidocaína (1%) logo abaixo da pele ao longo do “canal de inserção” planejado).
- Retirar do blíster o aplicador preenchido descartável estéril de IMPLANON NXT® contendo o implante. O aplicador não deve ser usado se houver dúvida quanto à sua esterilidade.
- Segurar o aplicador logo acima da agulha, na superfície texturizada. Remover a capa de proteção transparente, deslizando-a horizontalmente na direção da seta demonstrada na Figura 3, isto é, se afastando da agulha. Caso a capa não saia facilmente, o aplicador não deverá ser utilizado. O implante de cor branca deve ser visualizado na ponta da agulha. **Não tocar o deslizante roxo até que toda a agulha esteja inserida subdermicamente, ao fazê-lo ele irá retrair a agulha e o implante será liberado prematuramente do aplicador.**

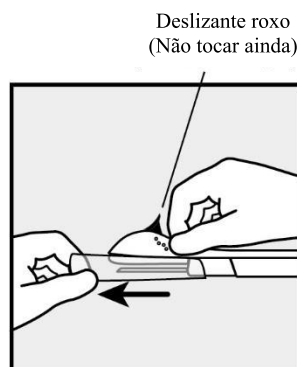


Figura 3

- Com a mão livre, esticar a pele em torno do local da inserção em direção ao cotovelo (Figura 4).

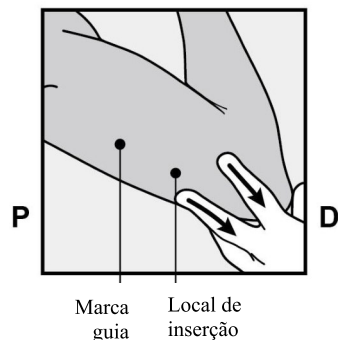


Figura 4

- O implante deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele (veja seção 5. "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES"). Para ajudar a garantir que o implante seja inserido logo abaixo da pele, posicionar-se para ver o avanço da agulha observando o aplicador pela lateral e não por cima do braço. A partir da vista lateral, pode-se ver claramente o local de inserção e o movimento da agulha logo abaixo da pele (veja Figura 6).
- Perfurar a pele com a ponta da agulha levemente angulada, em um ângulo menor que 30° (Figura 5a).

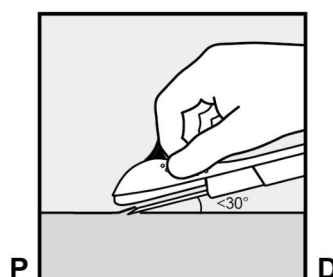


Figura 5a



- Inserir a agulha até que o bisel (abertura inclinada da ponta) esteja logo abaixo da pele (e não mais profunda) (Figura 5b). Se a agulha for inserida mais profundamente, retire-a até que apenas o bisel fique abaixo da pele.

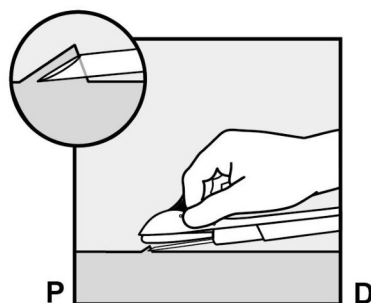


Figura 5b

- Abaixar o aplicador para uma posição quase horizontal. Para facilitar a colocação subdérmica, levantar a pele com a agulha, enquanto insere a agulha em toda sua extensão (Figura 6). Alguma resistência será sentida, mas não se deve exercer muita força. **Caso a agulha não esteja inserida em toda sua extensão, o implante não será inserido adequadamente.**

Se a ponta da agulha sair da pele antes da inserção completa da agulha, a agulha deve ser puxada para trás e reajustada para a posição subdérmica antes de completar o procedimento de inserção.

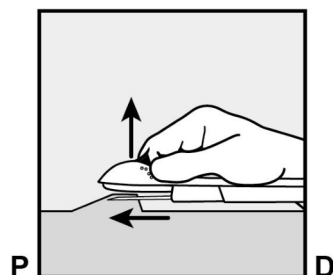


Figura 6

- Manter o aplicador na mesma posição, com a agulha inserida em toda sua extensão (Figura 7). Se necessário, utilizar a mão livre para estabilizar o aplicador.

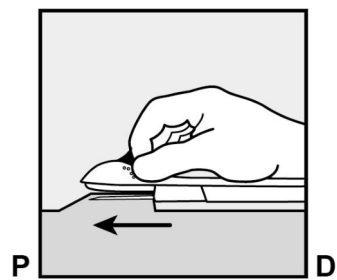


Figura 7

- Destravar o deslizante roxo empurrando-o levemente para baixo (Figura 8a). Movê-lo totalmente para trás até que ele pare. **Não mover o aplicador enquanto o deslizante roxo é movimentado (Figura 8b).** O implante estará em sua posição subdermal final, e a agulha estará travada dentro do aplicador. O aplicador poderá então ser removido (Figura 8c).

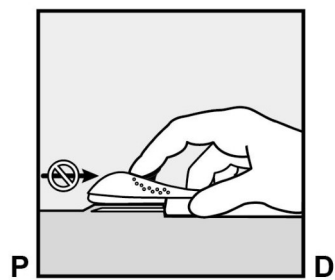


Figura 8a

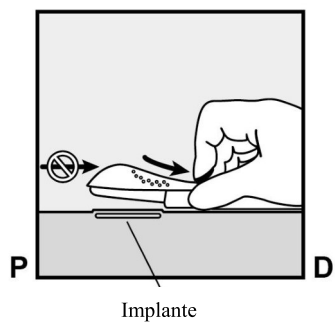


Figura 8b

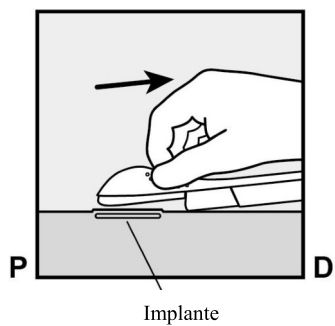


Figura 8c

Se o aplicador não for mantido na mesma posição durante este procedimento ou se o deslizante roxo não for totalmente movido para trás até que ele pare, o implante não será inserido corretamente e a extremidade do implante poderá ficar fora da pele.

Se o implante estiver aparente, remover o implante e executar um novo procedimento no mesmo local de inserção usando um novo aplicador. **Não empurrar o implante em direção à incisão.**

- Aplicar um pequeno curativo adesivo sobre o local de inserção.
- **Sempre verificar a presença do implante no braço da paciente por palpação imediatamente após a inserção.** Ao palpar ambas as extremidades do implante, deve ser possível confirmar a presença do bastão de 4 cm (Figura 9). Veja a seção a seguir, “Caso o implante não esteja palpável após a inserção”.

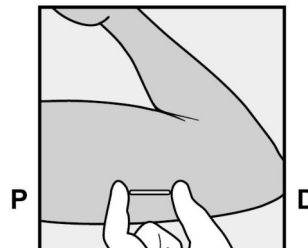


Figura 9

- Solicitar que a paciente palpe o implante.
- Aplicar uma gaze estéril e uma faixa compressiva para minimizar a formação de equimose. A paciente pode retirar a faixa compressiva em 24 horas e o pequeno curativo adesivo sobre o local da inserção em 3 a 5 dias.
- Preencher o CARTÃO DA USUÁRIA e entregá-lo à paciente para que ela possa guardá-lo. Completar também a etiqueta adesiva e fixá-la no prontuário médico da paciente.
- O aplicador é de uso único e deve ser adequadamente descartado, de acordo com os procedimentos para manuseio de lixo biológico perigoso.

Caso o implante não esteja palpável após a inserção

Caso não seja possível palpar o implante ou quando a sua presença for duvidosa, o implante pode não ter sido inserido ou pode ter sido inserido profundamente:

- Checar o aplicador. A agulha deverá ter sido totalmente retraída e somente a ponta roxa do obturador deverá estar visível. Usar outros métodos para confirmar a presença do implante. Dada a natureza radiopaca do implante, os métodos apropriados para localizar o implante são exames de raios X bidimensional e a tomografia computadorizada. A ultrassonografia (US) com uma alta frequência de transdutor linear (10 MHz ou superior) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser utilizadas. Caso esses métodos de imagem falhem, recomenda-se verificar a presença do implante pela dosagem de etonogestrel em uma amostra de sangue da mulher. Nesse caso, a empresa fornecerá o protocolo apropriado.
- **Até que seja confirmada a presença de IMPLANON NXT®, a paciente deve utilizar um método anticoncepcional não hormonal, tal como preservativos.**
- Implantes inseridos profundamente devem ser localizados e removidos assim que possível para evitar o risco de migração distante (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Como retirar IMPLANON NXT®?

A remoção do implante só deve ser realizada sob condições assépticas por um médico que esteja familiarizado com a técnica de remoção. **Se você não estiver familiarizado com a técnica de remoção, entrar em contato com a empresa para mais informações.**

Antes de iniciar o procedimento de retirada, o médico deve avaliar a localização do implante. Se o implante não estiver palpável, consultar o CARTÃO DA USUÁRIA ou registro médico para verificar o braço que contém o implante. Se o implante não estiver palpável, ele pode estar profundamente localizado ou ter migrado. Considerar que ele pode estar perto de vasos e nervos. A remoção de implante não palpável só deve ser realizada por um médico com experiência na remoção de implantes profundamente posicionados e familiarizado em localizar o implante e com a anatomia do braço. Entrar em contato com a empresa para obter mais informações.

Caso o implante não seja palpável, ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Localização e remoção de implante não palpável”.

Procedimento de remoção de implante palpável

Para fins ilustrativos, as Figuras representam a face medial do braço esquerdo.

- A paciente deve estar deitada em decúbito dorsal. O braço deve estar posicionado com o cotovelo flexionado e a mão embaixo da sua cabeça (ou o mais próximo possível) (Figura 1).





- Localizar o implante por palpação. Empurrar a extremidade do implante mais perto do ombro (Figura 10) para estabilizá-lo; uma saliência deve aparecer na pele indicando a ponta do implante que está mais próxima do cotovelo. **Se a saliência não aparecer na pele, a remoção do implante pode ser mais difícil** e deve ser realizada por profissionais experientes na remoção de implantes mais profundos. Contatar a empresa para mais informações.
- Marcar a extremidade distal (extremidade mais próxima do cotovelo) com uma caneta cirúrgica, por exemplo.
- Limpar o local com um antisséptico.

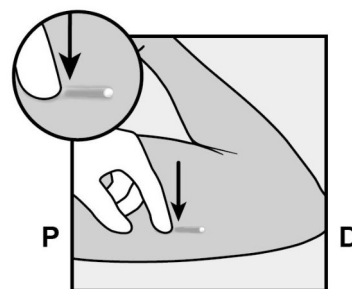


Figura 10
P, proximal (em direção ao ombro)
D, distal (em direção ao cotovelo)

- Anestesiocar o local com, por exemplo, 0,5 a 1 mL de lidocaína (1%) no local de incisão (Figura 11). Certificar-se de injetar o anestésico **abaixo** do implante para manter o implante próximo à superfície da pele. A injeção do anestésico local sobre o implante pode tornar a remoção mais difícil.

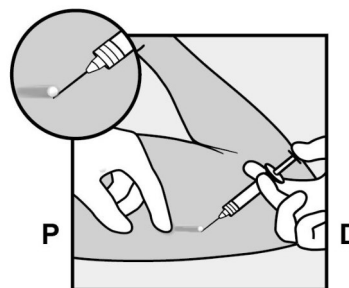


Figura 11

- Empurrar para baixo a extremidade do implante mais perto do ombro para fixá-lo durante o procedimento (Figura 12). Iniciando sobre a extremidade do implante mais perto do cotovelo, fazer uma incisão longitudinal (paralela ao implante) de 2 mm em direção ao cotovelo. Cuidado para não cortar a ponta do implante.

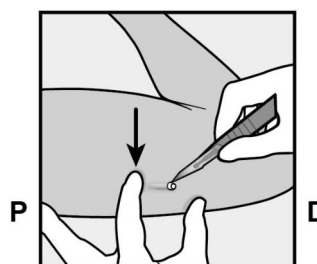


Figura 12

- A ponta do implante deve sair da incisão. Caso não ocorra, empurrar suavemente o implante em direção à incisão até que a sua extremidade seja visível. Segurar o implante com uma pinça e se possível remover o implante (Figura 13). Se necessário, remover cuidadosamente o tecido aderente da ponta do implante usando dissecação roma. Se a ponta do implante não ficar exposta após a dissecação roma, fazer uma incisão na bainha do tecido cicatricial e, em seguida, remover o implante com uma pinça (Figuras 14 e 15).

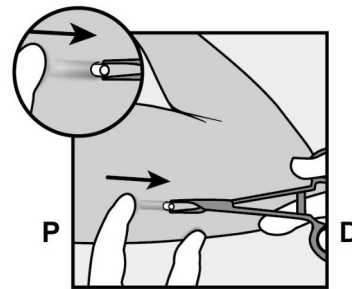


Figura 13

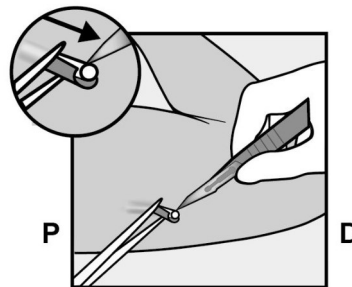


Figura 14

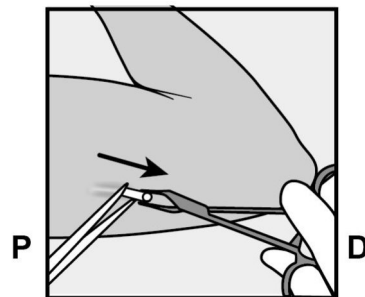


Figura 15

Se a ponta do implante ainda não estiver visível na incisão, introduzir uma pinça (de preferência do tipo “mosquito curva”, com as pontas para cima), superficialmente na incisão (Figura 16). Pinçar com cuidado o implante e então passar a pinça para a outra mão (Figura 17). Com uma segunda pinça, dissecar cuidadosamente o tecido que envolve o implante e segurar o implante (Figura 18). O implante pode então ser removido. **Se o implante não puder ser pinçado, interromper o procedimento e encaminhar a paciente para um médico experiente em remoções complexas ou entrar em contato com a empresa.**



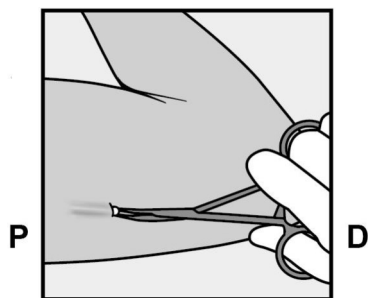


Figura 16

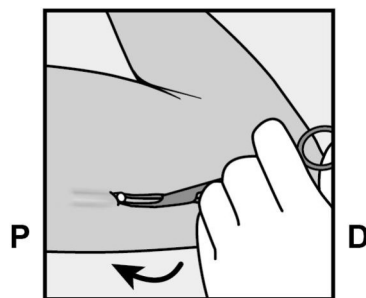


Figura 17

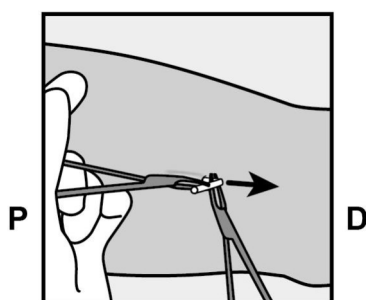


Figura 18

- Certificar-se de que todo o implante, que mede 4 centímetros, tenha sido retirado, pela medida de seu comprimento. Tem havido relatos de implantes quebrados enquanto inseridos no braço da paciente. Em alguns casos, relatou-se dificuldade na remoção de implantes quebrados. Se parte do implante (menos de 4 cm) foi retirada, o pedaço remanescente deverá também ser retirado conforme as instruções que constam em “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como retirar IMPLANON NXT®?”.
- Caso a paciente deseje continuar usando IMPLANON NXT®, um novo implante deve ser inserido imediatamente após a retirada do implante antigo, utilizando a mesma incisão desde que o local esteja correto (veja “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como substituir IMPLANON NXT®?”).
- Após a retirada do implante, fechar a incisão com um curativo estéril para fechamento de ferida.
- Aplicar uma gaze estéril com uma faixa compressiva para minimizar a formação de equimose. A paciente poderá remover a faixa em 24 horas e o o curativo de fechamento de ferida após 3 a 5 dias.

Localização e remoção de implante não palpável

Houve relatos ocasionais de deslocamento do implante; normalmente isso envolve pequenos movimentos em relação à posição original (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), o que pode implicar a não palpação do implante no local em que foi inserido. Um implante que foi inserido profundamente ou que se deslocou pode não ser palpável e dessa forma, os procedimentos de imagem descritos a seguir podem ser necessários para a sua localização.

Um implante não palpável sempre deve ser localizado antes da tentativa de retirada. Dada a natureza radiopaca do implante, os métodos apropriados para sua localização incluem exames de raios X bidimensional e tomografia computadorizada (TC). A ultrassonografia (US) com uma alta frequência de transdutor linear (10 MHz ou superior) ou a ressonância magnética (RM) também podem ser utilizadas. Assim que o implante for localizado no braço, ele deve ser removido por um médico com experiência na remoção de implantes profundamente posicionados e familiarizado com a anatomia do braço. O uso de orientação por ultrassonografia durante a remoção deve ser considerado.

Caso o implante não possa ser localizado no braço após tentativas de localização detalhada, considerar a utilização de técnicas de imagem no tórax, uma vez que há relatos raros de eventos de migração para a vasculatura pulmonar. Caso o implante esteja localizado no tórax, um procedimento cirúrgico ou endovascular pode ser necessário para a remoção. Nesse caso, um especialista familiarizado com a anatomia do tórax deve ser consultado.

Caso esses métodos de imagem falhem na localização do implante, a presença do implante pode ser verificada pela dosagem sanguínea de etonogestrel. Para maiores orientações, entrar em contato com a empresa.

Caso o implante migre no braço, a remoção pode requerer uma pequena cirurgia com uma incisão maior ou um procedimento em centro cirúrgico. A retirada de implantes inseridos profundamente deve ser realizada com cautela para evitar lesões às estruturas nervosas ou vasculares profundas do braço. Implantes não palpáveis e inseridos profundamente devem ser removidos por especialista familiarizado com a anatomia do braço e a remoção de implantes inseridos profundamente.

A cirurgia exploratória sem o conhecimento da exata localização do implante é rigorosamente desencorajada.

Entrar em contato com a Empresa para mais orientações.

Como substituir IMPLANON NXT®?

A substituição imediata pode ser realizada após a retirada do implante anterior e é similar ao procedimento de inserção descrito em **“8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Como inserir IMPLANON NXT®?”**.

O novo implante pode ser inserido no mesmo braço e na mesma incisão pela qual o implante anterior foi removido desde que o local esteja correto (ver Seção 8. **“POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON NXT®?”**). Caso a mesma incisão seja usada para inserir um novo implante, anestesiá-lo local da inserção com 2 mL de lidocaína (1%), aplicada logo abaixo da pele, iniciando no local da incisão de retirada e ao longo do canal de inserção, e seguir as próximas etapas descritas nas instruções de inserção.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas graves

Veja **“5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”**.

Outras reações adversas possíveis

Durante o uso de IMPLANON NXT®, as mulheres ficam suscetíveis a mudanças no padrão de sangramento menstrual que podem incluir alterações na frequência (ausente, menos frequente, mais frequente ou contínua), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. Amenorreia foi relatada por aproximadamente 1 a cada 5 mulheres, enquanto 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. Ocasionalmente, sangramento intenso tem sido relatado. Em estudos clínicos, alterações no sangramento foram as razões mais comuns para interromper o tratamento com IMPLANON NXT® (em torno de 11%). A dismenorreia tende a melhorar durante o uso de IMPLANON NXT®. O padrão de sangramento durante os três primeiros meses é preditivo do padrão de sangramento futuro para muitas mulheres.

A tabela a seguir relaciona os eventos adversos relatados nos estudos clínicos.

Classe do órgão e sistema	Reações adversas com termos MedDRA ¹		
	Muito comum > 1/10	Comum < 1/10, ≥ 1/100	Incomum < 1/100, ≥ 1/1.000
Infecções e infestações	infecção vaginal		faringite, rinite, infecção do trato urinário
Distúrbios do sistema imunológico			hipersensibilidade
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		aumento de apetite	
Distúrbios psiquiátricos		instabilidade emocional, humor depressivo, nervosismo, redução da libido	ansiedade, insônia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	vertigem	enxaqueca, sonolência
Distúrbios vasculares		fogachos	
Distúrbios gastrintestinais		dor abdominal, náusea, flatulência	vômito, constipação, diarreia
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos	acne	alopecia	hipertricrose, exantema e prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			dor nas costas, artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários			disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	sensibilidade mamária, dor mamária, menstruação irregular	dismenorreia, cistos ovarianos	secreção genital, desconforto vulvovaginal, galactorreia, hipertrofia das mamas, prurido genital
Distúrbios gerais e condições no local de administração		dor no local do implante, reação no local do implante, fadiga, sintomas de gripe, dor	pirexia, edema
Investigações	aumento de peso	redução de peso	

¹ Termo MedDRA mais apropriado (versão 10.1) para descrever certas reações adversas. Sinônimos ou condições relacionadas não estão listados, mas também devem ser levados em consideração.

Em um estudo clínico de IMPLANON NXT® no qual os investigadores foram requisitados a examinar o local do implante após a inserção, foram relatadas reações no local do implante por 8,6% das mulheres. Eritema foi a complicação no local do implante mais frequente, reportada durante e/ou logo após a inserção, e que ocorreu em 3,3% das pacientes. Além disso, foram relatados hematoma (3,0%), equimose (2,0%), dor (1,0%) e edema (0,7%).

Durante a vigilância pós-comercialização observou-se um aumento clinicamente relevante da pressão arterial em alguns casos raros. Seborreia também tem sido relatada. Podem ocorrer reações anafiláticas, urticária, angioedema, agravamento de angioedema e/ou piora de angioedema hereditário. A inserção ou retirada de IMPLANON NXT® pode causar equimose, leve irritação local, dor ou prurido. Pode ocorrer fibrose, formação de cicatriz ou desenvolvimento de abscesso no local da inserção. Podem ocorrer, também, parestesia ou sintomas semelhantes à parestesia. A migração ou a expulsão do implante têm sido relatadas, incluindo raramente, migração para a parede torácica. Em casos raros, foram encontrados implantes no interior de vasos sanguíneos, inclusive na artéria pulmonar. Em alguns casos de implantes encontrados na artéria pulmonar, as pacientes relataram dor torácica e/ou dispneia; outros

casos foram relatados como assintomáticos (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para a retirada de IMPLANON NXT®.

Foram relatadas gravidezes ectópicas em raras ocasiões (veja “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Em mulheres usando anticoncepcionais (combinados orais), vários efeitos indesejáveis (graves) foram relatados. Esses incluem distúrbios tromboembólicos venosos, distúrbios tromboembólicos arteriais, tumores dependentes de hormônio (por exemplo, tumor de fígado, câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos com mais detalhes em “**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O implante sempre deve ser retirado antes da inserção de um novo. Dados sobre superdose com etonogestrel não estão disponíveis. Não houve relatos de efeitos deletérios graves decorrentes de superdose de anticoncepcionais em geral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0088

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti – CRF-SP nº 15.615

Importado por:

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 - Brasil

Central de Relacionamento

0800-0122232

Fabricado por: N.V. Organon, Oss, Holanda

Venda sob prescrição médica.

IMPLANON NXT_BU09_092018_VPS



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/06/2019	0516310/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	12/03/2019	0216347/19-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/06/2019	6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
							8. POSOLOGIA E MODO DE USAR DIZERES LEGAIS	VPS	
29/04/2019	0382043/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	16/09/2016	2297419/16-9	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de texto de bula	02/04/2019	4. O QUE EU DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QQUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
19/07/2017	1498412/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	N/A	DIZERES LEGAIS	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
								VPS	
22/03/2017	0461167/17-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/05/2015	0395992/15-9	<u>Mudanças paralelas:</u> - MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO	01/08/2016	Inclusão inicial de texto de bula	VP	68 MG IMPLANTE CT BL X 1 APLIC
				0395981/15-3	- MEDICAMENTO NOVO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE				
				0396009/15-9	MEDICAMENTO NOVO -			VPS	

					ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODOS ANALÍTICOS				
				0396001/15-3	- MEDICAMENTO NOVO - INCLUSÃO DE NOVO ACONDICIONAMENTO				



IMPLANON[®]
etonogestrel

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Implante

68 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

IMPLANON®
etonogestrel**APRESENTAÇÕES**

Implante de
- 68 mg em embalagem com 1 aplicador contendo 1 implante.

USO SUBDÉRMICO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

IMPLANON® 68 mg:
Cada implante contém 68 mg de etonogestrel.
Excipiente: copolímero de etileno vinil acetato.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O efeito anticoncepcional do etonogestrel é obtido principalmente por inibição da ovulação. Não foram observadas ovulações nos primeiros 2 anos de uso e só raramente no terceiro ano.^{1,2} Além da inibição da ovulação, o etonogestrel também causa alterações no muco cervical, que impedem a passagem de espermatozoides.³ Os estudos clínicos foram conduzidos em mulheres com idades entre 18 e 40 anos. Embora não tenha sido feita uma comparação direta, a eficácia anticoncepcional pareceu ser, pelo menos, comparável à dos anticoncepcionais hormonais combinados orais.⁴ O alto grau de proteção contra a gravidez é obtido porque, entre outras razões, em comparação à dos anticoncepcionais orais, a ação anticoncepcional de IMPLANON® não depende da administração regular de comprimidos pela usuária. A ação anticoncepcional de IMPLANON® é reversível, o que é perceptível pelo rápido retorno ao ciclo menstrual normal após a retirada do implante. Embora o etonogestrel iniba a ovulação, a atividade ovariana não é totalmente suprimida.² A concentração média de estradiol permanece acima do nível observado na fase pré-folicular.

Referências bibliográficas:

¹ Mäkräinen L, Van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertility and Sterility* 1998;69:714-721.

² Croxatto HB and Mäkräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S.

³ Davies GC, Li XF, Newton JR. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993;47:251-261.

⁴ Graesslin O and Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: A review of clinical trials and marketing experience. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2008;13(S1):4-12.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: progestagênicos, classificação ATC G03AC08.

IMPLANON® é um implante subdérmico, não biodegradável, que contém etonogestrel, o metabólito biologicamente ativo do desogestrel, um progestagênio amplamente utilizado em anticoncepcionais orais. É estruturalmente derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo.

Em um estudo de 2 anos, no qual a densidade mineral óssea de 44 usuárias de IMPLANON® foi comparada com a do grupo-controle de 29 usuárias de DIU, não foram observados efeitos adversos sobre a massa óssea. Durante o uso de IMPLANON®, não foram observados efeitos clinicamente relevantes sobre o metabolismo lipídico. O uso de anticoncepcionais contendo progestagênicos pode ter um efeito sobre a resistência à insulina e a tolerância à glicose. Estudos clínicos também mostraram que as usuárias de IMPLANON® frequentemente têm sangramento menstrual menos doloroso (dismenorreia).

Propriedades farmacocinéticas

Absorção – após a inserção de IMPLANON®, o etonogestrel é rapidamente absorvido, passando para a circulação. As concentrações que inibem a ovulação são atingidas em 1 dia. As concentrações séricas máximas (entre 472 e 1270 pg/mL) são atingidas entre 1 a 13 dias. O índice de liberação do implante diminui com o tempo. Como resultado, as concentrações séricas diminuem rapidamente durante os primeiros meses. No fim do primeiro ano, a concentração média é de cerca de 200 pg/mL (variação de 150 a 261 pg/mL), diminuindo lentamente para 156 pg/mL (variação de 111 a 202 pg/mL) no final do terceiro ano. As variações observadas nas concentrações séricas podem ser parcialmente atribuídas a diferenças no peso corporal.

Distribuição – 95,5 a 99% do etonogestrel ligam-se a proteínas séricas, predominantemente à albumina e, em menor extensão, à globulina transportadora de hormônios sexuais. Os volumes de distribuição central e total são de 27 e 220 litros, respectivamente, e dificilmente são alterados durante o uso de IMPLANON®.

Metabolismo – o etonogestrel sofre hidroxilação e redução. Os metabólitos são conjugados em sulfatos e glicuronídeos. Estudos em animais mostram que a circulação entero-hepática provavelmente não contribui para a atividade progestagênica do etonogestrel.

Eliminação – após a administração intravenosa de etonogestrel, a meia-vida média de eliminação é de cerca de 25 horas e a depuração sérica é de aproximadamente 7,5 L/h. A depuração e a meia-vida de eliminação permanecem constantes durante o período de tratamento. O etonogestrel e seus metabólitos são excretados como esteroides livres ou conjugados através da urina e das fezes (1,5:1). Após a inserção de IMPLANON® em mulheres lactantes, o etonogestrel é excretado no leite na razão leite/soro de

0,44-0,50 durante os primeiros quatro meses. Em mulheres lactantes que utilizam IMPLANON®, a média de transferência de etonogestrel para o lactente é de, aproximadamente, 0,2% da dose materna diária de etonogestrel (2,2% quando os valores são normalizados por quilo de peso corporal). As concentrações apresentam declínio gradual e estatisticamente significativo ao longo do tempo.

A taxa de liberação é de aproximadamente 60-70 mcg/dia na 5ª-6ª semana e reduz a cerca de 35-45 mcg/dia no final do primeiro ano; 30-40 mcg/dia no final do segundo ano e 25-30 mcg/dia no final do terceiro ano.

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos toxicológicos não revelaram quaisquer efeitos, a não ser aqueles que podem ser explicados com base nas propriedades hormonais do etonogestrel, independentemente da via de administração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Os anticoncepcionais de progestagênio isolado não devem ser usados na presença de quaisquer das condições listadas a seguir.

Se qualquer uma dessas condições ocorrer pela primeira vez durante o uso de IMPLANON®, o produto deve ser retirado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Distúrbio tromboembólico venoso ativo.
- Presença ou história de tumor hepático (benigno ou maligno)
- Presença ou história de doença hepática grave, enquanto os valores dos testes de função hepática não retornarem ao normal.
- Presença ou suspeita de malignidades sensíveis a esteroide sexual.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer componente de IMPLANON®.

Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez ou suspeita de gravidez.

IMPLANON® não é indicado durante a gravidez. Caso ocorra gravidez durante o uso de IMPLANON®, o implante deverá ser retirado. Estudos em animais mostraram que doses muito altas de substâncias progestagênicas podem causar masculinização de fetos femininos. Estudos epidemiológicos extensos não revelaram aumento do risco de defeitos congênitos em crianças nascidas de mulheres que usaram anticoncepcionais orais antes da gravidez, nem efeito teratogênico quando os anticoncepcionais orais foram utilizados inadvertidamente durante a gravidez.

Embora isso provavelmente se aplique a todos os anticoncepcionais orais, não está claro se também se aplica a IMPLANON®.

Dados de farmacovigilância com vários anticoncepcionais orais combinados contendo etonogestrel (metabólito do desogestrel) e desogestrel também não indicam aumento do risco.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer dos fatores de risco/condições mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de progestagênios devem ser avaliados individualmente contra possíveis riscos, e discutidos com a paciente antes dela decidir pelo uso de IMPLANON®. No caso de agravamento, exacerbação ou ocorrência pela primeira vez de quaisquer dessas condições, a usuária deve contatar o seu médico. Ele deve, então, decidir se o uso de IMPLANON® deverá ser descontinuado.

Carcinoma das mamas

- O risco de câncer de mama aumenta, em geral, com o aumento da idade. Durante o uso de anticoncepcionais orais, o risco de ter câncer de mama diagnosticado aumenta levemente. Esse aumento de risco desaparece gradualmente em 10 anos após a descontinuação do uso de anticoncepcionais orais e não está relacionado à duração do uso, mas à idade da usuária quando os utilizava. O número esperado de casos diagnosticados por 10.000 mulheres que usam anticoncepcionais combinados orais (até 10 anos após a descontinuação do uso) em relação às que nunca usaram durante o mesmo período foi calculado para os respectivos grupos etários em: 4,5/4 (16–19 anos), 17,5/16 (20–24 anos), 48,7/44 (25–29 anos), 110/100 (30–34 anos), 180/160 (35–39 anos) e 260/230 (40–44 anos). O risco em usuárias de métodos anticoncepcionais que contêm somente progestagênios é, possivelmente, de magnitude semelhante àquele associado com anticoncepcionais combinados orais. Entretanto, para esses métodos, a evidência é menos conclusiva. Comparado ao risco de ter câncer de mama em algum momento da vida, o aumento do risco associado aos anticoncepcionais orais é baixo. Os casos de câncer de mama diagnosticados em usuárias de anticoncepcionais orais tendem a ser menos avançados que naquelas que não os usaram. O aumento do risco observado nas usuárias de anticoncepcionais orais pode ser devido ao diagnóstico precoce, efeitos biológicos do anticoncepcional oral ou à combinação dos dois.

Eventos trombóticos e outros vasculares

- Investigações epidemiológicas associaram o uso de anticoncepcionais orais combinados com uma maior incidência de tromboembolia venosa (TEV, trombose venosa profunda e embolia pulmonar). Embora a relevância clínica desse achado para etonogestrel (metabólito biologicamente ativo do desogestrel) usado como anticoncepcional na ausência de um componente estrogênico seja desconhecida, IMPLANON® deve ser retirado no caso de trombose confirmada. A retirada de IMPLANON® deve também ser considerada em caso de imobilização prolongada devida a cirurgia ou doença. Mulheres com história de distúrbios tromboembólicos devem ser alertadas sobre a possibilidade de recorrência.
- Houve relatos pós-comercialização de eventos tromboembólicos arterial e venoso graves, incluindo casos de embolia pulmonar (alguns fatais), trombose venosa profunda, infarto do miocárdio e acidentes vasculares cerebrais, em mulheres que usam o implante de etonogestrel não-radiopaco. IMPLANON® deve ser removido no caso de uma trombose.

Efeitos no metabolismo lipídico e dos carboidratos

- Embora os progestagênios possam apresentar efeito sobre a resistência à insulina e a tolerância à glicose, não há evidência da necessidade de alterar o regime terapêutico em diabéticas usando anticoncepcionais de progestagênio isolado. Entretanto, mulheres diabéticas devem ser cuidadosamente observadas enquanto usarem anticoncepcionais de progestagênio isolado.
- Mulheres que estão em tratamento de hiperlipidemia devem ser rigorosamente acompanhadas se optarem por usar IMPLANON®. Alguns progestagênios podem elevar as concentrações de LDL e tornar o controle da hiperlipidemia mais difícil.

Gravidez ectópica

- A proteção com anticoncepcionais de progestagênios isolados tradicionais contra gravidez ectópica não é tão boa como aquela com anticoncepcionais combinados orais, que foram associados à ocorrência frequente de ovulação durante o uso desses métodos. Apesar do fato de IMPLANON® consistentemente inibir a ovulação, a gravidez ectópica deve ser considerada no diagnóstico diferencial, se a mulher apresentar amenorreia ou dor abdominal.

Pressão sanguínea elevada

- Se durante o uso de IMPLANON® ocorrer hipertensão persistente, ou se um aumento significativo da pressão arterial não responder adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, IMPLANON® deverá ser retirado.

Doença no fígado

- Caso ocorram distúrbios crônicos ou agudos da função hepática, a mulher deve ser encaminhada a um especialista para exame e orientação.

Cloasma

- Cloasma pode ocorrer ocasionalmente, especialmente em mulheres com história de cloasma gravídico. Mulheres com tendência a cloasma devem evitar exposição ao sol ou à radiação ultravioleta enquanto usarem IMPLANON®.

Peso corporal

- O efeito anticoncepcional de IMPLANON® está relacionado às concentrações plasmáticas de etonogestrel, que são inversamente proporcionais ao peso corporal, e diminuem com o tempo após a inserção. A experiência clínica com IMPLANON® em mulheres com peso corporal elevado é limitada durante o terceiro ano de uso. Assim, não se pode excluir a possibilidade de que o efeito anticoncepcional nessas mulheres durante o terceiro ano de uso seja menor que aquele em mulheres com peso normal. Portanto, o médico deve considerar a substituição do implante em um prazo menor em mulheres com sobrepeso.

Outras condições

- As seguintes condições foram relatadas durante a gravidez e durante o uso de esteroide sexual, mas a associação com o uso de progestagênios não foi estabelecida: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculo de vesícula; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda da audição relacionada à otosclerose e angioedema (hereditário).

Complicações da inserção

- A expulsão pode ocorrer especialmente se o implante não for inserido de acordo com as instruções do item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR” ou devido à inflamação local.
- Há relatos de migração do implante do local de inserção no braço, que pode estar relacionada com inserção profunda (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como Inserir IMPLANON®”) ou forças externas (por exemplo, manipulação do implante ou esportes de contato). Há, também, relatos raros pós-comercialização de localização do implante em um vaso do braço ou na artéria pulmonar, que pode estar relacionada à inserção profunda ou intravascular. Nos casos em que o implante tiver se deslocado do local de inserção, sua localização poderá ser mais difícil e sua retirada poderá requerer um pequeno procedimento cirúrgico com uma incisão maior ou um procedimento em centro cirúrgico. Nos casos em que o implante tiver migrado para a artéria pulmonar, um procedimento cirúrgico ou endovascular poderá ser necessário para a sua remoção (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como retirar IMPLANON®?”). Caso o implante não possa ser palpado, ele deverá ser localizado, e sua remoção é recomendada. Caso IMPLANON® não possa ser encontrado, a anticoncepção e o risco de reações adversas relacionadas ao progestagênio poderão continuar além do período desejado pela mulher.

Lactação

IMPLANON® não influencia a produção nem a qualidade (concentrações de proteína, lactose ou gordura) do leite materno. Entretanto, pequenas quantidades de etonogestrel são excretadas no leite. Com base na ingestão média diária de leite de 150 mL/kg, a dose média diária de etonogestrel para o lactente, calculada após um mês de liberação de etonogestrel, é de aproximadamente 27 ng/kg/dia. Isso corresponde a aproximadamente 0,2% da dose materna diária absoluta estimada (2,2% quando os valores são normalizados por kg de peso corporal). Subsequentemente, a concentração de etonogestrel no leite diminui com o tempo durante o período de lactação.

Dados de longo prazo sobre 38 crianças cujas mães iniciaram o uso de IMPLANON® durante a 4ª a 8ª semana pós-parto estão disponíveis. Os lactentes foram amamentados durante 14 meses, em média, e acompanhados até os 36 meses de idade. Avaliações do crescimento e do desenvolvimento físico e psicomotor não indicaram quaisquer diferenças em comparação a lactentes cujas mães utilizaram DIU (n=33). Todavia, o desenvolvimento e o crescimento da criança devem ser acompanhados cuidadosamente. Com base nos dados disponíveis, IMPLANON® pode ser utilizado durante a lactação e deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto.

Consultas e exames médicos

Antes do início do uso ou da reinserção de IMPLANON®, deve-se conhecer a história médica completa (incluindo história médica familiar) da paciente e descartar a possibilidade de gravidez. Deve-se aferir a pressão arterial e fazer exame médico considerando-se as contraindicações (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”) e as advertências (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Recomenda-se que, três meses após a inserção de IMPLANON®, a mulher retorne para exame médico. Durante esse exame, a pressão arterial deve ser aferida e o médico deve ser informado sobre o estado da usuária, suas queixas ou ocorrências de eventos adversos. A frequência e a natureza dos próximos exames periódicos deverão ser adaptadas individualmente, com base no julgamento clínico.

As mulheres devem ser informadas de que IMPLANON® não protege contra HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia com o uso de medicação concomitante

A eficácia de IMPLANON® pode ser reduzida quando forem usados medicamentos concomitantes que diminuam a concentração plasmática de etonogestrel (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Alterações no padrão de sangramento vaginal

Durante o uso de IMPLANON®, pode ocorrer sangramento vaginal mais frequente ou de duração mais longa na maioria das mulheres, enquanto em outras, o sangramento pode ser esporádico ou totalmente ausente (aproximadamente em 1 a cada 5 mulheres). A aceitação do padrão de sangramento da mulher pode ser melhorada pelo uso de um diário de sangramento, e por informação e aconselhamento cuidadoso às mulheres que escolheram IMPLANON®. A avaliação do sangramento vaginal deve ser feita quando necessário e pode incluir exame que exclua doença ginecológica ou gravidez.

Desenvolvimento folicular

Com todos os anticoncepcionais hormonais de baixa dose, o desenvolvimento folicular ocorre e, ocasionalmente, o folículo pode continuar a se desenvolver além do tamanho que poderia atingir num ciclo normal. Geralmente, esses folículos aumentados desaparecem espontaneamente. Frequentemente são assintomáticos e, em alguns casos, estão associados à dor abdominal leve. Raramente requerem intervenção cirúrgica.

Implante quebrado ou encurvado enquanto inserido

Há relatos de quebra ou encurvamento de implantes enquanto estavam inseridos no braço da paciente. Baseado em dados *in vitro*, quando um implante quebra-se ou encurva-se, a taxa de liberação do etonogestrel pode ficar acentuadamente elevada. Essa alteração não tem efeitos clínicos significantes.

Quando um implante for removido, é importante removê-lo integralmente (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como retirar IMPLANON®?”).

Pacientes idosas

IMPLANON® é medicamento de uso exclusivo por pacientes em idade reprodutiva. Não se destina a uso por pacientes com idade ≥ 60 anos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Nenhum efeito foi observado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nota: As bulas dos medicamentos de uso concomitante devem ser consultadas para identificação de interações potenciais.

Influência de outros medicamentos sobre IMPLANON®

Interações entre anticoncepcionais hormonais e outros medicamentos podem levar ao sangramento inesperado e/ou à falha na anticoncepção. As interações a seguir foram relatadas na literatura (principalmente com anticoncepcionais combinados, mas, ocasionalmente, também com anticoncepcionais com progestagênios isolados).

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microsossomais, especificamente enzimas do citocromo P450 (CYP), que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo a concentração plasmática de hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de IMPLANON®. Esses produtos incluem fenitoína, barbitúricos, primidona, bosetana, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores não-nucleosídeo da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e inibidores da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz), e produtos fitoterápicos contendo *Hypericum Perforatum* - erva de São João ou St. John's wort.

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em algumas semanas. Após descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.

Quando co-administradas com etonogestrel, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir) e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina), e/ou combinações com medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C (por exemplo, boceprevir, telaprevir), podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.

Mulheres que estejam recebendo quaisquer desses medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos listados anteriormente devem ser informadas de que a eficácia de IMPLANON® pode estar reduzida. Se for decidido continuar com o uso de IMPLANON®, as mulheres devem ser orientadas a utilizar, adicionalmente, um método anticoncepcional não-hormonal durante o tempo de administração concomitante da droga e por 28 dias após a descontinuação.

A administração concomitante de inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por exemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) da CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel.

Influência de IMPLANON® sobre outros medicamentos

Os anticoncepcionais hormonais podem interferir com o metabolismo de outros fármacos e, consequentemente, as concentrações plasmáticas e tissulares podem ser aumentadas (por exemplo, ciclosporina) ou diminuídas (por exemplo, lamotrigina).

Testes laboratoriais

Dados obtidos com anticoncepcionais combinados orais mostraram que os esteroides anticoncepcionais podem influenciar os resultados de certos testes de laboratório, incluindo parâmetros bioquímicos do fígado, da tireoide, da adrenal e de função renal, das concentrações séricas de proteínas (transportadoras), por exemplo, globulina transportadora de corticosteroides, frações lípido/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidrato e da coagulação e fibrinólise. As alterações geralmente permanecem dentro da variação normal. Não se sabe em que extensão isso também se aplica aos anticoncepcionais de progestagênio isolado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 60 meses a partir da data de fabricação. O implante pode ser inserido até a data de validade do produto. Após a inserção, o implante não deve permanecer inserido por mais de três anos.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, IMPLANON® deve ser inserido imediatamente.

IMPLANON® é um pequeno bastão macio e flexível, branco a levemente amarelo ou levemente marrom, mede 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, e está presente na agulha de um aplicador estéril exclusivo. O bastão é feito de etileno vinil acetato, um plástico que não dissolve no organismo (não biodegradável). O aplicador é de acrilonitrila-butadieno-estireno, com agulha de aço e protetor de agulha de polipropileno.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Antes da inserção de IMPLANON®, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Antes da inserção de IMPLANON®, recomenda-se enfaticamente a leitura cuidadosa das instruções para inserção e retirada do implante nos itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON®?” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como retirar IMPLANON®?”.

IMPLANON® é um implante anticoncepcional de longa duração inserido por via subdérmica. A usuária deve ser informada de que pode solicitar a retirada de IMPLANON® a qualquer momento, mas que o implante não deve permanecer inserido por mais de três anos. Os médicos podem considerar a substituição precoce do implante em mulheres com sobrepeso (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A retirada do implante, por solicitação, ou ao final de 3 anos de uso, deve ser feita apenas por um médico que esteja familiarizado com a técnica de retirada. Após a retirada do implante, a imediata inserção de outro implante resultará em proteção anticoncepcional continuada. Para assegurar uma retirada sem complicações, é necessário que IMPLANON® seja inserido corretamente, diretamente sob a pele. Um implante inserido mais profundamente que subdermicamente (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção dele pode ser difícil ou impossível (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como remover IMPLANON®?” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). O risco de complicações é pequeno se as instruções a seguir forem seguidas.

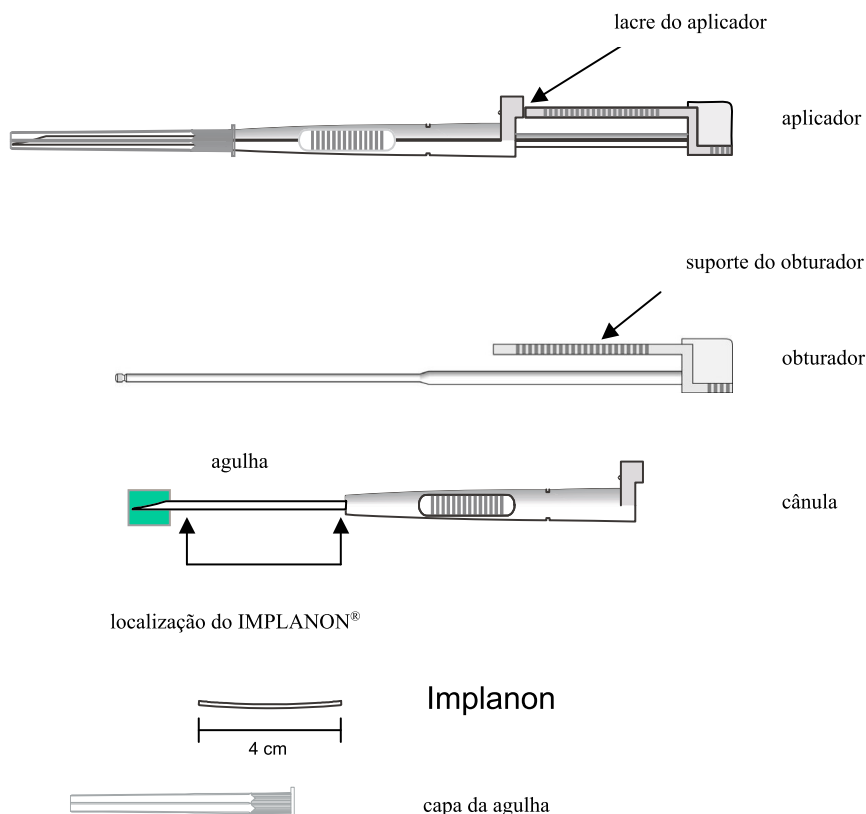
Há relatos de alguns casos em que o implante não foi inserido no dia correto, ou não foi adequadamente inserido ou não foi inserido totalmente, o que, incidentalmente, resultou em gravidez não planejada. A ocorrência de tais incidentes pode ser minimizada quando as instruções para inserção são seguidas cuidadosamente (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON®?” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Quando inserir IMPLANON®?”). A presença do implante deve ser verificada por palpação logo após a inserção. Caso o implante não possa ser localizado por palpação ou haja dúvida sobre a sua presença, ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON®?”.

Recomenda-se enfaticamente que, antes de praticar a inserção de IMPLANON®, os médicos participem de sessões de treinamento organizadas pela Empresa. Médicos que tenham pouca experiência em inserção subdérmica são aconselhados a adquirirem a técnica correta sob supervisão de um colega mais experiente. Informações adicionais e instruções mais detalhadas referentes à inserção e à retirada de IMPLANON® serão enviadas, quando solicitadas através da Central de Relacionamento da Empresa.

A embalagem de IMPLANON® contém um CARTÃO DA USUÁRIA destinado à usuária e uma etiqueta adesiva destinada ao prontuário médico. O CARTÃO DA USUÁRIA, entre outras informações, registra o nº do lote do implante inserido e ajuda a marcar a data de inserção do implante, a data prevista para a retirada e o braço da inserção. A etiqueta adesiva registra o nº de lote e a data de inserção.

Como inserir IMPLANON®?

- A inserção de IMPLANON® deve ser feita sob condições assépticas e somente por um médico que esteja familiarizado com o procedimento.
- A inserção de IMPLANON® é feita com um aplicador especialmente projetado para esse fim. Seu uso difere substancialmente daquele de uma seringa clássica. As figuras a seguir representam um aplicador desmontado e seus componentes (por exemplo, cânula, obturador e agulha com bisel de ângulo duplo) para esclarecer as suas funções específicas.



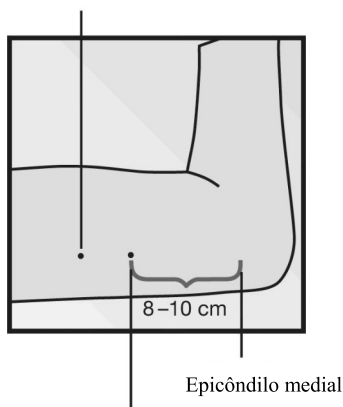
- O procedimento usado para inserir IMPLANON® é oposto ao da aplicação de uma injeção. O obturador mantém o implante no local da aplicação enquanto a cânula é retraída. Ao inserir o implante, o obturador deve permanecer fixo no local, enquanto a cânula com a agulha é retirada do braço. Não empurre o obturador.
- A paciente deve estar deitada em decúbito dorsal com o braço que não utiliza para escrever flexionado na altura do cotovelo e voltado externamente para que seu pulso esteja paralelo ao seu ouvido ou sua mão posicionada próxima à sua cabeça (Figura 1).



Figura 1

- Identificar o local da inserção, que está na face interna da porção superior do braço que não se utiliza para escrever, cerca de 8-10 cm acima do epicôndilo medial do úmero, evitando-se o sulco entre os músculos bíceps e tríceps e os grandes vasos sanguíneos e nervos que se encontram nos feixes neuromusculares, localizados mais profundamente no tecido subcutâneo (Figura 2). **O implante deve ser inserido subdermicamente logo abaixo da pele** (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- **Um implante inserido em plano mais profundo que o subdérmico (inserção profunda) pode não ser palpável e a localização e/ou remoção pode ser difícil ou impossível** (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como remover IMPLANON®?” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- **Se IMPLANON® é inserido profundamente, pode ocorrer dano vascular ou nervoso. A inserção profunda pode ser associada à parestesia (devido à lesão nervosa) e à migração do implante (devido a inserção fascial ou intramuscular) e, em casos raros, a inserção intravascular.**
- Fazer duas marcas com o marcador estéril: primeiramente, marcar o ponto onde o implante será inserido, e, então, marcar o próximo ponto a poucos centímetros do primeiro, proximalmente (Figura 2). O segundo ponto irá orientar a direção durante a inserção.

Ponto de orientação



Ponto de inserção

Figura 2

- Limpar o local da inserção com um antisséptico.
- Anestesiar a área de inserção (por exemplo, com um anestésico em aerossol, ou com uma injeção de 2 mL de lidocaína (1%) logo abaixo da pele ao longo do ‘canal de inserção’ planejado).
- Retirar o aplicador preenchido descartável estéril que contém IMPLANON® de seu blister. Manter a agulha e o implante estéreis. O aplicador não deve ser usado se houver dúvida quanto a sua esterilidade. Se ocorrer contaminação, uma nova embalagem com um novo aplicador estéril deverá ser utilizado.
- Manter a agulha tampada e observar a presença do implante, verificado como um cilindro branco dentro da extremidade da agulha. Caso o implante não seja visualizado, bater levemente o topo da agulha numa superfície firme para trazer o implante para a extremidade da agulha. Após a confirmação visual, o implante deve ser reposicionado dentro da agulha com leves batidas, fazendo-se o movimento oposto. Em seguida remover a tampa da agulha e manter o aplicador na posição vertical.
- **Note que o implante pode cair da agulha antes da inserção.** Portanto, após remover a tampa da agulha, deve-se manter o aplicador sempre virado para cima (ou seja, com a agulha apontada para cima) até o momento da inserção, para evitar que o implante caia. Manter a agulha e o implante estéreis. Se ocorrer contaminação, será necessário usar uma nova embalagem com um novo aplicador estéril.

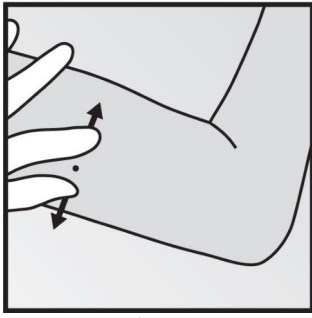


Figura 3

- Com a mão livre, esticar a pele em torno do local da inserção com o polegar e o dedo indicador (Figura 3).

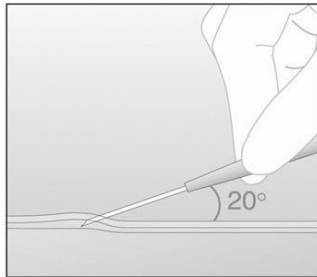


Figura 4

- Em um pequeno ângulo (não maior que 20°), inserir **somente** a ponta da agulha, com o lado biselado voltado para cima, no local da inserção (Figura 4).

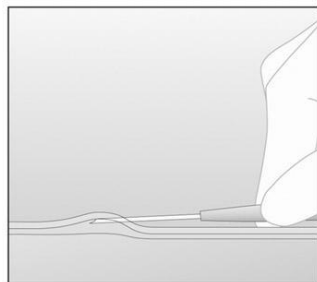


Figura 5

- Abaixar o aplicador para uma posição horizontal. Levantar a pele com a ponta da agulha, **porém, manter a agulha no tecido conjuntivo subdérmico** (Figura 5).

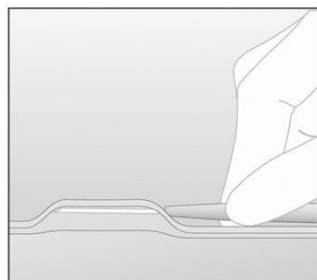


Figura 6

- Enquanto “levanta” a pele, inserir delicadamente a agulha em toda a sua extensão. Manter a agulha paralela à superfície da pele durante a inserção (Figura 6).

- Se IMPLANON® for inserido profundamente, o processo de retirada poderá ser difícil ou impossível. Se a agulha não for inserida em toda a sua extensão, o implante poderá projetar-se do local de inserção e migrar para outro local.

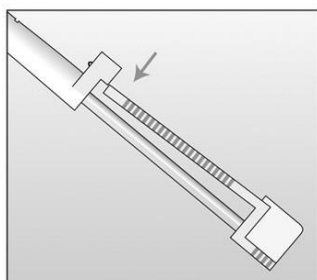


Figura 7

- Romper o lacre do aplicador pressionando o suporte do obturador (Figura 7).

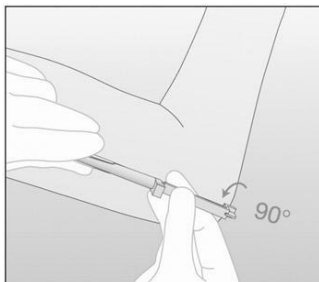


Figura 8

- Girar o **obturador** 90° em qualquer direção com relação à agulha (Figura 8).

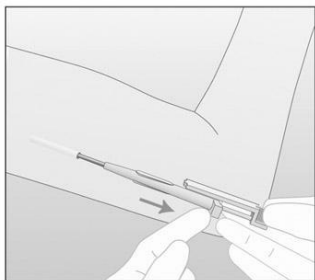


Figura 9

- Mantendo o obturador fixado no local da inserção, retirar completamente a **cânula** (agulha) do braço (Figura 9). **Nota: esse procedimento é oposto ao de uma injeção. Não empurrar o obturador. Mantendo o obturador fixado no local de inserção e com a cânula completamente retirada, o implante será deixado na sua posição subdérmica correta. Não retirar simultaneamente o obturador e a cânula do braço da paciente.**

Nessa figura, a mão direita está segurando o obturador no local da inserção, enquanto a mão esquerda está retirando a cânula.

- Confirmar que o implante tenha sido inserido, verificando a ausência dele na ponta da agulha. Após a inserção do implante, a ponta sulcada do obturador será visível dentro da agulha (Figura 10).

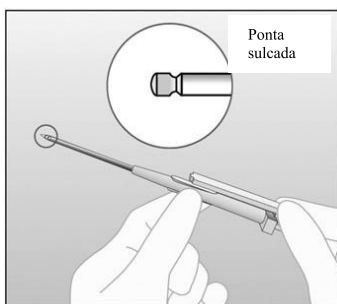


Figura 10

- **Sempre verificar a presença do implante no braço da paciente, por palpação feita pelo médico e também pela própria paciente, imediatamente após a sua inserção.** Por palpação de ambas as extremidades do implante, será possível confirmar a presença do bastão de 4 cm (Figura 11). Ver seção a seguir, “Caso o implante não esteja palpável”.

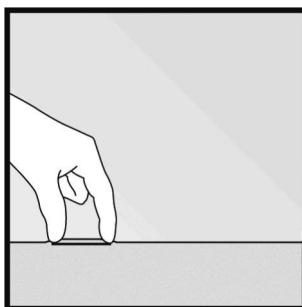


Figura 11

- Aplicar uma gaze estéril com um curativo compressivo para evitar equimose. A paciente deve retirar o curativo compressivo em 24 horas e o pequeno curativo sobre o local da inserção em 3 a 5 dias.
- Preencher o CARTÃO DA USUÁRIA e entregá-lo à paciente para que o guarde. Completar também a etiqueta adesiva e fixá-la no prontuário médico da paciente.
- O aplicador é descartável e deve ser adequadamente descartado, de acordo com os procedimentos para manuseio de lixo biológico perigoso.

Caso o implante não esteja palpável

Caso não seja possível palpar o implante ou quando sua presença for duvidosa, o implante pode não ter sido inserido ou pode ter sido inserido profundamente:

- Checar a ausência do implante na ponta da agulha. Após a inserção, a ponta sulcada do obturador deverá estar visível dentro da agulha.
- Usar outros métodos para confirmar a presença do implante. Os métodos aceitáveis para localizar o implante são: a ultrassonografia (US) com uma alta frequência de transdutor linear (10 MHz ou superior) ou a ressonância magnética (RM). Note que IMPLANON® é não-radiopaco e não pode ser visto por Raio-X ou tomografia computadorizada. Antes da utilização de US ou RM para a localização de IMPLANON®, recomenda-se consultar a Empresa para receber instruções. Caso esses métodos de imagem falhem, recomenda-se verificar a presença do implante pela dosagem da concentração de etonogestrel em uma amostra de sangue da paciente. Nesse caso, a Empresa fornecerá o procedimento apropriado.
- **Até que a presença de IMPLANON® seja confirmada, a paciente deve ser orientada a utilizar um método anticoncepcional de barreira, como preservativos.**
- Assim que o implante não palpável for localizado, recomenda-se sua remoção (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Quando inserir IMPLANON®?

IMPORTANTE: Descartar a possibilidade de gravidez antes de inserir o implante.

O tempo para a inserção depende da história de anticoncepção recente da paciente, como a seguir:

Em caso de não ter sido usado anticoncepcional hormonal no último mês

IMPLANON® deve ser inserido entre o Dia 1 (primeiro dia de sangramento menstrual) e Dia 5 do ciclo menstrual, mesmo se a paciente ainda estiver com sangramento menstrual.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do tempo de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Troca de método anticoncepcional por IMPLANON®

Em substituição a um método anticoncepcional hormonal combinado [anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO), anel vaginal ou adesivo transdérmico]

IMPLANON® deve ser inserido preferivelmente no dia seguinte ao último comprimido ativo (o último comprimido contendo substância ativa) do AHCO prévio, mas no mais tardar, no dia após o intervalo usual sem comprimido, ou após o último comprimido de placebo do AHCO prévio. No caso de ter sido utilizado um anel vaginal ou adesivo transdérmico, IMPLANON® deve ser inserido preferencialmente no dia da retirada, mas, no mais tardar, na data da próxima colocação do anel ou do adesivo.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do tempo de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Em substituição a um método anticoncepcional somente com progestagênios [pílula somente com progestagênios, injetável, um implante diferente, ou sistema intrauterino de liberação de progesterona (SIU)]

Como existem vários tipos de métodos somente com progestagênios, a inserção do implante deve ser realizada como segue:

- Anticoncepcionais injetáveis: Inserir o implante na data da próxima injeção.
- Pílula somente com progestagênios: A paciente deve substituir a pílula somente de progestagênios por IMPLANON® em qualquer dia do mês. O implante deve ser inserido dentro de 24 horas após tomar o último comprimido.
- Implante diferente/ sistema intrauterino (SIU): Inserir o implante no mesmo dia da retirada do implante diferente ou SIU.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do tempo de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Após aborto

Após aborto no primeiro trimestre de gestação

IMPLANON® deve ser inserido dentro de 5 dias seguidos do aborto no primeiro trimestre de gestação.

Após aborto no segundo trimestre de gestação

IMPLANON® deve ser inserido entre 21 e 28 dias seguidos do aborto no segundo trimestre de gestação.

Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se divergir do tempo de inserção recomendado, a paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Pós-parto

Para lactantes: IMPLANON® deve ser inserido após a 4ª semana pós-parto (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”). A paciente deve ser orientada a usar um método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Para não-lactantes: IMPLANON® deve ser inserido entre os dias 21 e 28 após o parto. Se inserido como recomendado, outro método anticoncepcional não é necessário. Se o implante foi inserido após 28 dias pós-parto, a paciente deve ser orientada a usar um

método de barreira durante 7 dias após a inserção. Se já houve relação sexual antes da inserção, a possibilidade de uma gravidez deve ser descartada.

Como retirar IMPLANON®?

- A localização precisa do implante está indicada no CARTÃO DA USUÁRIA. Verificar a localização exata do implante no braço por palpação. Caso o implante não possa ser palpado, ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Localização e remoção de implante não palpável”.

Procedimento de remoção de implante palpável

- A retirada de IMPLANON® deve ser feita somente por um médico familiarizado com a técnica de remoção.

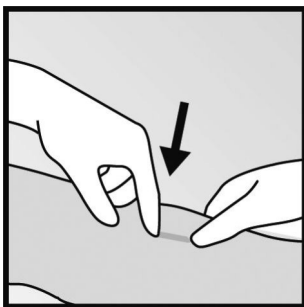


Figura 12

- Limpar o local onde será realizada a incisão e aplicar antisséptico. Localizar o implante por palpação e marcar a extremidade distal (extremidade mais próxima do cotovelo), por exemplo, com um marcador estéril (Figura 12).

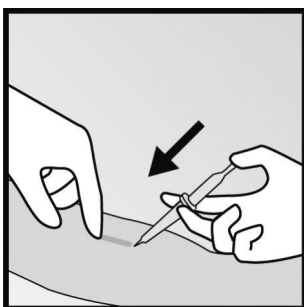


Figura 13

- Anestesiocar o braço com 0,5 a 1 mL de lidocaína (1%) no local marcado da incisão, que está logo abaixo da extremidade distal do implante.

Nota: aplicar o anestésico **abaixo** do implante. A aplicação **acima** do implante provoca edema, que pode dificultar a sua localização (Figura 13).

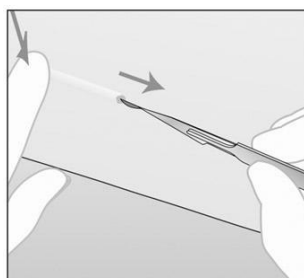


Figura 14

- Empurrar para baixo a extremidade proximal para fixar o implante (Figura 14) e estabilizá-lo; pode aparecer um abaulamento indicando a extremidade distal do implante. Iniciando abaixo da extremidade distal do implante, fazer uma incisão longitudinal de 2 mm em direção ao cotovelo (Figura 14).

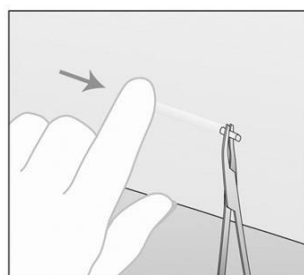


Figura 15

- Empurrar suavemente o implante em direção à incisão até que a extremidade seja visível. Segurar o implante com pinça (de preferência do tipo ‘mosquito’) e removê-lo (Figura 15).

- Se a ponta do implante estiver encapsulada, fazer uma incisão na bainha do tecido e depois remover o implante com a pinça (Figuras 16 e 17).

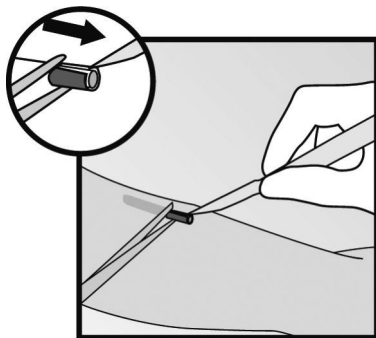


Figura 16

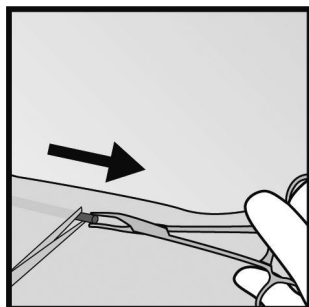


Figura 17

- Se a ponta do implante ainda não estiver visível, introduzir cuidadosamente uma pinça na incisão (Figura 18). Girar a pinça para fora com a outra mão (Figura 19).

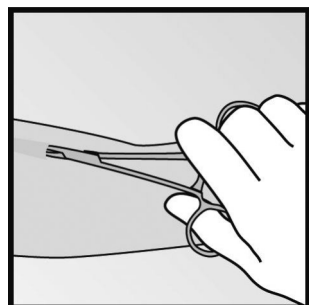


Figura 18

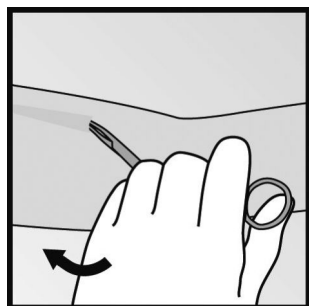


Figura 19

- Com uma segunda pinça, dissecar cuidadosamente o tecido que envolve o implante e segurá-lo (Figura 20). O implante pode então ser removido.
-

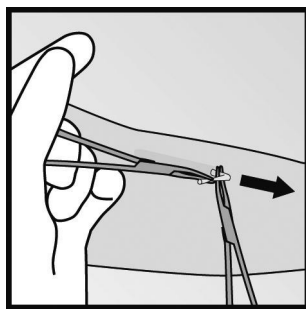


Figura 20

- Confirmar que o implante todo, que mede 4 centímetros, tenha sido retirado, pela medida de seu comprimento. Há relatos de implantes quebrados enquanto inseridos no braço da paciente. Em alguns casos, relatou-se dificuldade na remoção de implantes quebrados. Se parte do implante (menos de 4 cm) foi retirada, o pedaço restante deverá ser retirado seguindo-se as instruções do item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como retirar IMPLANON®?”.
- Após a retirada do implante, fechar a incisão com curativo, de modo a aproximar as bordas da incisão e aplicar um curativo compressivo.
- Aplicar curativo com gaze estéril para evitar hematomas. A paciente poderá remover o curativo compressivo em 24 horas e o curativo pequeno após 3 a 5 dias.
- Caso a mulher deseje continuar usando IMPLANON®, um novo implante deve ser inserido imediatamente após a retirada do implante antigo (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como substituir IMPLANON®?”).
- Caso a mulher não deseje continuar usando IMPLANON® e não queira engravidar, outro método anticoncepcional deve ser recomendado.

Localização e remoção de implante não palpável

Houve relatos ocasionais de deslocamento do implante; normalmente isso envolve pequenos movimentos em relação à posição original (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), o que pode implicar a não palpação do implante no local em que foi inserido. Um implante que foi inserido profundamente ou que se deslocou pode não ser palpável e dessa forma, os procedimentos de imagem descritos a seguir podem ser necessários para a sua localização.

Um implante não palpável sempre deve ser localizado por ultrassonografia (US) ou por ressonância magnética (RM), antes da tentativa de retirada. Assim que o implante for localizado no braço, ele deve ser removido de acordo com as instruções descritas no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Procedimento de remoção de implante palpável” e a orientação por ultrassonografia durante a remoção deve ser considerada.

Caso o implante não possa ser localizado no braço após tentativas de localização detalhada, deve-se consultar um radiologista familiarizado com a aplicação de técnicas de imagem avançadas no tórax, uma vez que há relatos raros de eventos de migração para a vasculatura pulmonar. Caso o implante esteja localizado no tórax, um procedimento cirúrgico ou endovascular será necessário para a remoção. Nesse caso, um especialista familiarizado com a anatomia do tórax deve ser consultado.

Caso esses métodos falhem na localização do implante, a presença de IMPLANON® pode ser verificada pela dosagem sanguínea da concentração de etonogestrel. Para maiores orientações, entrar em contato com a Empresa.

A remoção do implante deve ser realizada somente sob condições assépticas e por um médico familiarizado com a técnica de retirada. Caso o implante migre no braço, a remoção pode requerer uma pequena cirurgia com uma incisão maior ou um procedimento em centro cirúrgico. A retirada de implantes inseridos profundamente deve ser realizada com cautela para evitar lesões às estruturas nervosas ou vasculares profundas do braço, e deve ser realizada por especialista familiarizado com a anatomia do braço.

A cirurgia exploratória sem o conhecimento da exata localização do implante é rigorosamente desencorajada.

Se não for possível remover o implante, entrar em contato com a Empresa.

Como substituir IMPLANON®?

- A substituição de IMPLANON® deve ser realizada somente sob condições assépticas e somente por um médico familiarizado com os procedimentos de inserção e retirada do implante.
- A substituição imediata pode ser realizada após a retirada do implante anterior, conforme descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como retirar IMPLANON®?”.
- O procedimento para a substituição de IMPLANON® é similar ao procedimento de inserção, descrito no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como inserir IMPLANON®?”. O novo implante pode ser inserido no mesmo braço e, frequentemente, através da mesma incisão por onde o implante anterior foi retirado. Caso a mesma incisão seja usada para inserir um novo implante, as instruções a seguir também devem ser levadas em consideração.
- A pequena incisão do procedimento de retirada pode ser utilizada como entrada para a agulha do novo aplicador.
- Anestesiocar o local da inserção com 2 mL de lidocaína (1%), aplicada logo abaixo da pele, iniciando no local da incisão de retirada ao longo do “canal de inserção”.
- Durante a substituição, a inserção completa da agulha é muito importante. Caso esse procedimento não seja seguido corretamente, o implante ficará parcialmente visível na incisão de retirada na pele.
- Fechar a incisão com um curativo, de modo a aproximar as bordas da incisão.
- Aplicar curativo com gaze estéril para evitar lesões. Manter o curativo no local por pelo menos 24 horas para permitir a cicatrização da incisão da retirada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas graves

Ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Outras reações adversas possíveis

Durante o uso de IMPLANON®, as mulheres ficam suscetíveis a mudanças no padrão de sangramento menstrual, que são frequentemente imprevisíveis, podendo incluir alterações na frequência (ausente, menos ou mais frequente ou contínua), na intensidade (reduzida ou aumentada) ou na duração do sangramento. A amenorreia foi relatada por aproximadamente 1 a cada 5 mulheres, enquanto outra 1 a cada 5 mulheres relatou sangramento frequente e/ou prolongado. Ocasionalmente, sangramento intenso tem sido relatado. Em estudos clínicos, alterações no sangramento foram as razões mais comuns para interromper o tratamento com IMPLANON® (em torno de 11%). A dismenorreia tende a melhorar durante o uso de IMPLANON®. O padrão de sangramento ocorrido durante os três primeiros meses é preditivo do futuro padrão de sangramento para muitas mulheres.

A tabela a seguir relaciona os eventos adversos possivelmente relacionados ao IMPLANON®, relatados nos estudos clínicos. A associação não foi confirmada nem refutada.

Classe de órgão e sistema	Reações adversas ¹		
	Muito comum > 1/10	Comum < 1/10, ≥ 1/100	Incomum < 1/100, ≥ 1/1000
Infecções e infestações	infecção vaginal		faringite, rinite, infecção do trato urinário
Distúrbios do sistema imunológico			hipersensibilidade
Distúrbios nutricionais e do metabolismo		aumento de apetite	
Distúrbios psiquiátricos		instabilidade emocional, humor depressivo, nervosismo, redução da libido	ansiedade, insônia
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	vertigem	enxaqueca, sonolência
Distúrbios vasculares		fogachos	
Distúrbios gastrointestinais		dor abdominal, náusea, flatulência	vômito, constipação, diarreia
Distúrbios de pele e tecidos subcutâneos	acne	alopecia	hipertricrose, exantema e prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo			dor nas costas, artralgia, mialgia, dor musculoesquelética
Distúrbios renais e urinários			disúria
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	sensibilidade mamária, dor mamária, menstruação irregular	dismenorreia, cistos ovarianos	secreção genital, desconforto vulvovaginal, galactorreia, hipertrofia das mamas, prurido genital
Distúrbios gerais e condições no local de administração		dor no local do implante, reação no local do implante, fadiga, sintomas de gripe, dor	pirexia, edema
Investigações	aumento de peso	redução de peso	

¹ Termo MedDRA. Estão listadas as terminologias MedDRA (versão 10.1) mais adequadas para descrever certas reações adversas. Sinônimos ou condições relacionadas não estão listados, mas também devem ser levados em consideração.

Em casos raros, foi observado um aumento clinicamente relevante da pressão arterial durante o uso de IMPLANON®. Podem ocorrer reações anafiláticas, urticária, angioedema, agravamento de angioedema e/ou piora de angioedema hereditário. A inserção ou retirada de IMPLANON® pode causar equimoses, leve irritação local, dor ou prurido. Ocasionalmente, no local da inserção, pode ocorrer fibrose, formação de cicatriz ou desenvolvimento de abscesso. Em raros casos, podem ocorrer, também, parestesia ou sintomas semelhantes à parestesia. Expulsão ou migração de IMPLANON® tem sido relatadas, incluindo, raramente, migração para a parede torácica. Em casos raros, foram encontrados implantes na vasculatura, inclusive na artéria pulmonar. Em alguns casos de implantes encontrados na artéria pulmonar, as pacientes relataram dor torácica e/ou distúrbios respiratórios (como dispneia, tosse ou hemoptise); outros casos foram relatados como assintomáticos (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). Intervenções cirúrgicas podem ser necessárias para a retirada de IMPLANON®.

Foram relatadas gravidez ectópicas em raras ocasiões (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Em mulheres usando anticoncepcionais (combinado oral), um número de efeitos indesejáveis (graves) foi relatado. Esses incluem distúrbios tromboembólicos venosos, distúrbios tromboembólicos arteriais, tumores dependentes de hormônio (por exemplo, tumor de fígado, câncer de mama) e cloasma, alguns dos quais são discutidos com mais detalhes no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

O implante sempre deve ser retirado antes de inserir um novo. Não se dispõe de dados sobre superdose com etonogestrel. Não houve relatos de efeitos deletérios graves decorrentes de superdose de anticoncepcionais em geral.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0088

Farm. Resp.: Marcos C. Borgheti - CRF-SP nº 15.615

IMPLANON_BU09_072019_VPS

Fabricado por: N.V. Organon, Oss, Holanda

Registrado e importado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Av. Dr. Chucrí Zaidan, 296 - São Paulo/SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 - Brasil

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento

0800-0122232



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12			10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12		9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Implante de 68 mg
11/06/2019	0516310/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2019	0516310/19-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2019	DIZERES LEGAIS	VPS	Implante de 68 mg
19/07/2017	1498412/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/07/2017	1498412/17-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	19/07/2017	DIZERES LEGAIS	VPS	Implante de 68 mg
12/05/2016	1731570/16-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/11/2015	0971941/15-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	28/04/2016	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	Implante de 68 mg
06/11/2015	0971941/15-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/09/2015	0842139/15-1	10278 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	29/10/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E	VPS	Implante de 68 mg

							PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
24/03/2014	0229931/14-3	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60	08/03/2012	0206177/12-5	10135 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão de local de embalagem secundária	08/03/2012	Dizeres legais	VPS	Implante de 68 mg
-----	-----	-----	20/12/2010	819511/10-1	10270 – MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula – Adequação à RDC 47/2009	31/08/2011 (data de publicação no antigo Bulário Anvisa)	Adequação à RDC 47/2009 em forma e conteúdo	VPS	Implante de 68 mg

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES SOBRE A INTRODUÇÃO DO IMPLANTE SUBDERMICO CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL (IMPLANON NXT)

**Luis Bahamondes,
Professor Titular de Ginecologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP**

No Brasil existe uma epidemia silenciosa chamada gravidez não planejada. É estimado que 52% das gravidezes no Brasil não são planejadas e entre adolescentes este número sobe para 62%.

Entretanto, não faz muito tempo, a CONITEC rejeitou um pedido da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) para introduzir o uso do implante liberador de etonogestrel (Implanon NXT, Merck) e do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG, Mirena, Bayer) argumentando que os mesmos eram mais caros que o DIU com cobre (Optima, Injeflex, São Paulo) o que é verdade, e que não eram mais eficazes que o DIU com cobre, o que não é acurado.

A taxa de gravidez do DIU com cobre é de 1-2 por 100 mulheres em um ano, enquanto a do Implanon é de 0,4 por 100 mulheres em um ano e a do SIU-LNG é de 0,2 por 100 mulheres em um ano (Bahamondes L, et al. Contraception 2018 Mar;97(3):205-209.; Bahamondes L et al. Hum Reprod 2015 Nov;30(11):2527-38.).

Por outro lado existem numerosas evidencias no Brasil de que, embora o DIU com cobre seja disponibilizado na rede pública de todo o país, o mesmo sofre de dois problemas. O primeiro é que quando disponível (como acabamos de verificar em Roraima e em outros estados) o mesmo não é utilizado e acaba vencendo seu prazo de validade. Isto ocorre porque, ou não tem pessoal capacitado para colocar (nomeadamente ginecologistas), ou porque as unidades de saúde não estão preparadas para inserir o DIU, ou simplesmente porque os profissionais recusam em colocar porque demanda mais tempo e é mais trabalhoso do que prescrever uma pílula.

Em relação ao implante e ao SIU-LNG eles estão disponíveis em poucos locais, notadamente, hospitais universitários, ambos com alta demanda, grande aceitabilidade, mas pouca oferta.

Embora o DIU com cobre esteja disponível, teoricamente, em toda a rede publica, entretanto, como salientamos, ele não é utilizado pelos profissionais de saúde. Porém, existe uma população de mulheres que não deveriam utilizar anticoncepção intrauterina, tanto o DIU com cobre como o SIU-LNG, devido à alta probabilidade de adquirir uma doença sexualmente transmissível, que pode provocar uma doença inflamatória pélvica (DIP) que pode ser grave.

Este grupo está representado por mulheres vulneráveis tais como mulheres HIV+, usuárias de drogas e moradoras de rua.

Qual é o problema no Brasil? Segundo o Ministério da Saúde, estima-se que 866 mil pessoas vivem com o HIV no país, do qual é estimado que um terço desse total

corresponda às mulheres. De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV e Aids divulgado no final do ano 2018, a epidemia no Brasil está estabilizada, com taxa de detecção de casos de Aids em torno de 18,3 casos a cada 100 mil habitantes, em 2017. Isso representa 40,9 mil casos novos, em média, nos últimos cinco anos. REF?

Esta é uma população de mulheres nas quais, por um lado, se deveria evitar a ocorrência de gravidez não planejada e, por outro lado, deveríamos evitar usar qualquer tipo de anticoncepção intrauterina. Por isso, neste grupo de mulheres, o uso do implante liberador de etonogestrel (Implanon, Merck) é uma opção altamente recomendável. Isto devido a diminuição do risco por infecção, , reduz o sangramento menstrual, oferece anticoncepção altamente eficaz com taxas de continuidade extremadamente altas.

Outro grupo altamente vulnerável são as moradoras de rua, que em muitos casos também são HIV positivas. É estimado, segundo Marco Antonio Carvalho Natalino do Ipea, que Brasil tem em torno de 100.000 moradores de rua, a maior parte concentrada nos grandes municípios.

Outro grupo vulnerável e também em muitos casos HIV positivo são os usuários de crack, as mulheres representam 40% dessa população. Embora não se pode afirmar que as usuárias de crack são uma população de/na rua e, além disso, HIV+, mas é expressiva a proporção de usuárias nesta situação (aproximadamente 40% das usuárias no Brasil).

É expressiva a proporção de usuárias de crack que relataram ter abusado da ingestão de álcool.. Tem sido observado que entre estas mulheres usuárias de crack ou similares, cerca de 10% relataram estar grávidas no momento da entrevista; mais da metade das usuárias já havia engravidado ao menos uma vez desde que iniciou o uso do crack ou similares.

Neste grupo o uso de contraceptivo de alta eficácia é muito importante já que o consumo de crack durante a gestação afeta o desenvolvimento neurológico e intelectual das crianças expostas.

Também tem sido observado que em muitos casos existe recebimento de dinheiro ou drogas em troca por sexo, sendo que um terço de mulheres declarou esta prática, tendo também sido vítimas de violência sexual na vida.

Mais de um terço dos usuários de crack ou similares no Brasil informaram não ter usado condom em nenhuma das relações sexuais vaginais no mês anterior à entrevista e mais da metade dos entrevistados afirmou nunca ter realizado teste para HIV.

Por que introduzir o implante contraceptivo em populações vulneráveis como mulheres HIV+, moradoras de rua, usuárias de drogas? Porque estas mulheres devem usar anticoncepção de alta eficácia, longa duração e necessitar de poucos cuidados após a inserção do método. Pode se arguir que o Ministério da Saúde disponibiliza já o DIU com cobre que preenche estes requisitos. Entretanto, o DIU não é apropriado para estas populações, porque aumentaria o risco de doença inflamatória pélvica o que pode ser uma doença grave, porque é necessário ao menos um consultório com mesa ginecológica e instrumental para sua colocação e pessoal capacitado.

Entretanto, o implante pode ser inserido com uma capacitação dos profissionais muito curta, em qualquer local, sem necessidade de instrumental especial e sem necessidade de mesa ginecológica. Este método tem poucas complicações em comparação com o

DIU, muito fácil de inserir, sem necessidade de acompanhamento pós inserção, e para mulheres nas quais a inserção de um DIU não é recomendado.

Como poderia ser implementado?

Já existem no Brasil numerosos serviços destinados a atender mulheres HIV+. Bom, poderia ser implementado parcerias entre serviços ou Departamentos de Ginecologia onde profissionais capacitados ofereceram este método nestes locais.

Nos casos de moradoras de rua ou usuárias de crack ou similares estas mulheres poderiam ser abordadas em locais onde frequentam, para receber alimentos ou abrigo, já que o implante é muito fácil de inserir e o procedimento não leva mais de poucos minutos, isto pode ser realizado em qualquer ambiente.

Existem numerosos exemplos internacionais e nacionais utilizando este modelo. Um exemplo nacional é o adotado pela Faculdade de Medicina da USP Ribeirão Preto que acolhe moradoras de rua e usuárias de drogas e oferece o implante seja no intervalo seja no pós-parto imediato com excelentes resultados.



Luis Bahamondes,
Professor Titular de Ginecologia
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP

PROJETO GRAVIUS

O Centro de Referência da Saúde da Mulher (Hospital Pérola Byington), São Paulo, Brasil, vem desenvolvendo o PROJETO GRAVIUS, desde março de 2014, junto com o Centro de Referência para Álcool, Tabaco e Outras Drogas (CRATOD), também de São Paulo, ambos órgãos públicos, da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que trata da anticoncepção voluntária através de implante contraceptivo de Etonogestrel (Implanon®) em mulheres vulneráveis, dependentes químicas, principalmente, do crack e cocaína.

A atuação se dá na região central da cidade de São Paulo, denominada de Cracolândia, próxima da região do bairro da Luz, e do seu entorno. Inicialmente, durante aproximadamente um ano, para melhor entender essa população, foram selecionadas pacientes que estavam em seguimento nos CAPs, por já ter um certo seguimento e/ou estabilização da dependência química. Durante o transcorrer do processo, acrescentamos pacientes internadas.

Ao final desse primeiro ano, após avaliação do projeto, foram incluídas pacientes do fluxo, sendo que durante um ano, uma vez na semana, em local de assistência na região da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, que desenvolvia o Projeto Recomeço. A abordagem inicial na rua, se dá através dos agentes de saúde desse projeto. Além disso, também eram atendidos os casos encaminhados ao Hospital Pérola Byington. Atualmente, o atendimento realizado, somente com casos encaminhados ao hospital.

A abordagem inicial é voltada para o tratamento da dependência química, e após, quando o vínculo está estabelecido, é oferecido, de modo voluntário, a possibilidade da realização da contracepção subdérmica. A confirmação somente é finalizada, quando, após questionamento, se já usa algum método ou não, e de se oferecer todos os métodos possíveis de uso, no serviço público da região, a paciente deseja usar o implante.

No hospital, todas as pacientes, são novamente questionadas durante a anamnese, sobre a anticoncepção realizada, e se deseja usar o implante, ou mesmo trocar pelo mesmo, após ofertar todos os métodos possíveis. Em todas as pacientes são realizados exame físico geral e ginecológico, se permitir, e colhidos sorologias para HIV, sífilis, hepatite B e C, assim, como, quando possível, colher material para a colpocitologia oncológica. Outros exames podem ser realizados, se houver indicação precisa para tal.

Muitas mulheres desistiram de fazer a inserção momentos antes, fortalecendo o caráter voluntário, escolha e aceitação de uso da contracepção.

Os resultados iniciais foram publicados em 2015 (segue anexo) com as primeiras 100 pacientes, assim, como em outras publicações (segue anexo). E, os dados epidemiológicos coletados, não diferem muito dos atuais, que estão em fase final para novas publicações.

As características das pacientes, são na grande maioria, mulheres não brancas, desempregadas, e 35% em situação de rua. A maioria tem pouco estudo, onde somente, 8% delas chegaram a cursar ensino superior, e muitas não concluíram o curso. A droga mais utilizada é crack, seguida da cocaína. Quase dois terços, usam muito tabaco, até porque é o gatilho para o consumo da droga, e ingerem muito álcool, pois, o mesmo, perpetua e/ou potencializa os efeitos alucinógenos da droga.

Em relação aos antecedentes sexuais, iniciaram a atividade sexual aos 14 anos de idade, 35% não utilizam qualquer método contraceptivo, e quando usam 60% referem utilizar o preservativo masculino como método, mas, muitas vezes, de forma inadequada.

São mulheres que tiveram em média 3 gestações, muitas chegando a mais de dez gestações, e em média dois filhos vivos. A maioria dessas crianças são criadas pela avó materna, ou mesmo, já ficam sob judicilização ao nascer.

A gestação é de risco, pois, apresentam risco de aborto e óbito fetal intrauterino duas vezes maior que a população em geral, e 50% mais risco de ter um recém-nascido prematuro.

Também, apresentam doenças sexualmente transmissíveis como sífilis (20%) e HIV (6%). Muitas sofreram abuso físico e sexual.

Também, devido a extensão ao entorno da região, muitas mulheres, que habitam próximo, como prédios públicos ou privados que sofreram invasão os mesmo de favelas, tem procurado o método. Também, muitas adolescentes entre 14 e 19 anos foram atendidas no projeto.

Até o presente momento, mais de 500 mulheres se beneficiaram desse método. Muitas já estão em processo de troca do implante, sendo essa, a principal ação atual do projeto, pois, após várias ações para divulgação do Projeto GRAVIUS, achamos, sem falsa modéstia, que muitas instituições, públicas ou privadas, adotaram esse método para essa população vulnerável, principalmente, aproveitando uma janela de oportunidade,

que é o período de pós-parto. Muitos trabalhos mostram que não há interferência na quantidade e qualidade do leite materno.

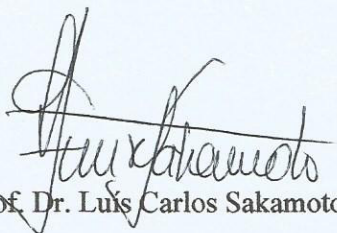
Assim, achamos que é um método importante para a prevenção de gestação não planejada em mulheres dependentes químicas, principalmente, de drogas ilícitas.

Prof. Dr. Luís Carlos Sakamoto

- Professor Responsável de Ginecologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário das Américas
- Médico Assistente do Centro de Referência da Mulher (Hospital Pérola Byington)
- Membro da Comissão Especializada em Anticoncepção da FEBRASGO

que é o período de pós-parto. Muitos trabalhos mostram que não há interferência na quantidade e qualidade do leite materno.

Assim, achamos que é um método importante para a prevenção de gestação não planejada em mulheres dependentes químicas, principalmente, de drogas ilícitas.



Prof. Dr. Luis Carlos Sakamoto

- Professor Responsável de Ginecologia da Faculdade de Medicina do Centro Universitário das Américas
- Médico Assistente do Centro de Referência da Mulher (Hospital Pérola Byington)
- Membro da Comissão Especializada em Anticoncepção da FEBRASGO