

Cyclofemina para contracepção em mulheres em idade fértil

Julho de 2021

Sumário

RESUMO EXECUTIVO	4
1. CONTEXTO.....	7
2. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	8
2.2 Métodos anticoncepcionais.....	9
3. A TECNOLOGIA.....	12
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	15
4.1 Método.....	15
4.2 Resultados.....	19
4.3 Risco de viés dos estudos avaliados.....	38
4.4 Discussão das evidências científicas	41
4.4.1 Resumo das evidências científicas.....	41
4.4.2 Discussão.....	43
5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E CUSTO-MINIMIZAÇÃO	47
5.1 Parâmetros utilizados no impacto orçamentário	47
5.1.1 População elegível	47
5.1.2 Distribuição do quantitativo de tratamentos para cada método contraceptivo e taxa de difusão do Cyclofemina®	51
5.1.3 Custo-minimização.....	52
5.2 Estimativas de impacto orçamentário	54
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
Apêndice 1 – Busca sistematizada	66
Apêndice 2 – Estudos excluídos e justificativa.....	67
Apêndice 3 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	71
Apêndice 4 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e metanálises incluídas na revisão sistemática (AMSTAR-2)	87
Apêndice 5 - Aquisição de métodos contraceptivos pelo Ministério da Saúde	88
Apêndice 6 - População feminina no Brasil de 15 a 49 anos nos anos de 2006, 2013 a 2015, 2020 a 2025.....	89
Apêndice 7 - Dados epidemiológicos sobre a atividade sexual e o uso de métodos contraceptivos pela população feminina no Brasil.....	90
Apêndice 8 – Bula do Cyclofemina®	901

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.	19
Figura 2. Risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos no parecer desagregado por domínio e estudo	38
Figura 3. Risco de viés para cada domínio da ferramenta Cochrane avaliado	39

Lista de quadros

Quadro 1. Preço proposto para o Sistema Único de Saúde.....	14
Quadro 2. Descrição dos parâmetros utilizados para a construção da pergunta de pesquisa segundo estratégia PICO.	16
Quadro 3. Características dos estudos incluídos.	20
Quadro 4. Aquisição de Cyclofemina por outros países.	46
Quadro 5. Contraceptivos adquiridos pelo MS.....	47
Quadro 6. Números de tratamentos e distribuição desses tratamentos para cada método contraceptivo adquiridos pelo MS de 2018 a 2020.	48
Quadro 7. Parâmetros utilizados para estimativa de população-alvo em cenário alternativo utilizando dados epidemiológicos.....	49
Quadro 8. Estimativa de quantidade de tratamentos contraceptivos anuais de 2021 a 2025. .	50
Quadro 9. Valores dos procedimentos conforme tabela SIGTAP SUS.....	52

Lista de tabelas

Tabela 1. Projeção da distribuição de aquisição de contraceptivos pelo MS e da taxa de difusão do Cyclofemina®.....	52
Tabela 2. Custo anual para cada método contraceptivo.	53
Tabela 3. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário-base.....	55
Tabela 4. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário alternativo com projeção de quantitativo mínimo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos.	56
Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário alternativo com projeção de quantitativo máximo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos.	57

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Cyclofemina® (Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em suspensão aquosa injetável)

Indicação: Contraceção

Demandante: Hemafarma®

Introdução: A autonomia sobre a gestação e o momento oportuno para que ocorra é um direito e constitui aspecto determinante para a saúde sexual e reprodutiva das mulheres, além de contribuir para a qualidade de vida, bem-estar físico, psíquico e socioeconômico. Nesse contexto, a oferta de anticoncepcionais eficazes e seguros aliada a uma política de planejamento familiar bem estruturada é de fundamental importância para que se atinjam esses objetivos. No Sistema Único de Saúde as ações nesse sentido são amparadas por políticas públicas robustas nas áreas de saúde da mulher e de planejamento familiar. Os anticoncepcionais combinados injetáveis são considerados eficazes e seguros e seu uso recomendado pela Organização Mundial da Saúde que preconiza a utilização de enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg e acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5mg, não mencionando distinções entre as duas associações. Atualmente o Sistema Único de Saúde oferta uma gama de métodos anticoncepcionais, inclusive contraceptivos hormonais sistêmicos orais e injetáveis compostos por progestogênios isolados ou em combinação com estrogênios. Entre os injetáveis são ofertados um progestogênio isolado, acetato de medroxiprogesterona em suspensão nas concentrações de 50 e 150 mg/mL, e a combinação entre enantato de noretisterona 50 mg e o estrogênio valerato de estradiol 5 mg. Dessa forma, o objetivo deste parecer técnico-científico é avaliar em mulheres em idade fértil a eficácia contraceptiva e segurança em relação à associação injetável entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5 mg para contracepção em relação a outros anticoncepcionais hormonais injetáveis compostos por progestogênios isolados ou combinados com estrogênios visando à sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

Pergunta: “Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável (Cyclofemina®) para uso mensal por injeção intramuscular é tão eficaz e seguro quanto outros contraceptivos hormonais injetáveis combinados e progestogênios injetáveis para contracepção em mulheres em idade fértil?”.

Evidências científicas: Em relação à eficácia contraceptiva, as chances de descontinuação por gravidez não desejada em um ano não foram diferentes quando se comparam os anticoncepcionais injetáveis combinados Cyclofemina® e a associação entre enantato de

noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EN/E2V) (Efeito sumário OR 2,49; IC 95% 0,76 a 8,12; $I^2=0\%$; $n=6.235$; 2 estudos). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas chances de descontinuação no período de um ano quando se compararam os anticoncepcionais injetáveis combinados Cyclofemina® e NET-EN/E2V em relação a sangramento intenso, irregular, sangramento de escape por outros problemas de sangramento ou por qualquer problema de sangramento. As chances de ocorrência de ciclos mais regulares com menores períodos de sangramento prolongado em um ano foram maiores para mulheres que utilizaram NET-EN/E2V, mas essas diferenças parecem não ter impactado as taxas de descontinuação dos anticoncepcionais. As chances de descontinuação por outros motivos médicos ou por motivos pessoais também não foram estatisticamente diferentes para os dois anticoncepcionais. Em relação aos anticoncepcionais com progestogênio Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) e NET-EN, a utilização de Cyclofemina® foi associada a menores chances de ocorrência de sangramento irregular e, em relação a DMPA, menores taxas de descontinuação por problemas de sangramento. Em relação às chances de descontinuação por outros motivos médicos não houve diferença entre DMPA e Cyclofemina®. Também não foram identificadas diferenças significativas na variação de parâmetros bioquímicos, no peso corporal ou no tempo de retorno à fertilidade quando se compararam Cyclofemina® e NET-EN/E2V.

Impacto orçamentário e custo-minimização: O custo anual do tratamento com Cyclofemina foi estimado em R\$ 168,76 e do contraceptivo injetável mensal (Associação de noretisterona com estradiol) foi de R\$ 172,24. Foram calculadas as estimativas de custos para os anos de 2021 a 2025 com o uso dos métodos contraceptivos já disponíveis no SUS e, em seguida, o impacto orçamentário com a incorporação do Cyclofemina®. No cenário-base, foram utilizados os dados de compra do MS para a definição de números de tratamentos contraceptivos disponibilizados pelo SUS por ano e nos cenários alternativos foram utilizados dados epidemiológicos. Para todos os cenários foi considerada uma taxa de uso do Cyclofemina® de 10% no primeiro ano em relação ao tratamento com noretisterona+estradiol (1,53% da distribuição total), com crescimento anual de 10% da taxa de referência ao ano até 50% em 2025 (7,63% da distribuição total). No cenário-base, foi possível estimar uma **economia de R\$ 381.107,00** no primeiro ano e de **R\$ 1.900.188,00** no quinto ano. Em 5 anos, a soma do valor economizado poderia chegar a **R\$ 5.710.555,00**. Nos cenários alternativos, considerando a mesma taxa de difusão e alterando apenas o quantitativo de tratamentos / mulheres em uso de contraceptivos obtidos no SUS a partir de dados epidemiológicos, no primeiro ano a economia mínima seria de **R\$ 281.277,00** e máxima de **R\$ 672.547,00**, e, no último ano, poderia haver uma economia mínima de **1.402.438,00** e máxima de **3.353.298,00**.

Considerações finais: O resultado do levantamento de evidências realizado aqui aponta para um perfil de eficácia contraceptiva e de segurança do Cyclofemina® semelhante ao observado para o anticoncepcional injetável combinado já incorporado ao SUS (Noretisterona+estradiol). Entretanto, a longo prazo, algumas evidências provenientes de estudos de reposição hormonal apontam para vantagens no uso de progestógenos menos androgênicos, como a medroxiprogesterona, em relação aos mais androgênicos, como a noretisterona, por promoverem menor impacto nos efeitos benéficos da terapia estrogênica concomitante no perfil lipídico, além de apresentarem impacto mais positivo no sistema hemostático. Em relação aos anticoncepcionais com progestogênio isolados como DMPA, Cyclofemina® demonstrou maior benefício em relação a sangramentos irregulares e taxas de descontinuação por sangramento. A irregularidade nos ciclos menstruais e na ocorrência de sangramentos foi um dos problemas observados pelo uso de progestógenos isolados e que motivou o desenvolvimento de anticoncepcionais injetáveis combinados de progesterona associada a um estrogênio. Como observado nos estudos selecionados nesse documento, além do benefício por si só de regular o ciclo menstrual, houve o benefício adicional de reduzir a taxa de descontinuação. Outro ponto problemático com o uso do DMPA é a redução da densidade óssea, motivo pelo qual algumas agências de avaliação de tecnologia indicam seu uso apenas para mulheres com contraindicação ao uso de estrogênio e em adolescentes apenas em casos em que não há outra opção adequada. Caso opte-se pelo uso do DMPA, a recomendação é de que seja realizada suplementação com carbonato de cálcio e vitamina D. Dessa forma, o Cyclofemina poderá ser incorporado como uma alternativa adequada, eficaz e segura às usuárias do SUS que desejem utilizar métodos hormonais injetáveis para contracepção.

1. CONTEXTO

Atualmente o Sistema Único de Saúde oferta uma gama de métodos anticoncepcionais, inclusive contraceptivos hormonais sistêmicos orais e injetáveis compostos por progestogênios isolados ou em combinação com estrogênios. Entre os injetáveis são ofertados um progestogênio isolado, acetato de medroxiprogesterona em suspensão nas concentrações de 50 e 150 mg/mL, e a combinação entre enantato de noretisterona 50 mg e o estrogênio valerato de estradiol 5 mg.

Nas últimas edições dos guias de prática clínica para utilização de métodos anticoncepcionais, a Organização Mundial da Saúde incluiu entre os métodos anticoncepcionais hormonais injetáveis combinados tanto enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg quanto a associação entre **acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5mg**, não mencionando distinções entre as duas associações no que se refere à eficácia e segurança (1,2). Em outra avaliação sistemática da literatura médica atualizada em 2013, as duas associações foram consideradas eficazes, mas com algumas diferenças em desfechos como taxa de descontinuação e padrões de sangramento em alguns dos estudos avaliados (3). Os progestogênios de uso comercial abrangem uma série de compostos sintéticos de distintas gerações que diferem em propriedades estrogênicas, progestogênicas, androgênicas, além de ações glico e mineralocorticoides, as quais poderiam estar relacionadas às diferenças observadas nesses desfechos (4).

Em revisão sistemática da literatura médica foi sugerido que diferentes progestágenos em anticoncepcionais combinados de uso oral estariam relacionados a diferentes taxas de descontinuação de uso e padrões de sangramento (5). Dessa forma, dadas a plausibilidade biológica e as evidências clínicas, é importante que se atualizem as evidências sobre a eficácia e segurança de anticoncepcionais hormonais injetáveis compostos por diferentes progestogênios isolados ou em combinação com estrogênios. Nesse contexto, destaca-se a relevância em se avaliar os benefícios adicionais às usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) promovidos pela combinação injetável entre acetato de medroxiprogesterona e cipionato de estradiol.

Desta forma, o objetivo desse parecer técnico-científico é avaliar em mulheres em idade fértil a *i)* eficácia contraceptiva, *ii)* segurança e *iii)* preferência das usuárias em relação à associação injetável entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5 mg para contracepção em relação a outros anticoncepcionais hormonais injetáveis compostos por progestogênios isolados ou combinados com estrogênios visando à sua incorporação ao SUS.

2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Entre 1990 e 2010 a prevalência do uso de métodos contraceptivos em mulheres em idade fértil aumentou de forma global e nos países em desenvolvimento. Globalmente, as taxas aumentaram cerca de 8,5% em dez anos, influenciadas principalmente pela variação de mais de 10% na utilização desses métodos em países em desenvolvimento. No Brasil a porcentagem de mulheres que desejam prevenir a gravidez não planejada pela utilização de métodos contraceptivos, mas que não tem acesso a anticoncepcionais não apresentou diferenças significativas entre 1990 e 2010: (11,6% (IC 95% 7,0–17,7) em 1990 e 7,4% (IC 95% 3,7–13,5) em 2010, com diferença de –4,1% (IC 95% –11,4–3,4)) (6).

A correta utilização de métodos contraceptivos eficazes foi associada a uma diminuição global de 44,3% de mortalidade materna no parto em 2008, que compreendeu uma diminuição regional de 60% na América Latina no mesmo ano (7).

Estudo que avaliaram 1.084.862 partos entre o período de 1995 e 2003 identificaram as seguintes morbidades relacionadas à gestação: diabetes gestacional (4,9%); pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (4,1%); hipertensão crônica (1,8%); doenças pulmonares (1,5%); obesidade (1,1%); doença cardiovascular crônica (0,8%); diabetes pré-gestacional (0,7%); HIV (0,4%); hipertensão pulmonar (0,01%); episódios combinados de hipertensão crônica e pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (0,6%); e episódios combinados de diabetes gestacional e pré-eclâmpsia ou eclâmpsia (0,08%). Mortalidade materna foi associada à maioria das morbidades identificadas (8).

Em estudo multicêntrico realizado em 27 hospitais distribuídos em todas as regiões do Brasil foram avaliados 82.144 partos com feto vivo, dentre os quais 9.555 (11,6%) foram relacionados a algum desfecho materno grave (9).

A gravidez não planejada, não desejada ou inoportuna está associada à maior morbidade materna e perinatal. Estudo conduzido no Brasil identificou uma associação significativa entre gravidez não planejada e intercorrências durante a gestação, tais como infecção do trato urinário - ITU (41,6%), diabetes gestacional (6,7%), sífilis (5,6%), pré-eclâmpsia (2,2%), toxoplasmose (2,2%), anemia (1,1%) e hipertireoidismo (1,1%) (10).

Em inquérito realizado em 191 municípios brasileiros entre 2011 e 2012 com 23.894

mulheres puérperas identificou-se que 30% delas não desejavam a gravidez e 9% ficaram insatisfeitas com a gravidez. Essa mulheres apresentaram menor cobertura pré-natal com início tardio e receberam menor número de consultas (11).

O amplo acesso ao planejamento familiar está associado a maiores chances de melhorias em desfechos de saúde materno-infantis relacionados e não relacionados à contracepção, melhores taxas de escolarização e desfechos econômicos (6). Dessa forma, em função da mortalidade e morbidade associada à gravidez e, especialmente, à gravidez não planejada, o acesso informado a métodos contraceptivos eficazes e seguros é uma importante estratégia de políticas públicas de saúde da mulher e da criança.

Além da importante dimensão da saúde da mulher, a saúde reprodutiva é considerada de forma mais ampla como um estado de bem-estar físico, mental e social, e não simplesmente a falta de doença, em relação a todos os aspectos relacionados ao sistema reprodutivo, suas funções e processos (1,2).

Nesse contexto, o planejamento familiar é reconhecido como aspecto essencial na promoção do bem-estar e autonomia das mulheres, suas famílias e comunidades. A qualidade dos programas de planejamento familiar depende da garantia de que os direitos humanos na área de saúde reprodutiva sejam assegurados. Esse aspecto compreende a oferta universal de informações baseadas em evidência sobre anticoncepção, bem como de serviços que possibilitem a correta utilização desses métodos e da possibilidade de escolha entre os diversos métodos anticoncepcionais existentes, estruturação adequada dos sistemas de saúde, entre outros aspectos (1,2).

2.2 Métodos anticoncepcionais

Os métodos anticoncepcionais podem ser classificados em reversíveis e definitivos. Os primeiros abrangem os métodos comportamentais, de barreira, hormonais, de emergência e dispositivos intrauterinos, e os definitivos englobam as esterilizações cirúrgicas feminina e masculina. O critério mais relevante para escolha do método é a preferência das mulheres que o utilizarão, entretanto há critérios de elegibilidade que se baseiam em categorias de risco atribuíveis a cada método anticoncepcional que também são determinantes nesse processo. Dessa forma, as características clínicas das usuárias também são fundamentais na escolha e seleção de um método anticoncepcional para determinada mulher (12).

Os anticoncepcionais hormonais estão disponíveis em diversas formas farmacêuticas,

composições e concentrações de hormônios. Há atualmente em comercialização no Brasil formas farmacêuticas orais com progestogênios isolados ou em combinação com estrogênios, transdérmicos com combinações entre hormônios, anéis vaginais de liberação prolongada de hormônios combinados, injetáveis com progestogênios isolados ou em combinação com estrogênio e implantes subdérmicos com liberação prolongada de hormônios (12).

Os anticoncepcionais injetáveis constituem uma boa opção em relação aos orais para mulheres que não desejam fazer uso diário de comprimidos ou que possuam alguma doença inflamatória intestinal. Além disso, quando combinados, são compostos por estrogênio natural (estradiol), diferentemente do estrogênio sintético presente nos anticoncepcionais orais. A posologia desses anticoncepcionais pode ser mensal, bimestral ou trimestral a depender da composição, o que contribui para uma melhor aderência e menos perda de doses por esquecimento ou outros motivos. Além disso, a administração por ser parenteral, eliminando o efeito da primeira passagem dos hormônios sobre o fígado (12).

No Brasil estão disponíveis três formulações de anticoncepcionais injetáveis combinados: acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg; enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg; e algestona acetofenida 150 mg associada a enantato de estradiol 10 mg. As formulações com progestogênio isolados disponíveis no país incluem acetato de medroxiprogesterona de depósito 150 mg e enantato de noretisterona 200 mg (12).

O mecanismo de ação contraceptiva é o mesmo dos demais contraceptivos hormonais. O progestagênio age em nível central (hipotálamo e hipófise) inibindo a produção e liberação do hormônio luteinizante (LH), impedindo assim a ovulação. Atua também na diminuição da motilidade tubária, no aumento da espessura do muco cervical, dificultando a ascensão dos espermatozoides, e na indução da atrofia endometrial, tornando o endométrio hostil à implantação. O estrogênio possui ação central negativa sobre a produção e liberação do hormônio folículo estimulante (FSH), impedindo o crescimento folicular. Além disso, ajuda a estabilizar o endométrio, proporcionando ciclos menstruais previsíveis (12).

Os anticoncepcionais injetáveis estão associados à eficácia contraceptiva, com taxas de gravidez por 100 mulheres/ano de 0,05, considerando o uso correto do método e taxa de continuação em um ano de 56%. Os benefícios são a diminuição da frequência e intensidade das cólicas menstruais e a prevenção de anemia ferropriva, de gravidez ectópica, de câncer de endométrio e ovário, de cistos de ovário, de doença inflamatória pélvica e de doenças mamárias

benignas. A proteção anticoncepcional se inicia no primeiro ciclo de uso, podendo ser usado desde a adolescência até os 50 anos, não necessitando período de pausa (12).

Os anticoncepcionais injetáveis combinados podem ser utilizados após a interrupção de outros métodos hormonais orais e pode ser feita a troca entre diferentes anticoncepcionais injetáveis combinados. O uso pode ser iniciado em seis meses após o parto, quando a mulher estiver amamentando, ou após 28 dias quando não há amamentação, ou imediatamente após abortamento em casos selecionados (12).

Atualmente no Sistema Único de Saúde são ofertados, pelo componente básico da assistência farmacêutica, os seguintes anticoncepcionais:

- Contraceptivos injetáveis: acetato de medroxiprogesterona nas concentrações de 50 e 150 mg/mL; enantato de noretisterona 50 mg/mL associado a valerato de estradiol 5 mg/mL.

- Contraceptivos orais: Etinilestradiol 0,03mg associado a levonorgestrel 0,15mg; noretisterona 0,35 mg.

- Dispositivo intrauterino de cobre.

3. A TECNOLOGIA

O Programa Especial de Biologia da Reprodução, da Organização Mundial de Saúde (OMS), através do Instituto Nacional da Nutrição Salvador Zubirán, da Secretaria de Saúde do México (SSA), produziu Cyclofemina[®], uma formulação hormonal parenteral mensal com um amplo perfil de anticoncepção, adequada margem de segurança e grande especificidade fisiológica. Os estudos clínicos controlados, fase III, com Cyclofemina[®] foram efetuados em instituições oficiais de saúde de reconhecido prestígio mundial, sempre sob a supervisão da OMS, e incluíram 9.793 mulheres/102.058 ciclos menstruais.

Cyclofemina[®] é um contraceptivo na forma de suspensão aquosa injetável que equilibra as ações de dois importantes hormônios no sistema reprodutor feminino e em baixas concentrações. A ação progestogênica é efetivada pelo acetato de medroxiprogesterona, que possui uma atividade altamente seletiva e eficaz e apresenta características semelhantes à progesterona natural, só que 10 vezes mais potente, e não é transportado pelas globulinas fixadoras de hormônios sexuais (SHBG). Exerce uma potente atividade anovulatória e antigonadotrófica comprovada na sua eficácia contraceptiva com uma aplicação mensal.

Após administração parenteral, a medroxiprogesterona é absorvida gradualmente a partir do músculo e são alcançadas as concentrações máximas em 3 a 6 dias. A biodisponibilidade excede a 80% da dose administrada. A metabolização da medroxiprogesterona se faz através do fígado com a hidroxilação e conjugação da molécula e sua excreção pela urina e fezes. A ação estrogênica é efetivada pelo cipionato de estradiol que age diretamente ao nível hipotalâmico e no útero e indiretamente na maturação dos folículos. Após administração parenteral, as concentrações máximas no sangue são atingidas em 2 a 3 dias. A metabolização principal se faz no fígado, formando metabólitos da estrona, e em menor proporção de estriol, que são conjugados para serem eliminados pela urina, bile e fezes. Uma parte retorna a circulação entero-hepática.

A formulação de Cyclofemina[®] foi desenvolvida para que seus microcristais garantam uma liberação lenta e gradual da combinação de hormônios, mantendo seus níveis no sangue estáveis e constantes e outra vantagem é a sua forma em suspensão aquosa que torna sua aplicação menos dolorosa do que os contraceptivos injetáveis oleosos. Os principais mecanismos de ação de Cyclofemina[®] são a suspensão da ovulação através da ação do cipionato

de estradiol na inibição da secreção hipofisária de FSH com conseqüente atraso na maturação folicular e, conjugado com a ação da medroxiprogesterona que inibe o pico de liberação do LH que aparece no meio do ciclo e que induz à ovulação. Outra ação que favorece a contracepção é o aumento da viscosidade do muco cervical.

Tipo: Medicamento.

Nome(s) do(s) princípio(s) ativo(s): Acetato de medroxiprogesterona e cipionato de estradiol.

Nome comercial: Cyclofemina®

Formas farmacêuticas e apresentações: Embalagem contendo 1 ampola de 0,5 mL cada contendo suspensão aquosa injetável de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol.

Excipientes: Propilparabeno, metilparabeno, cloreto de sódio, macrogol, polissorbato 80, água para injetáveis.

Via de administração: Intramuscular.

Fabricante: Hemafarma®

Registro na ANVISA: Sim (110360266). Validade: 03/2027.

Indicação aprovada na ANVISA: Indicado como contraceptivo.

Posologia e forma de administração: 1 (uma) aplicação mensal. No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a aplicação deve ser feita entre o 1º e o 5º dia do ciclo menstrual. As aplicações seguintes deverão ocorrer seguindo o intervalo de 30 dias (± 3 dias) da aplicação anterior, independente de menstruação. Se a paciente estiver mudando de um outro contraceptivo hormonal, a aplicação de CYCLOFEMINA® deve ser efetuada na data prevista para a utilização do contraceptivo anterior. As aplicações seguintes deverão ocorrer seguindo o intervalo de 30 dias (± 3 dias) da aplicação anterior, independente de menstruação.

Tempo de tratamento: Tempo de utilização não pré-determinado.

Contraindicações e precauções: Cyclofemina® não deve ser usado em mulheres que apresentem uma das condições descritas abaixo: presença ou história de acidente vascular encefálico; presença ou história de processos trombóticos/tromboembólicos arteriais ou

venosos, como por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto do miocárdio; história ou presença de hipertensão moderada ou severa; angina pectoris; história ou suspeita de câncer de mama, útero ou vagina; presença de sangramento vaginal inexplicável; presença ou história de icterícia durante uma gravidez ou uso anterior de um contraceptivo hormonal; presença ou história de tumores hepáticos malignos ou benignos; presença ou história de pancreatite; ocorrência ou suspeita de gravidez; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula; Este medicamento é contraindicado para mulheres que não estejam em idade fértil. Cyclofemina® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez. Não é recomendado o seu uso durante a amamentação, pois o estrogênio de Cyclofemina® pode induzir a uma diminuição do leite materno. Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento): Nos ciclos iniciais, como sangramento intermenstrual, alteração do padrão normal de sangramento.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% das pacientes que utilizam este medicamento): Amenorreias, náuseas, vômitos, cefaleia e alteração do peso corporal.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% das pacientes que utilizam este medicamento): Acne, hirsutismo, mastalgia, mastodinia, alterações metabólicas, hepatopatias e irritabilidade.

Quadro 1. Preço proposto para o Sistema Único de Saúde.

Apresentação	Preço proposto para a incorporação	Preço Fábrica*	Preço praticado em compras públicas**
Ampola de 0,5 mL cada contendo suspensão aquosa injetável de 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol.	R\$ 12,60	R\$ 24,99	Sem registro

*PF com ICMS 18% (Lista de preço CMED publicada em 07/06/2021) (13).

**Busca por registro do menor preço no Banco de Preços em Saúde. Acesso em janeiro de 2021 (14).

4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O parecer técnico-científico foi conduzido com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e outros desfechos relevantes do uso do Cyclofemina® como contraceptivo em mulheres em idade fértil.

4.1 Método

Em consonância com a fundamentação apresentada, foi realizada uma busca estruturada na literatura médica a partir da pergunta de pesquisa elaborada segundo estratégia PICO, cujos elementos são descritos a seguir e apresentados de forma sintética no Quadro 2.

A população de interesse é composta por mulheres em idade fértil que não apresentem condições que contraindiquem o uso da associação entre acetato de medroxiprogesterona e cipionato de estradiol para contracepção, segundo informações regulatórias constantes em bula, tais como presença ou história de acidente vascular encefálico; presença ou história de processos trombóticos/ tromboembólicos arteriais ou venosos, como por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto do miocárdio; história ou presença de hipertensão moderada ou severa; angina pectoris; história ou suspeita de câncer de mama, útero ou vagina; presença de sangramento vaginal inexplicável; presença ou história de icterícia durante uma gravidez ou uso anterior de um contraceptivo hormonal; presença ou história de tumores hepáticos malignos ou benignos; presença ou história de pancreatite; e ocorrência ou suspeita de gravidez.

De acordo com os critérios de elegibilidade para a utilização de anticoncepcionais hormonais descritos pela Organização Mundial da Saúde, há condições de saúde ou situações que devem ser consideradas de maior risco durante a instituição e utilização de anticoncepcionais hormonais tais como: idade, paridade, amamentação, período pós-parto, período pós-aborto, histórico de gravidez ectópica, obesidade, histórico de cirurgia bariátrica, presença de doenças reumáticas, artrite reumatoide, presença de lúpus, trombocitopenia, utilização de imunossupressores, enxaqueca, epilepsia, esclerose múltipla, depressão, utilização de medicamentos metabolizados pela CYP3A4 e diabetes (2). Estudos realizados com populações que apresentavam maior risco segundo esses critérios ou populações mistas não foram excluídos.

A intervenção investigada foi a associação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável (Cyclofemina®) para uso mensal por injeção intramuscular.

Os comparadores selecionados foram os contraceptivos hormonais injetáveis combinados e progestogênios injetáveis disponíveis no SUS ou placebo. Um possível racional para a restrição dos comparadores aos anticoncepcionais hormonais injetáveis é que são indicados para mulheres que desejam contracepção prolongada e não querem aderir à utilização diária de anticoncepcionais ou que apresentam problemas de absorção entérica. Os anticoncepcionais hormonais injetáveis são tratados de forma separada de outros métodos, inclusive os anticoncepcionais orais, em revisões sistemáticas e guias de prática clínica.

Os desfechos avaliados foram aqueles relacionados à eficácia do anticoncepcional (proteção contra a gravidez não desejada e não programada e benefícios não-contraceptivos); taxas de descontinuação dos anticoncepcionais; padrões de sangramento; retorno à fertilidade; e segurança –eventos adversos agrupados em cardiovasculares (tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral); ósseos (risco de fratura, variação da densidade mineral óssea); metabólicos (alteração em desfechos bioquímicos, tais como colesterolemia, trigliceridemia, tolerância à glicose); relativos às doenças neoplásicas; relativos às doenças neurológicas (epilepsia, enxaqueca, alterações de humor); e outros tais como variações de peso, náuseas, mastalgia, cefaleia, cloasma e acne.

Os estudos incluídos foram delineados como estudos clínicos controlados, estudos observacionais prospectivos com braço comparador ou revisões sistemáticas e metanálises realizadas a partir desses estudos.

Quadro 2. Descrição dos parâmetros utilizados para a construção da pergunta de pesquisa segundo estratégia PICO.

Parâmetro	Descrição
População	Mulheres em idade fértil em utilização de hormônios combinados ou progestogênios isolados injetáveis para contracepção e que não apresentem contra-indicações aos medicamentos.
Intervenção	Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável (Cyclofemina®) para uso mensal por injeção intramuscular.
Comparador(es)	Contraceptivos hormonais injetáveis combinados e progestogênios injetáveis disponíveis no SUS ou placebo.
Desfechos	Relacionados à eficácia do anticoncepcional (proteção contra a gravidez não desejada e não programada e benefícios não-contraceptivos); taxas de descontinuação dos anticoncepcionais; padrões de sangramento; retorno à fertilidade; e segurança.
Delineamento dos estudos	Estudos clínicos controlados, observacionais prospectivos com braço comparador, ou revisões sistemáticas e metanálises realizadas a partir desses estudos.

Considerando os elementos definidos na estratégia PICO, foi elaborada a seguinte pergunta para orientar uma busca estruturada na literatura:

“Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável (Cyclofemina®) para uso mensal por injeção intramuscular é tão eficaz e seguro quanto outros contraceptivos hormonais injetáveis disponíveis no SUS para contracepção em mulheres em idade fértil?”.

Foram realizadas buscas estruturadas em bases de dados da literatura médica no período de 22/12/2020 a 25/12/2020, sem restrição de ano de publicação. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde) e ClicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*). Foram também realizadas buscas manuais por estudos, principalmente pela verificação da lista de “referências bibliográficas” de estudos incluídos neste parecer técnico-científico.

As buscas estruturadas foram realizadas a partir de estratégias de busca elaboradas para cada base de dados consultada e pela utilização combinada de vocabulário controlado dos tesouros específicos para cada base e vocábulos livres. As estratégias utilizadas, assim como a data em que cada busca foi realizada e os filtros empregados, são apresentados no Apêndice 1.

Os estudos recuperados nas buscas foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos a seguir. Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Estudos publicados em inglês, espanhol ou português, nos quais foram incluídas mulheres adolescentes e/ou adultas com ou sem comorbidades ou condições de saúde que não as contraindicadas na bula do medicamento, inclusive mulheres que estejam amamentando, após abortamento ou gravidez ectópica, tabagistas (independentemente da idade), com antecedente de anemia (atual ou pregressa), portadoras de varizes e mulheres que vivem com o HIV (utilizando ou não terapia antirretroviral).

- Estudos em que se incluiu o anticoncepcional intervenção em análise comparando-o com outros métodos hormonais injetáveis isolados ou combinados ou com placebo.

- Estudos em que se avaliou pelo menos um desfecho descrito na estratégia PICO.

- Estudos clínicos controlados, estudos observacionais prospectivos com braço

comparador, revisões sistemáticas e metanálise de estudos com esses delineamentos sem limitação do tempo de seguimento.

Os critérios de exclusão utilizados foram os seguintes: estudos publicados de forma incompleta, resumos, anais de congresso, estudos exploratórios, do tipo caso-controle, transversais, estudos observacionais prospectivos sem braço comparador. Estudos em que se incluíram majoritariamente mulheres que apresentavam contraindicações à intervenção em análise, segundo a bula do medicamento, ou que a utilizaram para outra finalidade que não a contracepção.

O processo de seleção dos estudos recuperados, registrado na forma de diagrama (diagrama PRISMA), ocorreu segundo as seguintes etapas: identificação e exclusão de duplicatas; seleção de estudos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos, por leitura de título e resumo e, em seguida, por leitura completa. A exclusão de estudos na última etapa foi justificada.

Os estudos selecionados de acordo com a estratégia PICO e com os critérios de inclusão e exclusão foram apresentados segundo as suas características em tabelas contendo a identificação do estudo (nome dos autores, delineamento, número de participantes, ano e país de publicação); identificação das principais características de base da população incluída (idade, comorbidades, entre outros); tempo de acompanhamento do estudo; identificação detalhada das tecnologias avaliadas no estudo; apresentação dos desfechos avaliados e da magnitude dos efeitos das intervenções nesses desfechos (Apêndice 3).

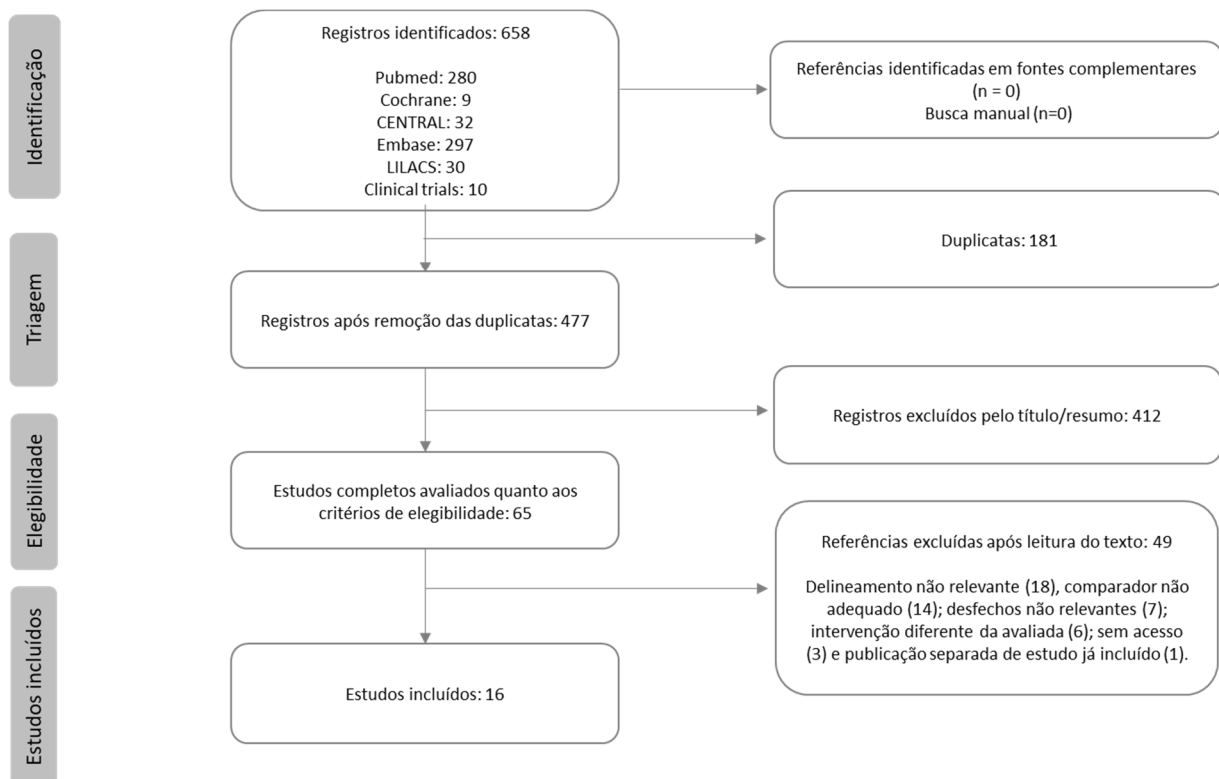
A avaliação do risco de viés dos estudos clínicos controlados foi conduzida pela utilização da ferramenta da colaboração Cochrane (15). A qualidade metodológica das revisões sistemáticas e metanálises incluídas foi avaliada segundo a ferramenta AMSTAR-2 e está apresentada no Apêndice 4 (16).

Adicionalmente, foram levantados relatórios de agências de avaliação de tecnologias do Canadá, Austrália, Reino Unido e Escócia.

4.2 Resultados

Foram recuperados 658 estudos, dos quais foram eliminadas 181 duplicatas. Dos 477 estudos restantes, 223 foram selecionados pela leitura de título e resumo, e, desses, 65 foram escolhidos para leitura completa. Após leitura completa foram selecionados 16 estudos para inclusão neste parecer técnico-científico e as exclusões foram justificadas e estão apresentadas no Apêndice 2 (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.



As principais características dos 16 estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 3 e em maior detalhe por desfecho e comparador no Apêndice 3. Em doze estudos foram comparados os anticoncepcionais injetáveis combinados acetato de **medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg**, em dispersão aquosa injetável e com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®), e **enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg**, em solução oleosa injetável e com posologia mensal por injeção intramuscular (17–28). Em cinco estudos foram comparados **acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg**, em dispersão aquosa injetável e com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®), e **acetato de medroxiprogesterona 150 mg injetável** (17,29–32).

Quadro 3. Características dos estudos incluídos.

Estudo	Características do estudo	Características de base das participantes (n)	Intervenções comparadas
Bassol <i>et al.</i> , 1995. México	Estudo observacional prospectivo. Tempo de seguimento de 120 dias.	Mulheres saudáveis com média de idade entre 23,6 a 24,4 anos, em uso contínuo de anticoncepcionais combinados injetáveis por pelo menos dois anos (exceto no grupo controle).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (n=11). 2. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável) (n=10). 3. Grupo controle (mulheres que não fizeram uso de métodos anticoncepcionais) (n=5).
Cuong; Huong, 1996. Vietnã.	Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 1 ano.	Mulheres saudáveis, entre 20 a 40 anos, comprovadamente férteis, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo (n=600).	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=300).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=300).</p>
d'Arcangues <i>et al.</i> , 1989. Multicêntrico.	Avaliação do padrão de sangramento de participantes do estudo clínico de fase 3, original de Hall <i>et al.</i> , 1988. Tempo de seguimento de até um ano.	Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=2.000).	<p>Grupo 1. 25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p>

d'Arcangues <i>et al.</i> , 1997. Multicêntrico. Organização Mundial da Saúde.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não tabagistas, com idade entre 18 e 35 anos, não lactantes, com pelo menos 2 ciclos menstruais regulares após a descontinuação do último anticoncepcional (n=357).	<p>Grupo 1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=184).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=173).</p>
d'Arcangues <i>et al.</i> , 1998. Multicêntrico. Organização Mundial da Saúde.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não tabagistas, com idade entre 18 e 35 anos, não lactantes, com pelo menos 2 ciclos menstruais regulares após a descontinuação do último anticoncepcional (n=357).	<p>Grupo 1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=184).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=173).</p>
Gallo <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados que compararam anticoncepcionais combinados com quaisquer outros métodos anticoncepcionais.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	<p>- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg injetável (NET-EM/E2V)</p> <p>- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C)</p>
Gallo <i>et al.</i> , 2014.	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados nos quais se empregou pelo menos 3 ciclos de tratamento de anticoncepcionais combinados.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	<p>Intervenções comparadas: acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável e enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável.</p>
Tabari <i>et al.</i> 2012. Iran	Estudo observacional prospectivo. Tempo de seguimento de 3 anos.	Mulheres com idade entre 17 e 50 anos, saudáveis, que faziam uso de acetato de medroxiprogesterona por pelo menos 6 meses ou acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg por pelo menos 3 meses anteriormente ao início do estudo. Todas as participantes eram primíparas (n=300).	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=150).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 60 dias (n=150).</p>

<p>Haiba <i>et al.</i>, 1989. Egito.</p>	<p>Estudo clínico aberto, de grupos paralelos. Tempo de seguimento de seis meses.</p>	<p>Mulheres saudáveis não lactantes, com ciclos menstruais regulares e idade na faixa de 18 a 35 anos (n=130).</p>	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).</p>
<p>Hall <i>et al.</i>, 1988. Multicêntrico (12 países).</p>	<p>Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, aberto, controlado, randomizado. Tempo de seguimento de até um ano.</p>	<p>Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=2.320)</p>	<p>Grupo 1. 25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável. Uma dose por injeção intramuscular no glúteo a cada 30 dias para um total de 12 doses. Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose por injeção intramuscular no glúteo a cada 30 dias para um total de 12 doses.</p>
<p>Hassan; Nahal; Hussinie, 1999. Egito.</p>	<p>Estudo clínico controlado, randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 1 ano.</p>	<p>Mulheres saudáveis, com idade entre 25 e 30 anos, comprovadamente férteis e não lactantes. As participantes deveriam ter ciclos menstruais regulares nos últimos seis meses antes do início do estudo (n=2.204).</p>	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 1 ano (n=1.111). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 1 ano (n=1.093).</p>
<p>Lopez; Grimes; Schulz, 2014. Estados Unidos.</p>	<p>Revisão sistemática de estudos controlados randomizados nos quais se avaliou o metabolismo de carboidratos em mulheres que faziam o uso de anticoncepcionais hormonais para contracepção em pelo menos um braço do estudo.</p>	<p>Mulheres saudáveis, não diabéticas, em idade fértil.</p>	<p>Intervenções comparadas: acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável e enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável.</p>
<p>Ruminjo <i>et al.</i>, 2005. Quênia.</p>	<p>Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.</p>	<p>Mulheres saudáveis, em idade fértil, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo (n=360).</p>	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=180). Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=180).</p>

<p>Sang <i>et al.</i>, 1995a. China</p>	<p>Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, aberto, controlado, randomizado. Tempo de seguimento de até um ano. Estudo composto por três partes.</p>	<p>Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (parte 1 do estudo, n=2.707; parte 2, n=2.970 e parte 3 do estudo compreende a comparação direta entre Cyclofemina® (n=1.955) e grupo 2 (n=1.960) com os dados agregados das partes 1 e 2).</p>	<p>Grupo 1. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável) (Parte 1 do estudo, n=965; Parte 2, n=990). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (Parte 1 do estudo, n=972; Parte 2, n=988). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 3. Caproato de 17-hidroxiprogesterona 250 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (Parte 1 do estudo, n=770; Parte 2, n=992). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses (Parte 1) e esquema posológico modificado para a Parte 2.</p>
<p>Sang <i>et al.</i>, 1995b. China</p>	<p>Avaliação do padrão de sangramento de participantes do estudo clínico de fase 3 original de Sang <i>et al.</i> (1995a). Tempo de seguimento de até um ano.</p>	<p>Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=5.098).</p>	<p>Grupo 1. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 3. HRP4 - Caproato de 17-hidroxiprogesterona 250 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa. Duas doses iniciais, com intervalo de dez dias e depois a cada 28 dias até um ano.</p>
<p>Simbar <i>et al.</i>, 2007. Iran.</p>	<p>Estudo aberto, controlado randomizado. Tempo de seguimento de 180 dias.</p>	<p>Mulheres saudáveis com idade média de 26 ±3 anos (n=29).</p>	<p>1. Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) injetável (150 mg) (n=16).</p> <p>2. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol) (n=13).</p> <p>Ambos administrados inicialmente sete dias após a última menstruação e depois trimestralmente para o acetato de medroxiprogesterona ou mensalmente para Cyclofemina®.</p>

4.2.1 Efeitos das intervenções avaliadas

Nos estudos que compararam os **anticoncepcionais injetáveis combinados** foram avaliados cinco desfechos:

- Eficácia expressa como a taxa de descontinuação anual por gravidez indesejada (4 estudos);
- Taxas de descontinuação (5 estudos);
- Padrões de sangramento (4 estudos);
- Retorno à fertilidade (1 estudo);
- Variação de peso corporal (2 estudos);
- Alteração de parâmetros bioquímicos (4 estudos).

Entre os estudos em que **Cyclofemina®** foi comparado a um **anticoncepcional progestogênico** foram analisados três desfechos:

- Taxas de descontinuação dos anticoncepcionais (4 estudos);
- Padrões de sangramento (5 estudos).

A seguir os resultados dos estudos incluídos serão apresentados por desfecho para cada comparação de contraceptivos injetáveis.

Desfecho 1

Eficácia contraceptiva - proteção contra a gravidez não programada

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

Quatro estudos atenderam aos critérios de inclusão e foram avaliados para esse desfecho, entre uma revisão sistemática de cinco estudos controlados randomizados com metanálise publicada em 2013 e três estudos controlados randomizados, incluídos na referida revisão e também avaliados neste parecer (3,33–35). Além daqueles já incluídos na revisão, não foram identificados outros estudos primários.

As participantes dos cinco estudos eram saudáveis, com idade entre 18 e 35 anos, comprovadamente férteis e com ciclos menstruais regulares anteriormente ao início dos estudos (n=7.187 para os cinco estudos). As taxas de descontinuação anuais por gravidez não programada foram calculadas pelo método da tabela de vida e expressas, na maioria dos estudos, por 100 mulheres-ano. Em nenhum dos estudos houve diferença estatisticamente significativa entre as taxas de descontinuação por gravidez não programada obtidas para os grupos que utilizaram DMPA/E2C e NET-EM/E2V (Apêndice 3). Entre os incluídos na revisão sistemática, dois estudos foram metanalisados para esse desfecho (33,35). Segundo o estudo (3), as chances de descontinuar o anticoncepcional por gravidez não programada não foram diferentes para os grupos que utilizaram DMPA/E2C e NET-EM/E2V (Efeito sumário OR 2,49; IC 95% 0,76 a 8,12; $I^2=0\%$; n=6.235; 2 estudos).

Desfecho 2

Taxas de descontinuação dos anticoncepcionais

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

Na análise desse desfecho, foram incluídos: uma revisão sistemática de cinco estudos controlados randomizados com metanálise publicada em 2013(3); quatro estudos controlados randomizados (33–36), incluídos na referida revisão e também avaliados neste parecer; e um estudo clínico controlado não-randomizado. Foram avaliadas a taxa de descontinuação total e as taxas de descontinuação pelos seguintes motivos: ocorrência de amenorreia; sangramento prolongado; sangramento irregular; sangramento de escape; outros problemas de sangramento; outros motivos médicos; motivos pessoais e perda de seguimento. As taxas de descontinuação anuais foram calculadas pelo método da tabela de vida para a maioria dos estudos. Em um estudo o tempo de acompanhamento foi de seis meses (37).

Nos estudos foram incluídas mulheres saudáveis, comprovadamente férteis com idade entre 18 e 35 anos, com ciclos menstruais regulares na linha de base. Mulheres com histórico de aborto ou parto recente foram incluídas em alguns estudos se apresentassem ciclos regulares anteriormente ao início do uso dos anticoncepcionais.

As taxas de descontinuação total não foram diferentes entre as intervenções comparadas em cinco dos seis estudos avaliados. Em metanálise de três estudos a utilização NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional (0,82; IC 95% 0,74 a 0,92; $I^2=90,63\%$; $n=6.592$; 3 estudos), entretanto esse efeito está associado a uma alta heterogeneidade e possivelmente não reflete o real efeito das intervenções.

No estudo de Sang *et al.*, 1995a a utilização de DMPA/E2C foi associada a uma maior taxa anual de descontinuação (26,35% para DMPA/E2C e 18,83% para NET-EM/E2V ($p<0,001$)). Importante destacar que o efeito no estudo de Sang *et al.*, 1995a está em direção oposta aos

efeitos dos outros estudos incluídos na metanálise no gráfico e floresta sugerindo inconsistência entre os estudos incluídos. Segundo os autores a significância estatística do efeito é altamente dependente do estudo de Sang *et al.*, 1995a, no qual os resultados não são apresentados como estimativas de tabelas de vida. Os autores não apresentam análise de subgrupo, mas citam que para os estudos em que os dados foram apresentados como estimativas de tabela de vida não se identificou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções para esse desfecho.

Em metanálise a utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional por amenorreia em um ano (OR 0,32; IC 95% 0,22 a 0,44; $I^2=89,98\%$; $n=6.235$; 2 estudos) e por sangramento prolongado em um ano (OR 0,66; IC 95% 0,48 a 0,90; $I^2=0\%$; $n=6.235$; 2 estudos). Entretanto, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre as chances de descontinuação após um ano por motivo de sangramento intenso (OR 0,79; IC 95% 0,42 a 1,45; $I^2=73,34\%$; $n=6.235$; 2 estudos); sangramento irregular (OR 1; IC 95% 0,66 a 1,53; $I^2=39,93\%$; $n=6.235$; 2 estudos); sangramento de escape (OR 0,96; IC 95% 0,52 a 1,74; $I^2=26,27\%$; $n=6.235$; 2 estudos); outros problemas de sangramento (OR 0,62; IC 95% 0,37 a 1,03; $I^2=12,90\%$; $n=6.235$; 2 estudos); qualquer problema de sangramento (OR 1,88; IC 95% 0,67 a 5,28; $n=357$; 1 estudo); outros motivos médicos (OR 1,07; IC 95% 0,83 a 1,37; $I^2=0\%$; $n=6.592$; 3 estudos); motivos pessoais (OR 1,09; IC 95% 0,90 a 1,33; $I^2=2,15\%$; $n=6.235$; 2 estudos) e perda de seguimento (OR 0,99; IC 95% 0,80 a 1,22; $I^2=0\%$; $n=6.235$; 2 estudos) (3).

Os efeitos calculados para a descontinuação por amenorreia e sangramento intenso estão associados a uma alta heterogeneidade e provavelmente não refletem o real efeito das intervenções nesses desfechos. Além disso, os efeitos dos estudos incluídos nas metanálises para os desfechos sangramento prolongado, sangramento irregular, sangramento de escape e outros problemas de sangramento estão em direções opostas sugerindo inconsistência entre esses estudos.

Comparação 2:

- **Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)**

- **Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável com posologia trimestral por via intramuscular (DMPA)**

As taxas de descontinuação foram avaliadas em uma revisão sistemática com 3 estudos controlados randomizados (3). Além disso, foram avaliados separadamente dois estudos controlados randomizados já incluídos na revisão sistemática (38,39) e um estudo observacional prospectivo com braço comparador e tempo de seguimento de três anos (40).

Foram avaliadas a taxa de descontinuação total em seis meses, um e três anos e as taxas de descontinuação pelos seguintes motivos: ocorrência de amenorreia; problemas de sangramento; mudanças no ciclo menstrual; razões médicas não relacionadas ao ciclo menstrual e outros motivos médicos. As taxas de descontinuação anuais foram calculadas pelo método da tabela de vida para a maioria dos estudos. Em um estudo o tempo de acompanhamento foi de seis meses.

As participantes incluídas nos estudos eram saudáveis, em idade fértil, não apresentavam contraindicações ao uso dos anticoncepcionais e poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo. No estudo observacional as participantes já faziam uso dos anticoncepcionais por pelo menos três meses antes do início do estudo.

Os estudos primários apresentam heterogeneidade no que diz respeito ao método de cálculo das taxas de descontinuação e em apenas um estudo utiliza-se a tabela de vida para a comparação das taxas de descontinuação. Nas metanálises para cada desfecho foi incluído apenas um estudo.

Em um estudo a taxa de descontinuação foi avaliada em seis meses, e, como resultado, a utilização da combinação injetável (DMPA/E2C) foi associada a uma maior chance de descontinuação nesse período (OR 8,41; IC 95% 1,82 a 38,77; n=100; 1 estudo). Observa-se, entretanto, uma alta imprecisão associada ao efeito.

Os resultados para as taxas de descontinuação em um ano apresentaram alta

variabilidade entre os estudos primários. No maior estudo controlado randomizado com 600 participantes não se identificou diferença estatisticamente significativa entre as taxas obtidas para cada um dos grupos (DMPA: 27,00% \pm 2,56 e DMPA/E2C: 25,67% \pm 2,52) (39). Em outro estudo menor (n=360) a taxa de descontinuação foi significativamente maior para o anticoncepcional combinado (DMPA/E2C 43,5% e DMPA 24,6% ($p < 0,001$); OR 2,24; IC 95% 1,43 a 3,5; n=360) (38).

Observou-se uma associação estatisticamente significativa entre a taxa de descontinuação em três anos e o tipo de anticoncepcional utilizado em um estudo observacional (40). Neste estudo a taxa de descontinuação em três anos foi maior para anticoncepcional combinado DMPA/E2C.

As taxas de descontinuação por amenorreia, problemas de sangramento e mudanças no ciclo menstrual foram maiores para grupo que utilizou DMPA como anticoncepcional em um estudo controlado randomizado com 600 participantes (para amenorreia DMPA 7,75% \pm 1,63 e DMPA/E2C 3,54% \pm 1,16; $p < 0,05$; para problemas no sangramento DMPA 14,92% \pm 2,13 e DMPA/E2C 7,43% \pm 1,60; $p < 0,05$ e para mudanças no ciclo menstrual DMPA 21,75% \pm 2,42 e DMPA/E2C 10,70% \pm 1,88; $p < 0,01$) (39).

As taxas de descontinuação por outros motivos médicos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos comparados (DMPA 2,16% \pm 0,87 e DMPA/E2C 3,43% \pm 1,13) (39). Os resultados para outros estudos são mais imprecisos e não foram demonstradas diferenças estatisticamente significativas nas chances de descontinuação entre os diferentes anticoncepcionais por amenorreia (OR 7,39; IC 95% 0,15 a 372,38; n=100; 1 estudo (3)), por mudanças no ciclo menstrual (OR 2,00; IC 95% 0,71 a 5,62; n=360; 1 estudo (38)) ou por razões médicas não relacionadas ao ciclo menstrual (OR 2,19; IC 95% 0,80 a 5,95; n=360; 1 estudo (38)).

Desfecho 3

Padrões de sangramento

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

As modificações nos padrões de sangramento foram avaliadas em uma revisão sistemática de três estudos clínicos controlados randomizados com metanálise (3), dois estudos clínicos controlados randomizados incluídos nesta revisão sistemática (41) e avaliados separadamente neste parecer e um estudo clínico controlado não-randomizado (37).

Nos estudos controlados randomizados as participantes registraram em diários os padrões menstruais diariamente, além da ocorrência de quaisquer sangramentos irregulares. Os dados provenientes desses registros foram sistematizados e os resultados apresentados para cada período de referência de 90 dias, que corresponde a três ciclos menstruais, de forma que em um ano se registram quatro períodos de referência. A nomenclatura utilizada para a identificação das alterações dos padrões de sangramento é padronizada e segue recomendações da Organização Mundial da Saúde. Nos estudos avaliados os padrões de sangramento foram reportados para o primeiro e quarto períodos de referência (3).

As características das participantes eram similares entre os estudos incluídos, marcadamente em relação aos ciclos menstruais na linha de base, que eram regulares para as mulheres incluídas. Mulheres no período pós aborto ou pós parto puderam participar de alguns dos estudos quando os ciclos menstruais estavam regularizados pelo menos três meses antes do início da administração dos anticoncepcionais.

Na metanálise, as chances de ocorrência de amenorreia não foram estatisticamente diferentes entre as intervenções comparadas em nenhum dos períodos de referência (1º período / 3 estudos: OR 0,69; IC 95% 0,20 a 2,37; I²=60,73%; n=4.070; 4º período / 3 estudos: OR 0,91; IC 95% 0,51 a 1,62; I²=24,41%; n=3.100) (3). Entretanto, os efeitos sumários estão

associados a heterogeneidades alta e moderada, para o primeiro e quarto períodos, respectivamente, e possivelmente não representem o efeito real das intervenções.

Em outro estudo menor não randomizado a incidência de amenorreia foi de 24% para o grupo que utilizou DMPA/E2C e de 12,6% para o grupo em uso de NET-EM/E2V (n=130) (37).

A utilização de NET-EM/E2V foi associada a: menor chance de infrequência no padrão de sangramentos nos dois períodos de referência (1º período / 3 estudos: OR 0,54; IC 95% 0,32 a 0,85; $I^2=64,04\%$; n=4.073; e 4º período / 3 estudos: OR 0,73; IC 95% 0,55 a 0,97; $I^2=79,14\%$; n=3.106); menor chance de ocorrência de sangramentos prolongados em ambos os períodos (1º período: OR 0,41; IC 95% 0,32 a 0,53; $I^2=0\%$; n=4.085; 3 estudos e 4º período: OR 0,49; IC 95% 0,35 a 0,69; $I^2=69,68\%$; n=3.328; 3 estudos); menor chance de ocorrência de sangramentos irregulares no 1º período, mas não no 4º (1º período / 3 estudos: OR 0,69; IC 95% 0,59 a 0,81; $I^2=0\%$; n=4.072; e 4º período / 3 estudos: OR 0,83; IC 95% 0,66 a 1,05; $I^2=81,88\%$; n=3.102; 3 estudos); maior chance de frequência no padrão de sangramentos no 1º período, mas não no 4º período (1º período / 3 estudos: OR 1,58; IC 95% 1,27 a 1,98; $I^2=10\%$; n=4.076; e 4º período / 3 estudos: OR 1,12; IC 95% 0,79 a 1,60; $I^2=57,91\%$; n=3.102); maior chance de ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) em ambos os períodos (1º período / 3 estudos: OR 1,68; IC 95% 1,48 a 1,90; $I^2=93,40\%$; n=4.095; e 4º período / 3 estudos: OR 1,39; IC 95% 1,19 a 1,62; $I^2=92,02\%$; n=3.095) (3).

De maneira geral a utilização de NET-EM/E2V em relação à de DMPA/E2C foi associada a ciclos mais regulares e menor ocorrência de sangramentos irregulares e prolongados, entretanto, os efeitos sumários estão associados a alta heterogeneidade e podem não refletir o real efeito das intervenções.

Comparação 2:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável com posologia trimestral por via intramuscular (DMPA)

Foram incluídos cinco estudos, entre uma revisão sistemática de quatro estudos controlados randomizados com metanálise (3), três estudos controlados randomizados incluídos na revisão sistemática (38,39,42) e também avaliados separadamente e um estudo observacional prospectivo com braço comparador (40).

De acordo com a metanálise avaliada a utilização de DMPA/E2C foi associada a (3):

- Menor chance de ocorrência de amenorreia em até 6 meses (OR 0,06; IC 95% 0,03 a 0,13; n=99; 1 estudo);

- Menor chance de ocorrência de amenorreia após um ano em ambos os períodos (1º período / 2 estudos: OR 0,23; IC 95% 0,15 a 0,34; $I^2=0\%$; n=841; e 4º período / 2 estudos: OR 0,10; IC 95% 0,07 a 0,14; $I^2=29,88\%$; n=609);

- Menor chance de ocorrência de infrequência no padrão de sangramentos em ambos os períodos (1º período/ 1 estudo: OR 0,20; IC 95% 0,13 a 0,31; n=561; e 4º período / 1 estudo: OR 0,49; IC 95% 0,28 a 0,87; n=421; 1 estudo)

- Menor chance de ocorrência de sangramentos prolongados no primeiro período, mas a uma maior chance no quarto período (1º período / 1 estudo: OR 0,34; IC 95% 0,23 a 0,50; n=561; e 4º período / 1 estudo: OR 3,60; IC 95% 1,09 a 11,89; n=421).

Ainda segundo a metanálise, a utilização de DMPA/E2C foi associada a uma maior chance de ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) em ambos os períodos (1º período/ 1 estudo: OR 4,93; IC 95% 3,48 a 7,00; n=561; e 4º período / 1 estudo: OR 6,14; IC 95% 4,19 a 9,00; n=421). As chances de ocorrerem sangramentos irregulares não foram estatisticamente diferentes entre as intervenções no primeiro período, mas maiores, no quarto período, para o grupo que utilizou DMPA/E2C (1º período / 1 estudo: OR 0,88; IC 95% 0,62 a 1,25; n=561; e 4º período / 1 estudo: OR 2,75; IC 95% 1,41 a 5,36; n=421).

Em outros dois estudos não incluídos na metanálise não foram observados resultados discrepantes aos apresentados anteriormente (40,42). Em um deles não se observou diferença estatisticamente significativa na ocorrência de sangramentos entre os dois grupos após 3 e 6 meses (teste de t, $p > 0,05$). No outro observou-se aumento nos dias de sangramento em participantes que faziam o uso de DMPA (0% para DMPA/E2C e 8% para DMPA; $p = 0,004$).

Desfecho 4

Alterações em parâmetros bioquímicos

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

As alterações em parâmetros bioquímicos avaliadas envolveram exames hematológicos; perfil lipídico e proteico; metabolismo de carboidratos e testes de função hepática.

Em estudo clínico controlado não-randomizado não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os valores de hemoglobina glicada (g/dL) na linha de base e após seis meses de utilização para nenhum dos dois anticoncepcionais. Observou-se um aumento estatisticamente significativo no hematócrito entre a linha de base e após seis meses no grupo que utilizou DMPA/E2C, mas sem significância clínica (37).

O perfil lipídico foi avaliado em dois estudos, um multicêntrico controlado, randomizado com 357 participantes (36) e um controlado não-randomizado com 130 mulheres (37). No estudo maior foi observada diminuição estatisticamente significativa na colesterolemia e trigliceridemia entre os períodos pré e pós-tratamento para o grupo que utilizou NET-EM/E2V, mas não para o grupo em uso de DMPA/E2C, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos para ambos os parâmetros. Essas diferenças não foram significativas no estudo menor para nenhum dos grupos.

As variações de colesterol HDL e LDL não foram estatisticamente significativas entre os períodos para cada grupo ou entre os grupos. Houve diminuição estatisticamente significativa nos níveis séricos de apolipoproteínas A1 e A2 para ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles. Não houve variação estatisticamente significativa nos níveis séricos de apolipoproteína B para cada grupo ou entre os grupos. No estudo menor observou-se diminuição significativa no colesterol HDL e proteínas totais para o grupo que utilizou DMPA/E2C ($P < 0,01$), mas não para o grupo em uso de NET-EM/E2V (37).

O metabolismo de carboidratos foi avaliado em uma revisão sistemática com metanálise (43) de um estudo multicêntrico controlado randomizado (44). Esse mesmo estudo também foi avaliado separadamente para a captação de outros desfechos não reportados na revisão sistemática. Os valores das glicemias em jejum e pós-prandial (após 2 horas) no 9º ciclo não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (diferença ponderada de médias 0,07 IC 95% -0,06 a 0,2; n=298, 1 estudo e 0,14 IC 95% -0,06 a 0,34; n=298, 1 estudo, respectivamente). As chances de anormalidade nos valores de glicemia em jejum no 9º ciclo não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (OR 0,93 IC 95% 0,06 a 15,08; n=298, 1 estudo). As variações nas áreas sob as curvas de concentração de insulina nos períodos pré e pós tratamento não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

Em relação aos testes de função hepática (enzimas hepáticas TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina e bilirrubina) observou-se, em um estudo, aumento estatisticamente significativo nas concentrações de TGO e GGT para o grupo que fez uso de NET-EM/E2V em relação ao grupo DMPA/E2C em um dos centros do estudo no período pós e pré tratamento. Para os outros parâmetros não houve diferença entre os grupos. Em outro estudo em que se avaliaram os parâmetros razão albumina/globulina, TGO e TGP, as diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos (44).

Desfecho 5
Variação de peso

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

A variação de peso após um ano foi avaliada em uma revisão sistemática com metanálise (45) de um estudo controlado randomizado (35) e após seis meses em um estudo controlado não-randomizado (37). No primeiro estudo foram incluídas mulheres chinesas saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos. Os índices de massa corporal das participantes na linha de base variaram entre $20,5 \pm 2,3$ a $20,6 \pm 2,3$, Kg/m^3 o que corresponde a peso normal. A variação no peso médio em um ano entre os grupos foi de 0,13, sem diferença estatística (IC 95% -0,04 a 0,3; $p=0,13$; 1 estudo, $n=3.029$). No segundo estudo no qual foram também avaliadas mulheres saudáveis, a diferença entre o peso corporal na linha de base e após seis meses foi de 0,123 Kg para o grupo que utilizou DMPA/E2C e de 0,318 para o grupo NET-EM/E2V, sem diferença estatística entre os períodos para nenhum dos grupos ($p>0,05$).

Desfecho 6
Retorno à fertilidade

Comparação 1:

- Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular (Cyclofemina®) (DMPA/E2C)

- Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EM/E2V) em solução oleosa injetável com posologia mensal por injeção intramuscular

Foi incluído um estudo observacional prospectivo com três braços com tempo de seguimento de 120 dias (46). Em dois braços foram alocadas mulheres que fizeram uso de DMPA/E2C ou NET-EM/E2V por dois anos consecutivos e interromperam o uso antes de entrar no estudo e um braço controle constituído por mulheres que não fizeram uso de anticoncepcionais hormonais (n=26). As participantes eram mulheres saudáveis com média de idade entre 23,6 a 24,4 anos e índices de massa corporal normais para os grupos controle. Foram avaliados o padrão do ciclo ovulatório pela dosagem urinária de glicuronídeos de estradiol e pregnanediol e hormônio luteinizante no período de 30 a 120 dias após a última injeção de um anticoncepcional combinado e o padrão de sangramento pelo registro do primeiro intervalo livre de sangramento e do número total de dias de ocorrência de sangramento de escape ou sangramento. Observou-se retorno a ciclos ovulatórios normais em seis participantes de cada grupo entre o primeiro e terceiro meses após a suspensão do método anticoncepcional injetável combinado. Os primeiros intervalos livres de sangramento e os números de dias em que ocorreram sangramentos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos comparados.

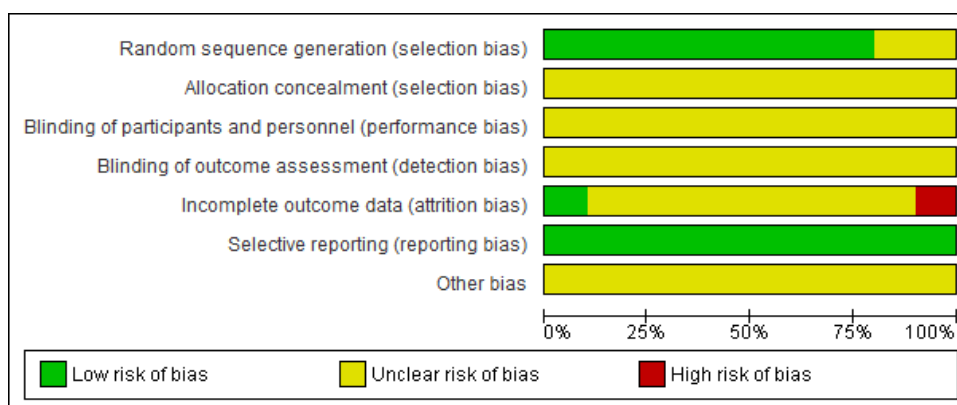
4.3 Risco de viés dos estudos avaliados

A avaliação do risco de viés dos estudos controlados randomizados foi avaliada segundo a ferramenta Cochrane e está apresentada de forma sumária na Figura 2 e Figura 3.

Figura 2. Risco de viés dos estudos controlados randomizados incluídos no parecer desagregado por domínio e estudo

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cuong 1996	+	?	?	?	?	+	?
D'Arcangues 1989	?	?	?	?	?	+	?
D'Arcangues 1997	+	?	?	?	?	+	?
D'Arcangues 1998	+	?	?	?	?	+	?
Hall 1988	?	?	?	?	?	+	?
Hassan 1999	+	?	?	?	?	+	?
Ruminjo 2005	+	?	?	?	+	+	?
Sang 1995a	+	?	?	?	?	+	?
Sang 1995b	+	?	?	?	?	+	?
Simbar 2007	+	?	?	?	-	+	?

Figura 3. Risco de viés para cada domínio da ferramenta Cochrane avaliado



Em 80% dos estudos, foram descritos de forma adequada o método utilizado para gerar a sequência aleatória, citando-se principalmente o método da tabela de números randômicos ou geração de números randômicos por computador e em um estudo sorteio. Em dois estudos não foi descrito o método utilizado para gerar a sequência aleatória, citando-se apenas que as participantes foram alocadas nos grupos de forma randomizada.

Entretanto, em nenhum dos estudos foi citado o método para ocultar a sequência aleatória de forma que não se disponibilizou informação suficiente para o julgamento desse critério. Assim é possível que haja viés de seleção nos estudos avaliados.

O viés de performance também é incerto uma vez que em nenhum dos estudos foram descritas as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais. Entretanto, como os desfechos críticos são objetivos, expressos como ocorrência de gravidez e irregularidades de sangramento, não se espera que haja alterações nos efeitos das intervenções. Já para as taxas de descontinuação não fica claro se a falta de cegamento poderia alterar os resultados observados.

Em nenhum dos estudos havia informações a respeito das medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante e dessa forma não foi possível julgar o risco de viés para esse domínio. Assim é possível que exista viés de detecção e que os efeitos das intervenções tenham sido alterados em função dessa falha metodológica.

Na maioria dos estudos avaliados houve perda de participantes por violações no protocolo; entretanto, as informações disponibilizadas não são suficientes para avaliar se as

perdas e exclusões alteraram os efeitos das intervenções. Em um dos estudos houve perda da maioria das participantes e, portanto, julgou-se o viés de atrito para esse estudo com alto.

O risco de viés de relato foi considerado como baixo e outros riscos de viés como incertos para todos os estudos.

De maneira geral, uma vez que detectou-se a existência de problemas em múltiplos domínios em 90% dos estudos e alto risco de viés em um domínio para um estudo, julgou-se que todos os estudos controlados randomizados incluídos têm alto risco de viés.

Em relação às revisões sistemáticas uma análise detalhada da qualidade metodológica foi conduzida segundo os critérios da ferramenta AMSTAR-2 e está apresentada no Apêndice 4 para os três estudos.

A qualidade metodológica das duas revisões sistemáticas com metanálises de Gallo e colaboradores (2013) e (2014) foram consideradas criticamente baixas em função da detecção de mais de uma falha crítica e dessa forma não devem ser confiáveis para fornecer um resumo preciso e abrangente dos estudos disponíveis. As falhas críticas identificadas foram as seguintes: limitação da busca a estudos controlados randomizados sem justificativa; a seleção de estudos não foi pareada; não relata fontes de financiamento dos estudos incluídos; não avalia de forma clara as causas de heterogeneidade nas metanálises apresentadas e não apresenta avaliação de viés de publicação. Para o estudo de 2014, apesar de se citar a existência de um protocolo, esse documento não está disponível para que se avalie a possibilidade de alterações em relação ao estudo publicado.

A revisão sistemática com metanálise de Lopez, Grimes, Schulz (2014) também foi associada a uma qualidade metodológica criticamente baixa por apresentar mais de uma falha crítica. As falhas críticas identificadas foram as seguintes: não houve seleção pareada dos estudos; não apresentaram investigação das causas de heterogeneidade das metanálises apresentadas e não investigaram a existência de viés de publicação.

4.4 Discussão das evidências científicas

4.4.1 Resumo das evidências científicas

Pela avaliação dos resultados depreende-se que, segundo a melhor evidência disponível, a utilização de Cyclofemina® em mais de 6.000 mulheres saudáveis em idade fértil está associada a alta eficácia contraceptiva após um ano de uso com taxas anuais de descontinuação por gravidez não desejada entre 0 e 0,1%. Os estudos apontam que as chances de descontinuação por gravidez não desejada em um ano não sejam diferentes quando se comparam os anticoncepcionais injetáveis combinados Cyclofemina® e a associação entre enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg (NET-EN/E2V), que são anticoncepcionais recomendados pela Organização Mundial de Saúde. A população avaliada nos estudos é a mesma que se pretendia avaliar por ser elegível para o uso do anticoncepcional segundo as normas regulatórias do país.

Os resultados para as taxas de descontinuação total em um ano são inconsistentes quando Cyclofemina® é comparado à combinação NET-E2V para esse desfecho, observando-se que esse último está associado a uma chance relativa menor de descontinuação de 18% que pode variar entre 0,08% e 24%. Entretanto, esse efeito sumário está associado a uma alta heterogeneidade e sua significância estatística marginal depende do estudo de Sang *et al.*, 1995a. O efeito observado para esse estudo está em direção oposta aos dos outros estudos metanalisados indicando inconsistência entre eles e dessa forma é provável que o efeito sumário não reflita o real efeito das intervenções na população. Os resultados também não são consistentes para a comparação entre Cyclofemina® e o anticoncepcional injetável com acetato de medroxiprogesterona 150 mg (DMPA). A utilização de Cyclofemina® foi associada a uma menor taxa de descontinuação em um ano em um estudo controlado randomizado com alto risco de viés com 600 participantes, mas a uma taxa maior de descontinuação em um ano em um estudo controlado randomizado com alto risco de viés menor com 360 participantes.

As chances de ocorrência de amenorreia no 1º e 4º ciclos de 30 dias durante um ano não foram diferentes quando na comparação entre os anticoncepcionais combinados comparados (Cyclofemina® e NET-EN/E2V), mas a utilização de NET-EN/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional por amenorreia em um ano em mulheres saudáveis em idade fértil. Entretanto, esse efeito na taxa de descontinuação está associado a uma alta heterogeneidade e é dependente do estudo de Sang *et al.*, 1995b, não se observando em outros estudos avaliados.

Importante observar que a taxa de descontinuação em função de padrões de sangramento alterados é dependente da população avaliada, refletindo a percepção das mulheres em relação a esse desfecho. Em relação à DMPA, a utilização de Cyclofemina® em mulheres saudáveis em idade fértil foi associada a uma menor ocorrência de amenorreia. Quando comparado à DMPA, a utilização Cyclofemina® foi associada a uma menor taxa de descontinuação em um ano em função da ocorrência de amenorreia.

Em relação às taxas de descontinuação em função de outras intercorrências relacionadas aos padrões de sangramento não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas chances de descontinuação no período de um ano quando se compararam os anticoncepcionais injetáveis combinados Cyclofemina® e NET-EN/E2V em relação a sangramento intenso, irregular, sangramento de escape por outros problemas de sangramento ou por qualquer problema de sangramento.

As chances de ocorrência de ciclos mais regulares com menores períodos de sangramento prolongado em um ano foram maiores para mulheres que utilizaram NET-EN/E2V, mas essas diferenças parecem não ter impactado as taxas de descontinuação dos anticoncepcionais. As chances de descontinuação por outros motivos médicos ou por motivos pessoais também não foram estatisticamente diferentes para os dois anticoncepcionais. Em relação ao DMPA, a utilização de Cyclofemina® foi associada a menores chances de ocorrência de sangramento irregular e menores taxas de descontinuação por problemas de sangramento. Em relação às chances de descontinuação por outros motivos médicos, não houve diferença entre DMPA e Cyclofemina®.

A avaliação da variação em valores de parâmetros hematológicos, perfil lipídico e proteico, metabolismo de carboidratos e testes de função hepática não demonstrou diferenças estatisticamente significativas ou alterações clínicas relevantes em função da utilização em curto e longo prazos de Cyclofemina® e NET-EN/E2V. A variação de peso em mulheres com índice de massa corporal normal que fizeram o uso desses dois anticoncepcionais injetáveis combinados (Cyclofemina® e NET-EN/E2V) por tempo prolongado foi pequena e sem significância estatística entre os grupos. Em relação às alterações na densidade óssea e riscos de fraturas não foram identificados estudos controlados por placebo ou por intervenções ativas em que se avaliassem esses desfechos.

Na avaliação do retorno à fertilidade após a interrupção dos métodos anticoncepcionais, observou-se retorno a ciclos ovulatórios normais entre mulheres que fizeram o uso por dois

anos ininterruptos de Cyclofemina® ou NET-EN/E2V entre o primeiro e terceiro meses após a suspensão do método anticoncepcional injetável combinado. Os primeiros intervalos livres de sangramento e os números de dias em que ocorreram sangramentos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos comparados. Apesar da escassez de estudos controlados bem delineados e com tempo de seguimento adequado, esse resultado está de acordo com o que se postula a respeito do retorno à fertilidade para injetáveis combinados em consenso de especialistas. De acordo com o documento, o retorno da fertilidade ocorre em 1,4 por 100 mulheres no primeiro mês e 82,9 por 100 mulheres em um ano. Mais de 50% das usuárias engravidaram nos seis primeiros meses após a interrupção do uso (7).

4.4.2 Discussão

Os resultados reportados pelos estudos incluídos nesse parecer técnico-científico compararam o Cyclofemina® com os demais contraceptivos injetáveis ofertados pelo SUS. Grande parte dos estudos incluídos nessa revisão avaliou comparativamente Cyclofemina® e a associação NET-EM/E2V. Como conclusão, foi observada uma equivalência entre ambos em termos de benefícios e riscos. Ainda que tenha sido incluído um número considerável de estudos, desfechos como riscos do uso contínuo a longo prazo não foram capturados. Ambas associações são compostas pela associação de 5 mg de estradiol a um progestógeno. Embora todos os progestágenos, por definição, tenham atividade progestacional, eles também têm uma gama divergente de outras propriedades que podem se traduzir em efeitos clínicos muito diferentes e não podem ser considerados com tendo um efeito de classe dos progestógenos. Isso se deve ao fato de que a atividade biológica de um progestógeno mudar consideravelmente dependendo de sua estrutura química, particularmente em relação à farmacocinética e à potência. As evidências disponíveis vêm sugerindo que os progestógenos exibem efeitos diferentes particularmente em relação ao câncer de mama e função endometrial, cardiovascular e cerebral (47).

A medroxiprogesterona é um progestógeno estruturalmente relacionada à progesterona, enquanto a noretisterona é estruturalmente relacionada à testosterona. Há evidências a partir de estudos de reposição hormonal pós-menopausa de que, em geral, aquelas mais semelhantes à progesterona, como a DMPA, estão associadas a um impacto menor do que os progestógenos mais androgênicos, como a noretisterona, sobre os efeitos benéficos da terapia estrogênica concomitante no perfil lipídico. Outra vantagem dos progestógenos menos androgênicos é seu impacto mais positivo no sistema hemostático (47).

Adicionalmente, os resultados aqui apresentados corroboram com o racional que levou ao desenvolvimento de anticoncepcionais injetáveis combinados de progesterona associada a um estrogênio, cujo o objetivo foi o de minimizar os efeitos colaterais dos contraceptivos à base apenas de progestógenos. Com um estrogênio (como o cipionato de estradiol) adicionado à progestina de longa duração (como o acetato de medroxiprogesterona de depósito), os ciclos de sangramento se mostraram mais regulares do que com métodos injetáveis apenas de progestógeno. Além disso, os anticoncepcionais só de progestógeno podem produzir um endométrio fino que pode sangrar de forma irregular e imprevisível. O componente estrogênio de um contraceptivo hormonal combinado pode aumentar o endométrio e, portanto, regular os padrões de sangramento (3). Esse efeito foi observado nos estudos descritos aqui, onde houve menores chances de ocorrência de sangramento irregular e menores taxas de descontinuação por problemas de sangramento com o Cyclofemina em comparação do DMPA. Além disso, alguns estudos apontam que os injetáveis combinados apresentam um retorno mais rápido à fertilidade do que os injetáveis só de progestógeno (3).

Na comparação entre DMPA isolado e Cyclofemina®, foram encontrados poucos estudos e nesses estudos foram avaliados apenas os desfechos taxas de descontinuação dos anticoncepcionais e padrões de sangramento, já descritos acima. Destaca-se que para o principal desfecho eficácia contraceptiva, não foram identificados estudos que os comparassem. Assim, com base nesses estudos comparativos, a relação de risco-benefício para Cyclofemina® e o DMPA tende a ser favorável ao Cyclofemina®, que apresentou resultados superiores em termos de sangramento e descontinuação por sangramento.

Além dos estudos avaliados, evidências científicas e recomendações de agências de saúde que contemplam desfechos importantes não encontrados nesses estudos devem ser considerados no processo de seleção de métodos contraceptivos. Na Escócia, o DMPA é utilizado como método contraceptivo dentro do sistema de saúde, porém, a agência Scottish Medicines Consortium (SMC) recomenda que, em adolescentes (12-18 anos), seu uso seja apenas indicado quando outros métodos anticoncepcionais são considerados inadequados ou inaceitáveis, devido aos efeitos de perda óssea desconhecidos em longo prazo associados à injeção de acetato de medroxiprogesterona durante o período crítico de aumento ósseo (48). A agência *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) também destaca que o uso de DMPA está associado à perda significativa de densidade mineral óssea (DMO) (49).

Essa preocupação com o uso da medroxiprogesterona de depósito (DMPA) é observada em função da dose sistêmica alta em relação aos demais contraceptivos a base de progestógenos. A inibição da produção de estrogênio endógeno pelo DMPA intramuscular resulta em menores concentrações de estrogênio e perda óssea. Esse efeito relacionado com a dose foi observado em adolescentes (12-21 anos) que apresentaram diminuições na DMO quando utilizaram 150 mg ou 104 mg a cada 12 semanas, mas não quando tratados com 75 mg (50). A perda óssea foi observada em mulheres de todas as idades usando a formulação padrão de DMPA (150 mg por via intramuscular a cada 12 semanas), com perdas maiores em adolescentes do que em mulheres maduras (51).

Em revisão da Cochrane sobre os efeitos dos contraceptivos esteroides sobre fraturas ósseas em mulheres, o DMPA foi associado à diminuição da DMO. Os dois ensaios controlados com placebo mostraram aumento da densidade óssea nas mulheres que receberam suplemento de estrogênio quando em uso de DMPA em comparação àquelas que usaram DMPA mais suplemento de placebo. Além disso, a densidade óssea diminuiu no grupo de mulheres que receberam o placebo como suplemento ao DMPA. Como sugestão final da revisão, métodos contraceptivos contendo apenas progestógenos deveriam ser utilizados apenas para mulheres com problemas de saúde que devem evitar o estrogênio (52).

No Manual de contracepção canadense também é recomendado que a contracepção com apenas progestógeno deve ser considerada em mulheres com condições médicas em que o estrogênio é contraindicado ou menos apropriado, como mulheres que estão no pós-parto recentemente, que amamentam, ou em fumantes com mais de 35 anos. O manual também recomenda que as pacientes em uso de DMPA façam suplementação de cálcio e de vitamina D (53). Segunda a Sociedade Médica para o Adolescente, a suplementação recomendada é de ingestão de 1300 mg de carbonato de cálcio e de 400 UI de vitamina D e exercícios diários para todas as adolescentes recebendo DMPA. Em meninas com osteopenia ou com alto risco osteopenia, deve-se considerar a suplementação de estrogênio em função de já haver sido demonstrado em dois ensaios clínicos que a suplementação de estrogênio aumenta a densidade mineral óssea em mulheres em DMPA (54).

4.5 Uso do Cyclofemina® em outros países

Com o objetivo de levantar informações adicionais sobre o uso do Cyclofemina® em outros sistemas de saúde, foram realizadas buscas nas seguintes agências: Scottish Medicines da Escócia, CADTH do Canadá, National Institute for Health and Care Excellence – NICE do Reino Unido e Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC da Austrália. Em nenhuma das agências foi encontrada avaliação do contraceptivo Cyclofemina®.

Mesmo não tendo sido encontradas avaliações do Cyclofemina® por agências de avaliação de tecnologias em saúde, foram sistematizados dados de aquisição de Cyclofemina® por sistemas de saúde de alguns países (Quadro 4).

Quadro 4. Aquisição de Cyclofemina por outros países.

Unidades de Cyclofemina adquiridas pelo governo					
	2017	2018	2019	2020	2021
Peru	1.770.600	2.948.316	500.000		
Colômbia		1.257.400	199.950	1.511.050	
Chile		177.504		297.955	
México			337.499	73.746	16.797

Fonte: Dados internos da empresa.

5. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO E CUSTO-MINIMIZAÇÃO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi conduzida com o objetivo de estimar os custos adicionais com a incorporação do Cyclofemina® no SUS para contracepção em mulheres em idade fértil ao longo de um período de 5 anos em comparação às opções disponíveis atualmente no sistema de saúde.

5.1 Parâmetros utilizados no impacto orçamentário

5.1.1 População elegível

De acordo com a bula, o Cyclofemina® pode ser utilizado como método contraceptivo para mulheres em qualquer idade. Assim, mulheres de 15 a 49 anos, sexualmente ativas e em uso de método contraceptivo obtido pelo SUS seriam elegíveis. Para definir essa população, foram considerados parâmetros que possibilitaram identificar o perfil e o quantitativo de mulheres que potencialmente poderiam utilizar esse método contraceptivo. Para definir essa população, foi estabelecido um cenário-base e um cenário alternativo.

Cenário-base

De acordo com Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), é responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) adquirir e distribuir medicamentos contraceptivos e insumos do Programa Saúde da Mulher, constantes do Anexo I e IV da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente para atendimento as mulheres usuárias do Sistema Único de Saúde (55). Para atender a essa demanda, anualmente o MS publica editais para aquisição dos 5 contraceptivos que constam na Rename (Quadro 5).

Quadro 5. Contraceptivos adquiridos pelo MS.

Contraceptivo	Apresentação	Forma de aplicação / frequência
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Ampola 50 mg/mL + 5 mg/mL	Injetável / mensal
Acetato de medroxiprogesterona	Ampola 150 mg/mL	Injetável / trimestral
Noretisterona	Blisters com 28 minipílulas 0,35 mg	Oral / diária
Etinilestradiol + levonorgestrel	Blisters com 21 pílulas 0,03 mg + 0,15 mg	Oral / diária
DIU de cobre	Unidade	10 anos

Assim sendo, o cenário-base foi elaborado com base no quantitativo de compra anual dos 5 contraceptivos pelo Ministério da Saúde de 2018 a 2021. O Apêndice 5 apresenta os pregões realizados, quantidade adquiridas e valor unitário. A partir do total de unidades adquiridas e da frequência de uso, foi possível estimar o número de tratamentos por ano e a distribuição desses tratamentos para cada método contraceptivo (Quadro 6).

Quadro 6. Números de tratamentos e distribuição desses tratamentos para cada método contraceptivo adquiridos pelo MS de 2018 a 2020.

Contraceptivo	Tratamentos contraceptivos por ano			Distribuição do quantitativo de tratamentos contraceptivos por ano	
	2018	2019	2020	2019	2020
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	400.055	1.078.033	1.029.175	14,20%	15,26%
Acetato de medroxiprogesterona	850.760	2.118.438	1.851.265	27,90%	27,45%
Noretisterona	141.683	307.699	1.029.175	4,05%	15,26%
Etinilestradiol + levonorgestrel	-	3.790.098	2.473.971	49,92%	36,68%
DIU	-	297.492	360.947	3,92%	5,35%
TOTAL		7.591.759	6.744.533	100,00%	100,00%
Média dos anos 2019 e 2020			7.168.146		

Para os anos de 2019 e 2020, houve uma programação de aquisição de um total de 7.591.759 e 6.744.533 tratamentos, respectivamente¹ (Quadro 6). Como houve uma redução no número de tratamentos em 2020, optou-se por não utilizar apenas o quantitativo de 2020, mas sim a quantidade média de tratamentos contraceptivos dos dois anos, **7.168.146 tratamentos**. Para cada ano subsequente, foi aplicada a taxa de crescimento anual da população feminina na faixa etária de 15 a 49 anos de acordo com dados do IBGE (Apêndice 6) (56).

Cenário alternativo

O cenário alternativo foi construído considerando estudos epidemiológicos brasileiros. Os pesquisadores entrevistaram mulheres em faixas etárias que variaram de 15, 18 e 20 a 49 anos, independente de serem usuárias do SUS, e, apresentaram dados relativos à atividade sexual e à utilização de métodos contraceptivos (57–60) nessas faixas etárias (Apêndice 7).

¹ O edital de 2019 para a aquisição de um injetável e os editais de 2020 para aquisição dos dois tipos de injetáveis foram cancelados em função dos preços oferecidos pelos participantes do pregão. Em 2021 houve o pregão nº 53/2021 cuja quantidade contratada foi a mesma dos editais danos anos anteriores.

Mulheres de 15 a 49 anos, sexualmente ativas e em uso de método contraceptivo obtido pelo SUS seriam elegíveis ao uso de algum método contraceptivo. Sobre o número de mulheres nessa faixa etária, foram aplicadas as porcentagens mínima e máxima (quando disponível) apresentadas nos estudos epidemiológicos para delimitar essa população (Quadro 7).

Quadro 7. Parâmetros utilizados para estimativa de população-alvo em cenário alternativo utilizando dados epidemiológicos.

Parâmetro	N mínimo	N máximo	Dados epidemiológicos*	Observação / Referência
População feminina no Brasil de 15 a 49 anos em 2021		57.295.278		IBGE, projeção população do Brasil, 2021
Mulheres que utilizam algum tipo de método contraceptivo	35.007.415	48.930.167	61,1% a 85,4%	61,1%: FE de 18 a 49 anos (PNS 2013) 85,4%: FE de 20 a 49 anos (Gonçalves 2019)
Mulheres que usam DIU	780.665	1.085.230	2,23% a 3,10%	2,23%: FE de 18 a 49 anos (Borges 2017) 3,10%: FE de 20 a 49 anos (Gonçalves 2019)
Mulheres que usam contraceptivo oral	7.736.639	15.559.793	22,1% a 31,8%	22,1%: FE de 15 a 49 anos (PNDS 2009) 31,8%: FE de 20 a 49 anos (Gonçalves 2019)
Mulheres que usam contraceptivos orais obtido do SUS	4.049.357	8.143.996	52,34%	PNAUM - Farias 2016
Mulheres que usam contraceptivo injetável	1.225.260	9.017.830	3,5% a 18,43%	3,5%: FE de 15 a 49 anos (PNDS 2009) 18,43%: FE de 18 a 49 anos (Borges 2017)
Mulheres que usam contraceptivo injetável do SUS	466.824	3.435.793	38,10%	PNAUM - Farias 2016
Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	5.296.846	12.665.019	NA	NA

FE: faixa etária; NA: Não se aplica.

O **Erro! Fonte de referência não encontrada.** apresenta o quantitativo de tratamentos anuais com base nos dados de aquisição pelo MS e em dados epidemiológicos. Para os três cenários, foram aplicadas as mesmas taxas de crescimento estimada pelo IBGE para a faixa etária de 15 a 49 anos (Apêndice 6). Nessa faixa etária, observa-se uma redução de 2021 a 2025 na população de 15 a 39 anos, e um pequeno aumento na faixa de 40 a 49 anos, resultando em uma diminuição no total de mulheres de 15 a 49 anos nesse período.

No primeiro ano (2021) foi estimado um número de **7.176.790** e no último ano (2025) **7.156.650** tratamentos considerando dados do MS. Utilizando parâmetros epidemiológicos, no primeiro ano seriam um mínimo de **5.296.846** e máximo de **12.665.019** tratamentos, e, no último ano, um mínimo de **5.281.982** e máximo de **12.629.478** tratamentos contraceptivos. Adotando uma perspectiva conservadora, será considerado o **quantitativo de tratamentos contraceptivos anuais com dados do MS** para o **cenário-base**, e os **quantitativos máximos a partir de dados epidemiológicos** para o **cenário alternativo**.

Quadro 8. Estimativa de quantidade de tratamentos contraceptivos anuais de 2021 a 2025.

Ano	Origem da estimativa	Quantitativo de tratamentos contraceptivos anuais	
2021	Aquisição MS		7.176.790
	Dado epidemiológico	Mínimo	5.296.846
		Máximo	12.665.019
2022	Aquisição MS		7.179.366
	Dado epidemiológico	Mínimo	5.298.747
		Máximo	12.669.564
2023	Aquisição MS		7.178.026
	Dado epidemiológico	Mínimo	5.297.758
		Máximo	12.667.200
2024	Aquisição MS		7.171.266
	Dado epidemiológico	Mínimo	5.292.769
		Máximo	12.655.270
2025	Aquisição MS		7.156.650
	Dado epidemiológico	Mínimo	5.281.982
		Máximo	12.629.478

5.1.2 Distribuição do quantitativo de tratamentos para cada método contraceptivo e taxa de difusão do Cyclofemina®

Considerando o número de unidades adquiridas pelo MS por tipo de método contraceptivo (Quadro 6), foi possível distribuir o número de tratamento total para cada um desses métodos. Como não foi encontrado nenhum dado confiável com a evolução da distribuição dos contraceptivos ao longo dos anos, assumiu-se que, de 2021 a 2025, as porcentagens de cada grupo de contraceptivo (orais, injetáveis e DIU) se manteriam as mesmas, independente da incorporação do Cyclofemina®.

De acordo com as evidências apresentadas no item 4, a utilização de Cyclofemina® foi associada a eficácia contraceptiva e segurança semelhantes às observadas para o anticoncepcional injetável combinado mensal (noretisterona+estradiol) já incorporado ao SUS, não se observando aumento de risco em função de seu uso em mulheres saudáveis em idade fértil. Em relação aos anticoncepcionais com progestogênios isolados, incluindo DMPA, o Cyclofemina® demonstrou maior benefício para os defechos regularização do ciclo menstrual e taxas de descontinuação.

Assim, assumindo-se que, pelas evidências apresentadas o Cyclofemina e a associação mensal injetável são equiparáveis, e relativamente superior ao contraceptivo injetável trimestral, a decisão quanto à escolha dentre eles se daria então pelo principal atributo do que os tornam diferentes - a posologia mensal ou trimestral. Desta forma, no caso da escolha das mulheres e profissionais de saúde pelo uso de contraceptivo injetável mensal, a opção disponível no SUS seria apenas a associação de enantanto de noretisterona com valerato de estradiol. O uso dessa associação representou em 2020 15,26% em relação ao total de tratamentos contraceptivos dispensados. Assim, caso o Cyclofemina® seja incorporado, ele dividiria o mercado com a associação de noretisterona com estradiol. Na ausência de dados para estimar a taxa de difusão, definimos uma porcentagem inicial de 10% em 2021 em relação à porcentagem da associação injetável (1,53% da distribuição total), e chegando a 50% (7,63% da distribuição total) em 2025 (Tabela 1).

Tabela 1. Projeção da distribuição de aquisição de contraceptivos pelo MS e da taxa de difusão do Cyclofemina®.

Contraceptivo	Projeção da distribuição dos tratamentos contraceptivos por ano				
	2021	2022	2023	2024	2025
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	13,73%	12,21%	10,68%	9,16%	7,63%
Acetato de medroxiprogesterona	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%
Noretisterona	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%
Etinilestradiol + levonorgestrel	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%
DIU	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol*	1,53%	3,05%	4,58%	6,10%	7,63%
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

*Considerando uma taxa de 10% no primeiro ano em relação ao tratamento com noretisterona+estradiol, com crescimento anual de 10% do valor de referência ao ano até 50% em 2025.

5.1.3 Custo-minimização

Para elaboração do estudo de custo-minimização e, na sequência, do impacto orçamentário, foram considerados o custo unitário de cada método contraceptivo (valor unitário da última aquisição do MS Apêndice 5) e os custos associados ao método, sendo estes (Quadro 9):

- Contraceptivo oral: Consulta médica anual para acompanhamento;
- Contraceptivo injetável: Administração da injeção e consulta médica anual para acompanhamento;
- DIU: consulta médica e ultrassonografia pélvica para inserção do DIU no primeiro ano e consulta médica anual para acompanhamento a partir do 2º ano.

Quadro 9. Valores dos procedimentos conforme tabela SIGTAP SUS.

Procedimento	Valor
03.01.01.007-2 - Consulta médica em Atenção Especializada	10,00
02.05.02.016-0 - Ultrassonografia pélvica (ginecológica)	24,20
03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na Atenção Especializada	0,63

Para o Cyclofemina®, foi considerado o preço proposto pelo demandante. Considerando o custo unitário e os custos associados, o custo anual para uso Cyclofemina® seria de **R\$168,76** por mulher. Os custos dos demais métodos contraceptivos encontram-se na

Tabela 2.

Tabela 2. Custo anual para cada método contraceptivo.

Contraceptivo	Apresentação / frequência	Custo unitário	Custo anual	Custos associados	Valor anual (Custos associados)	Valor total Ano 1	Valor total Ano 2 em diante
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	Ampola 50 mg/mL + 5 mg/mL Injetável / mensal	R\$12,89	R\$154,68	- Administração da injeção - Consulta médica anual para acompanhamento	R\$17,56	R\$ 172,24	R\$ 172,24
Acetato de medroxiprogesterona	Ampola 150 mg/mL Injetável / trimestral	R\$3,20	R\$12,80	- Administração da injeção - Consulta médica anual para acompanhamento	R\$12,52	R\$ 25,32	R\$ 25,32
Noretisterona	Blisters com 28 minipílulas 0,35 mg Oral / diária	R\$2,66	R\$31,92	- Consulta médica anual para acompanhamento	R\$10,00	R\$ 41,92	R\$ 41,92
Etinilestradiol + levonorgestrel	Blisters com 21 pílulas 0,03 mg + 0,15 mg Oral / diária	R\$0,81	R\$9,72	- Consulta médica anual para acompanhamento	R\$10,00	R\$ 19,72	R\$ 19,72
DIU de cobre	Unidade 10 anos	R\$14,82	R\$1,48	- Consulta médica - Ultrassonografia pélvica - Consulta médica anual para acompanhamento (a partir do 2o ano)	R\$34,20	R\$ 35,68	R\$ 11,48
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (Cyclofemina)	Ampola 25 mg/mL + 5 mg/mL Injetável / mensal	R\$12,60	R\$151,20	- Administração da injeção - Consulta médica anual para acompanhamento	R\$17,56	R\$ 168,76	R\$ 168,76

5.2 Estimativas de impacto orçamentário

Considerando todos os parâmetros descritos anteriormente, foram calculadas as estimativas de custos para os anos de 1 a 5 com o uso dos métodos contraceptivos já disponíveis no SUS e, em seguida, o impacto orçamentário com a incorporação do Cyclofemina®. Para todos os cenários foi considerada uma taxa inicial de 10% em 2021 em relação à porcentagem da associação de noretisterona com estradiol (1,53% da distribuição total), e chegando a 50% (7,63% da distribuição total) no quinto ano.

No cenário-base, foi possível estimar uma **economia de R\$ 381.107,00** no primeiro ano e de **R\$ 1.900.188,00** no quinto ano (Tabela 3). Em 5 anos, a soma do valor economizado poderia chegar a **R\$ 5.710.555,00**.

Nos cenários alternativos, considerando a mesma taxa de difusão e alterando apenas o quantitativo de tratamentos / mulheres em uso de contraceptivos obtidos no SUS a partir de dados epidemiológicos, no primeiro ano a economia mínima seria de **R\$ 281.277,00** e máxima de **R\$ 672.547,00**, e, no último ano, poderia haver uma economia mínima de **1.402.438,00** e máxima de **3.353.298,00** (Tabela 4; Tabela 5).

Tabela 3. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário-base.

Cenário-base					
Projeção de quantitativo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados de aquisição pelo DAF					
Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos sem Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	7.176.790	7.179.366	7.178.026	7.171.266	7.156.650
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	188.626.064	188.693.761	188.658.545	188.480.876	188.096.732
Acetato de medroxiprogesterona	49.878.168	49.896.069	49.886.757	49.839.776	49.738.197
Noretisterona	45.908.062	45.924.538	45.915.967	45.872.726	45.779.233
Etinilestradiol + levonorgestrel	51.913.448	51.932.080	51.922.388	51.873.490	51.767.766
DIU de cobre	13.704.745	4.414.926	4.409.031	4.397.858	4.378.703
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	357.207.277	348.040.740	347.970.713	347.635.992	346.917.280
Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos com a incorporação do Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	7.176.790	7.179.366	7.178.026	7.171.266	7.156.650
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	169.763.458	150.955.009	132.060.982	113.088.526	94.048.366
Acetato de medroxiprogesterona	49.878.168	49.896.069	49.886.757	49.839.776	49.738.197
Noretisterona	45.908.062	45.924.538	45.915.967	45.872.726	45.779.233
Etinilestradiol + levonorgestrel	51.913.448	51.932.080	51.922.388	51.873.490	51.767.766
DIU de cobre	13.704.745	4.414.926	4.409.031	4.397.858	4.378.703
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	18.481.499	36.976.265	55.454.046	73.869.096	92.148.178
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	356.826.170	347.278.252	346.827.195	346.112.737	345.017.093
Impacto orçamentário anual	-381.107	-762.488	-1.143.518	-1.523.255	-1.900.188

Tabela 4. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário alternativo com projeção de quantitativo mínimo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos.

Cenário alternativo					
Projeção de quantitativo mínimo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos					
Contraceptivo	Projeção da distribuição dos tratamentos contraceptivos por ano				
	2021	2022	2023	2024	2025
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol*	13,73%	12,21%	10,68%	9,16%	7,63%
Acetato de medroxiprogesterona	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%
Noretisterona	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%
Etinilestradiol + levonorgestrel	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%
DIU	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	1,53%	3,05%	4,58%	6,10%	7,63%
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

*Na estimativa de gastos no cenário sem Cyclofemina foi utilizada a taxa referente ao percentual de tratamentos em 2020: 15,26%

Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos sem Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	5.296.846	5.298.747	5.297.758	5.292.769	5.281.982
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	139.215.892	139.265.856	139.239.864	139.108.736	138.825.217
Acetato de medroxiprogesterona	36.812.694	36.825.906	36.819.033	36.784.359	36.709.389
Noretisterona	33.882.549	33.894.709	33.888.383	33.856.469	33.787.466
Etinilestradiol + levonorgestrel	38.314.837	38.328.588	38.321.435	38.285.346	38.207.316
DIU de cobre	10.114.818	3.258.446	3.254.095	3.245.849	3.231.711
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	263.637.636	256.872.252	256.820.569	256.573.527	256.043.081

Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos com a incorporação do Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 18 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	5.296.846	5.298.747	5.297.758	5.292.769	5.281.982
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	125.294.303	111.412.685	97.467.905	83.465.241	69.412.609
Acetato de medroxiprogesterona	36.812.694	36.825.906	36.819.033	36.784.359	36.709.389
Noretisterona	33.882.549	33.894.709	33.888.383	33.856.469	33.787.466
Etinilestradiol + levonorgestrel	38.314.837	38.328.588	38.321.435	38.285.346	38.207.316
DIU de cobre	10.114.818	3.258.446	3.254.095	3.245.849	3.231.711
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	13.640.312	27.290.416	40.927.983	54.519.253	68.010.171
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	263.356.359	256.309.497	255.976.593	255.449.286	254.640.643

Impacto orçamentário	-281.277	-562.756	-843.976	-1.124.242	-1.402.438
-----------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação do Cyclofemina® no cenário alternativo com projeção de quantitativo máximo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos.

Cenário alternativo					
Projeção de quantitativo máximo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados epidemiológicos					
Contraceptivo	Projeção da distribuição dos tratamentos contraceptivos por ano				
	2021	2022	2023	2024	2025
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol*	13,73%	12,21%	10,68%	9,16%	7,63%
Acetato de medroxiprogesterona	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%	27,45%
Noretisterona	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%	15,26%
Etinilestradiol + levonorgestrel	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%	36,68%
DIU	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%	5,35%
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	1,53%	3,05%	4,58%	6,10%	7,63%
TOTAL	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

*Na estimativa de gastos no cenário sem Cyclofemina foi utilizada a taxa referente ao percentual de tratamentos em 2020: 15,26%

Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos sem Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	12.665.019	12.669.564	12.667.200	12.655.270	12.629.478
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	332.872.037	332.991.504	332.929.356	332.615.821	331.937.914
Acetato de medroxiprogesterona	88.020.960	88.052.551	88.036.117	87.953.209	87.773.951
Noretisterona	81.014.839	81.043.914	81.028.789	80.952.480	80.787.491
Etinilestradiol + levonorgestrel	91.612.659	91.645.538	91.628.434	91.542.143	91.355.571
DIU de cobre	24.185.026	7.791.104	7.780.702	7.760.984	7.727.180
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	630.370.540	614.194.175	614.070.599	613.479.909	612.211.585

Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos com a incorporação do Cyclofemina (R\$)					
Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Potencial de mulheres de 18 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS	12.665.019	12.669.564	12.667.200	12.655.270	12.629.478
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	299.584.834	266.393.203	233.050.550	199.569.493	165.968.957
Acetato de medroxiprogesterona	88.020.960	88.052.551	88.036.117	87.953.209	87.773.951
Noretisterona	81.014.839	81.043.914	81.028.789	80.952.480	80.787.491
Etinilestradiol + levonorgestrel	91.612.659	91.645.538	91.628.434	91.542.143	91.355.571
DIU de cobre	24.185.026	7.791.104	7.780.702	7.760.984	7.727.180
Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	32.614.657	65.252.724	97.860.819	130.358.212	162.615.660
Estimativa de gasto anual com contraceptivos	629.697.993	612.848.599	612.052.611	610.791.792	608.858.287

Impacto orçamentário	-672.547	-1.345.576	-2.017.988	-2.688.117	-3.353.298
-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

6. CONCLUSÃO

Nas últimas décadas, o uso de contraceptivos foi substancialmente incrementado em todo o mundo, assim como a busca por mais e melhores opções em planejamento familiar que cubram as necessidades socioeconômicas, sociocultural de todos os países. O programa Especial de Biologia da Reprodução da Organização Mundial da Saúde (OMS) respondeu a essa demanda iniciando a investigação de novos e melhores métodos de planejamento familiar, tendo como resultado Cyclofemina®. O Cyclofemina® é o resultado de investigações realizadas em 14 países, dentre eles, Austrália, Brasil, China, Índia, Tailândia, Nova Zelândia, Suíça, Suécia, Inglaterra, Estados Unidos e México.

O Programa Especial de Biologia da Reprodução, da Organização Mundial de Saúde (OMS), através do Instituto Nacional da Nutrição Salvador Zubirán, da Secretaria de Saúde do México (SSA), produziu Cyclofemina®, uma formulação hormonal parenteral mensal com um amplo perfil de anticoncepção, adequada margem de segurança e grande especificidade fisiológica. Os estudos clínicos controlados, fase III, com Cyclofemina® foram conduzidos em instituições oficiais de saúde de reconhecido prestígio mundial, sempre sob a supervisão da OMS, e incluíram 9.793 mulheres/102.058 ciclos menstruais.

Cyclofemina® tem tratado de responder às perspectivas clínicas de precisão anovulatória e tolerância fisiológica requeridas pelo médico e seu paciente, integrando, em sua fórmula, uma combinação hormonal à base de Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) e cipionato de estradiol, que cumpre com os requisitos farmacocinéticos, farmacodinâmicos e de tolerância fisiológica ao manter uma anticoncepção efetiva a longo prazo, sem modificar o metabolismo hepático de lipídios e glicídios, não afetando a pressão arterial, nem modificando o peso corporal e oferecendo, simultaneamente, uma grande possibilidade de obter ciclos semelhantes aos fisiológicos.

O resultado do levantamento de evidências realizado aqui aponta para um perfil de eficácia contraceptiva e de segurança do Cyclofemina® semelhante ao observado para o anticoncepcional injetável combinado já incorporado ao SUS (Noretisterona+estradiol). Entretanto, a longo prazo, algumas evidências provenientes de estudos de reposição hormonal apontam para vantagens no uso de progestógenos menos androgênicos, como a

medroxiprogesterona, em relação aos mais androgênicos, como a noretisterona, por promoverem menor impacto nos efeitos benéficos da terapia estrogênica concomitante no perfil lipídico, além de apresentarem impacto mais positivo no sistema hemostático.

Em relação aos anticoncepcionais com progestogênio isolados como DMPA, Cyclofemina® demonstrou maior benefício em relação a sangramentos irregulares e taxas de descontinuação por sangramento. A irregularidade nos ciclos menstruais e na ocorrência de sangramentos foi um dos problemas observados pelo uso de progestógenos isolados e que motivou o desenvolvimento de anticoncepcionais injetáveis combinados de progesterona associada a um estrogênio. Como observado nos estudos selecionados nesse documento, além do benefício por si só de regular o ciclo menstrual, houve o benefício adicional de reduzir a taxa de descontinuação. Outro ponto problemático com o uso do DMPA é a redução da densidade óssea, motivo pelo qual algumas agências de avaliação de tecnologia indicam seu uso apenas para mulheres com contraindicação ao uso de estrogênio e em adolescentes apenas em casos em que não há outra opção adequada. Caso opte-se pelo uso do DMPA, a recomendação é de que seja realizada suplementação com carbonato de cálcio e vitamina D.

Em relação aos custos, foram calculadas as estimativas para os anos de 2021 a 2025 com o uso dos métodos contraceptivos já disponíveis no SUS e, em seguida, o impacto orçamentário com a incorporação do Cyclofemina®. No cenário-base, foram utilizados os dados de compra do MS para a definição de números de tratamentos contraceptivos disponibilizados pelo SUS por ano. No cenário-base, foi possível estimar uma **economia de R\$ 381.107,00** no primeiro ano e de **R\$ 1.900.188,00** no quinto ano. Em 5 anos, a soma do valor economizado seria em torno de **R\$ 5.710.555,00**.

Nos cenários alternativos, considerando a mesma taxa de difusão e alterando apenas o quantitativo de tratamentos/mulheres em uso de contraceptivos obtidos no SUS a partir de dados epidemiológicos, no primeiro ano a economia mínima seria de **R\$ 281.277,00** e máxima de **R\$ 672.547,00**, e, no último ano, poderia haver uma economia mínima de **1.402.438,00** e máxima de **3.353.298,00**.

Dessa forma, o Cyclofemina, poderá ser incorporado como uma alternativa adequada, eficaz e segura às usuárias do SUS que desejem utilizar métodos hormonais injetáveis para contracepção.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Selected practice recommendations for contraceptive use 3rd ed. 2016.
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva; 2015.
3. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008;(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004568.pub3>
4. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46(SUPPL. 1):S7–16.
5. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, Kulier R, Bloemenkamp K, Gülmezoglu AM. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side-effects. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2011;5:CD004861.
6. Alkema L, Kantorova V, Menozzi C, Biddlecom A. National, regional, and global rates and trends in contraceptive prevalence and unmet need for family planning between 1990 and 2015: A systematic and comprehensive analysis. *The Lancet*. 2013;381(9878):1642–52.
7. Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: An analysis of 172 countries. *The Lancet*. 2012;380(9837):111–25.
8. Campbell KH, Savitz D, Werner EF, Pettker CM, Goffman D, Chazotte C, et al. Maternal morbidity and risk of death at delivery hospitalization. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(3):627–33.
9. Silva JM de P da, Fonseca SC, Dias MAB, Izzo AS, Teixeira GP, Belfort PP. Concepts, prevalence and characteristics of severe maternal morbidity and near miss in Brazil: a systematic review. *Rev Bras Saúde Mater Infant (Online)*. 2018;18(1):7–35.
10. Bonatti AF, Santos GWS dos, Ribeiro TAN, Santos DA da S, Olinda RA de, Oliveira JC de S. Fatores associados ao tipo de gestação não planejada na estratégia de saúde da família. *Rev pesqui cuid fundam (Online)*. 2018;10(3):871–6.
11. Leal M do C, Gama SGN da. Nascer no Brasil - Inquérito Nacional sobre Parto e Nascimento [Internet]. ENSP. 2014 [cited 2021 Jan 22]. Available from: <http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/arquivos/anexos/nascerweb.pdf>
12. Finotti M. Manual de Anticoncepção. 2015.
13. BRASIL. ANVISA. Listas de preços CMED [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from:

- <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Internet. 2020. Available from: bps.saude.gov.br/visao/consultaPublica/relatorios/geral/index.jsf
 15. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* (Online). 2011;343(7829).
 16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* (Online). 2017 Sep 21;358.
 17. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, d'Arcangues C. Combination injectable contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(4).
 18. Hall PE. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injections: i. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*. 1988;37(1):1-20.
 19. Sang GW, Shao OX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*. 1995;51(3 CC-Fertility Regulation):167-183.
 20. Haiba NA, el-Habashy MA, Said SA, Darwish EA, Abdel-Sayed WS, Nayel SE. Clinical evaluation of two monthly injectable contraceptives and their effects on some metabolic parameters. *Contraception*. 1989;39(6 CC-Fertility Regulation):619-632.
 21. Hassan EO, el-Nahal N, el-Hussinie M. Once-a-month injectable contraceptives, Cyclofem and Mesigyna, in Egypt. Efficacy, causes of discontinuation, and side effects. *Contraception*. 1999;60(2 CC-HS-HANDSRCH CC-Metabolic and Endocrine Disorders CC-Fertility Regulation):87-92.
 22. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection. II. The comparison of bleeding patterns. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility. *Contraception*. 1989;40(5 CC-Fertility Regulation):531-551.
 23. Bassol S, Hernandez C, Nava MP, Trujillo AM, Luz de la Cruz D. A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception*. 1995;51(5 CC-HS-HANDSRCH CC-Fertility Regulation):307-311.
 24. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination

- contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(1).
25. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(4).
 26. D’Arcangues C, Piaggio G. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna(TM) and Cyclofem(TM)) on glucose metabolism and liver function. *Contraception*. 1998;57(2):71-81.
 27. D’Arcangues C. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna() and Cyclofem()) on lipid and lipoprotein metabolism. *Contraception*. 1997;56(4):193-207.
 28. Sang GW, Shao QX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given by intramuscular injection to Chinese women. II. The comparison of bleeding patterns. *Contraception*. 1995;51(3 CC-HS-HANDSRCH CC-Fertility Regulation):185-192.
 29. Ruminjo JK, Sekadde-Kigundu CB, Karanja JG, Rivera R, Nasution M, Nutley T. Comparative acceptability of combined and progestin-only injectable contraceptives in Kenya. *Contraception*. 2005;72(2):138-145.
 30. Cuong DT, My Huong NT. Comparative phase III clinical trial of two injectable contraceptive preparations, depot-medroxyprogesterone acetate and Cyclofem, in Vietnamese women. *Contraception*. 1996;54(3 CC-HS-HANDSRCH CC-Fertility Regulation):169-179.
 31. Tabari MG, Sedigheh E, Bijani A, Moslemi L. Comparison of side effects and marital satisfaction between the women taking cyclofem and depo medroxyprogesteron contraceptive ampoules. *HealthMED*. 2012;6(9):2944–9.
 32. Simbar M, Tehrani FR, Hashemi Z, Zham H, Fraser IS. A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature. *The journal of family planning and reproductive health care*. 2007;33(4):271-276.
 33. Hall PE. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injections: i. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*. 1988;37(1):1-20.
 34. Hassan EO, el-Nahal N, el-Hussinie M. Once-a-month injectable contraceptives, Cyclofem and Mesigyna, in Egypt. Efficacy, causes of discontinuation, and side effects.

- Contraception. 1999;60(2 CC-HS-HANDSRCH CC-Metabolic and Endocrine Disorders CC-Fertility Regulation):87-92.
35. Sang GW, Shao OX, Ge RS, Ge JL, Chen JK, Song S, et al. A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No. 1 given monthly by intramuscular injection to Chinese women. I. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*. 1995;51(3 CC-Fertility Regulation):167-183.
 36. D'Arcangues C. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna() and Cyclofem()) on lipid and lipoprotein metabolism. *Contraception*. 1997;56(4):193-207.
 37. Haiba NA, el-Habashy MA, Said SA, Darwish EA, Abdel-Sayed WS, Nayel SE. Clinical evaluation of two monthly injectable contraceptives and their effects on some metabolic parameters. *Contraception*. 1989;39(6 CC-Fertility Regulation):619-632.
 38. Ruminjo JK, Sekadde-Kigundu CB, Karanja JG, Rivera R, Nasution M, Nutley T. Comparative acceptability of combined and progestin-only injectable contraceptives in Kenya. *Contraception*. 2005;72(2):138-145.
 39. Cuong DT, My Huong NT. Comparative phase III clinical trial of two injectable contraceptive preparations, depot-medroxyprogesterone acetate and Cyclofem, in Vietnamese women. *Contraception*. 1996;54(3 CC-HS-HANDSRCH CC-Fertility Regulation):169-179.
 40. Tabari MG, Sedigheh E, Bijani A, Moslemi L. Comparison of side effects and marital satisfaction between the women taking cyclofem and depo medroxyprogesteron contraceptive ampoules. *HealthMED*. 2012;6(9):2944–9.
 41. World Health Organization. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection. II. The comparison of bleeding patterns. World Health Organization Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility. *Contraception* [Internet]. 1989;40(5 CC-Fertility Regulation):531-551. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00065100/full>
 42. Simbar M, Tehrani FR, Hashemi Z, Zham H, Fraser IS. A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature. *The journal of family planning and reproductive health care*. 2007;33(4):271-276.
 43. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews. 2014;(4).
44. D’Arcangues C, Piaggio G. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna(TM) and Cyclofem(TM)) on glucose metabolism and liver function. *Contraception*. 1998;57(2):71-81.
 45. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: Effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(1).
 46. Bassol S, Hernandez C, Nava MP, Trujillo AM, Luz de la Cruz D. A comparative study on the return to ovulation following chronic use of once-a-month injectable contraceptives. *Contraception*. 1995;51(5 CC-HS-HANDSRCH CC-Fertility Regulation):307-311.
 47. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR, Jr. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jul 27];34(2):171. Available from: [/pmc/articles/PMC3610676/](#)
 48. Scottish Medicines Consortium. Medroxyprogesterone acetate (Sayana Press) [Internet]. SMC. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/medroxyprogesterone-acetate-sayana-press-abbreviatedsubmission-89613/>
 49. NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. Long-acting reversible contraception: subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate (DMPA-SC) | Advice | NICE. NICE; 2014.
 50. Lange HL, Manos BE, Gothard MD, Rogers LK, Bonny AE. Bone Mineral Density and Weight Changes in Adolescents Randomized to 3 Doses of Depot Medroxyprogesterone Acetate. *Journal of pediatric and adolescent gynecology* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jul 27];30(2):169–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789350/>
 51. Bachrach LK. Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2021 Jul 27];11:603. Available from: [/pmc/articles/PMC7472551/](#)
 52. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2021 Jul 27];2014(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960023/>
 53. Black A, Guilbert E, Costescu D, Dunn S, Fisher W, Kives S, Mirosh M, Norman W, Pymar

- H, Reid R, Roy G, Varto H, Waddington A, Wagner MS, Whelan AM. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 8 - Progestin-Only Contraception. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 27];38(3):279–300. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27106200/>
54. Cromer BA, Scholes D, Berenson A, Cundy T, Clark MK, Kaunitz AM. Depot Medroxyprogesterone Acetate and Bone Mineral Density in Adolescents—The Black Box Warning: A Position Paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health*. 2006 Aug 1;39(2):296–301.
 55. Ministério da Saúde. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 2, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017. Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. [Internet]. [cited 2021 Jan 28]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
 56. Brasil. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. BRASIL: Tábua Completa de Mortalidade - 2018 [Internet]. Internet. 2018. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=73097>
 57. Borges ALV, dos Santos OA, Araújo KS, Gonçalves RFS, Rosa PLFS, de Nascimento NC. Satisfação com o uso de métodos contraceptivos entre usuárias de unidades básicas de saúde da cidade de São Paulo. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*. 2017 Oct 1;17(4):749–56.
 58. Gonçalves TR, Leite HM, de Bairros FS, Olinto MTA, Barcellos NT, da Costa JSD. Social inequalities in the use of contraceptives in adult women from Southern Brazil. *Revista de Saude Publica*. 2019;53.
 59. 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. *Revista de Saude Publica*. 2016;50.
 60. TabNet Win32 3.0: Pesquisa Nacional de Saúde - 2013 - Módulo de Saúde da Mulher [Internet]. [cited 2021 Jan 26]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pns/pnsr.def>

Apêndice 1 – Busca sistematizada

Base de dados	Estratégia de busca	Data / filtros
MEDLINE via Pubmed (United States National Library of Medicine)	((("Female"[Mesh]) OR "Women"[Mesh]) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Premenopause"[Mesh] or female* or woman* or women* or girl* or premenopaus* or adolescent* or preclimacteric*) and (("estradiol 17 beta-cypionate" [Supplementary Concept] or "estradiol 17 beta-cyclopentylpropionate" or estradiol cypionate or "estradiol cyclopentylpropionate" or e2c or "ecp") and ("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] or "Medroxyprogesterone" or "mpa" or "medroxyprogesterone acetate" or "6-alpha-methyl-17alpha-hydroxyprogesterone acetate" or "6 alpha methyl 17alpha hydroxyprogesterone acetate" or "depo-medroxyprogesterone acetate" or "depo medroxyprogesterone acetate" or "medroxyprogesterone 17-acetate" or "medroxyprogesterone 17 acetate")) or ("cyclofem" or "gestin" or "harmonis" or "lunella" or "lunelle" or "mpa/e2c" or hrp-112)	22/12/2020 (sem filtros)
EMBASE® (Elsevier®)	('female'/exp OR 'girl'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'premenopause'/exp OR woman OR women OR preclimateric) AND (('estradiol 17 beta-cyclopentylpropionate' OR 'estradiol cypionate' OR 'estradiol cyclopentylpropionate' OR e2c OR ecp) AND (medroxyprogesterone OR 'mpa' OR 'medroxyprogesterone acetate' OR '6-alpha-methyl-17alpha-hydroxyprogesterone acetate' OR '6 alpha methyl 17alpha hydroxyprogesterone acetate' OR 'depo-medroxyprogesterone acetate' OR 'depo medroxyprogesterone acetate' OR 'medroxyprogesterone 17-acetate' OR 'medroxyprogesterone 17 acetate') OR ciclofem OR ciclofemina OR cyclofem OR cyclofemina OR cyclogeston OR femelin OR femydrol OR gestin OR harmonis OR lunella OR lunelle OR novafem OR 'mpa/e2c' OR 'estradiol cipionate plus medroxyprogesterone acetate'/exp)	25/12/2020 (sem filtros)
Biblioteca Cochrane	"estradiol cypionate" and "medroxyprogesterone"	22/12/2020 (busca em todo o texto)
CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials).	"estradiol cypionate" and "medroxyprogesterone"	22/12/2020 (busca em todo o texto)
LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde/BVS - Biblioteca Virtual em Saúde)	(mulheres or women or mujeres or femmes or adolescente or adolescent or fertilidade or fertility or fertilidad or fécondité or pré-menopausa or premenopause or premenopausia or préménopause) and ((("estradiol cypionate" or "cipionato de estradiol" or "cypionate d'estradiol") and (medroxyprogesterone or "acetato de medroxiprogesterona" or "medroxyprogesterone acetate" or "acetato de medroxiprogesterona" or "acétate de médroxyprogestérone" or "depo-medroxyprogesterone acetate" or "depo medroxyprogesterone acetate" or "medroxyprogesterone 17-acetate" or "medroxyprogesterone 17 acetate")) or (ciclofem or ciclofemina or cyclofem or cyclofemina or cyclogeston or femelin or femydrol or gestin or harmonis or lunella or lunelle or novafem))	25/12/2020 (busca em título, resumo, assunto)
ClicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine)	expand[concept] "estradiol cypionate" and expand[concept] "medroxyprogesterone" and contraception	22/12/2020 (sem filtros)

Apêndice 2 – Estudos excluídos e justificativa

ESTUDO	JUSTIFICATIVA PARA A EXCLUSÃO
Garza-Flores J, Rodriguez V, Perez-Palacios G, Virutamasen P, Tang-Keow P, Konsayreepong R, Kovacs L, Koloszar S, Hall PE. A multicentered pharmacokinetic, pharmacodynamic study of once-a-month injectable contraceptives. I. Different doses of HRP112 and of DepoProvera. World Health Organization Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Contraception. 1987 Oct;36(4):441-57. doi: 10.1016/0010-7824(87)90093-x. PMID: 2964992.	Comparador não adequado
Yazdanpanah M, Eslami M, Andalib P, Motlaq M E, Jadidi N, Nakhaee N. Acceptability and side effects of Cyclofem© once-a-month injectable contraceptive in Kerman, Iran. IJRM. 2010; 8 (4) :191-196	Delineamento do estudo fora do picos
Hassan EO, el-Nahal N, el-Hussein M. Acceptability of the once-a-month injectable contraceptives Cyclofem and Mesigyna in Egypt. Contraception. 1994 May;49(5):469-88. doi: 10.1016/0010-7824(94)90005-1. PMID: 8045133.	Delineamento do estudo fora do picos
Trelles, J., Maradiegue, E., Mauricio, J., & Sernaqué, V. (2015). Acetato de Medroxiprogesterona más cipionato de estradiol: evaluación en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Revista Peruana De Ginecología Y Obstetricia, 46(2), 152–156.	Delineamento do estudo fora do picos
Bahamondes, Luis; Marchi, Nadia Maria; Petta, Carlos; Nakagawa, Hitomi; Araújo, Fabio; Pellini, Eliano; Díaz, Juan; Rubin, Jorge; Monteiro, Ilza; Aleixo Netto, Antonio. Avaliação do injetável combinado mensal Cyclofem© em estudo introdutório multicêntrico / Evaluation of once a month combined injectable contraceptive Cyclofem© in introductory study multicentred. Femina;26(1):53-58, jan.-fev. 1998	Delineamento do estudo fora do picos
Roger J. Garceau, Charles J. Wajszczuk, Andrew M. Kaunitz. Bleeding patterns of women using Lunelle™ monthly contraceptive injections (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) compared with those of women using Ortho-Novum® 7/7/7 (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic) or other oral contraceptives, Contraception, Volume 62, Issue 6, 2000, Pages 289-295.	Comparador não adequado
Cromie MA, Maile MH, Wajszczuk CP. Comparative effects of Lunelle monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and ortho-Novum 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic) on lipid profiles. Investigators from the Lunelle Study Group. Contraception. 2000 Jan;61(1):51-9.	Comparador não adequado
Kazi Al. Comparative evaluation of two once-a-month contraceptive injections. J Pak Med Assoc. 1989 Apr;39(4):98-102. PMID: 2526239.	Publicação separada de estudo multicêntrico
Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle(TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum® 7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic), "Kaunitz A.M., Garceau R.J., Cromie M.A.", "Contraception (1999) 60:4 (179-187). Date of Publication: October 1999", "https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L30017812&from=export",	Comparador não adequado

United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-acting Systemic Agents for Fertility Regulation. Comparative study of the effects of two once-a-month injectable contraceptives (Cyclofem and Mesigyna) and one oral contraceptive (Ortho-Novum 1/35) on coagulation and fibrinolysis. <i>Contraception</i> . 2003 Sep;68(3):159-76. doi: 10.1016/s0010-7824(03)00164-1. PMID: 14561536.	Desfechos não relevantes para o estudo
Jamali B, Kiapoor A, Firoozbakht M, Kazeminavaei F, Taghlili F. Comparing the satisfaction and efficacy of Cyclofem and contraceptive pills among females in Northern Iran: A randomized controlled trial study. <i>J Adv Pharm Technol Res</i> . 2014 Oct;5(4):152-7.	Comparador não adequado
Sedigheh E., Maryam G.T., Ali B., Mehdi P. Comparison of complications and marital satisfaction in women taking contraceptive ampoules of cyclofem and Id contraceptive pills. <i>HealthMED</i> (2012) 6:8 (2689-2693).	Comparador não adequado
Jain JK, Ota F, Mishell DR. Comparison of ovarian follicular activity during treatment with a monthly injectable contraceptive and a low-dose oral contraceptive. <i>Contraception</i> . 2000 Mar;61(3):195-8.	Comparador não adequado
Ozgoli G, Sheikhan Z, Dolatian M, Simbar M, Bakhtyari M, Nasiri M. Comparison of Sexual Dysfunction in Women Using Depo-Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) and Cyclofem. <i>J Reprod Infertil</i> . 2015 Apr-Jun;16(2):102-8. PMID: 25927027; PMCID: PMC4386083.	Desfechos não relevantes para o estudo
Brucker C. Controlled trial with a monthly combination injectable contraceptive in Europe. <i>Gynecol Endocrinol</i> . 2001 Aug;15 Suppl 3:11-4.	Sem acesso
Shulman LP. Controlled trial with a monthly combination injectable contraceptive in the USA. <i>Gynecol Endocrinol</i> . 2001 Aug;15 Suppl 3:15-8.	Comparador não adequado
Garza-Flores J. Cyclofem/Cyclo-Provera: emerging countries' perspective. <i>Int J Gynaecol Obstet</i> . 1998 Aug;62 Suppl 1:S31-6. doi: 10.1016/s0020-7292(98)00087-3.	Delineamento do estudo fora do picos
Petta CA, Hays M, Brache V, Massai R, Hua Y, Alvarez-Sánchez F, Salvatierra A, d'Arcangues C, Cook LA, Bahamondes L. Delayed first injection of the once-a-month injectable contraceptive containing 25 mg medroxyprogesterone acetate and 5 mg estradiol-cypionate: effects on cervical mucus. <i>Contraception</i> . 2001 Dec;64(6):363-8.	Comparador não adequado
Petta, C. A., Hays, M., Brache, V., Massai, R., Hua, Y., Alvarez-Sánchez, F., Croxatto, H., D'Arcangues, C., Cook, L. A., & Bahamondes, L. (2001). Delayed first injection of the once-a-month injectable contraceptive containing 25 mg of medroxyprogesterone acetate and 5 mg of E2-cypionate: Effects on ovarian function. <i>Fertility and Sterility</i> , 75(4), 744-748.	Comparador não adequado
MONTEIRO, Ilza Maria Urbano. Desempenho clinico de um anticoncepcional injetavel mensal contendo 5 mg de cipionato de estradiol e 25 mg de acetato de medroxiprogesterona. 1996. 99f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciencias Medicas, Campinas, SP. Disponível em: < http://www.repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/310513 >. Acesso em: 21 jul. 2018.	Delineamento do estudo fora do picos
Abdi F., Fathizadeh N., Savabi M., Allameh Z.S. Determinants of satisfaction from depot medroxyprogesterone acetate, cyclofem, and low dose contraceptive pills: A descriptive study on health centers in Iran. <i>Journal of Isfahan Medical School</i> (2012) 30:197.	Sem acesso
Cromer BA, Lazebnik R, Rome E, Stager M, Bonny A, Ziegler J, Debanne SM. Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2005 Jan;192(1):42-7.	Intervenção diferente da avaliada

Chrisman C.E., Curtis K.M., Mohllajee A.P., Gaffield M.E., Peterson H.B. Effective use of hormonal contraceptives. Part II: Combined hormonal injectables, progestogen-only injectables and contraceptive implants. <i>Contraception</i> (2006) 73:2 (125-133).	Desfechos não relevantes para o estudo
Bahamondes L., Maradiegue E., Diaz J., Trelles J., Escanhoela C., Petta C., Arce X.E. Endometrial histology in long-term users of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. <i>Advances in Contraception</i> (1999) 15:1 (1-7).	Delineamento do estudo fora do picos
Garza-Flores J., Alba V.M., Cravioto M.C., Hernandez L., Perez-Palacios G., Alvarado G., Rivera R., Recio R., Bassol S. Estrogen-progestogen once-a-month injectable contraceptives and serum prolactin. <i>Contraception</i> (1989) 39:5 (519-529).	Desfechos não relevantes para o estudo
Bloch B, Davies AH. Evaluation of a combined oestrogen-progestogen injectable contraceptive. <i>Afr Med J.</i> 1978 May 27	Intervenção diferente da avaliada
Scommegna A, Lee AW, Borushek S. Evaluation of an injectable progestin-estrogen as a contraceptive. <i>Am J Obstet Gynecol.</i> 1970 Aug 15	Intervenção diferente da avaliada
Mansour D., Gemzell-Danielsson K., Inki P., Jensen J.T. Fertility after discontinuation of contraception: A comprehensive review of the literature. <i>Contraception</i> (2011) 84:5 (465-477).	Delineamento do estudo fora do picos
Beksinska M.E., Smit J.A. Hormonal contraception and bone mineral density. <i>Expert Review of Obstetrics and Gynecology</i> (2011) 6:3 (305-319).	Intervenção diferente da avaliada
Lopez L.M., Newmann S.J., Grimes D.A., Nanda K., Schulz K.F. Immediate start of hormonal contraceptives for contraception. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2008) :2 Article Number: CD006260.	Comparador não adequado
Garza-Flores J., Morales Del Olmo A., Fuziwara J.L., Figueroa J.G., Alonso A., Monroy J., Perez M., Urbina-Fuentes M., Guevara S.J., Cedeno E., Barrios R., Ferman J.J., Medina L.M., Velazquez E., Perez-Palacios G. Introduction of cyclofem® once-a-month injectable contraceptive in Mexico. <i>Contraception</i> (1998) 58:1 (7-12).	Delineamento do estudo fora do picos
Hall P., Bahamondes L., Diaz J., Petta C. Introductory study of the once-a-month, injectable contraceptive Cyclofem® in Brazil, Chile, Colombia, and Peru. <i>Contraception</i> (1997) 56:6 (353-359).	Delineamento do estudo fora do picos
Rahimy M.H., Ryan K.K. Lunelle(TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension): Assessment of return of ovulation after three monthly injections in surgically sterile women. <i>Contraception</i> (1999) 60:4 (189-200).	Delineamento do estudo fora do picos
Giwa-Osagie O.F. Metabolic effects of once-a-month combined injectable contraceptives. <i>Contraception</i> (1994) 49:5 (421-433).	Delineamento do estudo fora do picos
Bahamondes L., Bahamondes M.V. New and emerging contraceptives: A state-of-the-art review. <i>International Journal of Women's Health</i> (2014) 6:1 (221-234).	Desfechos não relevantes para o estudo
Plourd D.M., Rayburn W.F. New contraceptive methods. <i>Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist</i> (2003) 48:9 (665-671).	Sem acesso
Shulman L.P., Oleenburkey M., Willke R.J. Patient acceptability and satisfaction with Lunelle(TM) monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension). <i>Contraception</i> (1999) 60:4 (215-222).	Comparador não adequado
Lopez L.M., Edelman A., Chen M., Otterness C., Trussell J., Helmerhorst F.M. Progestin-only contraceptives: Effects on weight. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2013) 2013:7 Article Number: CD008815.	Delineamento do estudo fora do picos

Bahamondes L., Lavín P., Ojeda G., Petta C., Diaz J., Maradiegue E., Monteiro I. Return of fertility after discontinuation of the once-a-month injectable contraceptive cyclofem. <i>Contraception</i> (1997) 55:5 (307-310).	Delineamento do estudo fora do picos
Bahamondes L., Marchi N.M., Nakagava H.M., De Melo M.L.R., De Lourdes Cristofolletti M., Pellini E., Scozzafave R.H., Petta C. Self-administration with UniJect® of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem®. <i>Contraception</i> (1997) 56:5 (301-304).	Delineamento do estudo fora do picos
Stanwood N.L., Eastwood K., Carletta A. Self-injection of monthly combined hormonal contraceptive. <i>Contraception</i> (2006) 73:1 (53-55).	Comparador não adequado
Lopez L.M., Grimes D.A., Schulz K.F., Curtis K.M. Steroidal contraceptives: Effect on bone fractures in women. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (2006) :4 Article Number: CD006033.	Intervenção diferente da avaliada
John Wiley & Sons. Strategies to improve adherence and continuation of shorter-term hormonal methods of contraception. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2019, 4, 1465-1858	Desfechos não relevantes para o estudo
Tepper N.K., Marchbanks P.A., Curtis K.M. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. <i>Contraception</i> (2016) 94:3 (275-279).	Intervenção diferente da avaliada
Hall P.E. The introduction of Cyclofem into national family planning programmes: Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico, Thailand and Tunisia. <i>Contraception</i> (1994) 49:5 (489-507).	Delineamento do estudo fora do picos
Koetsawang S., Srisupandit S., Kiriwat O., Koetsawang A. The monthly injectable contraceptive: A two year clinical trial. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> (1978) 16:1 (61-64).	Delineamento do estudo fora do picos
Bahamondes L., Diaz J., Petta C., Hall P., Marchi N.M., Nakagava H., Pellini E., Rubin J., Neto A.A., Araujo F., Monteiro I., Lavín P., Bravo C., Morales A., Gutierrez M.C., Bolivar N., Ramirez M., Alarcón M., Zuñiga M., Silva A., Casas G., Wagner M.E., Véliz C., Ojeda G., Vargas J.C., Medina C.E., Londoño J.L., Maradiegue E., Távara L., Guzmán C., Trelles J., Mauricio J., Rojas C., Goznes A. Weight variation in users of the once-a-month injectable contraceptive Cyclofem. <i>Advances in Contraception</i> (1998) 14:4 (185-192).	Delineamento do estudo fora do picos
Achilles S.L., Meyn L.A., Mhlanga F.G., Matubu A.T., Stoner K.A., Beamer M.A., Chirenje Z.M., Hillier S.L. Zim CHIC: A cohort study of immune changes in the female genital tract associated with initiation and use of contraceptives. <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> (2020) 84:3 Article Number: e13287.	Desfechos não relevantes para o estudo
Canto de Cetina TE, Luna MO, Cetina Canto JA, Bassol S. Menstrual pattern and lipid profiles during use of medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate and NET-EN (200 mg) as contraceptive injections. <i>Contraception</i> . 2004 Feb;69(2):115-9. doi: 10.1016/j.contraception.2003.09.015. PMID: 14759615.	Comparador não adequado

Apêndice 3 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Estudos com comparação entre dois anticoncepcionais combinados (acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em comparação a enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg) e (caproato de 17-hidroxiprogesterona 250 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em comparação com acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg e enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg).

Estudo	Características do estudo	Características de base das participantes (n)	Intervenções comparadas	Desfecho(s) avaliado(s)	Resultados, magnitude dos desfechos
Desfecho: eficácia contraceptiva e taxas de descontinuação dos métodos contraceptivos					
Gallo <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados, publicados em qualquer idioma, nos quais se compararam anticoncepcionais combinados com quaisquer outros métodos anticoncepcionais.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	Intervenções comparadas: - Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg injetável (NET-EM/E2V) - Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descontinuação total. 2. Descontinuação por gravidez. 3. Descontinuação por amenorreia. 4. Descontinuação por sangramento intenso. 5. Descontinuação por sangramento prolongado. 6. Descontinuação por sangramento irregular. 7. Descontinuação por sangramento de escape. 8. Descontinuação por outros problemas de sangramento. 9. Descontinuação por qualquer problema de sangramento. 10. Descontinuação por outros motivos médicos. 11. Descontinuação por outros motivos pessoais. 12. Descontinuação por perda de seguimento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional (OR 0,82; IC 95% 0,74 a 0,92; I²=90,63%; n=6.592; 3 estudos). 2. A descontinuação devido à gravidez não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 2,49; IC 95% 0,76 a 8,12; I²=0%; n=6.235; 2 estudos). 3. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional por amenorreia (OR 0,32; IC 95% 0,22 a 0,44; I²=89,98%; n=6.235; 2 estudos). 4. A descontinuação devido à sangramento intenso não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 0,79; IC 95% 0,42 a 1,45; I²=73,34%; n=6.235; 2 estudos). 5. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de descontinuação do anticoncepcional por sangramento prolongado (OR 0,66; IC 95% 0,48 a 0,90; I²=0%; n=6.235; 2 estudos). 6. A descontinuação devido à sangramento irregular não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 1; IC 95% 0,66 a 1,53; I²=39,93%; n=6.235; 2 estudos). 7. A descontinuação devido à sangramento de escape não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 0,96; IC 95% 0,52 a 1,74; I²=26,27%; n=6.235; 2 estudos). 8. A descontinuação devido a outros problemas de sangramento não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 0,62; IC 95% 0,37 a 1,03; I²=12,90%; n=6.235; 2 estudos). 9. A descontinuação devido a qualquer problema de sangramento não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 1,88; IC 95% 0,67 a 5,28; n=357; 1 estudo). 10. A descontinuação devido a outros motivos médicos não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 1,07; IC 95% 0,83 a 1,37; I²=0%; n=6.592; 3 estudos). 11. A descontinuação devido a outros motivos pessoais não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 1,09; IC

					95% 0,90 a 1,33; I ² =2,15%; n=6.235; 2 estudos). 12. A descontinuação devido à perda de seguimento não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 0,99; IC 95% 0,80 a 1,22; I ² =0%; n=6.235; 2 estudos).
Hall <i>et al.</i> , 1988. Multicêntrico (12 países).	Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, aberto, controlado, randomizado. Tempo de seguimento de até um ano.	Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=2.320)	Grupo 1. 25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável. Uma dose por injeção intramuscular no glúteo a cada 30 dias para um total de 12 doses. Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose por injeção intramuscular no glúteo a cada 30 dias para um total de 12 doses.	1. Taxa anual cumulativa de descontinuação por gravidez. 2. Taxa anual cumulativa de descontinuação por todos os motivos (inclusive perda de seguimento). 3. Taxa anual cumulativa de descontinuação por irregularidades no sangramento. 4. Taxa anual cumulativa de descontinuação por amenorreia. 5. Taxa anual cumulativa de descontinuação por outras razões médicas.	1. Zero para grupo 1 e 0,18 por 100 mulheres-ano (IC 95% 0 a 0,44) para grupo 2 . 2. 35,5% para grupo 1 e 36,8% para grupo 2 . Sem diferença estatística (IC 95% -2,6% a 5,4%). 3. 6,3% para grupo 1 e 7,5% para grupo 2 . Sem diferença estatística. Log-rank= 0,77, p=0,38, (IC 95% -1,1% a 3,5%). 4. 2,1% para grupo 1 e 1,6% para grupo 2 . Sem diferença estatística. Log-rank= 0,54, p=0,46, (IC 95% -0,7% a 1,8%). 5. 6,3% para grupo 1 e 6,6% para grupo 2 .
Sang <i>et al.</i> , 1995a. China	Estudo clínico de fase 3, multicêntrico, aberto, controlado, randomizado. Tempo de seguimento de até um ano. Estudo composto por três partes.	Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (parte 1 do estudo, n=2.707; parte 2 , n=2.970 e parte 3 do estudo compreende a comparação direta entre Cyclofemina® (n=1.955) e grupo 2 (n=1.960) com os dados	Grupo 1. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável) (Parte 1 do estudo, n=965; Parte 2 , n=990). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses. Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (Parte 1 do estudo, n=972; Parte 2 , n=988). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses. Grupo 3. Caproato de 17-	1. Taxa anual de descontinuação por gravidez involuntária. 2. Taxa anual de descontinuação. 3. Taxa anual de descontinuação por irregularidades no sangramento ou amenorreia. 4. Taxa anual de descontinuação por outras razões médicas. 5. Taxa anual de descontinuação por outras razões.	1. Parte 1 – 0,22% para Cyclofemina®; 0,21% para grupo 2 e 6,03% para grupo 3 (p<0,001, para os três grupos). Parte 2 – 0 para Cyclofemina®; 0,41% para grupo 2 e 0,77% para grupo 3 (p<0,05 para os três grupos). Parte 3 – 0,1% para Cyclofemina® e 0,31% para grupo 2 (p>0,05). 2. Parte 1 – 33,75% para Cyclofemina®; 23,88% para grupo 2 e 44,83% para grupo 3 (p<0,0001, para os três grupos). Parte 2 – 19,14% para Cyclofemina®; 13,87% para grupo 2 e 20,36% para grupo 3 (p<0,001 para os três grupos). Parte 3 – 26,35% para Cyclofemina® e 18,83% para grupo 2 (p<0,001). 3. Parte 1 – 17,41% para Cyclofemina®; 11,03% para grupo 2 e 27,35% para grupo 3 (p= 0,0001, para os três grupos). Parte 2 – 8,38% para Cyclofemina®; 4,88% para grupo 2 e 12,64% para grupo 3 (p<0,001 para os três grupos). Parte 3 – 12,73% para Cyclofemina® e 7,88% para grupo 2 (p<0,001). 4. Parte 1 – 4,70% para Cyclofemina®; 5,15% para grupo 2 e 4,49% para grupo 3 (p>0,05, para os três grupos). Parte 2 – 2,25% para Cyclofemina®; 2,07% para grupo 2 e 2,57% para grupo 3 (p>0,05, para os três grupos). Parte 3 – 3,40% para Cyclofemina® e 3,57% para grupo 2 (p>0,05). 5. Parte 1 – 8,32% para Cyclofemina®; 7,97% para grupo 2 e 12,75% para grupo 3. Parte 2 – 5,27% para Cyclofemina®; 5,51% para grupo 2 e 4,44%

		agregados das partes 1 e 2).	hidroxiprogesterona 250 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (Parte 1 do estudo, n=770; Parte 2 , n=992). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses (Parte 1) e esquema posológico modificado para a Parte 2 .		para grupo 3. Parte 3 – 6,74% para Cyclofemina® e 6,71% para grupo 2 (p>0,05).
Haiba <i>et al.</i> , 1989. Egito.	Estudo clínico aberto, de grupos paralelos. Tempo de seguimento de seis meses.	Mulheres saudáveis não lactantes, com ciclos menstruais regulares e idade na faixa de 18 a 35 anos (n=130).	Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).	1. Taxa de descontinuação do anticoncepcional. 2. Motivos para a descontinuação do anticoncepcional.	1. As taxas de descontinuação dos anticoncepcionais foram de 23,1% e 24,6% para os Grupos 1 e 2 , respectivamente. 2. Os motivos para a descontinuação para o Grupo 1 foram: amenorreia (45,5%); cefaleia (18,2%); ganho de peso (18,2%); sangramento irregular e dor nas costas (9,1%). Para o Grupo 2 : amenorreia (38,5%); sangramento prolongado (30,8%); polimenorreia, cefaleia, dor lombar e ganho de peso (7,7%).
Hassan; Nahal; Hussinie, 1999. Egito.	Estudo clínico controlado, randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 1 ano.	Mulheres saudáveis, com idade entre 25 e 30 anos, comprovadamente férteis e não lactantes. As participantes deveriam ter ciclos menstruais regulares nos últimos seis meses antes do início do estudo	Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 1 ano (n=1.111). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias	1. Taxa de descontinuação por gravidez por 100 mulheres-ano. 2. Taxa de descontinuação por amenorreia por 100 mulheres-ano. 3. Taxa de descontinuação por sangramento intenso por 100 mulheres-ano. 4. Taxa de descontinuação por	1. As taxas de descontinuação por gravidez foram de 0,19 e 0,41 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística). 2. As taxas de descontinuação por amenorreia foram de 2,74 e 1,38 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (p<0,10). 3. As taxas de descontinuação por sangramento intenso foram de 1,26 e 1,92 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística). 4. As taxas de descontinuação por sangramento prolongado foram de 1,48 e 1,98 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística). 5. As taxas de descontinuação por sangramento intenso e prolongado foram de 2,46 e 4,70 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (p<0,01).

		(n=2.204).	por até 1 ano (n=1.093).	<p>sangramento prolongado por 100 mulheres-ano.</p> <p>5. Taxa de descontinuação por sangramento intenso e prolongado por 100 mulheres-ano.</p> <p>6. Taxa de descontinuação por sangramento irregular por 100 mulheres-ano.</p> <p>7. Taxa de descontinuação por sangramento de escape por 100 mulheres-ano.</p> <p>8. Taxa de descontinuação por outras razões médicas por 100 mulheres-ano.</p>	<p>6. As taxas de descontinuação por sangramento irregular foram de 1,60 e 2,40 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística).</p> <p>7. As taxas de descontinuação por sangramento de escape foram de 0,43 e 0,97 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística).</p> <p>8. As taxas de descontinuação por outras razões médicas foram de 7,79 e 4,72 por 100 mulheres ano para os grupos 1 e 2, respectivamente (sem diferença estatística).</p>
Desfecho: padrões de sangramento					
Gallo <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados, publicados em qualquer idioma, nos quais se compararam anticoncepcionais combinados com quaisquer outros métodos anticoncepcionais.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	<p>Intervenções comparadas: enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg injetável (NET-EM/E2V) e acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C).</p>	<p>1. Ocorrência de amenorreia nos 1º e 4º períodos de referência.</p> <p>2. Infrequência no padrão de sangramentos nos 1º e 4º períodos de referência.</p> <p>3. Frequência no padrão de sangramentos nos 1º e 4º períodos de referência.</p> <p>4. Ocorrência de sangramento prolongado nos 1º e 4º períodos de referência.</p> <p>5. Ocorrência de sangramento irregular nos 1º e 4º períodos de referência.</p> <p>6. Ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) nos 1º e 4º períodos de referência.</p>	<p>1. A ocorrência de amenorreia não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas em nenhum dos períodos de referência (1º período: OR 0,69; IC 95% 0,20 a 2,37; I²=60,73%; n=4.070; 3 estudos e 4º período: OR 0,91; IC 95% 0,51 a 1,62; I²=24,41%; n=3.100; 3 estudos).</p> <p>2. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de infrequência no padrão de sangramentos nos dois períodos de referência (1º período: OR 0,54; IC 95% 0,32 a 0,85; I²=64,04%; n=4.073; 3 estudos e 4º período: OR 0,73; IC 95% 0,55 a 0,97; I²=79,14%; n=3.106; 3 estudos).</p> <p>3. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma maior chance de frequência no padrão de sangramentos no 1º período, mas não no 4º período (1º período: OR 1,58; IC 95% 1,27 a 1,98; I²=10%; n=4.076; 3 estudos e 4º período: OR 1,12; IC 95% 0,79 a 1,60; I²=57,91%; n=3.102; 3 estudos).</p> <p>4. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de ocorrência de sangramentos prolongados em ambos os períodos (1º período: OR 0,41; IC 95% 0,32 a 0,53; I²=0%; n=4.085; 3 estudos e 4º período: OR 0,49; IC 95% 0,35 a 0,69; I²=69,68%; n=3.328; 3 estudos).</p> <p>5. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma menor chance de</p>

					<p>ocorrência de sangramentos irregulares em no 1º período, mas não no 4º (1º período: OR 0,69; IC 95% 0,59 a 0,81; I²=0%; n=4.072; 3 estudos e 4º período: OR 0,83; IC 95% 0,66 a 1,05; I²=81,88%; n=3.102; 3 estudos).</p> <p>6. A utilização de NET-EM/E2V foi associada a uma maior chance de ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) em ambos os períodos (1º período: OR 1,68; IC 95% 1,48 a 1,90; I²=93,40%; n=4.095; 3 estudos e 4º período: OR 1,39; IC 95% 1,19 a 1,62; I²=92,02%; n=3.095; 3 estudos).</p>
d'Arcan gues <i>et al.</i> , 1989. Multicên- trico.	Avaliação do padrão de sangramento de participantes do estudo clínico de fase 3, original de Hall <i>et al.</i> , 1988. Tempo de seguimento de até um ano.	Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=2.000).	<p>Grupo 1. 25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de dias com sangramento de escape ou sangramento. 2. Número de episódios de sangramento ou sangramento de escape. 3. Número de dias com sangramento de escape. 4. Número de episódios de sangramento de escape. 5. Duração dos episódios de sangramento de escape ou sangramento. 6. Duração de intervalos sem sangramento. 	<p>Comparação entre as medianas dos registros dos dois grupos para cada um dos 4 períodos de referência de 90 dias (3 ciclos). Comparação entre os dois grupos: As medianas de nenhum dos desfechos avaliados foram estatisticamente diferentes entre os grupos 1 e 2.</p>
Sang <i>et al.</i> , 1995b. China	Avaliação do padrão de sangramento de participantes do estudo clínico de fase 3 original de Sang <i>et al.</i> (1995a). Tempo de seguimento de até um ano.	Mulheres saudáveis, férteis, com ciclo menstrual regular no período de seis meses anteriores ao início do estudo, na faixa etária de 18 a 35 anos (n=5.098).	<p>Grupo 1. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável). Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias até 12 doses.</p> <p>Grupo 3 HRP4 - Caproato de 17-hidroxiprogesterona 250 mg associado a</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de dias com sangramento de escape ou sangramento. 2. Número de dias com sangramento de escape. 3. Número de episódios de sangramento de escape ou sangramento. 4. Número de episódios de sangramento de escape. 5. Duração dos episódios de sangramento de escape ou sangramento. 6. Duração de intervalos sem sangramento. 7. Duração de segmentos (ciclo menstrual) com 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Comparação entre as medianas dos registros dos três grupos para cada um dos 4 períodos de referência de 90 dias (três ciclos). Comparação entre os três grupos: As medianas do número de dias com sangramento de escape ou sangramento foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos (p<0,001). Comparação entre os grupos 1 e 2: medianas de 15 a 18 dias para ambos os grupos. 2. Comparação entre os três grupos: As medianas do número de dias com sangramento de escape foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos (p<0,001). Comparação entre os grupos 1 e 2: para grupo 1: medianas de 5 a 8 dias e grupo 2: medianas de 5 a 6 dias para os 4 períodos de referência. 3. Comparação entre os três grupos: As medianas do número de episódios de sangramento de escape ou sangramento não foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos. 4. Comparação entre os três grupos: As medianas do número de episódios de sangramento de escape não foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos. 5. Comparação entre os três grupos: As medianas das durações dos

			<p>valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa. Duas doses iniciais, com intervalo de dez dias e depois a cada 28 dias até um ano.</p>	<p>sangramento. 8. Número máximo de episódios de sangramentos de escape ou sangramento.</p>	<p>episódios de sangramento de escape ou sangramento foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos ($p < 0,001$). Comparação entre os grupos 1 e 2: para grupo 1: medianas de 5,3 a 6 dias e grupo 2: medianas de 5 a 5,3 dias para os 4 períodos de referência. 6. Comparação entre os três grupos: As medianas das durações de intervalos sem sangramento foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos ($p < 0,001$). Comparação entre os grupos 1 e 2: para grupo 1: medianas de 23,3 a 25 dias e grupo 2: medianas de 22,5 a 25 dias para os 4 períodos de referência. 7. Comparação entre os três grupos: As medianas das durações de segmentos (ciclo menstrual) com sangramento. foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos ($p < 0,001$). Comparação entre os grupos 1 e 2: para grupo 1: medianas de 28,5 a 30 dias e grupo 2: medianas de 27,3 a 30 dias para os 4 períodos de referência. 8. Comparação entre os três grupos: As medianas dos números máximos de episódios de sangramentos de escape ou sangramento não foram diferentes entre os três grupos para todos os períodos.</p>
<p>Haiba <i>et al.</i>, 1989. Egito.</p>	<p>Estudo clínico aberto, de grupos paralelos. Tempo de seguimento de seis meses.</p>	<p>Mulheres saudáveis não lactantes, com ciclos menstruais regulares e idade na faixa de 18 a 35 anos (n=130).</p>	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).</p>	<p>1. Mudanças nos padrões de sangramento menstrual em relação à linha de base. 2. Incidência de amenorreia. 3. Incidência de irregularidades nos padrões de sangramento menstrual.</p>	<p>1. Mudanças nos padrões de sangramento menstrual foram observados em 26% das participantes no Grupo 1 e 33,7% no Grupo 2. 2. A incidência de amenorreia foi de 24% para o Grupo 1 e de 12,6% para o Grupo 2. 3. A incidência de irregularidades nos padrões de sangramento menstrual foi de 4% para o Grupo 1 e de 16,3% para o Grupo 2.</p>

Desfecho: retorno à fertilidade					
Bassol <i>et al.</i> , 1995. México	Estudo observacional prospectivo com tempo de seguimento de 120 dias.	Mulheres saudáveis com média de idade entre 23,6 a 24,4 anos, em uso contínuo de anticoncepcionais combinados injetáveis por pelo menos dois anos (exceto no grupo controle).	<p>1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável (n=11).</p> <p>2. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol em dispersão aquosa injetável) (n=10).</p> <p>3. Grupo controle (mulheres que não fizeram uso de métodos anticoncepcionais) (n=5).</p>	<p>1. Padrão do ciclo ovulatório avaliado pela dosagem urinária de glicuronídeos de estradiol e pregnanediol e hormônio luteinizante no período de 30 a 120 dias após a última injeção de um anticoncepcional combinado.</p> <p>2. Padrão de sangramento avaliado pelo registro do primeiro intervalo livre de sangramento e do número total de dias de ocorrência de sangramento de escape ou sangramento.</p>	<p>1. Retorno a ciclos ovulatórios normais foi observada em seis participantes de cada grupo entre o primeiro e terceiro meses após a suspensão do método anticoncepcional injetável combinado.</p> <p>2. Os primeiros intervalos livres de sangramento e os números de dias em que ocorreram sangramentos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos intervenção.</p>
Desfecho: variação de peso					
Haiba <i>et al.</i> , 1989. Egito.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de seis meses.	Mulheres saudáveis não lactantes, com ciclos menstruais regulares e idade na faixa de 18 a 35 anos (n=130).	<p>Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).</p> <p>Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).</p>	<p>1. Variações do peso corporal entre linha de base e após seis meses.</p>	<p>1. A diferença entre o peso corporal na linha de base e após seis meses foi de 0,123 Kg para o Grupo 1 e de 0,318 para o grupo 2, sem diferença estatística entre os períodos para nenhum dos grupos (p>0,05).</p>
Gallo <i>et al.</i> , 2014.	Revisão sistemática de estudos	Mulheres em idade fértil sem contraindicações	Intervenções comparadas: acetato de medroxiprogesterona 25	<p>1. Diferença ponderada das médias de variação de peso (Kg) para ambas</p>	<p>1. Diferença de médias 0,13 (IC 95% -0,04 a 0,3) (p=0,13). (1 estudo, n=3.029).</p>

	controlados randomizados, publicados somente na língua inglesa, nos quais se empregou pelo menos 3 ciclos de tratamento de anticoncepcionais combinados.	aos medicamentos.	mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável e enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável.	as intervenções entre a linha de base e o 12º ciclo.	
Desfecho: alterações em parâmetros bioquímicos					
Haiba <i>et al.</i> , 1989. Egito.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de seis meses.	Mulheres saudáveis não lactantes, com ciclos menstruais regulares e idade na faixa de 18 a 35 anos (n=130).	Grupo 1. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65). Grupo 2. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 6 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=65).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemoglobina glicada (g/dL). 2. Hematócrito (%). 3. Glicose sanguínea (pós-prandial) (mg/dL). 4. Colesterol (mg/dL). 5. Colesterol HDL (mg/dL). 6. Proteínas totais (g/dL). 7. Razão albumina/globulina. 8. Transaminase glutâmico oxalacética (TGO) (U/L). 9. Transaminase glutâmico pirúvica (GTP) (U/L). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos. 2. Houve aumento estatisticamente significativo para o Grupo 1 (P<0,01) e não houve diferença para o Grupo 2. 3. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos. 4. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos. 5. Houve diminuição estatisticamente significativa para o Grupo 1 (P<0,01) e não houve diferença para o Grupo 2. 6. Houve diminuição estatisticamente significativa para o Grupo 1 (P<0,01) e não houve diferença para o Grupo 2. 7. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos. 8. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos. 9. As diferenças entre as médias na linha de base e após seis meses não foram estatisticamente diferentes para ambos os grupos.
Lopez; Grimes; Schulz, 2014. Estados Unidos.	Revisão sistemática de estudos randomizados nos quais se avaliou o metabolismo de carboidratos em mulheres que faziam o uso de anticoncepcionais hormonais para	Mulheres saudáveis, não diabéticas, em idade fértil.	Intervenções comparadas: acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável e enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glicemia em jejum no 9º ciclo (mmol/L). 2. Glicemia pós-prandial (após 2 horas) no 9º ciclo (mmol/L). 3. Glicemia em jejum anormal no 9º ciclo (mmol/L). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A glicemia em jejum no 9º ciclo (mmol/L) não foi estatisticamente diferente entre os grupos (diferença ponderada de médias 0,07 IC 95% -0,06 a 0,2; n=298, 1 estudo). 2. A glicemia pós-prandial (após 2 horas) no 9º ciclo (mmol/L) não foi estatisticamente diferente entre os grupos (diferença ponderada de médias 0,14 IC 95% -0,06 a 0,34; n=298, 1 estudo). 3. As chances de glicemia em jejum anormal no 9º ciclo (mmol/L) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (OR 0,93 IC 95% 0,06 a 15,08; n=298, 1 estudo).

	contracepção em pelo menos um braço do estudo.				
d'Arcanques <i>et al.</i> , 1997. Multicêntrico. Organização Mundial da Saúde.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não tabagistas, com idade entre 18 e 35 anos, não lactantes, com pelo menos 2 ciclos menstruais regulares após a descontinuação do último anticoncepcional (n=357).	<p>Grupo 1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=184).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=173).</p>	<p>1. Colesterolemia (mmol/L) entre os períodos pós e pré tratamento.</p> <p>2. Colesterol HDL (mmol/L) (variação entre os períodos pós e pré tratamento).</p> <p>3. Colesterol LDL (mmol/L) (variação entre os períodos pós e pré tratamento).</p> <p>4. Trigliceridemia (mmol/L) (variação entre os períodos pós e pré tratamento).</p> <p>5. Apolipoproteínas A1, A2 e B (mg/dL) (variação entre os períodos pós e pré tratamento).</p>	<p>1. Houve diminuição estatisticamente significativa na colesterolemia entre os períodos pré e pós tratamento para o Grupo 1, mas não para o Grupo 2. Houve diferença estatisticamente significativa na variação entre os grupos (p=0,0126 para fase folicular e p=0,0207 para a fase lútea).</p> <p>2. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de colesterol HDL entre os períodos para cada grupo ou entre os grupos (p=0,1539 para fase folicular e p=0,2622 para a fase lútea).</p> <p>3. Não houve diferença estatisticamente significativa nos níveis séricos de colesterol LDL entre os períodos para cada grupo ou entre os grupos (p=0,1359 para fase folicular e p=0,0952 para a fase lútea).</p> <p>4. Houve diminuição estatisticamente significativa na trigliceridemia entre os períodos pré e pós tratamento para o Grupo 1, mas não para o Grupo 2. Houve diferença estatisticamente significativa na variação entre os grupos (p=0,0006 para fase folicular e p=0,0001 para a fase lútea).</p> <p>5. Houve diminuição estatisticamente significativa nos níveis séricos de apolipoproteínas A1 e A2 para ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles. Não houve variação estatisticamente significativa nos níveis séricos de apolipoproteína B para cada grupo ou entre os grupos.</p>
d'Arcanques <i>et al.</i> , 1998. Multicêntrico. Organização Mundial da Saúde.	Estudo clínico controlado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não tabagistas, com idade entre 18 e 35 anos, não lactantes, com pelo menos 2 ciclos menstruais regulares após a descontinuação do último anticoncepcional (n=357).	<p>Grupo 1. Enantato de noretisterona 50 mg associado a valerato de estradiol 5 mg em solução oleosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=184).</p> <p>Grupo 2. Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg em dispersão aquosa injetável. Uma dose no início e a cada 30 dias por até 12 meses por injeção intramuscular no glúteo (n=173).</p>	<p>1. Variação da glicemia em jejum e após desafio com glicose (30, 60, 90 e 120 minutos) entre os períodos pré e pós tratamento (mmol/L).</p> <p>2. Variação na área sob a curva de concentração de insulina no período pós e pré tratamento (mmol/L).</p> <p>3. Variação em parâmetros de função hepática no período pós e pré tratamento (TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, e bilirrubina)</p>	<p>1. As variações da glicemia em jejum e após desafio com glicose nos períodos pré e pós tratamento não foram estatisticamente diferentes entre os períodos para cada grupo e entre os grupos. Os valores de glicemia não excederam os limites considerados normais para o parâmetro.</p> <p>2. As variações nas áreas sob as curvas de concentração de insulina nos períodos pré e pós tratamento não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.</p> <p>3. Houve um aumento estatisticamente significativo nas concentrações de TGO e GGT para o Grupo 1 em relação ao Grupo 2 em um dos centros do estudo no período pós e pré tratamento. Para os outros parâmetros não houve diferença entre os grupos.</p>

Estudos com comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável e um anticoncepcional com progestogênio isolado injetável (acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável ou enantato de noretisterona 200 mg injetável).

Estudo	Características do estudo	Características de base das participantes (n)	Intervenções comparadas	Desfecho(s) avaliado(s)	Resultados, magnitude dos desfechos
Desfecho: taxas de descontinuação dos métodos contraceptivos					
Gallo <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados, publicados em qualquer idioma, nos quais se compararam anticoncepcionais combinados com quaisquer outros métodos anticoncepcionais.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	Intervenções comparadas: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA) e acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Descontinuação total em 6 meses. 2. Descontinuação total em 12 meses. 3. Descontinuação por amenorreia. 4. Descontinuação por mudanças no ciclo menstrual. 5. Descontinuação por razões médicas não relacionadas ao ciclo menstrual. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma maior chance de descontinuação do anticoncepcional em 6 meses (OR 8,41; IC 95% 1,82 a 38,77; n=100; 1 estudo). 2. A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma maior chance de descontinuação do anticoncepcional em 12 meses (OR 2,24; IC 95% 1,43 a 3,5; n=360; 1 estudo). 3. A descontinuação devido à amenorreia não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 7,39; IC 95% 0,15 a 372,38; n=100; 1 estudo). 4. A descontinuação devido a mudanças no ciclo menstrual não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 2,00; IC 95% 0,71 a 5,62; n=360; 1 estudo). 5. A descontinuação devido a razões médicas não relacionadas ao ciclo menstrual não foi estatisticamente diferente entre as intervenções comparadas (OR 2,19; IC 95% 0,80 a 5,95; n=360; 1 estudo).
Ruminjo <i>et al.</i> , 2005. Quênia.	Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, em idade fértil, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo (n=360).	<p>Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=180).</p> <p>Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=180).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taxa anual de descontinuação (método dos riscos proporcionais). 2. Descontinuação por motivos relacionados ao anticoncepcional. 3. Descontinuação por motivos não relacionados ao anticoncepcional. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. A taxa anual de descontinuação foi estatisticamente maior para o Grupo 1 (43,5%) em relação ao Grupo 2 (24,6%) (p<0,001). 2. Entre as participantes que descontinuaram 73% no Grupo 1 e 65% no Grupo 2 alegaram motivos relacionados ao anticoncepcional. 3. Entre as participantes que descontinuaram 23,9% no Grupo 1 e 35% no Grupo 2 alegaram motivos não relacionados ao anticoncepcional.

Cuong; Huong, 1996. Vietnã.	Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 1 ano.	Mulheres saudáveis, entre 20 a 40 anos, comprovadamente férteis, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo (n=600).	<p>Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=300).</p> <p>Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=300).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taxa anual de descontinuação. 2. Taxa anual de descontinuação por amenorreia. 3. Taxa anual de descontinuação por problemas de sangramento. 4. Taxa anual de descontinuação por problemas no ciclo menstrual. 5. Taxa anual de descontinuação por outros motivos médicos. 6. Taxa anual de descontinuação por motivos pessoais. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. As taxas anuais de descontinuação não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (Grupo 1: 27,00% ±2,56 e Grupo 2: 25,67% ±2,52). 2. A taxa anual de descontinuação por amenorreia foi maior para o Grupo 1 (Grupo 1: 7,75% ±1,63 e Grupo 2: 3,54% ±1,16; p<0,05). 3. A taxa anual de descontinuação por problemas de sangramento foi maior para o Grupo 1 (Grupo 1: 14,92% ±2,13 e Grupo 2: 7,43% ±1,60; p<0,05). 4. A taxa anual de descontinuação por problemas no ciclo menstrual foi maior para o Grupo 1 (Grupo 1: 21,75% ±2,42 e Grupo 2: 10,70% ±1,88; p<0,01). 5. As taxas anuais de descontinuação por outros motivos médicos não foram estatisticamente diferentes entre os grupos (Grupo 1: 2,16% ±0,87 e Grupo 2: 3,43% ±1,13). 6. A taxa anual de descontinuação por motivos pessoais foi maior para o Grupo 2 (Grupo 1: 3,04% ±1,06 e Grupo 2: 10,04% ±1,80; p<0,001).
Tabari <i>et al.</i> 2012. Iran	Estudo observacional prospectivo. Tempo de seguimento de 3 anos.	Mulheres com idade entre 17 e 50 anos, saudáveis, que faziam uso de acetato de medroxiprogesterona por pelo menos 6 meses ou acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg por pelo menos 3 meses anteriormente ao início do estudo. Todas as participantes eram primíparas (n=300).	<p>Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=150).</p> <p>Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 60 dias (n=150).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Taxa de descontinuação anual no período de três anos. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. As porcentagens de mulheres utilizando os anticoncepcionais após o primeiro ano de estudo foram de 62 e 60% para os grupos 1 e 2, respectivamente. Após o segundo ano de 22,7% e 16,7% e após o terceiro ano de 15,3% e 22,3%, respectivamente (houve associação estatisticamente significativa entre tempo de utilização e tipo de anticoncepcional utilizado, p=0,02).

Desfecho: padrões de sangramento					
Gallo <i>et al.</i> , 2013	Revisão sistemática de estudos controlados randomizados, publicados em qualquer idioma, nos quais se compararam anticoncepcionais combinados com quaisquer outros métodos anticoncepcionais.	Mulheres em idade fértil sem contraindicações aos medicamentos.	Intervenções comparadas: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA) e acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C).	<ol style="list-style-type: none"> Ocorrência de amenorreia em até 6 meses. Ocorrência de amenorreia nos 1º e 4º períodos de referência. Infrequência no padrão de sangramentos nos 1º e 4º períodos de referência. Frequência no padrão de sangramentos nos 1º e 4º períodos de referência. Ocorrência de sangramento prolongado nos 1º e 4º períodos de referência. Ocorrência de sangramento irregular nos 1º e 4º períodos de referência. Ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) nos 1º e 4º períodos de referência. 	<ol style="list-style-type: none"> A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma menor chance de ocorrência de amenorreia em até 6 meses (OR 0,06; IC 95% 0,03 a 0,13; n=99; 1 estudo). A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma menor chance de ocorrência de amenorreia em ambos os períodos (1º período: OR 0,23; IC 95% 0,15 a 0,34; I²=0%; n=841; 2 estudos e 4º período: OR 0,10; IC 95% 0,07 a 0,14; I²=29,88%; n=609; 2 estudos). A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma menor chance de infrequência no padrão de sangramentos em ambos os períodos (1º período: OR 0,20; IC 95% 0,13 a 0,31; n=561; 1 estudo e 4º período: OR 0,49; IC 95% 0,28 a 0,87; n=421; 1 estudo). As chances de se registrarem padrões frequentes de sangramentos não foram estatisticamente diferentes entre as intervenções comparadas em nenhum período de referência (1º período: OR 1,16; IC 95% 0,48 a 2,77; n=561; 1 estudo e 4º período: OR 2,67; IC 95% 0,37 a 19,12; n=421; 1 estudo). A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma menor chance de ocorrência de sangramentos prolongados no primeiro período, mas a uma maior chance no quarto período (1º período: OR 0,34; IC 95% 0,23 a 0,50; n=561; 1 estudo e 4º período: OR 3,60; IC 95% 1,09 a 11,89; n=421; 1 estudo). As chances de ocorrerem sangramentos irregulares não foram estatisticamente diferentes entre as intervenções no primeiro período, mas maiores, no quarto período, para o grupo que utilizou DMPA/E2C (1º período: OR 0,88; IC 95% 0,62 a 1,25; n=561; 1 estudo e 4º período: OR 2,75; IC 95% 1,41 a 5,36; n=421; 1 estudo). A utilização de DMPA/E2C foi associada a uma maior chance de ocorrência de sangramentos regulares (cíclicos) em ambos os períodos (1º período: OR 4,93; IC 95% 3,48 a 7,00; n=561; 1 estudo e 4º período: OR 6,14; IC 95% 4,19 a 9,00; n=421; 1 estudo).
Ruminjo <i>et al.</i> , 2005. Quênia.	Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, em idade fértil, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do	<p>Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=180).</p> <p>Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável</p>	<ol style="list-style-type: none"> Duração do fluxo menstrual ao longo de um ano. Sangramento intermenstrual ao longo de um ano. Intensidade do fluxo menstrual ao longo de um ano. Dor abdominal ou pélvica ao longo de um 	<ol style="list-style-type: none"> A duração do ciclo menstrual aumentou e a ocorrência de amenorreia diminuiu para as participantes no Grupo 1. A duração do ciclo diminuiu e a ocorrência de amenorreia aumentou para o Grupo 2. A ocorrência de sangramento de escape e de sangramento moderado ou severo aumentou de forma mais acentuada nas participantes do Grupo 2. A intensidade do fluxo menstrual diminuiu para ambos os grupos ao longo de um ano. A ocorrência de dor abdominal ou pélvica diminuiu para ambos os grupos ao longo de um ano.

		início do estudo (n=360).	(DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=180).	ano.	
Cuong; Huong, 1996. Vietnã.	Estudo controlado randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 1 ano.	Mulheres saudáveis, entre 20 a 40 anos, comprovadamente férteis, sem contraindicações ao uso dos anticoncepcionais. As participantes poderiam ter utilizado ou não outros métodos anticoncepcionais hormonais antes do início do estudo (n=600).	Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável (DMPA). Uma dose por via intramuscular a cada 90 dias (n=300). Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=300).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Número de dias com sangramento de escape ou sangramento. 2. Número de episódios de sangramento de escape ou sangramento. 3. Duração dos episódios de sangramento de escape ou sangramento. 4. Número de intervalos livres de sangramento de escape ou sangramento. 5. Duração de intervalos livres de sangramento de escape ou sangramento. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. O número de dias com sangramento de escape ou sangramento foi maior para o Grupo 2 em todos os períodos de referência de 90 dias (P<0,5 para o 1º período e p<0,001 para os 2º, 3º e 4º períodos). 2. O número de episódios de sangramento de escape ou sangramento foi maior para o Grupo 2 em todos os períodos de referência de 90 dias (p<0,001). 3. A duração dos episódios de sangramento de escape ou sangramento foi maior para o Grupo 1 no 1º período (p<0,01) e maior para o Grupo 2 no 4º período (p<0,05), sem diferença estatística nos outros períodos. 4. O número de intervalos livres de sangramento de escape ou sangramento foi maior para o Grupo 2 em todos os períodos de referência de 90 dias (p<0,001). 5. A duração de intervalos livres de sangramento de escape ou sangramento foi maior para o Grupo 1 em todos os períodos de referência de 90 dias (p<0,001).
Canto de Cetina <i>et al.</i> , 2004. México.	Estudo clínico controlado, não-randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não lactantes, não tabagistas, com ciclos menstruais regulares nos últimos seis meses anteriores ao início do estudo. As participantes não fizeram uso de anticoncepcionais hormonais nos 3 últimos meses anteriores ao início do estudo (n=100).	Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=50). Grupo 2: Enantato de noretisterona 200 mg injetável (NET-EN). Uma dose por via intramuscular a cada 60 dias (n=50).	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocorrência de amenorreia em até 12 meses. 2. Infrequência no padrão de sangramentos no período de 12 meses. 3. Frequência no padrão de sangramentos no período de 12 meses. 4. Ocorrência de sangramento irregular em até 12 meses. 5. Ocorrência de sangramento prolongado em até 12 meses. 6. Ocorrência de sangramentos regulares 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Amenorreia ocorreu em 8,0% das participantes do Grupo 1 e 12,3% no Grupo 2. 2. Infrequência no padrão de sangramentos foi registrada em 17,8% das participantes do Grupo 1 e em 14,6% no Grupo 2. 3. Frequência no padrão de sangramentos foi registrada em 4,4% das participantes do Grupo 1 e em 2,4% no Grupo 2. 4. Sangramento irregular ocorreu em 17,8% das participantes do Grupo 1 e 21,9% no Grupo 2. 5. Sangramento prolongado ocorreu em 6,7% das participantes do Grupo 1 e 4,8% no Grupo 2. 6. Ciclos menstruais regulares foram registrados 44,4% das participantes do Grupo 1 e 43,9% no Grupo 2.

				(cíclicos) em até 12 meses.	
Tabari <i>et al.</i> 2012. Iran	Estudo observacional prospectivo. Tempo de seguimento de 3 anos.	Mulheres com idade entre 17 e 50 anos, saudáveis, que faziam uso de acetato de medroxiprogesterona por pelo menos 6 meses ou acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg por pelo menos 3 meses anteriormente ao início do estudo. Todas as participantes eram primíparas (n=300).	Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=150). Grupo 2: Acetato de medroxiprogesterona 150 mg de depósito injetável. Uma dose por via intramuscular a cada 60 dias (n=150).	1. Ocorrência de amenorreia. 2. Diminuição dos dias de sangramento. 3. Ocorrência de sangramento de rompimento. 4. Aumento nos dias de sangramento. 5. Aumento do fluxo de sangramento. 6. Regularidade dos ciclos menstruais. 7. Irregularidade dos ciclos menstruais.	Entre os desfechos avaliados houve diferença estatisticamente significativa somente no aumento nos dias de sangramento que foram maiores no Grupo 2 (0% para Grupo 1 e 8% para Grupo 2 ; p=0,004).
Simbar <i>et al.</i> , 2007. Iran.	Estudo aberto, controlado randomizado. Tempo de seguimento de 180 dias.	Mulheres saudáveis com idade média de 26 ±3 anos (n=29).	1. Acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) injetável (150 mg) (n=16). 2. Cyclofemina® (25 mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 5 mg de cipionato de estradiol) (n=13). Ambos administrados inicialmente sete dias após a última menstruação e depois trimestralmente para o acetato de medroxiprogesterona ou mensalmente para Cyclofemina®.	1. Densidade da microvasculatura do endométrio. Comparação entre linha de base e período entre 3 e 6 meses. 2. Ocorrência de sangramento de escape ou sangramento (leve, moderado ou intenso) após 3 e 6 meses de uso.	1. Houve diminuição estatisticamente significativa da densidade da microvasculatura do endométrio para ambos os grupos (de 149,3 ±6,7 para 132,4 ±12,2 após a exposição ao DMPA (IC 95% para as diferenças de 4,2 a 28,2, p<0,05) e de 151,9 ±5,8 para 131,8 ±12,8 após exposição ao Cyclofemina® (IC 95% para as diferenças de 12,2 a 42,8, p<0,05)). Não houve diferença estatística entre os grupos (diferença de 0,6; IC 95% 5,8 a 8,4, p= 0,88). 2. Não houve diferença estatisticamente significativa na ocorrência de sangramentos entre os dois grupos após 3 e 6 meses (teste de t, p>0,05).

Desfecho: alterações em parâmetros bioquímicos					
Canto de Cetina <i>et al.</i> , 2004. México.	Estudo clínico controlado, não-randomizado, aberto. Tempo de seguimento de 12 meses.	Mulheres saudáveis, não lactantes, não tabagistas, com ciclos menstruais regulares nos últimos seis meses anteriores ao início do estudo. As participantes não fizeram uso de anticoncepcionais hormonais nos 3 últimos meses anteriores ao início do estudo (n=100).	<p>Grupo 1: Acetato de medroxiprogesterona 25 mg associado a cipionato de estradiol 5 mg injetável (DMPA/E2C). Uma dose por via intramuscular a cada 30 dias (n=50).</p> <p>Grupo 2: Enantato de noretisterona 200 mg injetável (NET-EN). Uma dose por via intramuscular a cada 60 dias (n=50).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variação nos níveis séricos de HDL na linha de base e após 12 meses. 2. Variação nos níveis séricos de LDL na linha de base e após 12 meses. 3. Variação nos níveis séricos de colesterol na linha de base e após 12 meses. 4. Variação nos níveis séricos de triglicérides na linha de base e após 12 meses. 5. Variação nos níveis séricos de VLDL na linha de base e após 12 meses. 	Houve diminuição estatisticamente significativa para todos os parâmetros quando se avaliaram as variações entre a linha de base e após 12 meses de estudo para cada grupo separadamente (P<0,05).

Apêndice 4 - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas e metanálises incluídas na revisão sistemática (AMSTAR-2)

Critério	Gallo <i>et al.</i>, 2013	Gallo <i>et al.</i>, 2014	Lopez, Grimes, Schulz, 2014
1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim
2-O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Sim	Não	Parcialmente
3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não	Não	Sim
4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Parcialmente	Parcialmente	Não
5-Os autores da revisão realizaram a seleção pareada dos estudos?	Não	Não	Não
6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicado?	Sim	Não	Sim
7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Sim	Sim	Sim
8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Parcialmente	Parcialmente	Parcialmente
9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim	Sim
10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não	Não	Sim
11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Não	Sim	Sim
12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não	Sim	Sim
13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim
14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Não	Não	Não
15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Não	Não	Não
16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim
Total	7/16 pontos	7/16 pontos	10/16 pontos

Apêndice 5 - Aquisição de métodos contraceptivos pelo Ministério da Saúde

DADOS DE COMPRA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE

Acetato de medroxiprogesterona				
Pregão	Qtde	Valor unitário (Ampola)	OBS	Tratamentos/ano
Pregão Nº 4/2021	7.404.308	8,00	Melhor lance; não finalizado	1.851.077
Pregão Nº 133/2020	7.405.058	-	Cancelado	1.851.265
Pregão Nº 104/2020	7.405.058	-	Cancelado	1.851.265
Pregão Nº 27/2019	8.473.750	3,20		2.118.438
Pregão Nº 2/2018	3.403.038	3,28		850.760
Noretisterona				
Pregão	Qtde	Valor unitário (Blister)	OBS	Tratamentos/ano
Pregão Nº 14/2018	1.700.192	2,66		141.683
Pregão Nº 51/2019	3.692.385	2,66		307.699
Pregão Nº 76/2020	3.188.357	2,66		265.696
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol				
Pregão	Qtde	Valor unitário (Ampola)	OBS	Tratamentos/ano
Pregão Nº 17/2018	4.800.663	6,01		400.055
Pregão Nº 69/2019	12.936.395	6,22		1.078.033
Pregão Nº 33/2019	12.936.395	-	Cancelado	1.078.033
Pregão Nº 50/2020	12.350.104	-	Cancelado	1.029.175
Pregão Nº 90/2020	12.350.104	-	Cancelado	1.029.175
Pregão nº 53/2021	12.350.104	12,89		1.029.175
Etinilestradiol + levonorgestrel				
Pregão	Qtde	Valor unitário (Blister)	OBS	Tratamentos/ano
Pregão Nº 103/2020	29.687.655	0,81		2.473.971
Pregão Nº 71/2019	28.550.670	0,89		2.379.223
Pregão Nº 40/2019	16.930.506	0,3 e 0,38	4.232.626 a R\$ 0,38 e 12.697.880 a R\$ 0,30	1.410.876
DIU				
Pregão	Qtde	Valor unitário (Unidade)	OBS	Tratamentos/ano
Nº 7/2021	665.794	-	Não finalizado	665.794
Pregão Nº 77/2020	360.947	14,82		360.947
Pregão Nº 77/2019	297.492	14,50		297.492

**Apêndice 6 - População feminina no Brasil de 15 a 49 anos nos anos de 2006,
2013 a 2015, 2020 a 2025**

Variável - População (Pessoas)									
Ano de edição da projeção x Sexo x Idade 2018									
Mulheres									
Faixa etária / Ano	15 a 19 anos	20 a 24 anos	25 a 29 anos	30 a 34 anos	35 a 39 anos	40 a 44 anos	45 a 49 anos	15 a 49 anos	Taxa anual de crescimento na faixa etária
2006	8.749.890	8.937.536	8.262.326	7.344.879	6.883.850	6.436.612	5.609.884	52.224.977	
2013	8.598.599	8.580.317	8.774.734	8.559.102	7.724.944	6.962.420	6.533.234	55.733.350	
2014	8.595.020	8.541.427	8.740.162	8.655.506	7.914.003	7.043.480	6.616.280	56.105.878	
2015	8.538.650	8.522.158	8.701.585	8.721.648	8.086.921	7.156.924	6.691.951	56.419.837	
2020	7.748.661	8.520.321	8.501.472	8.672.472	8.679.124	8.028.138	7.076.085	57.226.273	
2021	7.617.127	8.422.885	8.502.840	8.630.132	8.715.968	8.186.940	7.219.386	57.295.278	0,12%
2022	7.511.038	8.251.703	8.528.874	8.579.691	8.720.848	8.331.214	7.392.473	57.315.841	0,04%
2023	7.419.176	8.058.974	8.557.655	8.529.636	8.701.247	8.455.331	7.583.125	57.305.144	-0,02%
2024	7.332.931	7.877.885	8.554.527	8.492.259	8.669.057	8.552.992	7.771.526	57.251.177	-0,09%
2025	7.231.549	7.732.483	8.498.854	8.474.016	8.632.896	8.620.632	7.944.063	57.134.493	-0,20%

APÊNDICE 7 - Dados epidemiológicos sobre a atividade sexual e o uso de métodos contraceptivos pela população feminina no Brasil

Ano	2006		2013		2013		2015		2015	
Referência	PNDS 2009 Farias 2016		PNS 2013		Farias 2016 (PNAUM 2013)		Borges 2017		Gonçalves 2019	
Faixa etária (anos) Amostra	15 - 49 15.000 mulheres		18 - 49		15 - 49 12.364 mulheres		18 - 49 668 mulheres		20 - 49 736 mulheres	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
População feminina	95.231.593	100,0%	102.072.857	100,0%	102.072.857	100,0%	103.894.681	100,0%	103.894.681	100,0%
População feminina na faixa etária	52.224.977	54,8%	50.549.366	49,5%	55.733.350	54,6%	51.333.103	49,4%	47.881.187	46,1%
População feminina na faixa etária e não grávidas	-	-	-	-	45.600.000	44,7%	-	-	-	-
	PREVALÊNCIA		PREVALÊNCIA		PREVALÊNCIA		PREVALÊNCIA		PREVALÊNCIA	
	Faixa etária	Pop. feminina	Faixa etária	Pop. feminina	Faixa etária e não grávidas	Pop. feminina	Faixa etária	Pop. feminina	Faixa etária	Pop. feminina
Mulheres sexualmente ativas (Últimos 12 meses)	81,90%	44,91%							92,70%	42,72%
Uso de algum método contraceptivo	67,80%	37,18%	61,10%	30,26%			78,40%	38,74%	78,40%	36,13%
Mulheres estéreis									3,00%	1,38%
Uso de contraceptivo oral	22,10%				28,20%	15,40%	29,93%	14,79%	31,80%	14,66%
Mulheres esterilizadas	21,80%	11,96%					3,64%	1,80%	11,10%	5,12%
Parceiros que usam preservativo masculino	12,90%	7,07%					18,54%	9,16%	10,90%	5,02%
Uso de hormônio injetável	3,50%	1,92%			4,50%	2,46%	18,43%	9,10%	4,60%	2,12%
Parceiros esterilizados	3,30%	1,81%					2,82%	1,39%	4,10%	1,89%
Mulheres com DIU							2,23%	1,10%	3,10%	1,43%
Outros métodos							2,00%	0,99%	2,30%	1,06%
Mulheres que pagaram pelo contraceptivo oral					14,00%	6,25%				
Mulheres que pagaram pelo contraceptivo oral sem tentativa de obter pelo SUS (Dentro do grupo de usuárias de CO)					47,66%	21,29%				
Mulheres que pagaram pelo contraceptivo injetável					2,15%	0,96%				
Mulheres que pagaram pelo contraceptivo injetável sem tentativa de obter pelo SUS (Dentro do grupo usuária de CI)					38,10%	17,02%				

Apêndice 8 – Bula do Cyclofemina®



Cyclofemina

Hemafarma Comércio e Indústria Farmacêutica Ltda.

Carnot Laboratórios

Suspensão Injetável

Acetato de Medroxiprogesterona + Cipionato de estradiol
25 mg/0,5 mL + 5 mg/0,5 mL

Bula do Profissional de Saúde

Cyclofemina®

Suspensão Injetável

25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol

APRESENTAÇÕES:

Embalagem contendo 1 ampola de 0,5 mL cada

USO INTRAMUSCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO: Cada unidade de 0,5 mL contém 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol.

Excipientes: propilparabeno, metilparabeno, cloreto de sódio, macrogol, polissorbato 80, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

CYCLOFEMINA® é indicado como contraceptivo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) realizou um amplo estudo clínico de Fase III utilizando dois contraceptivos injetáveis em mais de 100.000 usuárias. O medicamento teste continha a mesma associação dos ativos presentes em CYCLOFEMINA® e, quando comparado a outros métodos/produtos contraceptivos mostrou-se mais eficaz, inclusive superior à ligadura de trompas, sendo sua eficácia contraceptiva verificada a partir da primeira aplicação.

Referências bibliográficas

1. WHO: A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once a month by intramuscular injection: Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*, 37:1-20, 1988
2. WHO: Task Force on long acting agents for the regulation of fertility. Multinacional comparative clinical trial of long acting injectable contraceptives: HRP-112, 1994

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

CYCLOFEMINA® é um contraceptivo na forma de suspensão aquosa injetável que equilibra as ações de dois importantes hormônios no sistema reprodutor feminino e em baixas concentrações. A ação progestogênica é efetivada pelo acetato de medroxiprogesterona, que possui uma atividade altamente seletiva e eficaz e apresenta características semelhantes a progesterona natural, só que 10 vezes mais potente e não é transportada pelas globulinas fixadoras de hormônios sexuais (SHBG). Exerce uma potente atividade anovulatória e antigonadotrófica comprovada na sua eficácia contraceptiva com uma aplicação mensal. Após administração parenteral a medroxiprogesterona é absorvida gradualmente a partir do músculo e são alcançadas as concentrações máximas em 3 a 6 dias. A biodisponibilidade excede a 80% da dose administrada. A metabolização da medroxiprogesterona se faz através do fígado com a hidroxilação e conjugação da molécula e sua excreção pela urina e fezes.

A ação estrogênica é efetivada pelo cipionato de estradiol que age diretamente ao nível hipotalâmico e no útero e indiretamente na maturação dos folículos. Após administração parenteral, as concentrações máximas no sangue são atingidas em 2 a 3 dias. A metabolização principal se faz no fígado, formando metabólitos da estrona, e em menor proporção de estriol, que

são conjugados para serem eliminados pela urina, bile e fezes. Uma parte retorna a circulação entero-hepática. A formulação de **CYCLOFEMINA®** foi desenvolvida para que seus microcristais garantam uma liberação lenta e gradual da combinação de hormônios, mantendo seus níveis no sangue estáveis e constantes e outra vantagem é a sua forma em suspensão aquosa que torna sua aplicação menos dolorosa do que os contraceptivos injetáveis oleosos. Os principais mecanismos de ação de **CYCLOFEMINA®** são a suspensão da ovulação através da ação do cipionato de estradiol na inibição da secreção hipofisária do FSH com conseqüente atraso na maturação folicular e, conjugado com a ação da medroxiprogesterona que inibe o pico de liberação do LH que aparece no meio do ciclo e que induz à ovulação. Outra ação que favorece a contracepção é o aumento da viscosidade do muco cervical.

Os estudos realizados com **CYCLOFEMINA®** também demonstraram que mulheres em tratamento durante 1 a 2 anos tiveram o retorno da fertilidade a partir de 30 a 60 dias após a interrupção do uso e que a ação dos resíduos hormonais são mínimos devido as baixas concentrações destes na formulação de **CYCLOFEMINA®**. Os estudos pré-clínicos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, utilizando esquema de dosificação sensíveis e múltiplos, não demonstraram efeitos relevantes. A dose DL50 é maior que 1.000mg/kg em todas as espécies estudadas e não se relatou potencial tóxico a médio e em longo prazo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CYCLOFEMINA® não deve ser usado em mulheres que apresentem uma das condições descritas abaixo:

- presença ou história de acidente vascular encefálico;
- presença ou história de processos trombóticos/ tromboembólicos arteriais ou venosos, como por exemplo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, infarto do miocárdio.
- história ou presença de hipertensão moderada ou severa; • angina pectoris;
- história ou suspeita de câncer de mama, útero ou vagina;
- presença de sangramento vaginal inexplicável;
- presença ou história de icterícia durante uma gravidez ou uso anterior de um contraceptivo hormonal;
- presença ou história de tumores hepáticos malignos ou benignos;
- presença ou história de pancreatite;
- ocorrência ou suspeita de gravidez;
- hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula;

Este medicamento é contraindicado para mulheres que não estejam em idade fértil.

CYCLOFEMINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez.

Não é recomendado o seu uso durante a amamentação, pois o estrogênio de **CYCLOFEMINA® pode induzir a uma diminuição do leite materno.**

Este medicamento causa malformação ao bebê durante a gravidez.

Uso em grupos de risco

As pacientes que apresentam quadro ou histórico de depressão severa, enxaqueca, diabetes mellitus ou epilepsia devem ser observadas com rigor. Caso alguma destas condições se agrave ou ainda se as provas de funções hepáticas tornarem-se alteradas deve-se descontinuar o tratamento.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gravidez e lactação

CYCLOFEMINA® não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez.

O uso de **CYCLOFEMINA® não é recomendável para mulheres que estejam amamentando.**

CYCLOFEMINA® não deve ser administrado durante a gestação ou se existe suspeita de gravidez.

Este medicamento pode interromper a menstruação por período prolongado e/ou causar sangramentos intermenstruais severos.

Este medicamento é contraindicado para mulheres que não estejam em idade fértil.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas. Não se sabe se os contraceptivos orais combinados apresentam efeitos negativos sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Distúrbios psiquiátricos:

Algumas mulheres que usam contraceptivos hormonais, relataram depressão ou humor com tendência depressiva. A depressão pode ser grave e às vezes pode levar a pensamentos suicidas. Se você experimentar alterações de humor e sintomas depressivos, entre em contato com seu médico para obter orientação médica assim que possível.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de **CYCLOFEMINA®** com algumas drogas pode diminuir a sua eficácia ou provocar mudanças no padrão de sangramento. Tais drogas incluem: amoxicilina, ampicilina, ciclacilina, cloranfenicol, dapsona, doxiciclina, eritromicina minociclina, oxaciclina, oxitetraciclina, penicilina G, penicilina G procaína, penicilina V, rifampicina, tetraciclina, aminoglutathimide, *Hypericum perforatum*. Os anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, fenilbutazona, fenobarbital, oxcarbazepina, primidona e topiramato, podem aumentar o metabolismo dos esteróides com conseqüente diminuição da eficácia contraceptiva. O emprego concomitante de outros medicamentos a base de estrógeno podem potencializar a frequência de efeitos tóxicos. O uso de tabaco, principalmente por mulheres acima de 35 anos de idade e que fumam mais de 15 cigarros por dia, pode aumentar os riscos de acidentes cardiovasculares.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

CYCLOFEMINA® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

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

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

Aspecto físico

CYCLOFEMINA®, após agitação da ampola, terá aspecto de um líquido branco leitoso.

Características organolépticas

CYCLOFEMINA® é um composto injetável inodoro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

1 (uma) aplicação mensal.

No caso da paciente não ter utilizado contraceptivo hormonal no mês anterior, a aplicação deve ser feita entre o 1° e o 5° dia do ciclo menstrual. As aplicações seguintes deverão ocorrer seguindo o intervalo de 30 dias (± 3 dias) da aplicação anterior, independente de menstruação. Se a paciente estiver mudando de um outro contraceptivo hormonal, a aplicação de **CYCLOFEMINA®** deve ser efetuada na data prevista para a utilização do contraceptivo anterior. As aplicações seguintes deverão ocorrer seguindo o intervalo de 30 dias (± 3 dias) da aplicação anterior, independente de menstruação.

A eficácia contraceptiva é a partir do primeiro dia de aplicação. No caso da paciente esquecer de fazer a aplicação, recomenda-se esperar a próxima menstruação e reiniciar o tratamento (sempre entre o 1° e o 5° dia do ciclo menstrual). Durante o tempo de espera a paciente deve recorrer a um método contraceptivo não hormonal. A ampola de **CYCLOFEMINA®** deve ser agitada até que a suspensão fique homogênea. Administrar 0,5 mL por via intramuscular profunda utilizando agulha 30 x 7, preferencialmente na região glútea.

Como para todos os inibidores da ovulação, erros de tomada e de método podem ocorrer e, portanto, não pode se esperar 100% de eficácia do método.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As frequências dos efeitos adversos relatados são definidas a seguir:

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% das pacientes que utilizam este medicamento):

Nos ciclos iniciais, como sangramento intermenstrual, alteração do padrão normal de sangramento.

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% das pacientes que utilizam este medicamento):

Amenorréias, náuseas, vômitos, cefaleia e alteração do peso corporal.

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% das pacientes que utilizam este medicamento):

Acne, hirsutismo, mastalgia, mastodinia, alterações metabólicas, hepatopatias e irritabilidade.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

No retrospecto de **CYCLOFEMINA®** não foram relatados casos de superdosagem. As superdoses de estrógeno provocariam náuseas, vômitos, cefaléia. Não existe antídoto e o tratamento deve ser sintomático. Pode ocorrer sangramento por dçãeprivo e neste caso recomenda-se esperar que se estabeleça o ciclo menstrual normal.

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

Reg. nº MS-1.1036.0266.001-3

Fabricado por:

Productos Científicos S.A. de C.V., **Carnot® Laboratórios**

México, CDMX.

Registrado, Importado e Embalado por:

HEMAFARMA COMÉRCIO E INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

Rua Manoel Bandeira, 240, São Gonçalo – RJ

C.N.P.J. 30.332.829/0001-52

Indústria Brasileira

SAC: 0800 022 2014 – www.hemafarma.com.br

Farmacêutico Responsável: Sueli F. G. N. Alves CRF-RJ nº 5023

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/04/2021.



BU005/03

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
30/01/2018	0075244184	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2018	0075244184	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/01/2018	Dizeres legais	VP / VPS	Suspensão Injetável 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol por ampola de 0,5 mL
30/01/2018	0075244184	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	10/12/2019	3410992197	Notificação de Alteração de texto de bula	10/12/2019	Dizeres legais Inclusão da filial	VP / VPS	Suspensão Injetável 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol por ampola de 0,5 mL
10/12/2019	3410992197	Notificação de Alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/05/2020	1433554209	Notificação de Alteração de texto de bula	08/05/2020	Inclusão de aviso recomendado pelo PRAC / EMA Dizeres legais: exclusão de filial	VP / VPS	Suspensão Injetável 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol por ampola de 0,5 mL

08/05/2020	1433554209	Notificação de Alteração de texto de bula	27/04/2021		Notificação de Alteração de texto de bula	22/04/2021	Inclusão de texto do item "9. Reações Adversas", de acordo com o estabelecido na RDC 406 de 22/07/2020	VPS	Suspensão Injetável 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol por ampola de 0,5 mL
------------	------------	---	------------	--	---	------------	--	-----	--

