

# Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Fevereiro / 2022

**Contraceptivos injetáveis acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) para mulheres em idade fértil**

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população<sup>1</sup>.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

**Quadro 1.** Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde

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



Análise de Impacto Orçamentário

Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DIGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.



FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante. .... 26

**Figura 2.** Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão..... 28

**Figura 3.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de descontinuação – gravidez não planejada [23]..... 34

**Figura 4.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de amenorreia – primeiro período de referência [23]..... 36

**Figura 5.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de amenorreia – qualquer período durante 6 meses do estudo [23]. .... 36

**Figura 6.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de amenorreia – primeiro período de referência [23]. .... 37

**Figura 7.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de amenorreia – quarto período de referência [23]. .... 37

**Figura 8.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de sangramento/escape maior que 5 dias – primeiro período de referência [23]. .... 38

**Figura 9.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de sangramento/escape maior que 5 dias – quarto período de referência [23]. .... 38

**Figura 10.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de dias de sangramento -segundo período de referência [23]..... 39

**Figura 11.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento prolongado) – primeiro período de referência [23]..... 40

**Figura 12.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento prolongado) – quarto período de referência [23]..... 41

<b>Figura 13.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento irregular) – quarto período de referência [23]. .....	41
<b>Figura 14.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento irregular) – primeiro período de referência [23]......	42
<b>Figura 15.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento intermenstrual moderado ou severo) – primeiro período [23]. .....	42
<b>Figura 16.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento intermenstrual moderado ou severo) – quarto período [23]. .....	42
<b>Figura 17.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de descontinuação – por todas as causas em 12 meses [23]. .....	45
<b>Figura 18.</b> Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de descontinuação – por todas as causas em 6 meses [23]. .....	46
<b>Figura 19.</b> Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de descontinuação - por todas as causas [23]......	46
<b>Figura 20.</b> Comparação entre algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg versus algestona acetofenida 75 mg + enantato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho dias de sangramento/escapes – após terceira injeção.....	49
<b>Figura 21.</b> Gráfico de sinal dos ensaios clínicos randomizados identificados. ....	52
<b>Figura 22.</b> Gráfico de Summary Plot dos clínicos randomizados identificados. ....	52
<b>Figura 23.</b> Modelo de Markov para avaliação de custo-efetividade de contraceptivos orais no SUS. ....	59
<b>Figura 24.</b> Diagrama de tornado para comparação entre acetato de medroxiprogesterona e medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. ....	63
<b>Figura 25.</b> Diagrama de tornado de comparação entre acetato de medroxiprogesterona e algestona acetofenida. ....	63
<b>Figura 26.</b> Análise de sensibilidade probabilística das opções contraceptivas. Gráfico de dispersão de custo versus efetividade. ....	64

## QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Métodos contraceptivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). ....	19
<b>Quadro 2.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia - acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. ....	21
<b>Quadro 3.</b> Ficha com a descrição técnica da tecnologia – algestona acetofenida + enantato de estradiol. ....	22

<b>Quadro 4.</b> Descrição dos parâmetros utilizados para a construção da pergunta de pesquisa segundo estratégia PICO do demandante.....	25
<b>Quadro 5.</b> Pergunta PICO reestruturada pela equipe de revisão.....	27
<b>Quadro 6.</b> Estudos incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão. ....	29
<b>Quadro 7.</b> Estudos incluídos apenas pela equipe de revisão. ....	29
<b>Quadro 8.</b> Estudos incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão. ....	30
<b>Quadro 9.</b> Estudos excluídos pela equipe de revisão. ....	30
<b>Quadro 10.</b> Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2. ....	53
<b>Quadro 11.</b> Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para os estudos de coorte.....	54
<b>Quadro 12.</b> JBI <i>Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies</i> . ....	55
<b>Quadro 13.</b> Qualidade geral da evidência de acordo com o sistema <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE). ....	56
<b>Quadro 14.</b> Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE dos estudos observacionais. ....	57
<b>Quadro 15.</b> Apresentação de contraceptivos adquiridos pelo Ministério da Saúde, conforme informação da demanda externa.....	72
<b>Quadro 16.</b> Parâmetros para estimativa de população alvo em uso de contraceptivos em geral pelo SUS, apresentado na demanda externa.....	73
<b>Quadro 17.</b> Distribuição de contraceptivos disponíveis no SUS com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, apresentada na demanda externa.....	74
<b>Quadro 18.</b> Custo anual de cada opção contraceptiva considerada na demanda externa. ....	74
<b>Quadro 19.</b> Estimativa de impacto orçamentário pelo cenário-base apresentado na demanda externa.....	75
<b>Quadro 20.</b> Estimativa de impacto orçamentário pelo cenário-alternativo apresentado na demanda externa. ....	76

## TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Distribuição das mulheres de 15 a 49 anos de idade que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses anteriores à data da entrevista, ainda menstruam e não usam métodos para evitar a gravidez atualmente, com indicação do intervalo de confiança de 95%.....	17
<b>Tabela 2.</b> Análise de tabela de razões de descontinuação cumulativa (erro padrão). ....	48
<b>Tabela 3.</b> Probabilidades de transição para modelo de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS. ....	59
<b>Tabela 4.</b> Custos para modelo de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS.....	60
<b>Tabela 5.</b> Distribuição de probabilidade de gestação por faixa etária. ....	61
<b>Tabela 6.</b> Parâmetros e distribuições aplicados na análise de sensibilidade probabilística. ....	61
<b>Tabela 7.</b> Resultado de avaliação de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS.....	62

<b>Tabela 8.</b> Projeção de população de mulheres no Brasil, 2022 a 2026.....	65
<b>Tabela 9.</b> Estimativa de mulheres em uso de contraceptivo injetável e taxa de crescimento, 2022 a 2026. ....	65
<b>Tabela 10.</b> Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis atualmente.....	66
<b>Tabela 11.</b> Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis e entrada das duas opções em análise. ....	67
<b>Tabela 12.</b> Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis e entrada de uma das opções em análise.....	67
Tabela 13. Estimativa de distribuição de contraceptivos no SUS em caso de desabastecimento de medróxiprogesterona isolada.....	68
Tabela 14. Estimativa de distribuição de contraceptivos no SUS em caso de desabastecimento de enantato de noretisterona + valerato de estradiol. ....	68
<b>Tabela 15.</b> Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026. ....	69
<b>Tabela 16.</b> Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026. ....	70
<b>Tabela 17.</b> Impacto orçamentário com entrada da algestona acetofenida + enantato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026. ....	70
Tabela 18. Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol e desabastecimento de acetato de medroxiprogesterona, em reais, de 2022 a 2026. ....	71
Tabela 19. Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol e desabastecimento de enantato de noretisterona + valerato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026. ....	71

1.	APRESENTAÇÃO.....	12
2.	CONFLITOS DE INTERESSE .....	12
3.	RESUMO EXECUTIVO .....	13
4.	INTRODUÇÃO .....	16
4.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	16
4.2.	Métodos contraceptivos .....	18
5.	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS.....	21
5.1.	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol .....	21
5.2.	Algestona acetofenida + enantato de estradiol .....	22
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	25
6.1.	Acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol .....	25
6.1.1.	Evidências apresentadas pelo demandante .....	25
6.1.2.	Características dos estudos incluídos .....	31
6.1.3.	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	33
6.1.4.	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	34
6.2.	Algestona acetofenida + enantato de estradiol .....	46
6.2.1.	Características dos estudos .....	47
6.2.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia .....	47
6.2.1.	Efeitos indesejáveis da tecnologia .....	48
6.3.	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis dos contraceptivos avaliados.....	50
6.4.	Qualidade geral da evidência .....	51
6.4.1.	Avaliação do Risco de Viés dos Ensaios Clínicos Randomizados – Rob 2.0 .....	51
6.4.2.	Avaliação da qualidade metodológica para as Revisões Sistemáticas - AMSTAR 2.....	52
6.4.3.	Avaliação da qualidade metodológica para os estudos observacionais utilizando Escala de Newcastle-Ottawa [Newcastle-Escala de Ottawa (NOS)] .....	54
6.4.4.	Avaliação da qualidade metodológica para os estudos observacionais utilizando JBI <i>Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies</i> .....	54
6.5.	Certeza geral das evidências (GRADE).....	55
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	58
7.1.	Avaliação econômica .....	58
7.1.1.	Análise interna .....	58
7.1.2.	Modelo econômico de custo-efetividade .....	58
7.2.	Impacto orçamentário.....	65



7.2.1.	Resultados da análise de impacto orçamentário interna .....	68
7.2.2.	Resultados da Análise de Impacto orçamentário do demandante .....	72
7.2.3.	Considerações da análise de impacto orçamentário da demanda externa .....	77
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	78
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	81
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	82
11.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	84
12.	REFERÊNCIAS.....	85



## 1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação de incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS) dos contraceptivos injetáveis acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e/ou algestona acetofenida + estradiol (150 mg + 10mg) para mulheres em idade fértil.

Essa demanda foi solicitada inicialmente pela Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS), em 26 de maio de 2021, com objetivo de disponibilizar o acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e/ou algestona acetofenida + estradiol (150 mg + 10mg) como alternativas adicionais de contraceptivos injetáveis, àqueles já disponíveis no SUS. Este relatório também realiza a análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Hemafarma Comércio e Indústria Farmacêutica Ltda., em 04 de agosto de 2021, na solicitação de incorporação do acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg), Cyclofemina<sup>®</sup>, para contracepção de mulheres em idade fértil.

Portanto o objetivo do presente documento é avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário destes medicamentos injetáveis utilizados para contracepção de mulheres em idade fértil, atendidas no contexto do SUS.

## 2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não ter conflitos de interesses com a matéria.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologias:** Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5 mg) (Cyclofemina®) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10 mg)

**Indicação:** Contraceção

**Demandante interno:** Secretaria de Atenção Primária à Saúde/Departamento de Ações Programáticas Estratégicas

**Demandante externo:** Hemafarma Comércio e Indústria Farmacêutica Ltda.

**Introdução:** Estima-se que metade das gestações ocorram sem planejamento, em todo o mundo. Como consequência, aumenta também a chance de aborto, com incremento estimado de 51 para 61 por 1.000 mulheres entre 1990-1994 e 2015-2019. A contraceção com métodos modernos é considerada uma estratégia custo-efetiva e fundamental para alinhamento entre a possível vontade de ter filhos e outros determinantes que impactam na escolha das pessoas envolvidas. Os métodos contraceptivos podem ser classificados em tradicionais ou modernos, de curta ou de longa duração, sendo considerados, de forma geral, como métodos tradicionais a abstinência sexual e os comportamentais. Os métodos modernos de ação curta são os orais, injetáveis, preservativos e diafragmas; e os métodos modernos de ação prolongada, DIU e implantes. Os anticoncepcionais injetáveis, quando combinados, contêm além do progestogênio sintético, um éster de estrogênio natural – o estradiol, diferentemente dos estrogênios sintéticos presentes nos anticoncepcionais orais. A posologia desses anticoncepcionais pode ser mensal, bimestral ou trimestral dependendo da sua composição e em relação aos orais podem ser uma opção interessante para mulheres que tenham alguma inflamação intestinal ou não desejam fazer uso diário de comprimidos por comodidade.

**Pergunta:** A contraceção com uso de acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) ou algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) é eficaz e segura para mulheres em idade fértil, de 15 a 49 anos, em comparação com acetato medroxiprogesterona (150 mg) ou enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg + 5 mg)?

**Evidências clínicas:** Avaliando-se primeiramente o acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, em relação à prevenção e gravidez não-planejada, foram encontradas taxas de falha sem diferença significativa com enantato de noretisterona + valerato de estradiol. Na comparação com acetato de medroxiprogesterona isolado, em um estudo (n=360), foram observadas duas ocorrências de gestação no grupo testado (1,11%) e não foram relatadas gestações no grupo controle. Na análise de efeitos adversos em geral, foram relatados dor de cabeça, enxaqueca, tontura e dor musculoesquelético, sem diferenças estatísticas entre os braços do estudo. Também não foram observadas diferenças na comparação com acetato de medroxiprogesterona. Na avaliação das evidências disponíveis para algestona acetofenida + enantato de estradiol, não foram encontradas comparações diretas. Foi levado em conta que esse medicamento está em uso há mais de sessenta anos, que há publicações de ensaios clínicos com dados com amostras combinadas representativas e a existência de várias apresentações no mercado nacional com registro sanitário válido. Esses fatores levaram à síntese de evidência, para análise de eficácia e segurança, considerando os dados de comparação indireta, que devem ser interpretados com suas limitações inerentes. Para avaliação de prevenção e gravidez não-planejada, foi analisada a eficácia e aceitabilidade de algestona acetofenida 90 mg + enantato de estradiol 6 mg em comparação com algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg, através de um ensaio clínico randomizado multicêntrico com 1737 pacientes entre 14 e 38 anos, durante 12 ciclos menstruais consecutivos. Ambas as concentrações se mostraram eficazes para prevenir a gestação não planejada. Um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado com 365 adolescentes entre 14 e 19 anos de idade do Brasil, avaliou a eficácia e segurança de dois regimes de administração de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg durante 12 meses. O contraceptivo se mostrou eficaz, com taxas de gestação não planejada de 1,4 % para o braço 1 (injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias) e 1,7 % para o braço 2. Na avaliação de efeitos adversos em geral, foi identificada uma proporção de 20,7 % a 26,9 % de eventos adversos considerados diretamente relacionados ao contraceptivo. Quatro eventos adversos sérios não foram correlacionados ao contraceptivo.

**Avaliação econômica:** O demandante externo apresentou uma avaliação econômica de custo-minimização contendo os custos associados ao método contraceptivo. Foram comparados contraceptivo oral, injetável e DIU. Foi proposto um



modelo de Markov, com uma microssimulação em uma coorte de 1.000 mulheres com idade inicial variando entre 15 a 49 anos de idade. Foram considerados os valores de aquisição de cada medicamento e custos diretos médicos de acompanhamento. A avaliação proposta para o desfecho gestação evitada permitiu observar que o acetato de medroxiprogesterona 150 mg se mostrou como opção de menor custo individual (R\$ 429,17) enquanto o enantato de noretisterona + valerato de estradiol demonstrou maior inibição de eventos (3,32 gestações evitadas). O acetato de medroxiprogesterona isolado se mostrou dominante sobre as duas opções em avaliação, e o enantato de noretisterona + valerato de estradiol apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 2210,60 por gestação evitada. Os custos incrementais da algestona+ acetofenida e da medroxiprogesterona + estradiol frente ao comparador noretisterona + estradiol, disponível no SUS, foram semelhantes, - R\$ 131,55 e R\$ 38,75, respectivamente, associados à uma efetividade incremental de -1,2 e -0,48, respectivamente. A associação acetato de medroxiprogesterona se mostrou como uma opção comparável à noretisterona + estradiol em custo e efetividade. A algestona acetofenida apresentou menor efetividade e parte representativa das iterações com custo similar à noretisterona + estradiol.

**Análise de impacto orçamentário (AIO):** A subpopulação de mulheres em uso de contraceptivo foi estimada com base na cascata epidemiológica elaborada com dados da PNS 2019, em que foram entrevistadas mulheres de 15 a 49 anos que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses anteriores à data da entrevista, ainda menstruam e usam ou não algum método para evitar a gravidez. Foi possível estimar uma população-alvo de mulheres em uso dessa categoria de anticoncepcional inicial de 4.520.852 mulheres em 2022 até 4.494.539 em 2026. O cálculo da taxa de crescimento desse público foi realizado, com uma variação negativa entre -0,02% e -0,27% no período. A distribuição de contraceptivos injetáveis no SUS foi calculada a partir das aquisições em 2021 pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde. A taxa de variação obtida previamente foi aplicada a esta subpopulação de 2023 a 2026. A incorporação das duas opções em análise foi apresentada de forma conjunta e separadamente. No primeiro cenário, com o mix de 1% a 5% de participação de cada medicamento, foi observado um impacto orçamentário sem incorporação de R\$ 1,009 bilhões em cinco anos, enquanto a incorporação dos dois medicamentos levaria a um impacto de incremental de R\$ 975,7 milhões no mesmo período. Portanto, haveria uma economia de R\$ 33,9 milhões. A avaliação de entrada somente da medroxiprogesterona + cipionato de estradiol demonstrou também uma economia de R\$ 1,5 milhões de reais em todo o período. Já na avaliação isolada da algestona acetofenida + enantato de estradiol, a economia é maior, perfazendo R\$32,4 bilhões. Na avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante externo, apesar de registradas limitações e diferenças metodológicas, os resultados nas duas análises convergiram para uma estimativa de economia gerada com a entrada do produto, inclusive com a mesma ordem de grandeza.

**Recomendações internacionais:** Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde: CADTH – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; IQWiG – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; NICE – *The National Institute for Health and Care Excellence*; PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; SBU – *Swedish Council on Health Technology Assessment*; SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; SMC – *Scottish Medicine Consortium*. Não foram encontrados resultados de avaliação das tecnologias de interesse por essas entidades.

**Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT):** Não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise.

**Considerações finais:** Diante dos estudos clínicos encontrados, foi possível caracterizar um conjunto de evidências em que a eficácia do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e o perfil de segurança se mostraram não-inferiores às opções disponíveis no SUS. Os achados de comparação direta demonstraram em geral um nível comparável desse medicamento com o enantato de noretisterona + valerato de estradiol quanto à prevenção de gravidez não-planejada e também quanto aos eventos indesejáveis de descontinuação, alterações de sangramento, amenorreia e eventos adversos em geral. Quando analisado frente ao acetato de medroxiprogesterona, o acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol se mostrou levemente inferior em termos de taxa de descontinuação e irregularidade de sangramento menstrual, porém levou a menos casos de amenorreia. Considerando o enantato de noretisterona + valerato de estradiol como comparador disponível no SUS, os desfechos de custo e efetividade do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol se mostraram similares, demonstrando equivalência desse medicamento. com qualidade geral da evidência moderada a alta, a depender dos desfechos. As taxas de falha para prevenção de gravidez não planejada, descontinuação, alterações de sangramento menstrual e amenorreia estão em níveis relatados na literatura para a classe de contraceptivos injetáveis, com qualidade da evidência moderada. A inclusão

de mais duas opções de contraceptivos injetáveis de aplicação mensal converge para ampliar a oferta para melhor adaptação em caso de eventos adversos à primeira escolha, reduzindo as taxas de descontinuação consideradas altas. O conjunto de subsídios levantados permitem considerar que a evidência disponível é levemente favorável aos produtos avaliados, com as informações econômicas indicando economia para o SUS.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS dos contraceptivos injetáveis de aplicação mensal acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg). Para esta recomendação houve consenso de que a incorporação de pelo menos um dos medicamentos poderia diminuir as chances de eventual desabastecimento. Reforçou-se que a proposta trata-se de complementação e não substituição dos contraceptivos injetáveis já disponíveis no SUS. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

De forma geral, em média, as pessoas têm menos filhos nos dias de hoje do que no passado, sendo observada uma redução expressiva da taxa de fertilidade global, com aproximadamente 78 % menos nascimentos por mulher entre os anos de 1990 e 2019 [1, 2]. Essa tendência veio como consequência de alterações profundas no interesse em ter filhos, adiar ou evitar a gestação [2].

Apesar dessa redução, em todo o mundo, acredita-se que aproximadamente metade de todas as gestações ainda são não intencionais, inclusive com aumento na proporção de gravidez não intencional que termina em aborto, de 51 para 61 por 1.000 mulheres entre 1990-1994 e 2015-2019, respectivamente [3].

A gravidez não intencional ou não planejada pode resultar em sérias consequências para a mulher, para a criança e sua família, frequentemente associada a complicações durante a gestação, ansiedade, depressão, indução de abortos, partos prematuros, recém-nascidos com baixo peso, bem como aumento da mortalidade materna e neonatal [1, 3-5]. Além disso, traz informações epidemiológicas importantes da população em estudo, como por exemplo percentual de aborto, ameaças a saúde sexual e reprodutiva feminina, a necessidade de ampliação de programas de planejamento familiar e saúde da mulher e da criança [1].

Nesse sentido, a contracepção – prevenção intencional da gestação – é considerada uma estratégia custo-efetiva e importante para permitir que casais e indivíduos possam ter autonomia e decidir de forma livre e responsável a quantidade de filhos e o intervalo entre eles [1, 6], sendo observado o aumento do uso de métodos contraceptivos em todo o mundo ao longo dos anos, como um fator essencial [3].

O acesso universal à serviços de saúde sexual e reprodutiva de qualidade, capazes de fornecer informação, orientação e aconselhamento, bem como acompanhamento clínico e uma variedade de métodos contraceptivos à população, é fundamental para garantir que todos os adultos e adolescentes possam evitar os riscos à saúde e socioeconômicos associados a uma gestação não intencional, bem como propiciar uma vida sexual satisfatória [7, 8]. Sabe-se inclusive que o aconselhamento contraceptivo de qualidade pode auxiliar os pacientes na escolha de um método contraceptivo adequado e que atenda às suas necessidades e preferências, gerenciar efeitos colaterais, a adesão, continuação ou mudança do método [9].

No Brasil a taxa de fecundidade também vem apresentando a mesma tendência, com redução na quantidade de filhos nascidos vivos, tidos por uma mulher ao final do seu período reprodutivo, de quase 72 % em 2015 [10], cujo decréscimo pode estar associado a diferentes aspectos, como urbanização crescente, instabilidade de emprego, redução

da mortalidade infantil, maior participação da mulher na força de trabalho, melhoria do nível educacional, e ampliação da disponibilidade e uso de métodos contraceptivos.

Acredita-se que 218 milhões de mulheres em países de média e baixa renda, incluindo o Brasil, desejam evitar a gravidez, mas não têm essa necessidade atendida e muitas vezes não utilizam um método contraceptivo moderno, o que resulta em cerca de 49% de gestações não intencionais [4, 10, 11]. Recentemente, na Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2019, mais de 19 % das mulheres brasileiras em idade fértil declararam não utilizar qualquer método contraceptivo [12].

Em média, aproximadamente, 30 % das mulheres que iniciaram um método contraceptivo descontinuam seu uso dentro do primeiro ano e mais da metade param antes de dois anos de uso por diversos motivos como dificuldade de acesso, falta de informação e acompanhamento, condições socioeconômicas e escolaridade, efeitos colaterais, mitos e rumores (por exemplo, associação com infertilidade ou câncer) que contribuem para a descontinuação do uso [11, 13]. A descontinuação do método contraceptivo vem se tornando um problema de saúde pública em países de baixa e média renda, devido ao risco de gravidez não intencional e suas consequências [14].

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019 (PNS 2019) mostram que 2,5% a 4,7% das mulheres em idade fértil que não usam métodos para evitar gravidez alegam não saber como evitar ou não saber onde ir ou quem procurar para lhe dar orientações [12]. Outros 20,3% declaram outros motivos para não realizar contracepção, demonstrando que uma parcela importante de mulheres ainda provavelmente não está contemplada com a oferta disponível atualmente.

**Tabela 1.** Distribuição das mulheres de 15 a 49 anos de idade que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses anteriores à data da entrevista, ainda menstruam e não usam métodos para evitar a gravidez atualmente, com indicação do intervalo de confiança de 95%.

Principal motivo de não evitar a gravidez	Distribuição das mulheres de 15 a 49 anos de idade que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses anteriores à data da entrevista, ainda menstruam e não usam métodos para evitar a gravidez atualmente (%)					
	Distribuição	Intervalo de confiança de 95%		Total	Intervalo de confiança de 95%	
		Limite inferior	Limite superior		Limite inferior	Limite superior
<b>Brasil</b>	100,0	-	-	8 154	7 727	8 581
Quer engravidar ou não se incomoda de engravidar	47,3	44,5	50,1	3 855	3 589	4 121
Por motivos religiosos	2,9	2,2	3,8	237	175	300
Não sabe como evitar	1,8	1,4	2,5	151	105	197
Não sabe aonde ir ou quem procurar para lhe dar orientações	1,5	1,1	2,2	125	80	170
Está grávida	15,7	13,8	17,8	1 282	1 110	1 454
Não tem relações sexuais com homens	10,4	8,8	12,4	850	688	1 013
Outro motivo	20,3	18,1	22,7	1 654	1 427	1 881

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional de Saúde 2019 [12].



## 4.2. Métodos contraceptivos

Há diferentes métodos contraceptivos disponíveis, reversíveis ou permanentes, com eficácia e mecanismos de ação distintos e frequentemente dependentes de utilização correta e consistente pelos pacientes [15-17].

Os métodos reversíveis englobam os métodos comportamentais (por exemplo, tabela, avaliação de alteração do muco cervical, avaliação de alteração da temperatura corporal basal ou combinação dessas técnicas para identificar os sinais de ovulação; relação sexual sem penetração e coito interrompido), de barreira (por exemplo, preservativos masculino e feminino, diafragma e espermaticidas), dispositivos intrauterinos (DIU de cobre e SIU-LNG – sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, sendo esse último também considerado hormonal), hormonais (por exemplo anticoncepcionais orais simples ou combinados, injetáveis mensais ou trimestrais, anel vaginal, adesivos transdérmicos e implantes subdérmicos), de emergência (por exemplo pílula oral, a ser utilizada em caráter de exceção em situações emergenciais e não como método regular) e método de lactação e amenorreia (durante amamentação e dependente da intensidade e frequência de sucção do bebê e produção de leite) [8, 18]. Os métodos definitivos são os cirúrgicos como a esterilização feminina (laqueadura tubária) e masculina (vasectomia) [17, 18].

É importante ressaltar que alguns métodos cuja eficácia dependem diretamente de disciplina e planejamento das relações sexuais e/ou regularidade do ciclo menstrual, como os comportamentais, ou ainda os métodos permanentes, pouco recomendados ou não recomendáveis para adolescentes, respectivamente [8, 18]. Além disso é fundamental estimular, como política de saúde, o uso da camisinha masculina ou feminina em todas as relações sexuais, por ser o único método que protege contra as Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) [8].

Os métodos contraceptivos também podem ser classificados em tradicionais ou modernos, de curta ou de longa duração, sendo considerados, de forma geral, como métodos tradicionais a abstinência sexual e os comportamentais. E os métodos modernos de ação curta os orais, injetáveis, preservativos e diafragmas; e os métodos modernos de ação prolongada, DIU e implantes [13].

Considerando que a atenção à saúde sexual e reprodutiva deve ser uma das áreas de atuação prioritárias da atenção básica à saúde em consonância com os direitos sexuais e reprodutivos da população e com a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher [19], são ofertados no Sistema Único de Saúde (SUS), métodos contraceptivos hormonais (contraceptivos orais e injetáveis), de barreira (diafragma e preservativos), DIU e ainda laqueadura e vasectomia, conforme descrito no Quadro 1 [8, 20].

**Quadro 1.** Métodos contraceptivos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Método Contraceptivo	Concentração	Forma Farmacêutica/Características
<b>Hormonal</b>		
acetato de medroxiprogesterona	10 mg	comprimido
	50 mg	suspensão injetável
	150 mg	
levonorgestrel	0,75 mg	comprimido
	1,5 mg	
noretisterona	0,35 mg	comprimido
enantato de noretisterona + valerato de estradiol	50 mg + 5 mg	solução injetável
etinilestradiol + levonorgestrel	0,03 mg + 0,15 mg	comprimido
<b>Dispositivo Intrauterino</b>		
dispositivo intrauterino plástico com cobre (DIU)	-	modelo T 380 mm <sup>2</sup>
<b>Barreira</b>		
diafragma	-	60 mm de diâmetro
		65 mm de diâmetro
		70 mm de diâmetro
		75 mm de diâmetro
		80 mm de diâmetro
		85 mm de diâmetro
preservativo masculino	-	160 mm x 49 mm
		160 mm x 52 mm
preservativo feminino	-	até 20 cm
<b>Definitivo</b>		
laqueadura tubária	-	procedimento 04.09.06.018-6
Vasectomia	-	procedimento 04.09.04.024-0

Fonte: RENAME, 2020 [21] e SIGTAP [20]

Na PNS 2019, aproximadamente 80,48 % das mulheres brasileiras em idade fértil declararam utilizar um método contraceptivo, e destas 9,8 % relataram utilizar os anticoncepcionais injetáveis [12]. A escolha do método contraceptivo deve ser de forma livre e informada, conforme a necessidade e preferência dos pacientes, considerando o que seja mais adequado à sua realidade e à prática do sexo seguro; além de alguns critérios de elegibilidade e avaliação de risco que devem ser analisados junto aos profissionais de saúde, para categorias específicas [8].

Os anticoncepcionais injetáveis, quando combinados, contêm além do progestogênio sintético, um éster de estrogênio natural – o estradiol, diferentemente dos estrogênios sintéticos presentes nos anticoncepcionais orais [8, 22]. A posologia desses anticoncepcionais pode ser mensal, bimestral ou trimestral dependendo da sua composição e em



relação aos orais podem ser uma opção interessante para mulheres que tenham alguma inflamação intestinal ou não desejam fazer uso diário de comprimidos por comodidade [22]. O mecanismo de ação observado no sistema reprodutor feminino é o mesmo dos demais contraceptivos hormonais, com a inibição da secreção hipofisária do hormônio folículo-estimulante (FSH) e consequente atraso na maturação folicular e a inibição do pico de liberação do hormônio luteinizante (LH) que leva à suspensão da ovulação [22]. Além disso também atuam na diminuição da motilidade tubária, no aumento da viscosidade do muco cervical e na indução de atrofia endometrial [8, 18].

## 5. FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS

A seguir, são apresentadas as fichas com a descrição das tecnologias avaliadas neste relatório de recomendação, de acordo com as bulas de seus fabricantes.

### 5.1. Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol

**Quadro 2.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia - acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol
<b>Nome comercial</b>	Cyclofemina®
<b>Apresentação</b>	Embalagem contendo 1 (uma) ampola de 0,5mL cada contendo solução injetável com 25 mg de acetato de medroxiprogesterona e 5 mg de cipionato de estradiol.
<b>Detentor do registro</b>	Hemafarma Com. e Ind. Farmacêutica Ltda
<b>Fabricante</b>	Hemafarma Com. e Ind. Farmacêutica Ltda
<b>Indicação aprovada em bula</b>	Cyclofemina® é indicado como contraceptivo.
<b>Indicação proposta</b>	Contracepção.
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	1 (uma) aplicação mensal. No caso de a 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 ( $\pm 3$ dias) da aplicação anterior, independente de menstruação. Se a paciente estiver mudando de um outro contraceptivo hormonal, a aplicação deve ser efetuada na data prevista para a utilização do contraceptivo anterior. As aplicações seguintes deverão ocorrer seguindo o intervalo de 30 dias ( $\pm 3$ dias) da aplicação anterior, independente de menstruação. A eficácia contraceptiva é a partir do primeiro dia de aplicação. No caso de a paciente esquecer de fazer a aplicação, recomenda-se esperar a próxima menstruação e reiniciar o tratamento (sempre entre o 1º e o 5º dia do ciclo menstrual). Durante o tempo de espera a paciente deve recorrer a um método contraceptivo não hormonal. A ampola 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.

Fonte: As informações sobre as características do fármaco foram extraídas da bula registrada na Anvisa.

**Contraindicações:** 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, também não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez. Não é recomendado o seu uso durante a amamentação, pois o estrogênio 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 se tornarem alteradas deve-se descontinuar o tratamento.

**Advertências e precauções:** Gravidez e lactação: não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou com suspeita de gravidez. O uso não é recomendável para mulheres que estejam amamentando. 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.

## 5.2. Algestona acetofenida + enantato de estradiol

**Quadro 3.** Ficha com a descrição técnica da tecnologia – algestona acetofenida + enantato de estradiol.

<b>Tipo</b>	Medicamento
<b>Princípio ativo</b>	Algestona acetofenida + enantato de estradiol
<b>Nome comercial</b>	Aldijet®; Algestona acetofenida + enantato de estradiol; Ciclovular®; Dáiva®; Perlumes®; Preg-Less®; Pregnolan®; Uno-Ciclo®
<b>Apresentação</b>	Embalagem com 1 (uma) ampola de 1mL contendo solução injetável com 150 mg de algestona acetofenida e 10 mg de enantato de estradiol.
<b>Detentor do registro</b>	Supera Farma Laboratórios S.A. EMS, S/A; SEM Sigma Pharma LTDA; Eurofarma Laboratórios S.A.; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Momenta Farmacêutica LTDA; Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA; Cifarma Científica Farmacêutica LTDA; Germed Farmacêutica LTDA; Nova Química LTDA
<b>Fabricante</b>	Supera Farma Laboratórios S.A. EMS, S/A; SEM Sigma Pharma LTDA; Eurofarma Laboratórios S.A.; União Química Farmacêutica Nacional S/A; Momenta Farmacêutica LTDA; Legrand Pharma Indústria Farmacêutica LTDA; Cifarma Científica Farmacêutica LTDA; Germed Farmacêutica LTDA; Nova Química LTDA



<b>Indicação aprovada em bula</b>	Indicado como contraceptivo injetável de uso mensal
<b>Indicação proposta</b>	Contraceptivo injetável de uso mensal
<b>Posologia e Forma de Administração</b>	A dose recomendada de algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg de algestona acetofenida e 10 mg de enantato de estradiol) é a administração de uma ampola entre o 7º e 10º dia (preferivelmente no 8º dia) após o início de cada menstruação. Contar o primeiro dia de sangramento menstrual como o dia número 1. O algestona acetofenida + enantato de estradiol deve ser sempre administrado por via intramuscular profunda, preferencialmente na região glútea, ou alternativamente, no braço (região deltoide).

As informações sobre as características do fármaco foram extraídas da bula registrada na Anvisa.

**Contraindicações:** A algestona acetofenida + enantato de estradiol não deve ser utilizado em mulheres que apresentam as seguintes condições, como estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) - Critérios de Elegibilidade Médica para Uso Contraceptivo de anticoncepcionais injetáveis combinados: Hipersensibilidade a qualquer componente da formulação do produto; Gravidez ou suspeita de gravidez; Amamentação (menos de 6 semanas pós-parto); Câncer de mama atual ou conhecido, ou suspeita de malignidade hormônio dependente na mama ou órgão genital; Cefaleias graves (recorrentes, incluindo enxaqueca) com sintomas neurológicos focais; Hipertensão grave [Pressão Arterial (PA) > 180/110 mmHg]; Doença vascular; Histórico atual ou pregresso de tromboflebite ou distúrbio tromboembólico [trombose venosa profunda (TVP), embolia; pulmonar (EP) ou acidente vascular cerebral (AVC), TVP/EP estabelecida em tratamento anticoagulante]; Histórico atual ou pregresso de cardiopatia isquêmica (incluindo infarto do miocárdio) ou cardiopatia valvar complicada; Diabetes com nefropatia, retinopatia, neuropatia ou outra doença vascular, ou diabetes com duração superior a 20 anos; Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpos anti-fosfolípidos positivos; Presença ou histórico de distúrbios ou doenças do fígado, incluindo cirrose grave (descompensada), tumores do fígado (maligno: hepatocarcinoma), hepatite ativa, icterícia colestática da gravidez ou icterícia com o uso de anticoncepcional hormonal prévio, incluindo prurido grave da gravidez; Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada; Sangramento uterino ou vaginal anormal; Tabagismo intenso ( $\geq 15$  cigarros por dia) e idade acima de 35 anos. Este medicamento é contraindicado durante a gravidez.

**Advertências e precauções:** Apesar de algestona acetofenida + enantato de estradiol ser altamente eficaz, a prática e os estudos têm mostrado que podem ocorrer casos de gravidez, uma vez que, como todos os demais métodos de contracepção, este também não protege 100% das mulheres. A ocorrência desses casos de gravidez resulta de falhas do próprio método contraceptivo e/ou de outros fatores não relacionados ao medicamento. Deve-se ter cautela se algestona acetofenida + enantato de estradiol for administrado nas seguintes situações: Histórico de hipertensão ou pressão arterial de 160-180 mmHg / 100-110 mmHg; Histórico familiar de doença vascular; Hiperlipidemia conhecida; Cirurgia de grande porte sem imobilização prolongada; Amamentação (6 semanas – 6 meses pós-parto); < 21 dias pós-parto (não amamentando); Histórico de câncer de mama ou histórico familiar de câncer de mama; Uso de determinados antibióticos,



terapia antirretrovirais ou anticonvulsivantes; Tumores de fígado (benigno: adenoma hepatocelular); Doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa e doença de Crohn; contraceptivos hormonais combinados podem piorar esta condição); Síndrome hemolítica urêmica (contraceptivos hormonais combinados podem piorar esta condição). Em tais casos, a utilização do medicamento exige um cuidadoso julgamento clínico, tendo em conta a gravidade da condição e a disponibilidade, praticabilidade e aceitabilidade de métodos alternativos de contracepção, assim como um cuidadoso acompanhamento.

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A seguir serão apresentados os desfechos avaliados para cada contraceptivo injetável, conforme metodologia a ser descrita e considerando os critérios da pergunta PICO reestruturada pela equipe de revisão para ambas as tecnologias avaliadas – acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg e algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg, atendendo às solicitações da demanda interna, bem como do dossiê do demandante externo.

### 6.1. Acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol

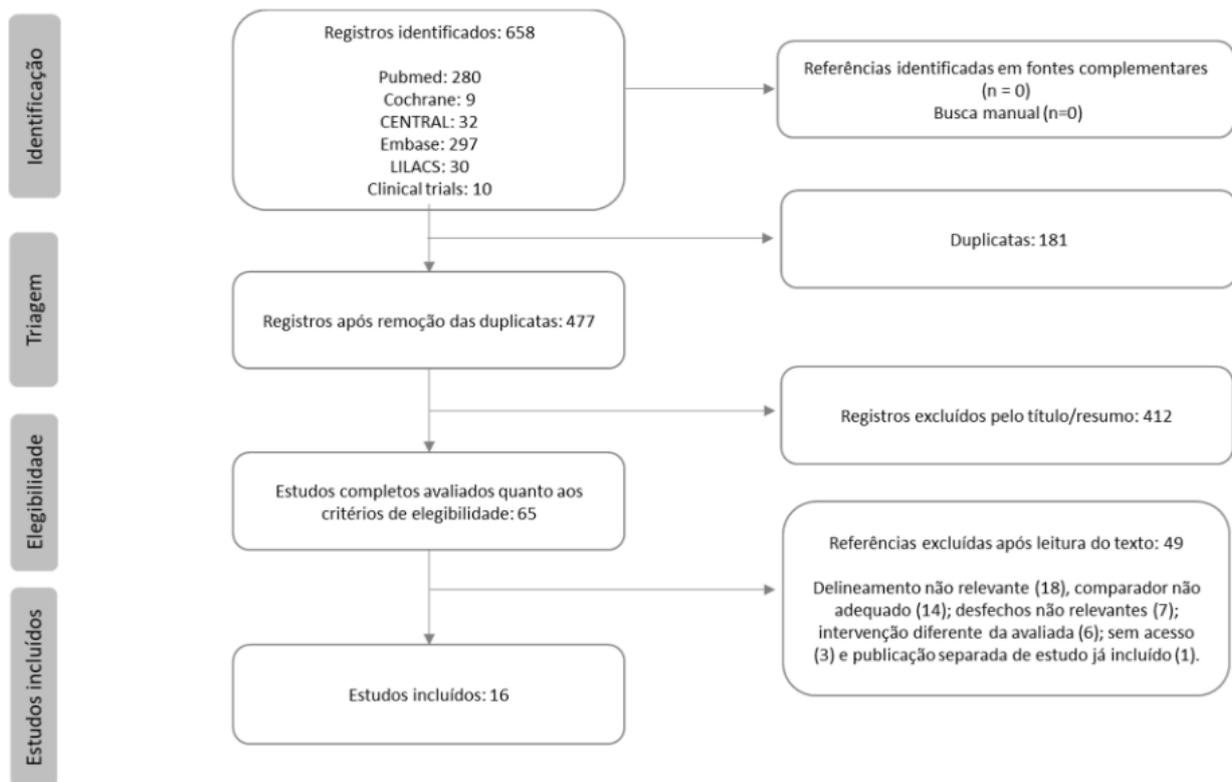
#### 6.1.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências “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?”, cuja apresentação estruturada em formato PICO encontra-se no Quadro 4.

**Quadro 4.** Descrição dos parâmetros utilizados para a construção da pergunta de pesquisa segundo estratégia PICO do demandante.

Parâmetro	Descrição
População	Mulheres em idade fértil em utilização de hormônios combinados ou progestogênios isolados injetáveis para contracepção e que não apresentem contraindicações 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.

A partir de estratégias de busca desenvolvidas, no período de 22/12/2020 a 25/12/2020 e sem restrição de ano de publicação, para as 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 ClinicalTrials.gov (*U.S. National Library of Medicine*) e também buscas manuais por estudos, pela verificação da lista de “referências bibliográficas” de estudos incluídos, o demandante incluiu 16 estudos no parecer técnico-científico (**Figura 1**).



**Figura 1.** Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante.

A partir da apresentação de demanda interna pela área técnica do Ministério da Saúde, foi formalizado junto a Secretaria Executiva da Conitec o interesse em avaliar a possibilidade de incorporação do acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg), em consonância com a demanda externa caracterizada acima. A solicitação interna também contemplou a avaliação de algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

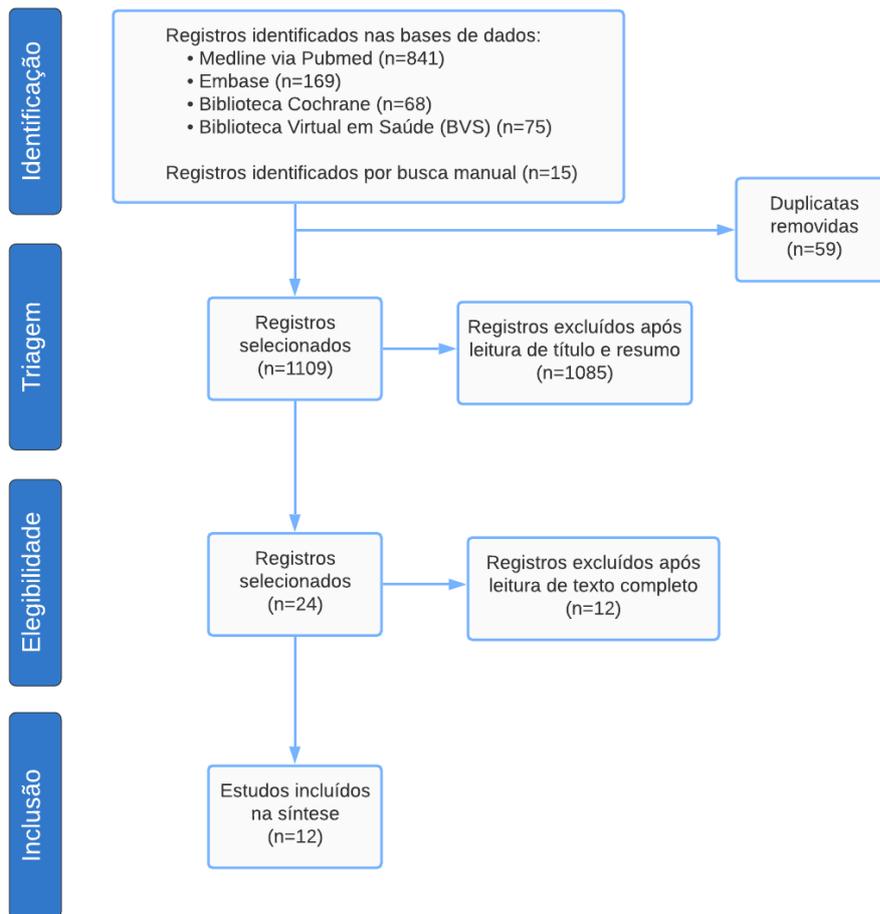
Portanto, a fim de realizar a análise das duas opções, as evidências apresentadas pelo fabricante do acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol foram verificadas pela equipe de revisão, incluindo busca própria na literatura para evidências complementares. Em relação à algestona acetofenida + enantato de estradiol, foi realizado o processo completo de busca e análise de evidências científicas e econômicas, uma vez que a submissão da proposta provém de área interna do Ministério e não de análise crítica de material previamente apresentado.

Nesse sentido, foi proposta uma pergunta de pesquisa alinhada com a pergunta apresentada pelo demandante (Quadro 5).

**Quadro 5.** Pergunta PICO reestruturada pela equipe de revisão.

<b>População</b>	Mulheres em idade fértil, de 15 a 49 anos
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) ou algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10 mg)
<b>Comparador</b>	Acetato de medroxiprogesterona (50mg ou 150 mg) ou enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg/mL + 5 mg)
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	<b>Primários:</b> Prevenção da gestação não planejada. <b>Secundários:</b> Eventos adversos, percentual de descontinuação ou interrupção do tratamento
<b>Tipo de estudo</b>	Revisão sistemática, ensaio clínico randomizado (ECR) e estudos observacionais (prospectivo ou retrospectivo)

Foram realizadas buscas estruturadas na literatura nas bases de dados MEDLINE via Pubmed (*United States National Library of Medicine*), EMBASE® (Elsevier®), Biblioteca Cochrane e no Portal Regional da BVS. Foram encontrados 1.153 registros nas bases de dados e 15 estudos a partir de busca manual em listas de referências de artigos recuperados. De todos os estudos identificados foram excluídas 59 duplicatas. A triagem de títulos e resumos, bem como a inclusão de estudos a partir da leitura de texto completo, foi realizada por dois avaliadores independentes por meio da plataforma Raayan QCRI, sendo que as divergências foram resolvidas por consenso e análise independente de terceiro avaliador. Esse processo resultou na seleção de 24 publicações completas para leitura. Ao final, foram incluídos 13 artigos, sendo duas revisões sistemáticas, sete ensaios clínicos e três estudos observacionais (**Figura 2**).



**Figura 2.** Fluxograma de seleção de estudos conduzida pela equipe de revisão.

Em seguida, as evidências encontradas foram avaliadas qualitativamente para verificar: aquelas incluídas pelo demandante e pela equipe de revisão, aquelas incluídas apenas pela equipe de revisão, assim como aquelas apresentadas pelo demandante e que foram excluídas, com justificativa, pela equipe de revisão.

Em relação aos 12 estudos incluídos no dossiê do demandante, verificou-se qualitativamente quais os estudos em comum recuperados pela busca e incluídos pelo demandante e que também foram incluídos pela equipe de revisão, com suas respectivas justificativas para inclusão (Quadro 6).

**Quadro 6.** Estudos incluídos pelo demandante e pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Gallo <i>et al.</i> 2013 [23]	Combination injectable contraceptives for contraception (Review)	Revisão Sistemática que atende às especificidades da PICO.
Cuong <i>et al.</i> 1996 [24]	Comparative Phase III Clinical Trial of Two Injectable Contraceptive Preparations, Depot-Medroxyprogesterone Acetate and Cyclofem, in Vietnamese Women	ECR que atende às especificidades da PICO.
Sang <i>et al.</i> 1995a [25]	A Multicentred Phase III Comparative Clinical Trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No.1 Given Monthly by Intramuscular Injection to Chinese Women	ECR que atende às especificidades da PICO.
Sang <i>et al.</i> 1995b [26]	A Multicentred Phase III Comparative Clinical Trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable No.1 Given by Intramuscular Injection to Chinese Women	ECR que atende às especificidades da PICO.
Ruminjo <i>et al.</i> 2005 [27]	Comparative acceptability of combined and progestin-only injectable contraceptives in Kenya	ECR que atende as especificidades da PICO.
Hassan <i>et al.</i> 1999 [28]	Once-A-Month Injectable Contraceptives, Cyclofemt and Mesigynat, in Egypt	ECR que atende às especificidades da PICO.
Tabari <i>et al.</i> 2012 [29]	Comparison of side effects and marital satisfaction between the women taking cyclofem and depomedroxyprogesterone contraceptive ampoules	Estudo observacional prospectivo que atende as especificidades da PICO.

Além disso, foram recuperados estudos através da estratégia de busca e seleção da equipe de revisão, e que não foram contemplados no dossiê do demandante, conforme observado no Quadro 7.

**Quadro 7.** Estudos incluídos apenas pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Bachmann & Paul Korner, 2009 [31]	Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature.	Revisão que atende as especificidades da PICO.
Kazi 1989 [32]	Comparative evaluation of two once a month contraceptive injections.	Estudo observacional prospectivo que atende as especificidades da PICO.
Said <i>et al.</i> 1988 [33]	A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection: i. contraceptive efficacy and side effects.	ECR que atende as especificidades da PICO.
Said <i>et al.</i> 1989 [34]	A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-onth by intramuscular injection. Injecção II: The comparison of bleeding patterns.	ECR que atende as especificidades da PICO.
Veisi & Zangeneh 2013 [35]	Comparison of Two Different Injectable Contraceptive Methods: Depo-medroxy Progesterone Acetate (DMPA) and Cyclofem.	Estudo transversal descritivo que atende as especificidades da PICO.

Dentre os estudos incluídos na análise realizada pelo demandante, foram identificados quatro estudos que não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos na pergunta PICO revisada (Quadro 5). Estes estudos não foram incluídos pela equipe de revisão e estão listados no Quadro 8, com suas respectivas justificativas para exclusão.

**Quadro 8.** Estudos incluídos pelo demandante, mas excluídos pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Lopez, Grimes & Schulz 2014	Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews.	Não atende à PICO. Desfechos de metabolismo considerados desfechos substitutos.
D'Arcangues & Piaggio 1998	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.	Não atende à PICO. Desfechos de metabolismo considerados desfechos substitutos.
D'Arcangue 1997	Comparative study of the effects of two once-a-month injectable steroidal contraceptives (Mesigyna()and Cyclofem()) on lipid and lipoprotein metabolism.	Não atende à PICO. Desfechos de metabolismo considerados desfechos substitutos.
Simbar e col. 2007	A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature.	Não atende à PICO. Desfechos de interesse não contemplados.
Gallo e col. 2014	Combination contraceptives: effects on weight (Review)	Não atende à PICO. Avalia desfechos apenas de alterações de peso.

Também foram excluídos os estudos encontrados pela equipe de revisão que, após a leitura do texto completo, não atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos na pergunta PICO revisada (Quadro 9).

**Quadro 9.** Estudos excluídos pela equipe de revisão.

Estudos	Título	Justificativa
Garza-Flores e col. 1989	Estrogen-progestogen once-a-month injectable contraceptives and serum prolactin.	Não atende à PICO. Desfechos de interesse não contemplados.
Garza-Flores e col. 1987	A multicentred pharmacokinetic, pharmacodynamic study of once-a-month injectable contraceptives. Different doses of hrp112 and of depoprovera.	Não atende à PICO. Não tem comparador.
Gupta 2006	Non-oral hormonal contraception.	Não atende à PICO. Revisão narrativa.
Koetsawang 1994	Once a Month Injectable Contraceptives: Efficacy and Reasons for Discontinuation.	Não atende à PICO. Trata-se de um <i>report</i> de um ECR.
Gallo e col. 2005	Combination injectable contraceptives for contraception (Review).	Foi atualizado na Revisão Sistemática de Gallo <i>et al.</i> 2008.
Gallo e col. 2008	Combination injectable contraceptives for contraception (Review).	Foi atualizado na Revisão Sistemática de Gallo <i>et al.</i> 2013.
Herzog & Soule 1967	Control of fertility by Monthly injection of Estrogen-Progestogen.	ECR que não atende as especificidades da PICO. Não possui comparador.



## 6.1.2. Características dos estudos incluídos

O estudo de Cuong e Huong 1996, um ensaio clínico randomizado multicêntrico com 600 mulheres férteis entre 20 e 40 anos de idade do Vietnã, avaliou a eficácia e as causas de descontinuidade do tratamento dos contraceptivos acetato de medroxiprogesterona 150 mg injetável e acetato de medroxiprogesterona 25mg associado ao cipionato de estradiol 5 mg injetável, por um tempo de seguimento de 1 ano [24].

O ensaio clínico randomizado multicêntrico de Hassan *et al.*, 1996 acompanhou 2252 mulheres do Egito durante 1 ano e teve como objetivo comparar a eficácia e segurança entre dois contraceptivos mensais, o enantato de noretisterona associado ao valerato de estradiol e o acetato medroxiprogesterona associado ao cipionato de estradiol [28].

Sang *et al.* (1995a) realizaram um ensaio clínico randomizado multicêntrico, para avaliar a eficácia contraceptiva e os efeitos colaterais em pacientes tratados com Mesigyna (enantato de noretisterona 50 mg e valerato de estradiol 5mg), Cyclofemina (acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5mg) e uma combinação injetável da associação de caproato de hidroxiprogesterona 250 mg e valerato de estradiol 5 mg. O estudo, realizado nas províncias de Sichuan, Shangai e Zhejiang na China, incluiu 5.980 mulheres com faixa etária entre 18 e 35 anos e comprovadamente férteis. Mulheres que apresentaram ciclos menstruais regulares por até 6 meses após parto ou aborto também foram incluídas no estudo. O estudo teve tempo de seguimento de 1 ano e comparou diretamente os dados das pacientes tratadas com enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg (n=1960) e acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (n=1955) [25].

O estudo de Sang *et al.* (1995b) realizou uma análise mais detalhada a respeito dos padrões de sangramento por meio de análise dos diários menstruais fornecidos por 5098 (89%) das pacientes inscritas no estudo de Sang (1995a). O estudo teve tempo de seguimento de 1 ano e comparou diretamente os dados das pacientes tratadas com enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg (n=1815) e acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (n=1802) [26].

Veisi e Zangeneh (2013) realizaram um estudo transversal para avaliar a ocorrência de efeitos colaterais entre pacientes que realizaram terapia contraceptiva com injeções mensais de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e injeções trimestrais de acetato de medroxiprogesterona. O estudo incluiu 250 pacientes, com idade entre 18 e 40 anos e sem contraindicação aos tratamentos propostos no estudo, divididos igualmente em dois grupos de 125 mulheres que foram acompanhados por 6 meses [35].

Said *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado multicêntrico a fim de avaliar a eficácia contraceptiva e os efeitos adversos em dois grupos de pacientes, o primeiro recebendo injeções mensais de acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5mg (n=1152) e o segundo com enantato de noretisterona 50 mg e valerato de estradiol 5mg (n=1168) também administrado mensalmente. O estudo foi conduzido em mulheres férteis, com ciclos menstruais

regulares nos últimos 6 meses anteriores ao início do estudo e idade entre 18 e 35 anos, com tempo de seguimento de 1 ano [33].

Said *et al.* (1989) avaliaram os desfechos de padrão de sangramento na mesma população de mulheres participantes do ensaio clínico randomizado multicêntrico de Said *et al.*, 1988. A avaliação dos padrões de sangramento foi realizada por meio de um diário menstrual onde as pacientes incluídas no estudo registravam a ocorrência ou não de sangramentos e escapes, todas as 2000 pacientes que realizaram o registro em diário foram incluídas nesta análise. Os relatos do diário menstrual foram divididos em quatro períodos de 90 dias, contemplando aproximadamente 360 dias de acompanhamento ao todo [34].

O estudo de Kazi *et al.*, 1989 avaliou a eficácia e ocorrência de eventos adversos em mulheres com idade entre 10 e 35 anos de idade que receberam acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (n=104) e enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg (n=102). Os resultados do estudo são um recorte de pacientes do Paquistão oriundos de um estudo multicêntrico realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O estudo teve tempo de seguimento de 1 ano [32].

Ruminjo *et al.* (2005) realizaram um ensaio clínico randomizado multicêntrico para comparar as taxas de continuação em um ano e o padrão de sangramento entre mulheres que realizaram terapia contraceptiva com injeções mensais de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (n=180) e injeções trimestrais de acetato de medroxiprogesterona 150 mg (n=180). O estudo incluiu mulheres com idade fértil e sem contraindicações ao uso dos medicamentos contraceptivos avaliados no estudo de três diferentes centros no Quênia [27].

Tabari *et al.* conduziram um estudo observacional prospectivo para avaliar a ocorrência e efeitos colaterais e a satisfação conjugal de mulheres, com idade entre 17 e 50 anos, realizando terapia contraceptiva com acetato de medroxiprogesterona 150mg a cada 12 semanas (n=150) ou acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg administrado de forma mensal (n=150). O estudo acompanhou os desfechos das pacientes por 3 anos [29].

A revisão sistemática de Bachmann e Kornerb (2009) analisou 31 estudos publicados entre 1986 e outubro de 2007 que reportaram dados de sangramento baseado em períodos de referências, incluindo 90 dias recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em pacientes utilizando contraceptivos hormonais de diferentes formas farmacêuticas (injetáveis, *patches*, anéis, dispositivos intrauterinos) [31].

Já a revisão sistemática de Gallo *et al.*, 2013 apresentou os resultados de 12 ECR, recuperados durante o período de janeiro-fevereiro de 2013, que compararam a associação de contraceptivos injetáveis disponíveis no mercado e outro método contraceptivo (ex: uma segunda associação de contraceptivos injetáveis; contraceptivo injetável progestina sem associação; outro contraceptivo hormonal; método de barreira ou placebo), quanto à eficácia, padrão de sangramento, descontinuação, preferência de uso e segurança. Foram avaliados os contraceptivos injetáveis em associação que incluíram acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg; algestona acetofenida (também conhecida como dihidroxiprogesterona acetofenida) 150 mg + estradiol 10 mg; assim como enantato de noretisterona 50

mg + valerato de estradiol 5 mg [23]. Nessa revisão sistemática os estudos foram combinados em metanálises apenas quando foram comparados o mesmo fármaco, dosagens e regimes de administração [23].

### 6.1.3. Efeitos desejáveis da tecnologia

#### *Prevenção da gestação não planejada*

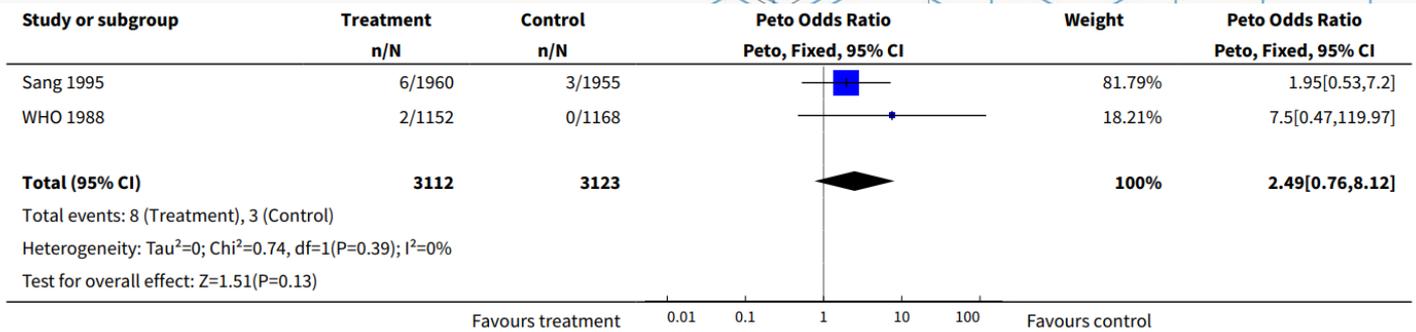
De acordo com o ECR de Hassan *et al.*, 1996, durante o estudo foram identificados 2 casos de gestação por falha terapêutica no grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e 4 casos de gestação no grupo em uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol, representando uma taxa de falha de 0,19 e 0,41 %, respectivamente; porém não existe diferença significativa entre os grupos [28].

Além disso no estudo de Cuong e Huong (1996), dentre as 442 mulheres (73,7%) que completaram o tempo de seguimento de 1 ano (grupo acetato de medroxiprogesterona n= 219; 73,7%; grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol n= 223; 74,3%) não houve relato de gravidez, ratificando que ambos os fármacos foram efetivos na contracepção [24]. No entanto, no estudo de Ruminjo e colaboradores (2005) foram observadas duas ocorrências de gestação no grupo acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (1,11%) e não foram relatadas gestações no grupo acetato de medroxiprogesterona 150 mg [27].

No estudo de Said e colaboradores (1988) foram observadas duas ocorrências de gestação não planejada no grupo enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg. A taxa de descontinuação cumulativa devido à gestação é de 0,18 por 100 mulheres/ano (IC de 95% = 0 a 0,44) [33]. O estudo e Kazi *et al.*, 1989 também identificou falha contraceptiva (n=1; 0,98%) no grupo enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg. O índice de Pearl avalia a eficácia de métodos contraceptivos, quanto menor o índice de Pearl, maior a eficiência contraceptiva. O índice de Pearl foi de 0,000 para acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e de 1,432 para enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg [32].

No ECR de Sang e colaboradores (1995a), não houve diferenças quanto às taxas de descontinuação do tratamento por gestação não planejada entre os dois grupos, com taxas de 0,31% (n=6) para enantato de noretisterona 50 mg e valerato de estradiol 5mg e 0,1% (n=3) para acetato de medroxiprogesterona 25 mg e cipionato de estradiol 5mg (p >0,05) [25].

De maneira similar, a descontinuação de uso do tratamento devido a ocorrência de gestação não planejada não teve diferença significativa entre os grupos de pacientes em uso de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg vs. enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg (*Peto odds ratio* 2,49, IC 95% 0,76 a 8,12), conforme metanálise apresentada por Gallo *et al.*, 2013 (**Figura** ) [23].



**Figura 3.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de descontinuação – gravidez não planejada [23].

As evidências apresentadas pelo demandante do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol não apresentaram informações adicionais além daquelas descritas acima para este desfecho.

#### 6.1.4. Efeitos indesejáveis da tecnologia

##### *Efeitos adversos em geral*

Esse desfecho considerou outros efeitos colaterais e problemas médicos além dos distúrbios de sangramento menstrual, os quais serão descritos posteriormente. No estudo de Cuong e Huong 1996, os principais efeitos colaterais relatados pelo grupo em uso do acetato de medroxiprogesterona foi dor de cabeça (n=1), ganho de peso (n=1), suspeita de tumor cerebral (n=1), infecção (n=1), ovário policístico (n=1) e não se sentir bem (n=1) e pelo grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol foi não se sentir bem (n=3), dor de cabeça (n=2), doença parasitária (n=1), dor abdominal (n=1), perda de peso (n=1) e ganho de peso (n=1). Porém para os efeitos colaterais mensurados de ganho de peso (aumento médio de 1,3 kg com uso do acetato de medroxiprogesterona e de 1,1 kg com uso do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol) e alteração na pressão arterial (redução média de 1,6 mm Hg na sistólica e 0,5 mm Hg na diastólica com uso do acetato de medroxiprogesterona e de 2,4 mm Hg na sistólica e 1,6 mm Hg na diastólica com uso do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos [24].

No estudo de Veisi e Zangeneh (2013), a ocorrência de efeitos colaterais de ganho de peso (48%, n=60, p<0,001) e amenorreia (74,4%, n=93, p<0,001) foram superiores no grupo que recebeu injeções trimestrais de acetato de medroxiprogesterona, enquanto que a ocorrência de sensibilidade mamária (20%, n=25, p<0,001), dor de cabeça (14,4%, n=18, p<0,001) e sangramento vaginal reduzido (37,6%, n=47, p<0,001) foram mais observados no grupo que recebeu injeções mensais de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg. O estudo não demonstrou



diferenças entre os grupos em relação aos desfechos de dor óssea, secreta vaginal, redução de humor e escapes menstruais [35].

No estudo de Hassan *et al.*, 1999 os efeitos colaterais gerais relatados pelas pacientes, associados ao sistema nervoso (dor de cabeça, enxaqueca e tontura) e musculoesquelético, não apresentaram diferenças estatísticas entre os braços do estudo, sendo os efeitos sobre o sistema nervoso igual a 16,3 % (n=133) no grupo em uso de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol vs. 21 % (n=157) no grupo em uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol; e musculoesquelético igual a 2,6 % (n=21) no grupo medroxiprogesterona + cipionato de estradiol vs. 5,1 % (n=38) no grupo enantato de noretisterona + valerato de estradiol [28]. Além disso foi observado um aumento progressivo no peso (média de 0,33 kg/mês) e uma mudança mínima na pressão sanguínea durante o período de seguimento do estudo, em ambos os grupos, sem diferença estatística entre eles [28].

### Amenorreia

No estudo de Cuong e Huong (1996), amenorreia foi o evento mais frequente no grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona 37,2 % (n=89) a partir do segundo período de referência avaliado (91-180 dias), enquanto no grupo em uso da associação, esse desfecho representou 0,8 % (n=2). Após 12 ciclos menstruais, foi observado OR de 0,04 (IC95% 0,02 a 0,07) a favor da associação [24].

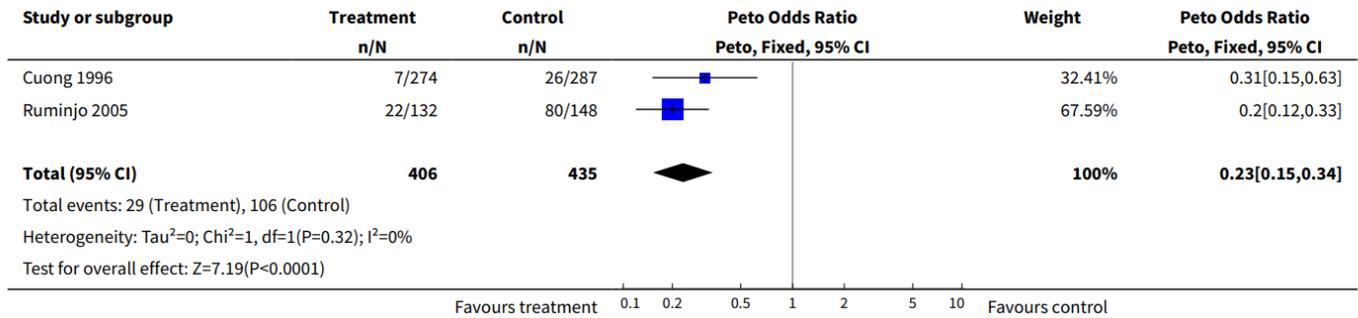
Hassan *et al.*, 1999 informou não haver diferença significativa entre os grupos em uso de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol 76,8 % (n=627) e enantato de noretisterona + valerato de estradiol 67 % (n=502), em relação a alterações menstruais como amenorreia ou problemas de sangramento [28]. A partir dos dados do estudo foi calculado um OR de 1,53 ( IC 95% 1,30 a 1,81), favorável ao enantato de noretisterona + valerato de estradiol.

No estudo de Veisi e Zangeneh (2013) a ocorrência de amenorreia (74,4%, n=93, p<0,001) foi superior no grupo que recebeu injeções trimestrais de acetato de medroxiprogesterona (5,6%) (OR 55,80; IC 95% 23,42 a 132,96) [35]. Resultado similar foi observado no estudo de Ruminjo *et al.*, 2005, onde a ocorrência de amenorreia foi mais observada no grupo acetato de medroxiprogesterona 25 mg com taxas de 54,1% (n=80) no terceiro mês de estudo e progredindo à taxa de 70,6% (n=77) no décimo segundo mês, em comparação com taxas de 16,7% (n=22) no terceiro mês até 20,8% (n=16) no décimo segundo mês de seguimento para o grupo acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg (OR 0,11; IC 95% 0,05 a 0,21) [27].

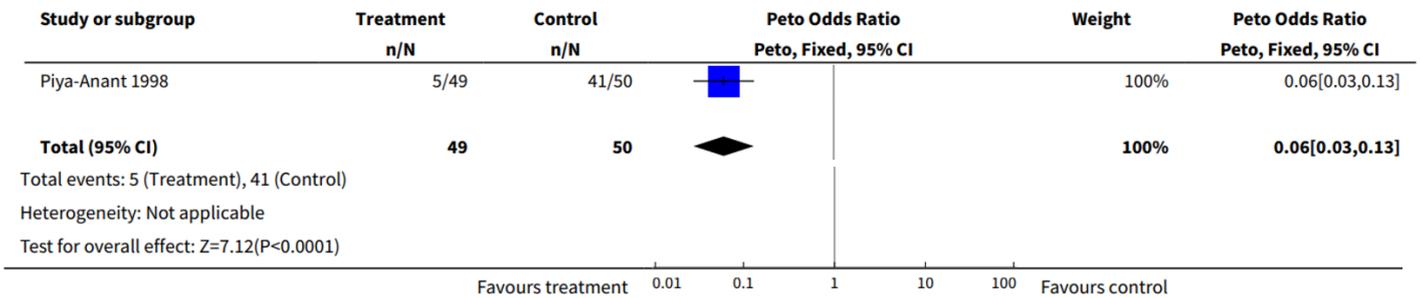
No estudo de Said e colaboradores (1988), a ocorrência de amenorreia foi relatada nos dois grupos de tratamento, com taxas de 2,1% (n=21) no grupo de mulheres que utilizaram acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e 1,6% (n=16) naquele tratado com enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg [33].

Na revisão de Bachmanna e Kornerb (2009), a incidência de amenorreia foi considerada incomum (< 5%) nas pacientes durante 1 ano de tratamento em todos os estudos incluídos, e não foi apresentada análise de significância estatística entre os grupos [31]

Na RS de Gallo *et al.*, 2013 demonstrou-se que o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg apresentou menor ocorrência de amenorreia no primeiro período de referência (0,23, IC 95% 0,15 a 0,34) (Figura 4) com baixa heterogeneidade, e em qualquer período ao longo dos 6 meses do estudo de Piya-Anant 1998 [36] (0,06, IC 95% 0,03 a 0,13) (Figura 5), do que o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg [23].

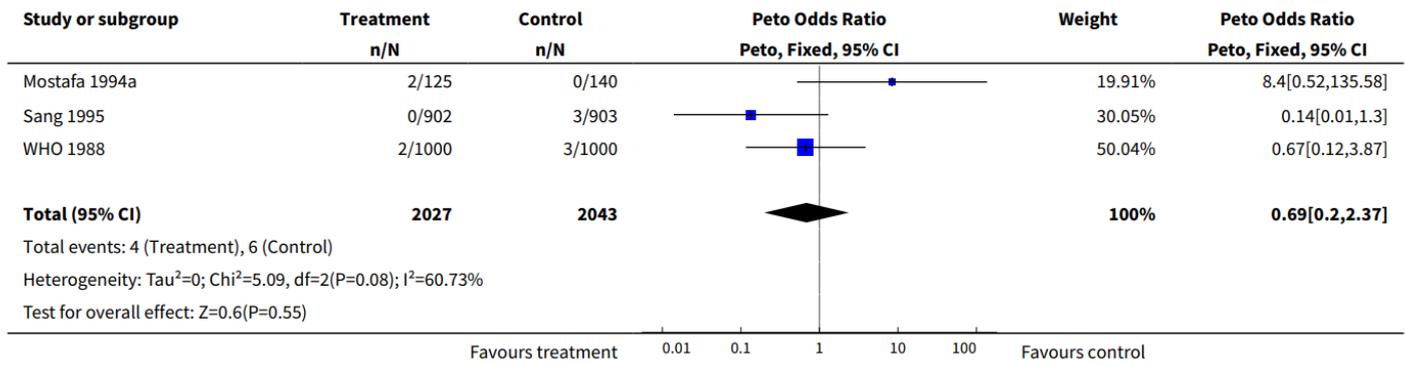


**Figura 4.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg *versus* acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de amenorreia – primeiro período de referência [23].

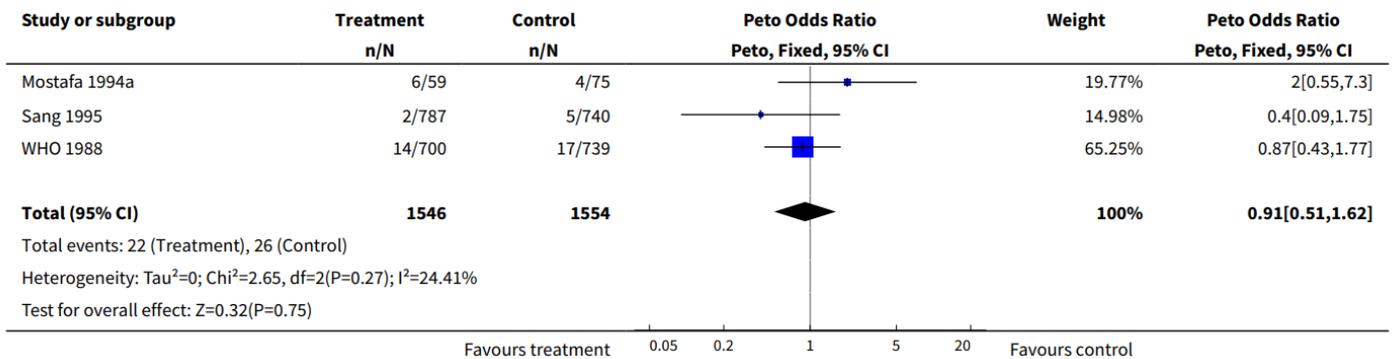


**Figura 5.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg *versus* acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de amenorreia – qualquer período durante 6 meses do estudo [23].

Ainda em relação ao desfecho de amenorreia, não houve diferença significativa entre os grupos em uso de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg vs. enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg (Figura 6, Figura 7), com alta heterogeneidade entre os estudos na metanálise [23].



**Figura 6.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de amenorreia – primeiro período de referência [23].



**Figura 7.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de amenorreia – quarto período de referência [23].

### Dias de sangramento/escape

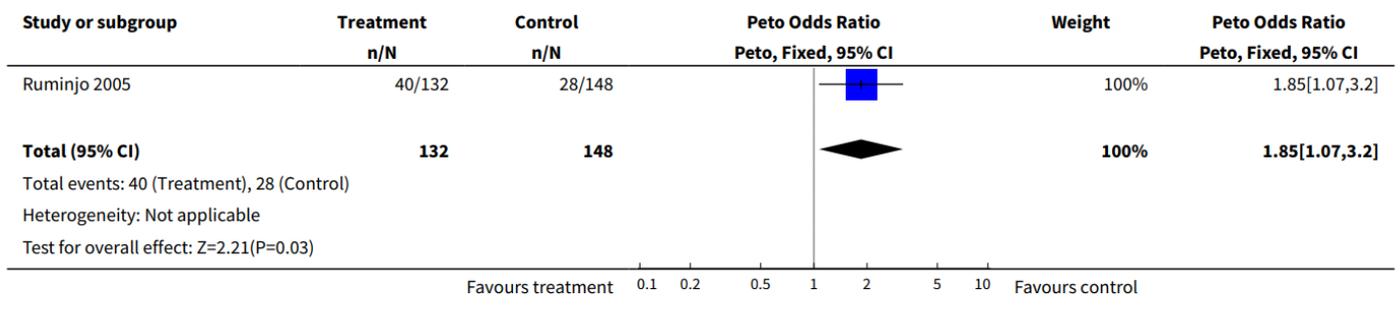
As pacientes que utilizaram acetato de medroxiprogesterona em associação com cipionato de estradiol tiveram em média 10-12 dias (n= 274) de sangramento/escape durante os quatro períodos de referência avaliados enquanto aquelas que utilizaram o acetato de medroxiprogesterona apresentaram em média 9 dias de sangramento/escape no primeiro período de referência (n= 287; p=0,05), que foram reduzindo até zero dias no quarto período (n= 208; p=0,001). O padrão de sangramento apresentado foi relativamente estável para o grupo em uso da associação, particularmente após o primeiro período de referência (1-90 dias) [24].

O estudo de Said et al, 1989, não observou diferenças estatísticas entre o número médio de dias de sangramento/escapes, episódios de sangramento/escapes, dias de escapes e episódios apenas de escapes entre as pacientes dos grupos acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg durante os 360 dias de acompanhamento [34].

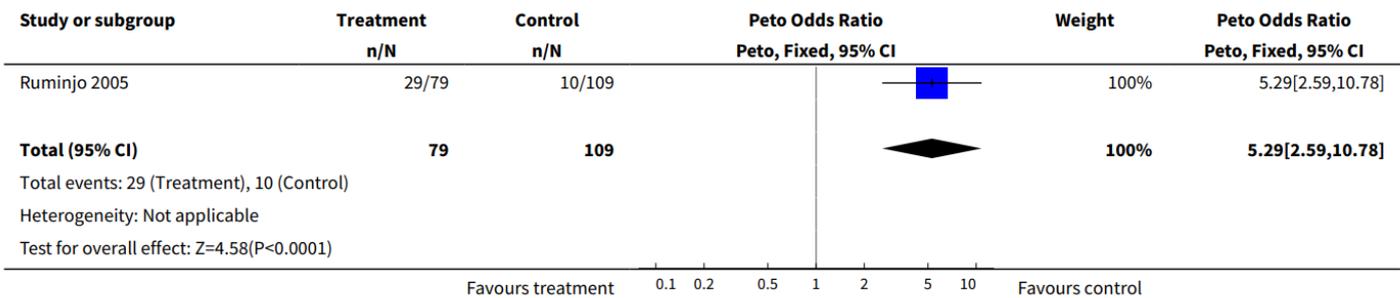
Resultado semelhante foi descrito na revisão de Bachmann e Kornerb (2009), que tanto as pacientes em uso da associação de acetato medroxiprogesterona com cipionato de estradiol quanto aquelas em uso da associação de enantato

de noretisterona com valerato de estradiol apresentaram em média a mesma quantidade de dias de sangramento/escape no primeiro período de referência [31]. Porém os resultados relatados nessa revisão não apresentaram análise de significância estatística [31].

Na RS de Gallo *et al.*, 2013 foram apresentados os resultados do estudo de Cuong e Huong, 1996 [24], já descritos acima, bem como dos estudos de Ruminjo *et al.*, 2005 [27] e de Simbar 2007 [30]. Em Ruminjo *et al.*, 2005 o grupo em uso da combinação de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol apresentou maior probabilidade de ter mais do que 5 dias de sangramento/escape durante o primeiro (**Figura 8**) e quarto (**Figura 9**) períodos de referência, do que o grupo em uso apenas de acetato de medroxiprogesterona 150 mg [23].

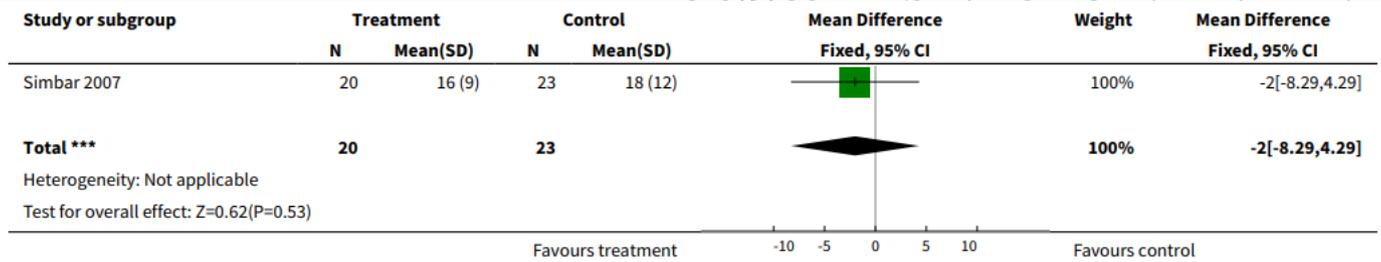


**Figura 8.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de sangramento/escape maior que 5 dias – primeiro período de referência [23].



**Figura 9.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de sangramento/escape maior que 5 dias – quarto período de referência [23].

Em Simbar 2007 [30], a média de dias de sangramento/escape foi semelhante entre os grupos avaliados tanto no primeiro (-6, IC 95 % -17,22 a 5,22) quanto no segundo período de referência (-2, IC95 % -8,29 a 4,29) (**Figura 10**) [23].



**Figura 10.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de dias de sangramento -segundo período de referência [23].

### Alterações de sangramento

A ocorrência de distúrbios de sangramento foi mais frequente no grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol 12,73% (n=233) vs. 7,88% (n=146) do grupo acetato de medroxiprogesterona p<0,001 [25]. Por outro lado, no estudo de Veisi e Zangeneh (2013), em relação às alterações no padrão de sangramento relatadas no estudo, o sangramento vaginal reduzido (37,6%, n=47, p<0,001) foi mais observado no grupo que recebeu injeções mensais de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (OR 4,78; IC 95% 2,46 a 9,27) e em relação aos escapes menstruais não foi identificada diferença estatística entre os grupos (p=0,557) [35].

No estudo de Said et al, 1989, as taxas de sangramento clinicamente inaceitável entre as mulheres dos grupos acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e enantato de noretisterona + valerato de estradiol foram de 43,3% (n=433) e 37,1% (n=731), respectivamente, no primeiro período (períodos de 90 dias), as taxas em ambos os grupos caíram no segundo e terceiro períodos de referência para cerca de 29%, passando para 34,1% (n=249) e 34,6% (n=247), no quarto período de referência (OR 0,98; IC 95% 0,79 a 1,21). O sangramento irregular foi o padrão mais observado em ambos os grupos no primeiro e quarto período avaliados, enquanto no segundo e terceiro períodos o sangramento pouco frequente foi o padrão mais observado em ambos os grupos, o estudo não identificou diferenças estatísticas entre os grupos [34].

Cuong e Huong (1996) verificaram que o sangramento irregular foi o evento mais frequente no grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (30,7 %; n=84) e no grupo em uso do acetato de medroxiprogesterona, esse desfecho representou 33,4 % (n=96) no primeiro período de referência (1-90 dias). Esse percentual foi reduzindo para os dois grupos ao longo dos demais períodos de referência e ao final houve maior chance de efeito no grupo com associação (OR 3,00; IC 95% 1,42 a 6,34) [24].

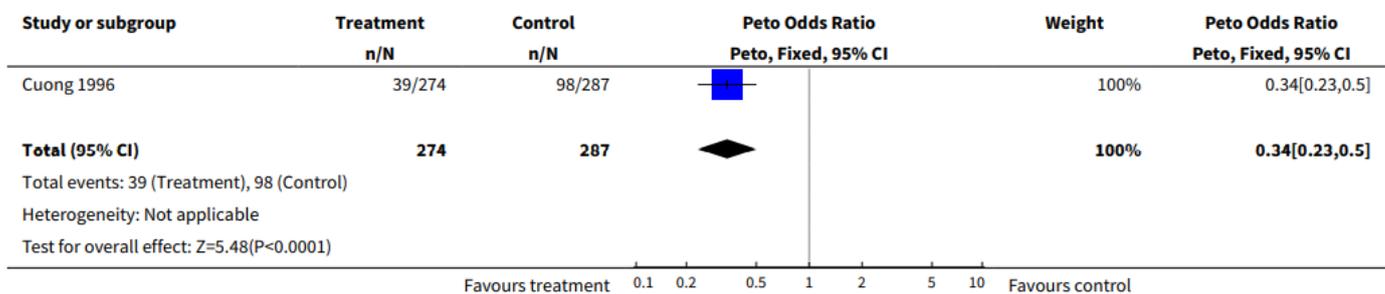
Bachmanna e Kornerb (2009) descrevem que de forma geral, apesar da incidência de sangramento prolongado reduzir ao longo do tratamento com os contraceptivos, foi observado que o uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol resultou em maior incidência de sangramento prolongado em comparação com o uso do enantato de noretisterona + valerato de estradiol (18.9% vs. 8.1% no período de referência 1 e 12.2% vs. 5.6% no período de

referência 4 [31]. O acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol parece estar mais associado ao sangramento irregular (20–40% vs. 16–30% no período de referência 1 e 7– 30% vs. 3–18% no período de referência 4) [31].

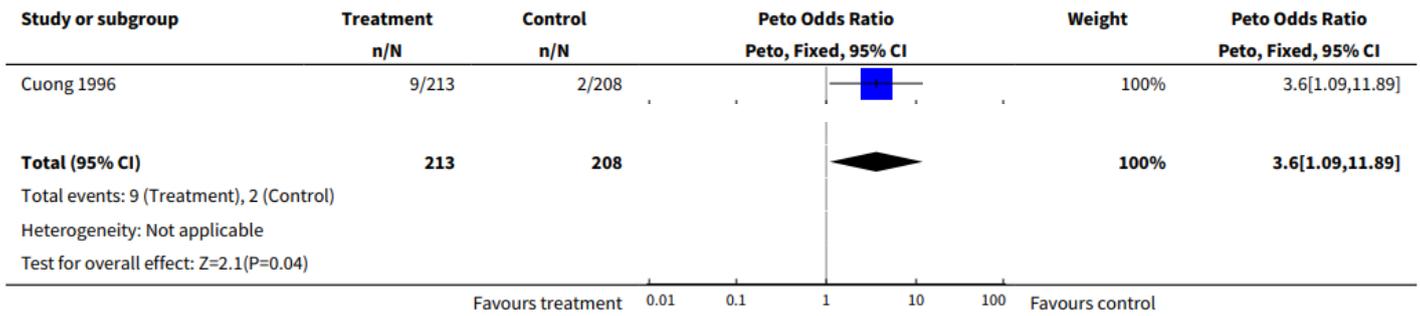
O estudo de Tabari *et al.*, 2012, relatou um aumento significativo de dias sangramento em mulheres que realizaram terapia contraceptiva com acetato de medroxiprogesterona (8%) em comparação àquelas que utilizaram acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (0%) (p=0,004). Para os desfechos de distúrbios menstruais, amenorreia, diminuição dos dias de sangramento, aumento de sangramento, ciclos menstruais irregulares, sangramento repentino os resultados foram similares [29].

No estudo de Ruminjo *et al.*, 2005, o padrão de sangramento foi observado e avaliado trimestralmente ao longo de 12 meses entre as pacientes tratadas com acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona. A ocorrência de sangramentos intermenstruais, foi mais frequente no grupo acetato de medroxiprogesterona, sendo possível observar maiores taxas de escapes menstruais no nono mês de seguimento com taxas de 12,8% (n=15) e 2,6% (n=2). Após 12 meses houve menor chance de escapes menstruais no grupo em uso da associação (OR 0,24; IC 95% 0,06 a 0,93). A ocorrência de sangramento intermenstrual grave ocorreu somente no terceiro (1,5%, n=2) e décimo segundo mês (3,1%, n=3) e foi observada somente no grupo acetato de medroxiprogesterona. A intensidade de sangramento menstrual foi reduzida ao longo dos 12 meses de seguimento em ambos os grupos de tratamento contraceptivo [27].

Considerando a revisão sistemática de Gallo *et al.*, 2013, a diferença observada em relação a irregularidade de sangramento, não foi clara entre os grupos de tratamento. O grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg apresentou menos relatos de sangramento prolongado durante o primeiro período (OR 0,34; IC 95 % 0,23 a 0,50) (**Figura 11**), porém mais relatos de sangramento prolongado durante o quarto período de referência (OR 3,60; IC 95 % 1,09 a 11,89) (**Figura 12**), do que o grupo em uso apenas de acetato de medroxiprogesterona 150 mg [23].

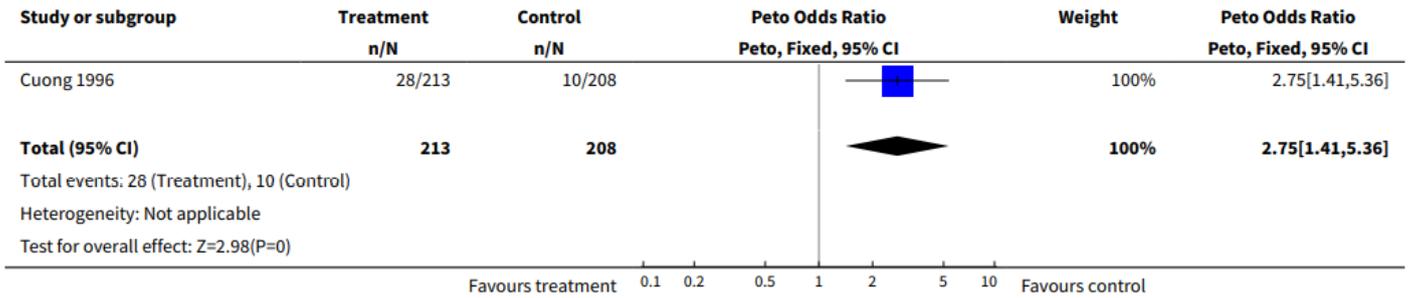


**Figura 11.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento prolongado) – primeiro período de referência [23].

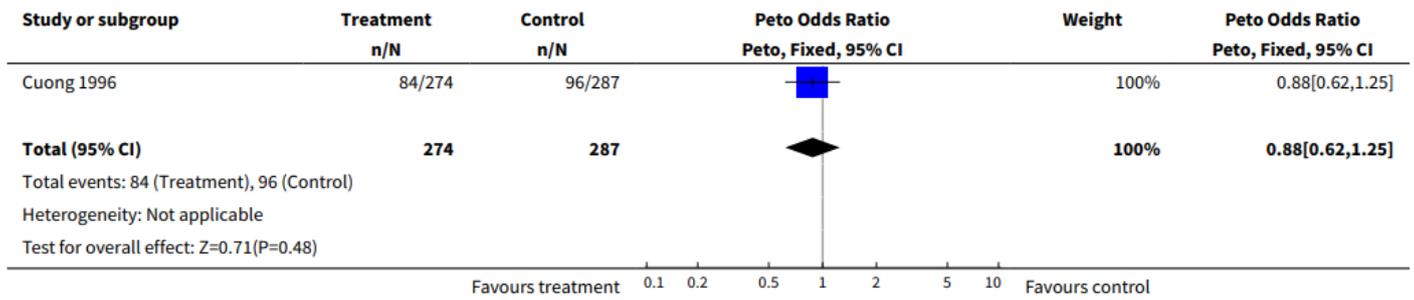


**Figura 12.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento prolongado) – quarto período de referência [23].

Em Cuong e Huong 1996, o grupo em uso da associação teve mais sangramento irregular no quarto período de referência do que o grupo em uso apenas de acetato de medroxiprogesterona 150 mg (OR 2,75; IC 95% 1,41 a 5,36) (**Figura 13**), mas não no primeiro período (OR 0,88; IC 95 % 0,62 a 1,25) (**Figura 14**) [23].

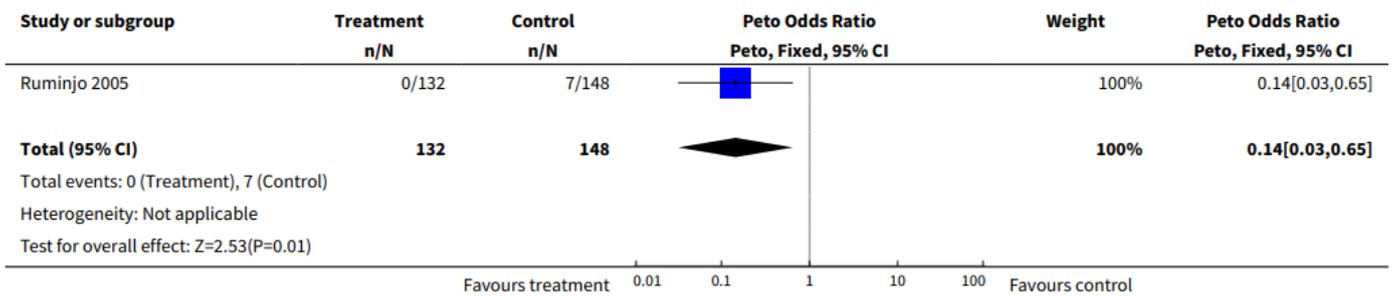


**Figura 13.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento irregular) – quarto período de referência [23].

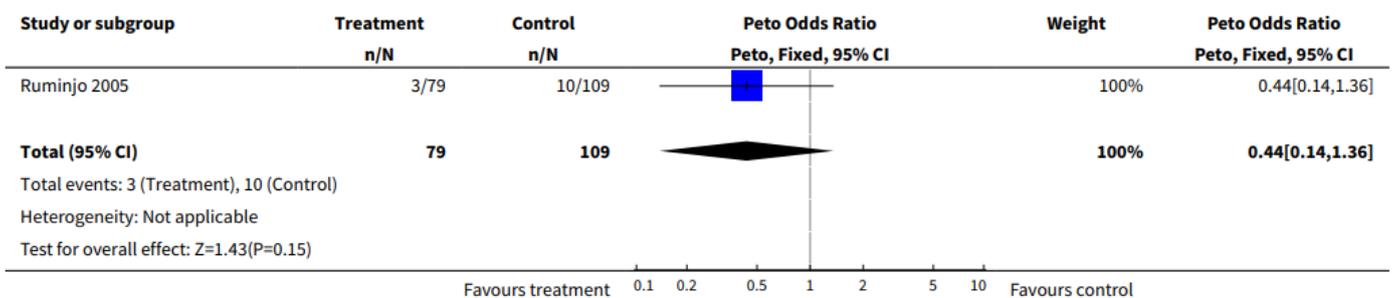


**Figura 14.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento irregular) – primeiro período de referência [23].

Em Ruminjo *et al.*, 2005, o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol apresentou menos sangramento intermenstrual moderado ou severo durante o primeiro período (OR 0,14; IC 95 % 0,03 a 0,65) (**Figura 15**), mas não durante o quarto período de referência (OR 0,44; IC 95 % 0,14 a 1,36) (**Figura 16**) [23].



**Figura 15.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento intermenstrual moderado ou severo) – primeiro período [23].



**Figura 16.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de padrão de sangramento (sangramento intermenstrual moderado ou severo) – quarto período [23].



Foi possível observar também que o grupo em uso de enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5mg, em relação ao grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg, apresentou menos sangramento irregular (OR 0,69; IC 95 % 0,59 a 0,81), menos sangramento não frequente (OR 0,45; IC 95% 0,32 a 0,64) e mais sangramento frequente (OR 1,58; IC 95 % 1,27 a 1,98) no primeiro período, mas essas diferenças não foram aparentes durante o quarto período de referência [23].

### *Descontinuação ou interrupção do uso*

No estudo de Cuong e Huong 1996, não houve diferença significativa entre o percentual de mulheres que descontinuaram o tratamento contraceptivo entre os braços do estudo (acetato de medroxiprogesterona = 27%  $\pm$ 2,56; acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol = 25,7%  $\pm$ 2,52; n=442) (OR 0,93; IC 95% 0,61 a 1,43). Os motivos mais frequentes da descontinuação foram diferentes entre os grupos, sendo mais relacionados a todos os problemas menstruais e sangramento de escape no grupo em uso do acetato de medroxiprogesterona e a todos os problemas menstruais e razões pessoais no grupo em uso da associação [24].

Ainda considerando esse estudo, as taxa de descontinuação devido amenorreia (7,7%  $\pm$ 1,63 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona vs 3,5%  $\pm$ 1,16 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol; p=0,05) e sangramento de escape (10%  $\pm$ 1,8 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona vs 4,6%  $\pm$ 1,3 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol; p=0,05) foram significativamente menores para as mulheres em uso do contraceptivo em associação [24]. E a taxa de descontinuação devido motivos pessoais foi significativamente menor para o grupo em uso do acetato de medroxiprogesterona sem associação (3 %  $\pm$ 1,06 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona vs. 10%  $\pm$ 1,8 para o grupo em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol; p=0,001). Os autores relatam que provavelmente esse último motivo esteja relacionado a inconveniência em retornar mensalmente para aplicação de nova dosagem do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol [24].

No ECR Hassan *et al.*, 1999, o percentual de descontinuação por qualquer motivo por 100 mulheres por ano foi de 38,94% (n=409) para medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e de 37,98 % (n=420) para enantato de noretisterona + valerato de estradiol, sem diferença significativa entre os grupos para esse desfecho[28]. Além disso a diferença da taxa de descontinuação por amenorreia não foi significativa, sendo de 2,74% (n=24) vs 1,38% (n=12) para os grupos em uso de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e de enantato de noretisterona + valerato de estradiol, respectivamente [28]. Por outro lado, a diferença entre a taxa de descontinuação por problemas de sangramento após 12 meses, foi estatisticamente significativa (p<0,01) de 7,39% (n=67) para medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e de 11,45% (n=106) para enantato de noretisterona + valerato de estradiol [28].

No estudo de Sang *et al* 1995a, os pacientes que realizaram tratamento contraceptivo com acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol apresentaram maiores taxas de interrupção de tratamento 26,35% (n=516)



em comparação com os pacientes que receberam enantato de noretisterona + valerato de estradiol (18,83%; n=370),  $p < 0,001$  (OR 1,54; IC95% 1,32 a 1,79). Os distúrbios de sangramento foram a principal causa de interrupção de tratamento, sendo mais frequente no grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol 12,73% (n=233) vs 7,88% (n=146)  $p < 0,001$  (OR 0,59; IC95% 0,48 a 0,74). Quanto à descontinuação de uso devido a motivos médicos diferentes de amenorreia e irregularidades de sangramento, não foram observadas diferenças entre os grupos ( $p > 0,05$ ) [25].

Das 206 pacientes incluídas no estudo de Kazi et al. (1989) 90 (43,68%) pacientes interromperam tratamento até o fim de período de acompanhamento de um ano, sendo 44 (42%) desistências no grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e 46 (45%) desistências no grupo enantato de noretisterona + valerato de estradiol (OR 1,12; IC 95% 0,65 a 1,94). As principais causas de desistência no estudo foram irregularidades de sangramento (n=17, 16,34% e n=18, 17,64%), outros motivos pessoais (n=15, 14,42% e n=9, 8,82%), outros motivos médicos (n=10, 9,61% e n=12, 11,76%), perda de seguimento (n=3, 2,88% e n=8, 7,84%), amenorreia (n=4, 3,84% e n=1, 0,98%) para acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e enantato de noretisterona + valerato de estradiol, respectivamente [32].

No estudo de Veisi e Zangeneh (2013), as irregularidades menstruais foram a maior causa de abandono de tratamento nos grupos acetato de medroxiprogesterona e medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25,6%, n=32, e 24,8%, n=31,  $p=0,307$ ), seguidos pelo ganho de peso (18,60%, n=16 e 6,1%, n=5,  $p=0,038$ ), no entanto não houve diferença entre os grupos. O abandono do tratamento devido à dores de cabeça (10,4%, n=10,  $p=0,003$ ) e alterações de humor (8%, n=10,  $p < 0,001$ ) foram superiores nas pacientes do grupo medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, enquanto o abandono de tratamento devido à dor óssea foi mais observado no grupo acetato de medroxiprogesterona (23,25%, n=20,  $p=0,003$ ) [35].

Segundo Ruminjo et al., 2005, a taxa de descontinuação anual, avaliada no quarto trimestre de avaliação foi estatisticamente superior no grupo acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (43,4%) em comparação com o grupo acetato de medroxiprogesterona 150 mg (24,6%) ( $p < 0,001$ ). Dentre os motivos relatados para interrupção do tratamento contraceptivo destacam-se pacientes fora da janela de administração dos fármacos (n=23; 12% e n=15; 8,33%), outros motivos não médicos (n=13; 7,22% e n=6; 3,33%), motivos médicos não relacionados à menstruação (n=11; 6,11% e n=5; 2,77%), alterações menstruais (n=10; 5,55% e n=5; 2,77%), desejo de engravidar (n=2; 1,11% e n=8; 4,44%) e gestação (n=2; 1,11% e n=0; 0,0%), para acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e acetato de medroxiprogesterona 150 mg, respectivamente [27].

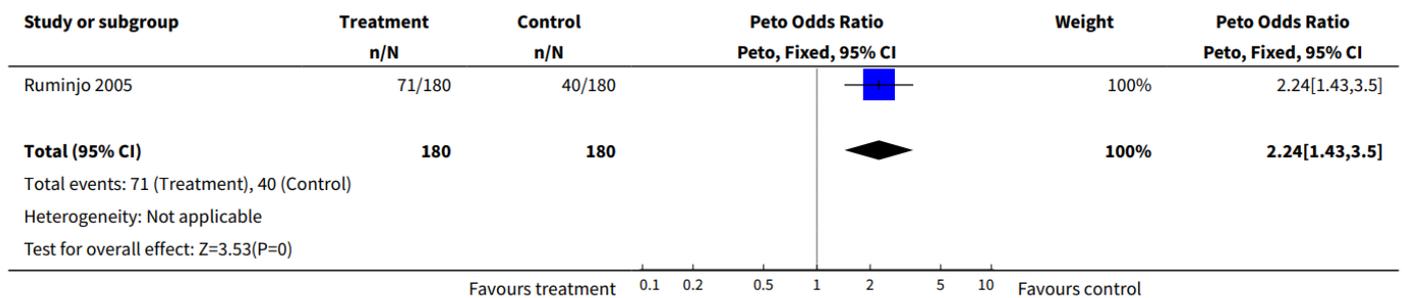
Said et al, 1988 relataram uma taxa de descontinuação por qualquer motivo cumulativa de um ano de 35,5% (n=412) e 36,8% (n=421) para acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e enantato de noretisterona + valerato de estradiol, respectivamente (OR 0,95; IC 95% 0,80 a 1,12). As principais justificativas para abandono de tratamento, em ordem de grandeza, foram perda de seguimento (11,4% e 10,5%), alterações no padrão de sangramento incluindo amenorreia (7,28% e 7,34%), outros motivos médicos (6,3% e 6,6%), outros motivos pessoais (3,8% e 3,3%),

atraso para aplicação das injeções contraceptivas (3,5% e 3,1%), desejo de engravidar (2,8% e 3,2%) e tratamento não mais necessário (1,9% e 3,2%), para acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e enantato de noretisterona + valerato de estradiol, respectivamente [33].

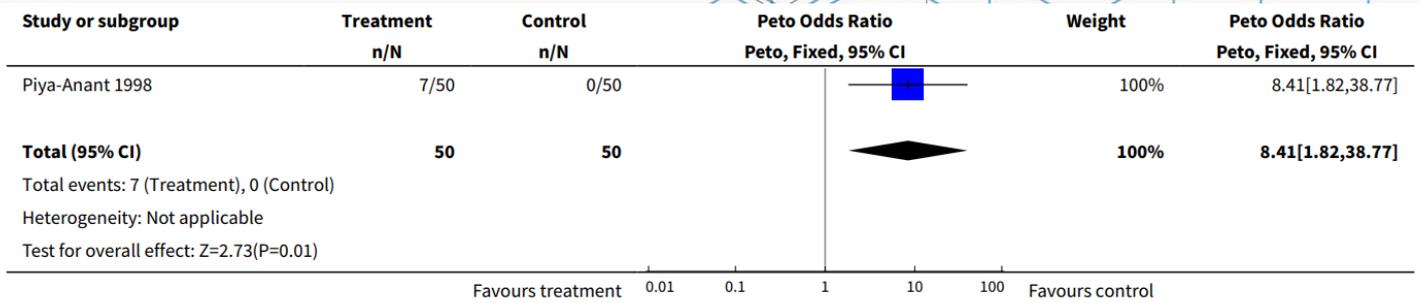
As alterações no padrão de sangramento, cumulativamente, foram a segunda maior causa de descontinuação da terapia contraceptiva no estudo de Said e colaboradores (1988), sendo lideradas pela ocorrência de sangramento prolongado (2,5% e 1,8%), sangramento intenso e prolongado (1,2% e 1,9%) e sangramento irregular (0,8% e 1,3%) para acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e enantato de noretisterona + valerato de estradiol, respectivamente [33].

O estudo de Gholamitabar *et al.* (2012) relatou a taxa de continuação da terapia contraceptiva ao longo de três anos. No primeiro ano as taxas de continuação foram de 60% e 62% para acetato de medroxiprogesterona e acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, respectivamente, seguidos por 16,7% e 22,7% no segundo ano e 23,3% e 15,3% no terceiro ano de terapia contraceptiva em diante. O estudo identificou diferença significativa entre o tempo de utilização e tipo de anticoncepcional utilizado ( $p=0,02$ ) [29].

Na RS de Gallo *et al.*, 2013, foram comparados os grupos de pacientes em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol vs acetato de medroxiprogesterona para esse desfecho. Foram apresentados os dados dos estudos de Cuong e Huong, 1996 [24] e de Ruminjo *et al.*, 2005 [27], já descritos acima e ainda o estudo de Piya-Anant 1998 [36], que semelhante ao resultado de Ruminjo *et al.*, 2005 (2,24, IC 95% 1,43 a 3,50) (**Figura 17**), observou maior descontinuação no grupo em uso da associação do que no grupo em uso apenas do acetato de medroxiprogesterona 150 mg, mas o efeito estimado foi considerado impreciso (8,41, IC 95% 1,82 a 38,77) (**Figura 18**) [23].

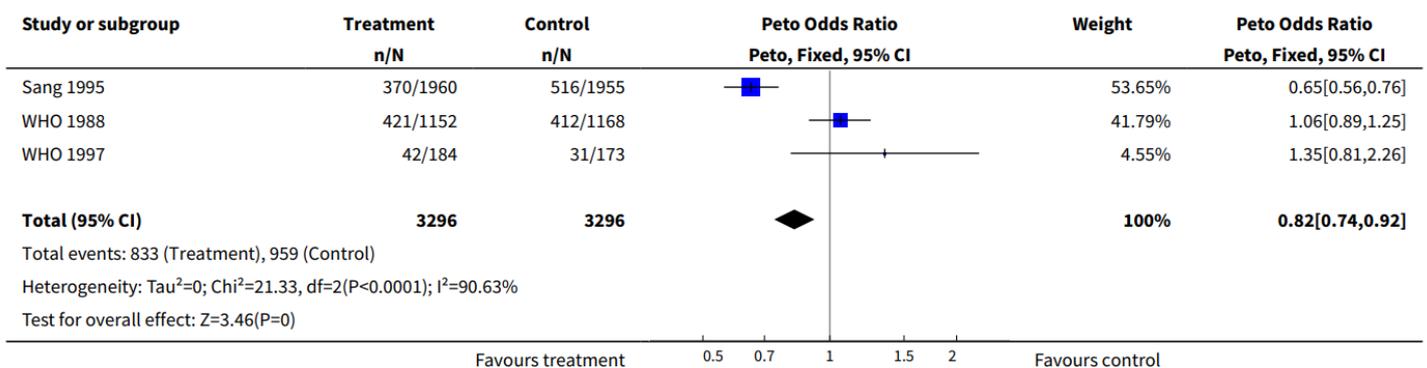


**Figura 17.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de descontinuação – por todas as causas em 12 meses [23].



**Figura 18.** Comparação entre acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 150 mg em relação ao desfecho de descontinuação – por todas as causas em 6 meses [23].

Resultado semelhante foi descrito na meta-análise realizada nessa mesma revisão, avaliando os grupos de pacientes em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol vs. enantato de noretisterona + valerato de estradiol, cuja maior descontinuação aconteceu novamente entre as pacientes em uso de acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (0,86, IC 95% 0,74 a 0,92). Entretanto, os resultados dessa meta-análise apresentaram heterogeneidade (**Figura** ) [23].



**Figura 19.** Comparação entre enantato de noretisterona 50 mg + valerato de estradiol 5 mg versus acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho de descontinuação - por todas as causas [23].

## 6.2. Algestona acetofenida + enantato de estradiol

Em relação ao contraceptivo algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg, após as buscas realizadas não foram recuperados artigos que atendessem à pergunta de pesquisa, com restrições relacionadas principalmente ao comparador. Considerando que esse medicamento está em uso há mais de sessenta anos, que há publicações de ensaios clínicos com dados com amostras combinadas representativas e a existência de várias apresentações no mercado nacional com registro sanitário válido, a síntese de evidência, para análise de eficácia e segurança, será apresentada a seguir considerando os dados de comparação indireta e suas limitações.



## 6.2.1. Características dos estudos

Coutinho *et al.*, 1997 analisaram a eficácia e aceitabilidade de algestona acetofenida 90 mg + enantato de estradiol 6 mg em comparação com algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg, através de um ensaio clínico randomizado multicêntrico com 1737 pacientes entre 14 e 38 anos, durante 12 ciclos menstruais consecutivos [37].

O estudo de Coutinho *et al.*, 2006, um ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado com 365 adolescentes entre 14 e 19 anos de idade do Brasil, avaliou a eficácia e segurança de dois regimes de administração de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg durante 12 meses – injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias vs. injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes sempre entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual [38].

Na revisão sistemática de Gallo *et al.*, 2013, já descrita anteriormente, foi identificado um único estudo que apresentou os resultados da comparação do uso de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg vs. algestona acetofenida 75 mg + enantato de estradiol 5 mg [23].

### 6.2.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

#### *Prevenção da gestação não planejada*

Em Coutinho *et al.*, 1997, apesar de não haver diferença significativa entre as duas concentrações de algestona acetofenida + enantato de estradiol testadas (braço 1: 150 mg + 10 mg *versus* braço 2: 90 mg + 6 mg), ambas concentrações se mostraram eficazes para prevenir a gestação não planejada, com taxas de 0,17 % para o grupo 1 e 0,25 % para o braço 2 [37].

No estudo de Coutinho *et al.*, 2006, nos dois regimes de administração da mesma concentração de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg avaliados, o contraceptivo se mostrou eficaz, com taxas de gestação não planejada de 1,4 % para o braço 1 (injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias) e 1,7 % para o braço 2 (injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes sempre entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual), respectivamente, sem diferença significativa entre esses dois grupos ( $p=0,48$ ) (Tabela 2) [38].



Tabela 2. Análise de tabela de razões de descontinuação cumulativa (erro padrão).

Reason for discontinuation	Group 1 (every 30± 3 days; n = 186)		Group 2 (7th–10th day of the menstrual cycle; n = 179)		Comparison <sup>a</sup> (p)
	%	SE	%	SE	
Pregnancy	1.4	1.0	1.7	1.0	.48
Bleeding	0.7	0.7	2.0	1.1	.33
problems					
Personal reasons	7.1	2.0	1.3	0.9	<.01
Protocol violation– patient	2.5	1.2	3.3	1.8	.89
Protocol violation– investigator	2.3	1.2	2.5	1.3	.88
Completed protocol as planned	86.7	2.6	89.6	2.6	.21

<sup>a</sup> Wilcoxon–Gehan test.

Fonte: Coutinho *et al.*, 2006 [38].

### 6.2.1. Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### *Efeitos adversos em geral*

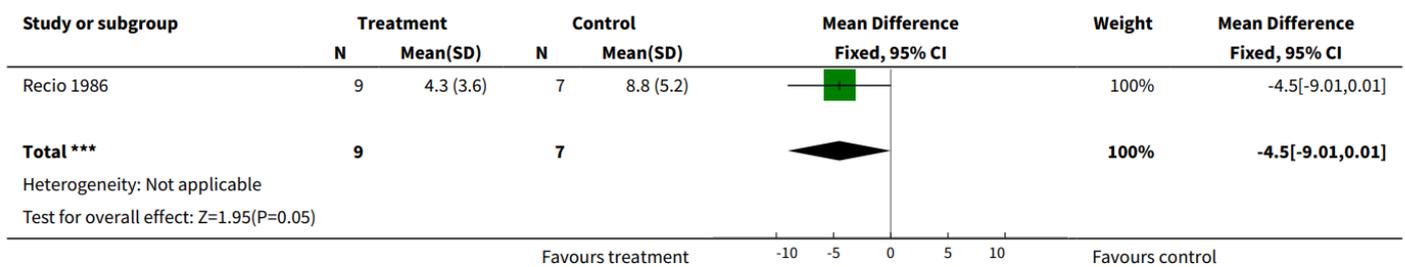
No estudo de Coutinho *et al.*, 2006 a incidência de eventos adversos não sérios, os quais na opinião dos autores podem ter sido relacionados ao uso do contraceptivo algestona acetofenida + enantato de estradiol no estudo, foi similar nos dois regimes de administração da mesma concentração de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg avaliados (braço 1: injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dia; braço 2: injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual), de 26,9 % e 20,7 % nos braços 1 e 2, respectivamente [38]. E quatro eventos adversos sérios (sintomas semelhantes à influenza, pneumonia, colecistectomia e diarreia aguda), apesar de terem sido reportados durante o estudo, não foram correlacionados ao contraceptivo [38].

#### *Dias de sangramento/escape*

No ECR de Coutinho *et al.*, 1997 não houve diferença significativa entre ambas as concentrações avaliadas de algestona acetofenida + enantato de estradiol testadas (braço 1: 150 mg + 10 mg *versus* braço 2: 90 mg + 6 mg), em relação à média de dias de sangramento/escape (18,3 ± 0,2 dias para braço 1 e 16,5 ± 0,2 dias para braço 2). Esses resultados sugerem que a combinação entre estrogênio natural com um derivado de progesterona é eficaz e tem boa aceitação, mesmo em concentrações menores [37].

Em relação aos dias de escape, no estudo de Coutinho *et al.*, 2006, também não houve diferenças significativas entre os grupos do estudo (braço 1: injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias; braço 2: injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual), sendo observados episódios de  $2,0 \pm 1,0$  a  $3,5 \pm 6,0$  dias no braço 1 e  $2,3 \pm 1,2$  a  $3,6 \pm 2,3$  dias no braço 2 [38].

Na revisão sistemática de Gallo *et al.*, 2013 recuperou-se um único ensaio clínico com amostragem bastante reduzida de 16 mulheres acompanhadas por três meses e que comparou o uso de algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg *versus* algestona acetofenida 75 mg + enantato de estradiol 5 mg. Nesse estudo o único desfecho relevante, relacionado ao número de dias de sangramento/escapes, não apresentou diferença significativa entre os braços, sendo a média de dias de sangramento semelhante (-4,5, IC95 % -9,01 a 0,01) (**Figura 20**) [23].



**Figura 20.** Comparação entre algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg versus algestona acetofenida 75 mg + enantato de estradiol 5 mg em relação ao desfecho dias de sangramento/escapes – após terceira injeção.

### Alterações de sangramento

A alteração menstrual mais frequente, em ambas as concentrações de algestona acetofenida + enantato de estradiol testadas (braço 1: 150 mg + 10 mg *versus* braço 2: 90 mg + 6 mg), foi o sangramento irregular em todos os períodos de referência (variando de 28,9 % a 40 % para braço 1 e 36,0 % a 48,6 % para braço 2;  $p < 0,01$  entre os braços do estudo) [37].

Em relação a dismenorreia de intensidade moderada a severa não houve diferença significativa entre os dois grupos do estudo (braço 1: injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias; braço 2: injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual), sendo de aproximadamente 13 % em ambos [38].

Não foram observadas diferenças significativas entre as duas concentrações de algestona acetofenida + enantato de estradiol testadas (braço 1: 150 mg + 10 mg *versus* braço 2: 90 mg + 6 mg) em relação ao percentual de descontinuação de uso, por todas as causas, com taxas de 4 % para o braço 1 e 3,3 % para o braço 2 [37], inclusive relacionada a amenorreia que alcançou taxas discretas de 0,3 % e 0,5 % para o braço 1 e 2, respectivamente [37].

No estudo de Coutinho *et al.*, 2006, de forma geral, não houve diferença significativa entre os grupos (braço 1: injeção inicial entre o primeiro e quinto dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes a cada 30 dias; braço 2: injeção inicial entre o sétimo e décimo dia do ciclo menstrual e injeções subsequentes entre o sétimo e décimo dia de cada ciclo menstrual), em relação ao percentual de descontinuação, sendo de aproximadamente 13,3 % para o braço 1 e 10,4 % para o braço 2 [38].

### 6.3. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis dos contraceptivos avaliados

Em relação à prevenção de gravidez não-planejada, foi possível observar que os ensaios clínicos analisados individualmente ou em metanálise apontam para uma similaridade de efeito entre o acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e os comparadores disponíveis no SUS. Em relação à algestona acetofenida, não foram encontrados estudos com a comparação direta de interesse. No entanto, tendo em vista as evidências complementares encontradas, os ensaios clínicos recuperados com análise de eficácia desse medicamento descrevem taxas falha semelhantes àquelas observadas para os três contraceptivos anteriores.

Quanto aos efeitos indesejáveis de cada medicamento, o acetato de medroxiprogesterona isolado teve relatos em dois estudos de ocorrência de ganho de peso em comparação com acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Na comparação deste medicamento com o enantato de noretisterona + valerato de estradiol, não houve diferença para este desfecho. A ocorrência de sensibilidade mamária, dor de cabeça e sangramento vaginal reduzido foram associadas ao acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol com maior frequência em um dos estudos.

A frequência de amenorreia se mostrou menor de modo consistente em todos os estudos analisados a favor do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol quando comparado ao acetato de medroxiprogesterona isolado. Em relação ao enantato de noretisterona + valerato de estradiol, não houve diferença para esse desfecho. Na alteração de padrão de sangramento demonstrou maior benefício o acetato de medroxiprogesterona em uma revisão sistemática, porém com análise de somente um ECR.

Em relação à taxa de sangramento menstrual, na comparação entre acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona, o primeiro apresentou mais relatos de redução de sangramento menstrual e padrão irregular de sangramento. No entanto para avaliação das taxas de escape menstrual e ocorrência de sangramento intermenstrual grave, a comparação foi favorável à associação. Na comparação com o enantato de

noretisterona + valerato de estradiol, não houve diferença entre os grupos quanto às taxas de padrões de sangramento clinicamente inaceitáveis.

No que concerne à descontinuação de uso por todas as causas, de modo geral foi possível observar que os estudos apontam para leve benefício adicional do acetato de medroxiprogesterona isolado em relação ao acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. Nos estudos que avaliaram possíveis causas ligadas ao indivíduo e não a eventos adversos, foi possível notar que a maior frequência de descontinuação da associação esteja relacionada à posologia mensal quando comparada à maior conveniência do acetato de medroxiprogesterona isolado com aplicação trimestral. No entanto, um estudo com seguimento de três anos apresentou dados com redução gradual dessa diferença em prazo mais longo. Na comparação com o enantato de noretisterona + valerato de estradiol para esse mesmo desfecho, dados de metanálise apresentaram equivalência de efeito entre as opções avaliadas, embora com alta heterogeneidade entre os estudos primários.

Na avaliação do dossiê do demandante, foi realizada análise crítica durante a síntese de evidências da equipe de revisão para verificação quanto à existência de informações complementares aos achados descritos. Os resultados encontrados estão alinhados com a análise interna e foram ainda contempladas evidências que não haviam sido descritas. Em relação aos desfechos de alteração de parâmetros bioquímicos, variação de peso e retorno à fertilidade, o primeiro foi considerado desfecho substituto, o segundo foi contemplado na descrição dos eventos adversos e por fim o reestabelecimento da fertilidade não foi considerado dentre os desfechos de interesse na pergunta PICO da equipe de revisão. Por essas razões, tais achados não foram abordados.

## 6.4. Qualidade geral da evidência

### 6.4.1. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS – ROB 2.0

A maioria dos estudos apresentaram algumas limitações em praticamente todos os domínios, principalmente por se tratar de estudos muito antigos e que não relatam informações necessárias para qualquer julgamento e por isto foram avaliados com risco de viés incerto. Dos sete ensaios clínicos randomizados (ECR) avaliados, somente os estudos de Cuong *et al.* 1996, Hassan *et al.*, 1999 e Ruminjo *et al.* 2005 [24, 27, 28] descreveram informações referentes ao processo de randomização (domínio 1). Em relação ao viés de desempenho, domínio 2, que avalia o cegamento dos profissionais e pacientes, nenhum estudo reporta essas informações explicitamente. Entretanto, ao se tratar de intervenção e comparador injetáveis em tempos diferentes e desfechos não dependentes e ou afetados pelo conhecimento das intervenções, entendemos que não há alterações nos efeitos das intervenções. Para a avaliação do resultado, a falta do cegamento pode influenciar negativamente, possibilitando que haja algum viés nesses domínios.



Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Cuonge col. 1996	+	+	+	-	-	-
Sang e col.1995a	-	-	+	-	-	-
Sang e col.1995b	-	-	+	-	-	-
Hassan e col. 1999	+	-	+	-	-	-
Said e col. 1988	-	-	+	-	-	-
Said e col. 1989	-	-	+	-	-	-
Ruminjo e col. 2005	+	-	+	-	-	-

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
- Some concerns  
+ Low

Figura 21. Gráfico de sinal dos ensaios clínicos randomizados identificados.

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 [40]. ferramenta Robvis (Visualização de Risco de Viés).

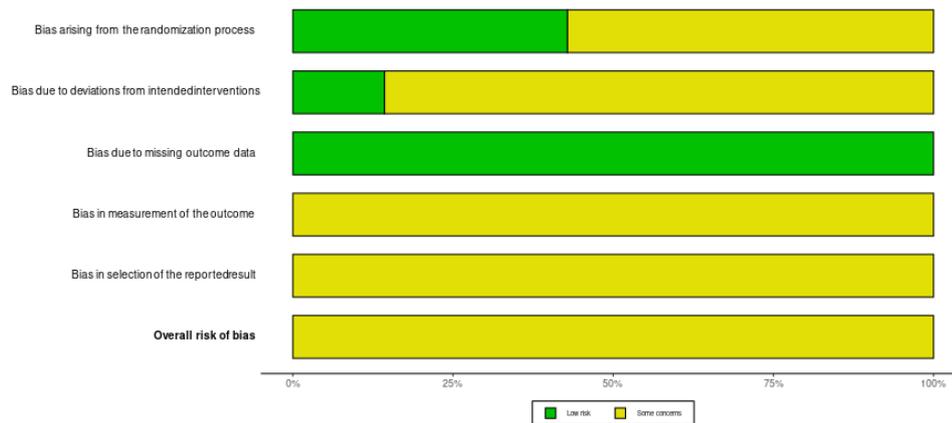


Figura 22. Gráfico de Summary Plot dos clínicos randomizados identificados.

Fonte: McGuinness, LA; Higgins, JPT. 2020 [39]. ferramenta Robvis (Visualização Risco de Viés).

### 6.4.2.AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PARA AS REVISÕES SISTEMÁTICAS - AMSTAR 2

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi realizada utilizando o instrumento *Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR 2)*, composto por 16 itens, ilustrados no **Quadro 10**. Foram avaliadas somente duas revisões sistemáticas, sendo que uma apresentou qualidade alta [23] e a outra qualidade criticamente baixa [31]. A revisão de Bachmann e Korner mostrou vários pontos críticos, tais como a não existência de um protocolo da revisão, a extração dos dados não foi realizada em duplicata, nos resultados os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos e as respectivas justificativas. Também não são descritos com detalhes adequados os estudos incluídos,

os autores não realizaram a avaliação do risco de viés (RoB) dos estudos, não relataram quaisquer fontes potenciais de conflitos de interesse, não foram realizadas meta-análises, e não foram levadas em consideração a qualidade dos estudos incluídos. Desta forma, esta revisão não é confiável em fornecer informações precisas para uma tomada de decisão, referente aos estudos incluídos.

**Quadro 10.** Avaliação metodológica das revisões sistemáticas incluídas por meio da ferramenta AMSTAR 2.

Perguntas	Gallo <i>et al.</i> , 2013	Bachmann e Korner, 2009 [31]
1. As questões de pesquisa e critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes de PICO?	Sim	Sim
2. O relato da revisão contém declaração explícita de que os métodos da revisão foram estabelecidos previamente à condução da revisão e foi justificada qualquer desvio significativo em relação ao protocolo?	Sim	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia de busca abrangente na literatura	Sim parcial	Sim parcial
5. Os autores da revisão realizaram a seleção de estudos em duplicata?	Não	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Sim	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhamento adequado?	Sim	Não
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória de avaliação do risco de viés (RoB) nos estudos primários/ individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Não
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão?	Sim	Não
11. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados?	Sim	Meta-análise não realizada
12. Se foi realizada metanálise, os autores da revisão avaliaram o potencial impacto de RoB dos estudos individualmente sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Meta-análise não realizada
13. Os autores da revisão levaram em conta o RoB nos estudos individuais na interpretação e discussão dos resultados da revisão?	Sim	Não
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão para a heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Não
15. Caso tenham realizado uma síntese quantitativa, os autores da revisão desenvolveram uma investigação adequada de risco de viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não
16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflitos de interesse, incluindo financiamento que receberam para conduzir a revisão?	Sim	Não
<b>Avaliação da confiança geral nos resultados da revisão</b>	Alta qualidade	Qualidade criticamente baixa

### 6.4.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA PARA OS ESTUDOS OBSERVACIONAIS UTILIZANDO ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA [NEWCASTLE-ESCALA DE OTTAWA (NOS)]

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais foram realizadas utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa [*Newcastle-Escala de Ottawa (NOS)*], que se baseia em três grandes domínios: seleção dos grupos de estudo, comparabilidade dos grupos e resultado de interesse. Os estudos são estratificados como de alta, média ou baixa qualidade, considerando o número e a distribuição das estrelas para cada domínio, conforme ilustrado no **Quadro 11**. Vale ressaltar que a pontuação igual ou menor que 6 indica má qualidade metodológica.

O estudo Kazi 1989 pontuou 8 estrelas, sendo classificado de qualidade moderada. Já o estudo de Tabari *et al.* 2012, somou 6 estrelas pois não apresenta informações suficientes para um julgamento em relação as variáveis de tempo de acompanhamento necessário e adequação do acompanhamento, e por esta razão não foi adicionado estrelas nesses campos, classificando o de baixa qualidade.

**Quadro 11.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, segundo Escala de Newcastle-Ottawa para os estudos de coorte.

Perspectivas		Kazi 1989 [32]	Tabari <i>et al.</i> 2012 [29]
<b>Seleção</b>	Representatividade do grupo exposto na coorte	x	x
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	x	x
	Determinação da exposição ou intervenção	x	x
	Demonstração de que o desfecho não estavam presente no início do estudo	x	x
<b>Comparabilidade</b>	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	x	x
<b>Desfecho</b>	Avaliação do desfecho	x	x
	Tempo de acompanhamento necessário para a ocorrência fazer desfecho	x	0
	Adequação do acompanhamento	x	0
<b>TOTAL</b>		<b>8</b>	<b>6</b>

### 6.4.4. Avaliação da qualidade metodológica para os estudos observacionais utilizando JBI *Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies*

Para a avaliação do estudo de Veisi & Zangeneh 2013 foi utilizado a ferramenta da *JBI critical appraisal checklist for analytical cross sectional studies*, conforme ilustrado no **Quadro 12**. Este estudo não trouxe informações suficientes

para realizar um julgamento em relação a medida da exposição, fatores confundidores e as referentes estratégias para lidar com esses fatores. Além disso, não foi realizada qualquer análise estatística nos resultados, qualificando-o em qualidade moderada.

**Quadro 12.** JBI *Critical Appraisal Checklist For Analytical Cross Sectional Studies.*

Questões	Sim	Não	Não esclarecido	Não aplicável
1. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?	x			
2. Os sujeitos do estudo e o ambiente foram descritos em detalhes?	x			
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?			x	
4. Foram usados critérios padronizados e objetivos para medir a condição?	x			
5. Foram identificados os fatores de confusão?			x	
6. Foram estabelecidas estratégias para lidar com os fatores de confusão?			x	
7. Os resultados foram medidos de forma válida e confiável?			x	
8. Foi usada uma análise estatística apropriada?		x		

## 6.5. Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada aplicando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), a partir dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência, conforme detalhado no Quadro 13. Os desfechos avaliados foram aqueles considerados relevantes, tais como prevenção da gestação não planejada, eventos adversos, que compreendem a razão de descontinuação, o padrão de sangramento (descrito nos estudos como sangramento prolongado, irregular, normal, frequente e infrequente), número de dias de sangramento, efeitos colaterais (dor de cabeça, dores abdominais, ganho ou perda de peso alteração na pressão arterial, enxaqueca, tontura entre outros) e amenorreia.

Os estudos que comparavam enantato de noretisterona + valerato de estradiol e acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol apresentaram uma população maior do que os estudos que avaliavam acetato de medroxiprogesterona (DMPA) 150 mg e acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol 25/5 mg. Tal fato gerou um rebaixamento da qualidade em alguns desfechos por apresentar heterogeneidade que impactavam a avaliação geral. Em relação ao risco de viés, todos os desfechos foram avaliados como não grave, mesmo os estudos serem em sua grande maioria antigos e com muita falta de informação. Porém foi avaliado que nos desfechos identificados, essas falhas metodológicas não alteravam a avaliação deles.

No desfecho amenorreia foi identificado uma maior heterogeneidade ( $I^2$ ), pois a população dos estudos diferencia no tamanho e os tempos avaliados ao decorrer do estudo diferenciam também. Desta forma, a qualidade da evidência

foi rebaixada, porém não é significativo, pois não ocorre muita diferença de efeito nas meta-análises. Já para o desfecho de número de dias de sangramento não foi possível avaliar mais a fundo a qualidade da evidência, pois os estudos que apresentam este desfecho são mais descritivos não apresentando valores estatísticos. Não apresentaram grandes variações ou pontos que baixassem sua qualidade, apesar da avaliação da qualidade metodológica dos estudos ser em sua grande maioria “não clara” por falta de informações e estudos predominantemente antigos. Apesar de algumas falhas e falta de informação, a qualidade geral da evidência não foi afetada, sendo avaliada entre moderada e alta.

**Quadro 13.** Qualidade geral da evidência de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

Certainty assessment						
(estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
<b>Prevenção da gestação não planejada</b>						
(4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Eventos adversos - Percentual de descontinuação</b>						
(10 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Evento adverso alterações de sangramento (taxa)</b>						
(7 ECRs)	não grave	grave <sup>a</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
<b>Evento adverso dias de sangramento/escape (nº de dias)</b>						
(4 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Eventos adversos gerais (efeitos colaterais)</b>						
(5 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
<b>Evento adverso – amenorreia</b>						
(9 ECRs)	não grave	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada

Fonte: elaboração própria

### **Justificativas**

- Como estamos avaliando os desfechos padrões de sangramento (irregulares, regulares, prolongados) de ambos os medicamentos, os estudos diferenciam um pouco do número de participantes em alguns estudos e em relação ao intervalo de confiança avaliado nas metanálises. Devido a essas diferenças foi rebaixada a qualidade da evidência, entretanto não é muito significativo no geral
- Apresenta uma maior heterogeneidade ( $I^2$ ), pois a população dos estudos diferencia no tamanho e os tempos avaliados ao decorrer do estudo diferenciam também. Baixei um pouco a qualidade da evidência, entretanto não é muito significativo, pois não ocorre muita diferença de efeito nas metanálises.

O **Quadro 14** apresenta a qualidade das evidências dos estudos observacionais, aplicando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, a partir dos critérios que aumentam ou diminuem a qualidade da evidência. Todos os estudos foram classificados como baixa qualidade metodológica pelo delineamento. Apesar da avaliação da qualidade metodológica dos estudos não ter sido alta, por apresentar falta de informações, tal fato não foi relevante na avaliação geral dos desfechos.

**Quadro 14.** Avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE dos estudos observacionais.

Certainty assessment						
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
<b>Prevenção da gestação não planejada</b>						
(1 estudo observacional)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa
<b>Eventos adversos - Razão de descontinuação</b>						
(2 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa
<b>Evento adverso alterações de sangramento (taxa)</b>						
(3 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa
<b>Evento adverso dias de sangramento/escape (nº de dias)</b>						
(1 estudo observacional)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa
<b>Eventos adversos gerais (efeitos colaterais)</b>						
(3 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa
<b>Evento adverso – amenorreia</b>						
(3 estudos observacionais)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	 Baixa

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

#### 7.1.1. Análise interna

Na presente análise foi discutida a necessidade de contemplar a avaliação econômica de duas opções contraceptivas que são objeto conjunto deste relatório técnico. A demanda interna apresentada pela área técnica do Ministério da Saúde solicitou elaboração de avaliação econômica do medicamento algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

A demanda externa apresentada para o medicamento acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg/0,5ml + 5mg/0,5ml) contempla uma avaliação econômica de custo-minimização contendo os custos associados ao método contraceptivo. Foram comparados contraceptivo oral, injetável e DIU. Os custos diretos de cada opção e os custos relacionados à administração e acompanhamento foram considerados.

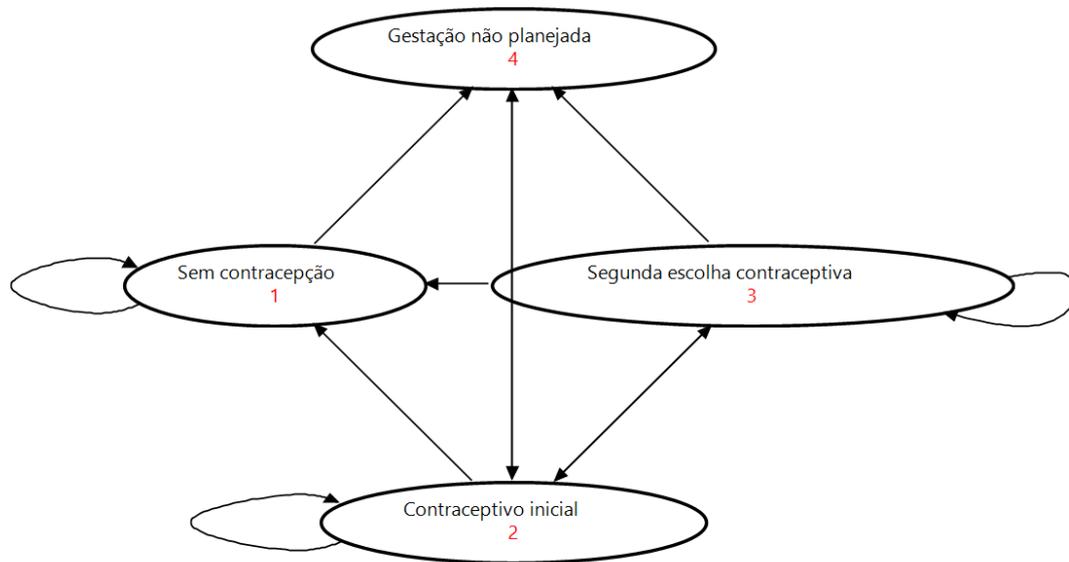
Diante da convergência das demandas para análise, houve consenso em discussão com a Secretaria-Executiva da Conitec para apresentação de um modelo econômico que permita comparação entre as opções de contraceptivos injetáveis de interesse. Foi considerado somente esse grupo de contraceptivos devido ao entendimento de que a possível ampliação de acesso à contracepção injetável não implica necessariamente na alteração do padrão de uso com os demais métodos. Ou seja, em nível populacional, a proporção de uso de cada método contraceptivo na PNS 2019 mostram que 9,8% das mulheres que usam algum método para evitar gravidez escolhem a opção injetável. Portanto, não há elementos para inferir que a inclusão de outras opções terapêuticas na mesma categoria em que já existem duas opções no SUS irá alterar essa proporção.

#### 7.1.2. Modelo econômico de custo-efetividade

##### Estrutura do Modelo

Optou-se pela realização de uma análise de custo-efetividade com comparação entre os dois medicamentos demandados, algestona acetofenida + estradiol (150 mg + 10mg) e acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg/0,5ml + 5mg/0,5ml), e as duas opções de contraceptivo injetável já disponíveis no SUS, Acetato Medroxiprogesterona (50 ou 150 mg) e enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg + 5 mg).

Para essa avaliação, foi proposto um modelo de Markov, com uma microssimulação em uma coorte de 1.000 mulheres com idade inicial variando entre 15 a 49 anos de idade. Cada mulher inicia pela escolha da opção contraceptiva e transita nos estados pré-estabelecidos: sem contracepção, uso de contraceptivo inicial, segunda escolha contraceptiva e gestação não planejada. Os desfechos avaliados foram custos de contracepção e gestação não planejada evitada (**Figura 23**). Uma taxa anual de desconto de 5% foi aplicada para cada desfecho descrito e foi considerada a perspectiva do SUS.



**Figura 23.** Modelo de Markov para avaliação de custo-efetividade de contraceptivos orais no SUS.

Foi aplicado um ciclo anual, com horizonte temporal de 5 anos. Foi utilizada uma correção de meio ciclo para o início e o final do horizonte temporal. As probabilidades de transição consideradas foram anualizadas para harmonização da comparação entre contraceptivos de aplicação mensal e trimestral. As transições entre os estados propostos estão demonstradas na Tabela 3.

**Tabela 3.** Probabilidades de transição para modelo de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS.

Estados de transição	Valor	Referência
<b>Em uso de contraceptivo inicial</b>		
p_iniciar_contracepcao	0,8048	[12]
p_interrompe_uso_A	0,2222	[27]
p_interrompe_uso_B	0,1883	[25]
p_interrompe_uso_C	0,2635	[25]
p_interrompe_uso_D	0,40	bulário Anvisa*
p_interrompe_uso_2ª	0,3377	[40]
p_interrompe_para_abandono	0,6949	[40]
p_interrompe_para_mudanca_contraceptivo	0,3051	[40]
<b>Falha contraceptiva para gestação</b>		
p_falha_A	0,001	[24], adaptado.
p_falha_B	0,004	[28]
p_falha_C	0,002	[28]
p_falha_D	0,003	[41]
p_falha_2a_opção	0,0220	[42]
<b>Gestação não-planejada</b>		
p_gestacao_para_interrupcao	0,0101	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_gestacao_para_parto	0,9899	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_gest_ectopica	0,0619	SIH_SUS, 2019
p_aborto	0,9381	SIH_SUS, 2019
p_parto_a termo	0,851	[12], tabela 5.17

p_parto_a_termo_cesareo_nasc_vivo	0,9979	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_parto_a_termo_cesareo_obito	0,0021	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_parto_a_termo_normal_nasc_vivo	0,9969	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_parto_a_termo_normal_obito	0,0031	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_parto_normal	0,45	[12], tabela 5.13
p_parto_prematuro	0,149	[12], tabela 5.17
p_parto_prematuro_nasc_vivo	0,9389	Tabnet SIM e SINASC 2019
p_parto_prematuro_obito	0,0611	Tabnet SIM e SINASC 2019

Em relação aos custos, foram considerados os valores de aquisição de cada medicamento e custos diretos médicos de acompanhamento. Também foram contemplados os custos decorrentes de acompanhamento pré-natal para gestação não-planejada. Os custos relacionados ao parto foram especificados de acordo com o risco gestacional e a modalidade do procedimento, normal ou cesariano. Os valores e referências utilizados são demonstrados na **Tabela 4**.

**Tabela 4.** Custos para modelo de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS.

Variável	Valor	Referência
c_aborto_espontaneo	R\$ 322,04	SIGTAP, 04.09.06.007-0 - ESVAZIAMENTO DE UTERO POS-ABORTO POR ASPIRACAO MANUAL INTRA-UTERINA (AMIU) e 04.11.02.001-3 - CURETAGEM POS-ABORTAMENTO / PUERPERAL
c_consulta_medica	R\$ 10,00	SIGTAP, 03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
c_drug_2a_opcao	R\$ 60,81	Noretisterona comprimido 0,35 mg, preço unitário com base na média ponderada de compras SIASG/BPS, com cálculo para 365 dias.
c_drug_A	R\$ 23,20	Medroxiprogesterona injetável, pregão DLOG/MS 040/2021
c_drug_B	R\$ 154,68	Noretisterona+estradiol, média ponderada SIASG no registro BPS e pregão DLOG/MS 053/2021
c_drug_C	R\$ 151,20	Medroxiprogesterona+cipionato, dossiê do demandante
c_drug_D	R\$ 79,68	Algestona+estradiol, média ponderada SIASG no registro BPS
c_gestacao	R\$ 243,85	Procedimentos previstos pelo Ministério da Saúde, 2016. Protocolos da Atenção Básica : Saúde das Mulheres e SIGTAP.
c_gravidez_ectopica	R\$ 459,18	SIGTAP, 04.11.02.004-8 - TRATAMENTO CIRURGICO DE GRAVIDEZ ECTOPICA
c_parto_cesariano	R\$ 545,73	SIGTAP, 04.11.01.003-4 - PARTO CESARIANO
c_parto_cesariano_alto_risco	R\$ 890,94	SIGTAP, 04.11.01.002-6 - PARTO CESARIANO EM GESTACAO DE ALTO RISCO
c_parto_normal	R\$ 443,40	SIGTAP, 03.10.01.003-9 - PARTO NORMAL
c_parto_normal_alto_risco	R\$ 617,19	SIGTAP, 03.10.01.004-7 - PARTO NORMAL EM GESTACAO DE ALTO RISCO
c_parto_normal_analgesia_obstetrica	R\$ 48,30	SIGTAP, 04.17.01.002-8 - ANALGESIA OBSTETRICA P/ PARTO NORMAL

A probabilidade de ocorrência de gestação de acordo com faixa de idade foi distribuída conforme a Tabela 5. A entrada de indivíduos na coorte por idade foi aplicada por distribuição de mulheres por idade, conforme dados de estimativa populacional do IBGE [43].

**Tabela 5.** Distribuição de probabilidade de gestação por faixa etária.

Faixa etária	Probabilidade de gestação
15-19	0,85
20-24	0,85
25-29	0,85
30-34	0,83
35-39	0,81
40-44	0,69
45-49	0,17

Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e análise de sensibilidade probabilística para avaliação do impacto de cada parâmetro sobre os efeitos observados e para avaliar a incerteza do modelo proposto. Os intervalos de variação para a análise determinística foram propostos a partir das evidências recuperadas anteriormente e a análise de sensibilidade probabilística aplicou distribuições com 10000 iterações de segunda ordem (Tabela 6).

**Tabela 6.** Parâmetros e distribuições aplicados na análise de sensibilidade probabilística.

Parâmetro	Limite mínimo e máximo	Distribuição probabilística	Referência
Custo medroxiprogesterona	20,88-25,52 ( $\pm 10\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo noretisterona + estradiol	139,21-170,15 ( $\pm 10\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	136,08-166,32 ( $\pm 10\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo algestona	71,71-87,65 ( $\pm 10\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo gestação	243,85-295,47	Gama	[44], atualizado pelo IPCA até dezembro 2020
Custo parto cesariano	654,88-436,58 ( $\pm 20\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo aborto espontâneo	257,63-386,45 ( $\pm 20\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Custo contraceptivo 2ª opção	66,89-54,73 ( $\pm 10\%$ )	Gama	Intervalo de variação estimado
Taxa de abandono pós interrupção	55,59-83,39 ( $\pm 20\%$ )	Beta	[40]
Taxa de interrupção medroxiprogesterona	22-27%	Beta	[24]

Taxa de interrupção noretisterona + estradiol	18,83-25%	Beta	[23]
Taxa de interrupção medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	17,92-29,10%	Beta	[23]
Taxa de interrupção algestona	36-44% ( $\pm$ 10%)	Beta	Intervalo de variação estimado

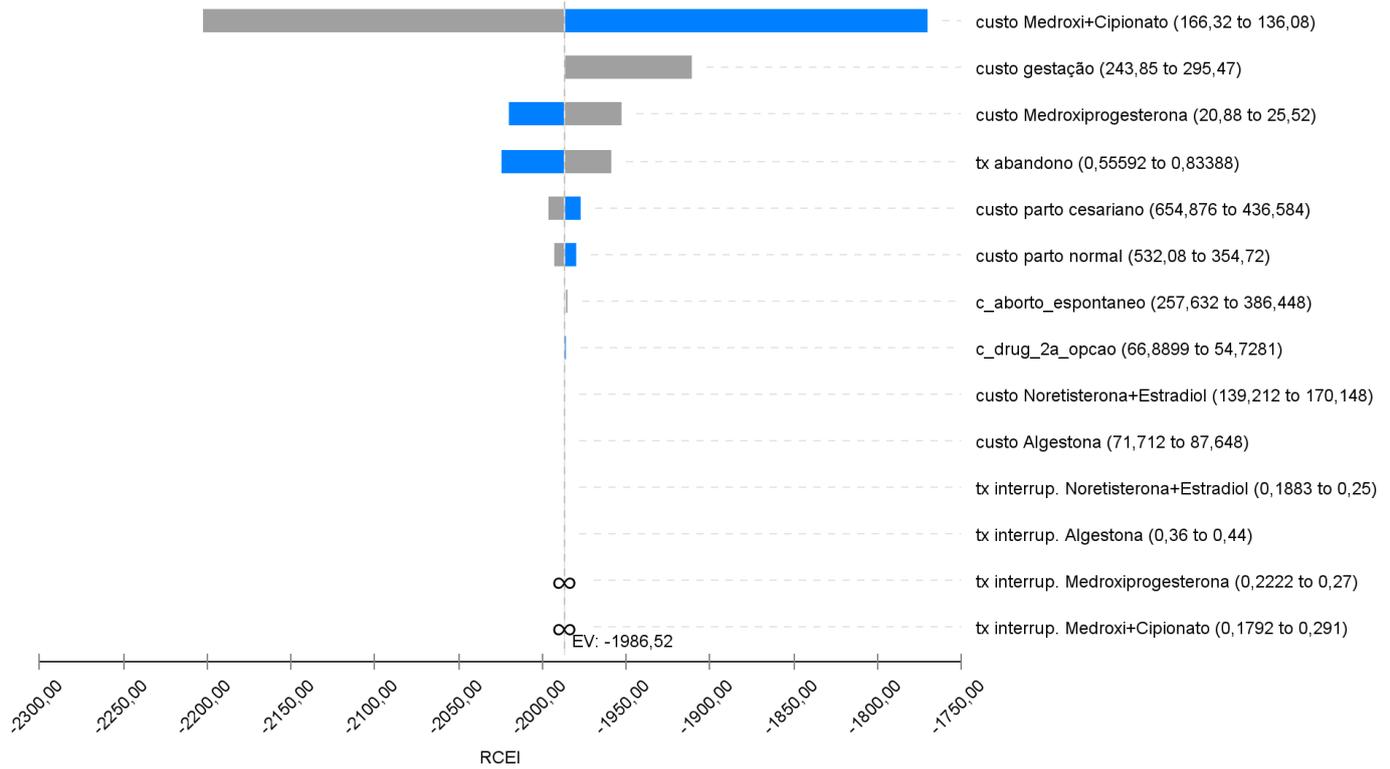
### Resultados da avaliação econômica

A avaliação proposta para o desfecho gestação evitada permitiu observar que o acetato de medroxiprogesterona 150 mg se mostrou como opção de menor custo individual (R\$ 429,17) enquanto o enantato de noretisterona + valerato de estradiol demonstrou maior inibição de eventos (3,32 gestações evitadas). O acetato de medroxiprogesterona isolado se mostrou dominante sobre as duas opções em avaliação, e o enantato de noretisterona + valerato de estradiol apresentou razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a R\$ 2210,60 por gestação evitada (**Tabela 7**).

**Tabela 7.** Resultado de avaliação de custo-efetividade de contraceptivos injetáveis no SUS.

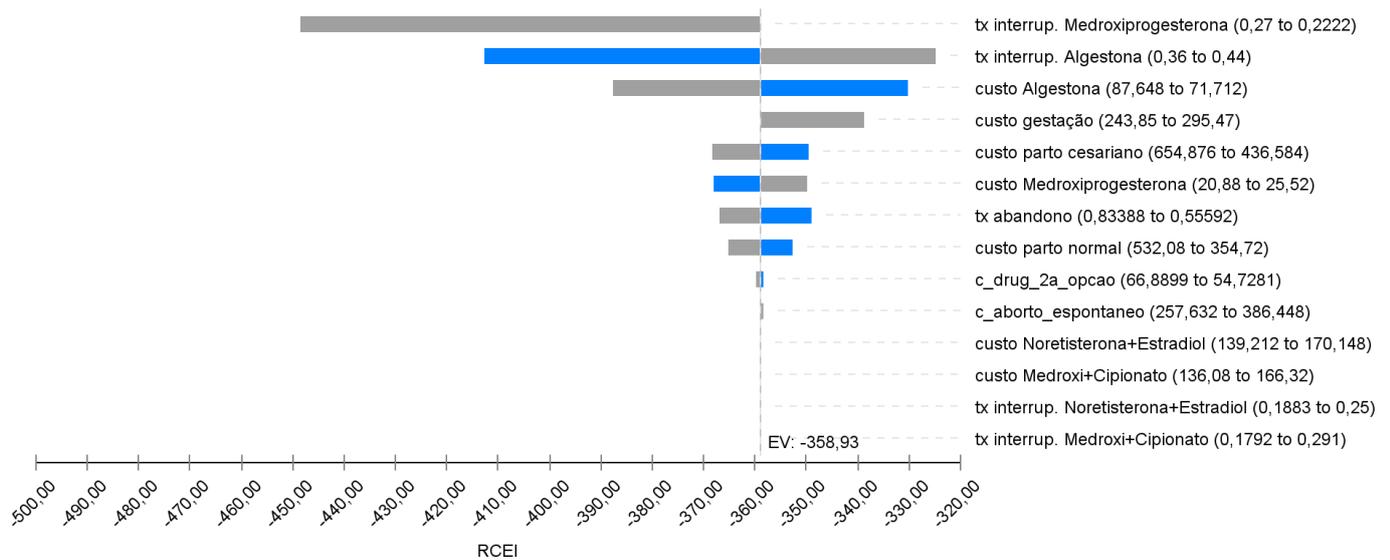
Tratamento	Custo	Efetividade	Razão Custo-Efetividade Incremental (Custo/gestação evitada)
Acetato medroxiprogesterona (50 ou 150 mg)	429,17	3,10	
Algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg)	779,51	2,12	Dominado
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol (50mg + 5 mg)	911,06	3,32	2210,60
Acetato medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg/0,5ml + 5mg/0,5ml)	949,81	2,84	Dominado

Na análise de sensibilidade univariada, foram selecionados quinze parâmetros do modelo. Na comparação entre a medroxiprogesterona isolada e a combinação medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, verificou-se que as variáveis com cuja oscilação gerou maior alteração na RCEI foram o custo dos medicamentos, o custo do acompanhamento gestacional e a taxa de abandono da contracepção após interrupção de uso. Os custos do parto em caso de gestação não-planejada mostraram baixo efeito sobre a RCEI observada no caso base (Figura 24).



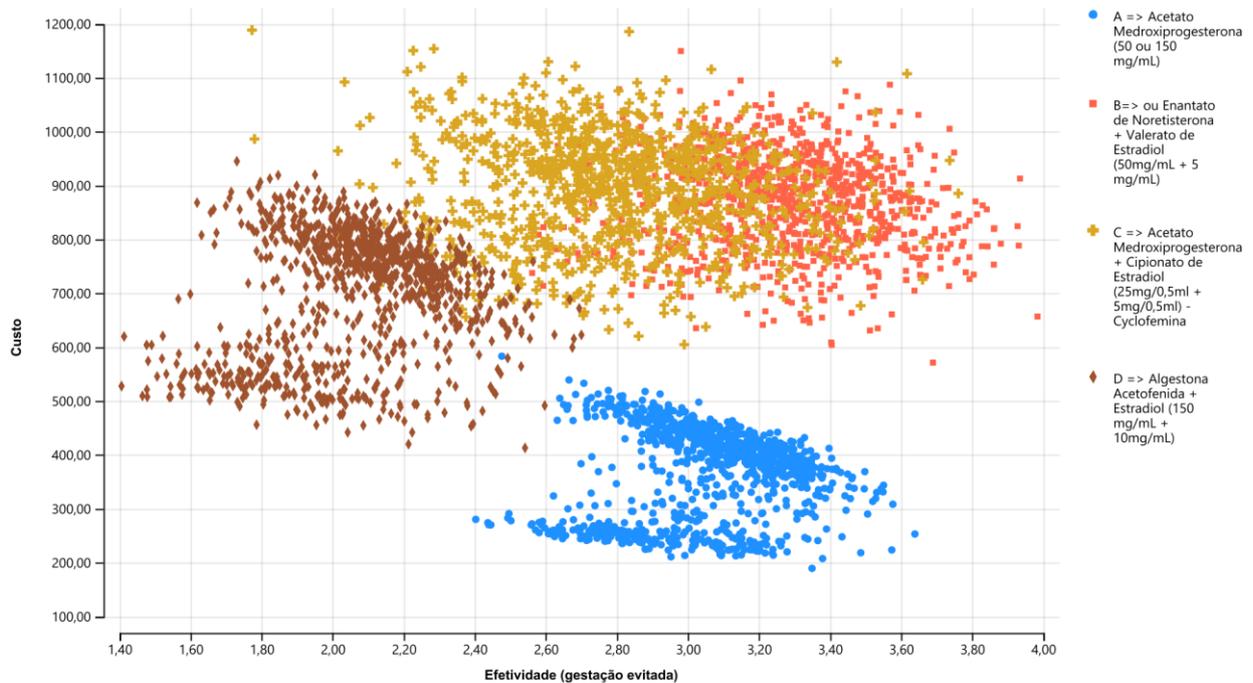
**Figura 24.** Diagrama de tornado para comparação entre acetato de medroxiprogesterona e medroxiprogesterona + cipionato de estradiol.

Na comparação entre acetato de medroxiprogesterona isolada e algestona acetofenida+enanato de estradiol, as maiores oscilações de efeito sobre a RCEI foram causadas pelas variações das taxas de interrupção dos dois contraceptivos, do custo da algestona, bem como dos custos de acompanhamento gestacional (Figura 25).



**Figura 25.** Diagrama de tornado de comparação entre acetato de medroxiprogesterona e algestona acetofenida.

Na análise de sensibilidade probabilística, foi possível observar que o acetato de medroxiprogesterona (opção A) se manteve com maior perfil de efetividade e menor custo frente às opções em avaliação. A associação acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (opção C) se mostrou como uma opção comparável ao enantato de noretisterona + valerato de estradiol (opção B). A algestona acetofenida + enantato de estradiol (opção D) apresentou menor efetividade e parte representativa das iterações com custo similar às opções B e C (Figura 26).



**Figura 26.** Análise de sensibilidade probabilística das opções contraceptivas. Gráfico de dispersão de custo versus efetividade.

## 7.2. Impacto orçamentário

A partir da avaliação econômica de custo-efetividade, considerando a análise de entrada de ambos os contraceptivos em discussão, foi proposto um modelo de análise de impacto orçamentário.

A população de mulheres no Brasil para os anos de 2022 a 2026 foi extraída da projeção populacional disponibilizada pelo IBGE [43], segmentada por faixa etária entre 15 a 49 anos (Tabela 8).

**Tabela 8.** Projeção de população de mulheres no Brasil, 2022 a 2026.

	Faixa etária	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Projeção de População de Mulheres, Brasil, por ano, IBGE, 2020	15-19	7.617.127	7.511.038	7.419.176	7.332.931	7.231.549	7.152.834
	20-24	8.422.885	8.251.703	8.058.974	7.877.885	7.732.483	7.601.342
	25-29	8.502.840	8.528.874	8.557.655	8.554.527	8.498.854	8.401.581
	30-34	8.630.132	8.579.691	8.529.636	8.492.259	8.474.016	8.475.221
	35-39	8.715.968	8.720.848	8.701.247	8.669.057	8.632.896	8.591.073
	40-44	8.186.940	8.331.214	8.455.331	8.552.992	8.620.632	8.657.882
	45-49	7.219.386	7.392.473	7.583.125	7.771.526	7.944.063	8.102.291
	<b>Total</b>		<b>57.317.863</b>	<b>57.307.167</b>	<b>57.253.201</b>	<b>57.136.518</b>	<b>56.984.250</b>

A subpopulação de mulheres em uso de contraceptivo foi estimada com base na cascata epidemiológica elaborada com dados da PNS 2019, em que foram entrevistadas mulheres de 15 a 49 anos que tiveram relações sexuais nos últimos 12 meses anteriores à data da entrevista, ainda menstruam e usam ou não algum método para evitar a gravidez [12]. Foi encontrada uma proporção de 80,48% de mulheres que usam métodos contraceptivos. Também pela PNS 2019, é informado um percentual de 9,8% de mulheres em uso de contracepção que optam por contraceptivos injetáveis. Esses dados permitiram estimar uma população-alvo de mulheres em uso dessa categoria de anticoncepcional inicial de 4.520.852 mulheres em 2022 até 4.494.539 em 2026 (Tabela 9). O cálculo da taxa de crescimento desse público foi realizado, com uma variação negativa entre -0,02% e -0,27% no período.

**Tabela 9.** Estimativa de mulheres em uso de contraceptivo injetável e taxa de crescimento, 2022 a 2026.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026
<b>População alvo</b>	<b>4.520.852</b>	<b>4.520.009</b>	<b>4.515.752</b>	<b>4.506.549</b>	<b>4.494.539</b>
<b>Taxa de crescimento</b>		-0,02%	-0,09%	-0,20%	-0,27%

A distribuição de contraceptivos injetáveis no SUS foi calculada a partir das aquisições do acetato de medroxiprogesterona e do enantato de noretisterona + valerato de estradiol em 2021 pelo Departamento de Logística em Saúde/Ministério da Saúde. As quantidades disponíveis nos termos de referência das compras públicas foram assumidas como estimativa de demanda para doze meses. Com base na posologia de cada medicamento foi obtida a quantidade de mulheres com acesso pelo SUS e a participação de mercado das duas opções. A taxa de variação obtida previamente foi aplicada a esta subpopulação de 2023 a 2026.

A participação da medroxiprogesterona e da noretisterona associada ao estradiol foi de 64,3 e 35,7%, respectivamente (Tabela 10). A participação projetada em 5 anos com a incorporação dos dois medicamentos em avaliação e somente para uma das opções, com participação de mercado variando de 1% a 5% no período também foi obtida (Tabela 11, Tabela 12). Assumiu-se a premissa de que a participação dos medicamentos em análise estaria relacionada à substituição de uso do enantato de noretisterona + valerato de estradiol, visto que aqueles produtos não atendem ao público que escolha pelo uso de medroxiprogesterona, já que esta é a única opção de aplicação trimestral. Propor a migração de usuárias dessa opção para uma das duas opções em análise pressupõe reduzir o peso da escolha relacionada à conveniência de uso do contraceptivo. Foram aplicados os custos diretos de aquisição de cada medicamento.

O público-alvo decorrente da dispensação de contraceptivos injetáveis no SUS por meio do Programa Farmácia Popular não foi abordado nessa análise devido à escassez de dados públicos sobre distribuição de medicamentos por essa via, desagregados por produto ofertado. Essa limitação é relativizada pelo fato de que foi apurado um total de 4.520.852 mulheres em uso de contraceptivos injetáveis no Brasil, das quais 2.880.252, possuem acesso pela distribuição direta no SUS. Uma parcela importante da diferença aproximada de 1,640 milhões de mulheres ainda opta pelo gasto direto das famílias reduzindo a participação do referido programa.

**Tabela 10.** Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis atualmente.

Proporção atual	Quantitativo Edital DLOG 2021	Quantitativo por ano por mulher	Nº de mulheres em uso/ano 2022	Proporção 2022	2023	2024	2025	2026
Acetato de medroxiprogesterona	7.404.308	4	1.851.077	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	12.350.104	12	1.029.175	35,7%	35,7%	35,7%	35,7%	35,7%
Total	19.754.412		2.880.252	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Proporção em 5 anos								
Acetato de medroxiprogesterona				1.851.077	1.850.732	1.849.334	1.847.304	1.846.144
Enantato de noretisterona + valerato de estradiol				1.029.175	1.028.983	1.028.206	1.027.078	1.026.433
Total				2.880.252	2.879.715	2.877.540	2.874.382	2.872.577

**Tabela 11.** Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis e entrada das duas opções em análise.

		Quantitativo de tratamentos	Quantitativo por ano por mulher	Nº de mulheres em uso/ano 2022	Proporção 2022	2023	2024	2025	2026
Com incorporação ambos	Acetato de medroxiprogesterona	7.404.308	4	1.851.077	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol	11.658.843	12	971.570	33,7%	31,7%	29,7%	27,7%	25,7%
	Acetato de medroxiprogesterona + Cipionato de estradiol	345.630	12	28.803	1%	2%	3%	4%	5%
	Algestona acetofenida+ enantato de estradiol	345.630	12	28.803	1%	2%	3%	4%	5%
	<b>Total</b>			2.880.252	100%	100%	100%	100%	100%
	<b>Proporção em 5 anos</b>								
	Acetato de medroxiprogesterona				1.851.077	1.850.732	1.849.334	1.847.304	1.846.144
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol				971.570	913.795	855.554	797.127	739.175
	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol				28.803	57.594	86.326	114.975	143.629
	Algestona acetofenida+ enantato de estradiol				28.803	57.594	86.326	114.975	143.629
					2.880.252	2.879.715	2.877.540	2.874.382	2.872.577

**Tabela 12.** Estimativa do número de mulheres com acesso a contraceptivos injetáveis pelo SUS e participação de mercado das opções disponíveis e entrada de uma das opções em análise.

		Quantitativo de tratamentos	Quantitativo por ano por mulher	Nº de mulheres em uso/ano 2022	Proporção 2022	2023	2024	2025	2026
Com incorporação med. + estradiol OU algestona + estradiol	Acetato de medroxiprogesterona	7.404.308	4	1.851.077	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol	12.004.474	12	1.000.373	34,7%	33,7%	32,7%	31,7%	30,7%
	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol OU algestona acetofenida + enantato de estradiol	345.630	12	28.803	1%	2%	3%	4%	5%
	<b>Total</b>			2.880.252	100%	100%	100%	100%	100%
	<b>Proporção em 5 anos</b>								
	Acetato de medroxiprogesterona				1.851.077	1.850.732	1.849.334	1.847.304	1.846.144
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol				1.000.373	971.389	941.880	912.103	882.804
	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol OU algestona acetofenida + enantato de estradiol				28.803	57.594	86.326	114.975	143.629
					2.880.252	2.879.715	2.877.540	2.874.382	2.872.577

Também foram propostos dois cenários alternativos adicionais, apresentando um contexto de desabastecimento da medroxiprogesterona isolada ou do enantato de noretisterona + valerato de estradiol. Nesses casos, foi considerado que os dois medicamentos em análise absorveriam parcialmente a participação do medicamento desabastecido (Tabela 13, Tabela 14)

Tabela 13. Estimativa de distribuição de contraceptivos no SUS em caso de desabastecimento de medróxiprogesterona isolada.

	Proporção 2022	2023	2024	2025	2026
<b>Acetato de medroxiprogesterona</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol</b>	70,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
<b>Acetato de medroxiprogesterona + Cipionato de estradiol</b>	15,0%	17,5%	20,0%	22,5%	25,0%
<b>Algestona Acetofenida+ estradiol</b>	15,0%	17,5%	20,0%	22,5%	25,0%

Tabela 14. Estimativa de distribuição de contraceptivos no SUS em caso de desabastecimento de enantato de noretisterona + valerato de estradiol.

	Proporção 2022	2023	2024	2025	2026
<b>Acetato de medroxiprogesterona</b>	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%	64,3%
<b>Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol</b>	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
<b>Acetato de medroxiprogesterona + Cipionato de estradiol</b>	17,9%	17,9%	17,9%	17,9%	17,9%
<b>Algestona Acetofenida+ estradiol</b>	17,9%	17,9%	17,9%	17,9%	17,9%
<b>Total</b>	100%	100%	100%	100%	100%

### 7.2.1. Resultados da análise de impacto orçamentário interna

A incorporação das duas opções em análise foi apresentada de forma conjunta e separadamente. No primeiro cenário, com o mix de 1% a 5% de participação de cada medicamento, foi observado um impacto orçamentário sem incorporação de R\$ 1,009 bilhões em cinco anos, enquanto a incorporação dos dois medicamentos levaria a um impacto incremental de R\$ 975,7 milhões no mesmo período. Portanto, haveria uma economia de R\$ 33,9 milhões com a entrada dos dois produtos. Esse cálculo refere-se proporcionalmente à diferença de preços unitários, em que a medroxiprogesterona + cipionato de estradiol contribui com uma economia de R\$ 0,29 por unidade em relação ao enantato de noretisterona+ valerato de estradiol, enquanto a algestona acetofenida + enantato de estradiol responde por R\$ 6,25 de redução Tabela 15.

A avaliação de entrada somente da medroxiprogesterona + cipionato de estradiol demonstrou também uma estimativa contendo economia em comparação com o contexto atual. No entanto, foi observada uma economia

acumulada menor em relação ao anterior, de R\$ 1,5 milhões de reais em todo o período (Tabela 16). Nesse caso, o gasto total de R\$ 1,009 bilhões cairia para R\$ 1,008 bilhões.

Já na avaliação isolada da algestona acetofenida + enantato de estradiol, como esperado a economia é maior, perfazendo R\$32,4 bilhões (Tabela 17). Essa diferença reflete uma mudança do gasto total de R\$ 1,009 bilhões para R\$ 977,16 milhões.

Em caso de desabastecimento isolado de cada um dos contraceptivos disponíveis atualmente, em cenários distintos, foi verificado que a substituição do acetato de medroxiprogesterona, de uso trimestral, em parte pelos medicamentos em análise, levaria a um impacto incremental de R\$ 760 milhões ao longo de cinco anos (Tabela 18). No caso de desabastecimento do enantato de noretisterona+ valerato de estradiol, a absorção integral da sua participação pelos dois contraceptivos em caso de incorporação levaria a uma econômica de R\$ 201 milhões em cinco anos (Tabela 19).

**Tabela 15.** Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026.

		2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
Sem incorporação	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79	42.830.538,63	214.474.506,54
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol	159.192.840,56	159.163.133,82	159.042.929,10	158.868.402,84	158.768.593,93	795.035.900,25
	<b>Total</b>	<b>202.139.848,96</b>	<b>202.102.129,32</b>	<b>201.949.498,33</b>	<b>201.727.891,62</b>	<b>201.601.158,55</b>	<b>1.009.520.526,79</b>
Com incorporação Medroxiprogesterona + cipionato de estradiol  Algestona acetofenida + estradiol	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79	42.830.538,63	214.474.506,54
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol	150.282.491,94	141.345.762,08	132.337.055,80	123.299.646,13	114.335.580,59	661.600.536,54
	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	4.354.941,53	8.708.257,72	13.052.521,47	17.384.264,33	21.716.678,36	65.216.663,41
	Algestona acetofenida + enantato de estradiol	2.294.985,06	4.589.113,59	6.878.471,63	9.161.231,36	11.444.344,78	34.368.146,43
	<b>Total</b>	<b>199.877.404,93</b>	<b>197.580.105,89</b>	<b>195.172.594,14</b>	<b>192.702.605,61</b>	<b>190.327.142,36</b>	<b>975.659.852,93</b>
<b>Impacto orçamentário incremental</b>		<b>- 2.260.422,03</b>	<b>- 4.520.000,43</b>	<b>- 6.774.880,19</b>	<b>- 9.023.261,01</b>	<b>- 11.271.990,19</b>	<b>- 33.850.553,86</b>

**Tabela 16.** Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026.

		2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
		<b>Sem incorporação</b>	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79
	Enantato de noretisterona+ valerato de estradiol	159.192.840,56	159.163.133,82	159.042.929,10	158.868.402,84	158.768.593,93	795.035.900,25
	<b>Total</b>	<b>202.139.848,96</b>	<b>202.102.129,32</b>	<b>201.949.498,33</b>	<b>201.727.891,62</b>	<b>201.601.158,55</b>	<b>1.009.520.526,79</b>
<b>Com incorporação somente Medroxiprogesterona + cipionato de Estradiol</b>	-	2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79	42.830.538,63	214.474.506,54
	Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol	154.737.666,25	150.254.447,95	145.689.992,45	141.084.024,48	136.552.087,26	728.318.218,40
	Acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol	4.354.941,53	8.708.257,72	13.052.521,47	17.384.264,33	21.716.678,36	65.216.663,41
	<b>Total</b>	<b>202.039.616,18</b>	<b>201.901.701,17</b>	<b>201.649.083,15</b>	<b>201.327.777,60</b>	<b>201.101.330,24</b>	<b>1.008.019.508,35</b>
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	-	<b>- 100.232,78</b>	<b>- 200.428,15</b>	<b>- 300.415,18</b>	<b>- 400.114,02</b>	<b>- 499.828,31</b>	<b>- 1.501.018,44</b>

**Tabela 17.** Impacto orçamentário com entrada da algestona acetofenida + enantato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026.

		2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
		<b>Sem incorporação</b>	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79
	Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	159.192.840,56	159.163.133,82	159.042.929,10	158.868.402,84	158.768.593,93	795.035.900,25
	<b>Total</b>	<b>202.139.848,96</b>	<b>202.102.129,32</b>	<b>201.949.498,33</b>	<b>201.727.891,62</b>	<b>201.601.158,55</b>	<b>1.009.520.526,79</b>
<b>Com incorporação somente algestona acetofenida + enantato de estradiol</b>	-	2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79	42.830.538,63	214.474.506,54
	Enantato de noretisterona + valerato de estradiol	154.737.666,25	150.254.447,95	145.689.992,45	141.084.024,48	136.552.087,26	728.318.218,40
	Algestona acetofenida + enantato de estradiol	2.294.985,06	4.589.113,59	6.878.471,63	9.161.231,36	11.444.344,78	34.368.146,43
	<b>Total</b>	<b>199.977.637,71</b>	<b>197.780.534,04</b>	<b>195.473.009,31</b>	<b>193.102.719,63</b>	<b>190.826.970,67</b>	<b>977.160.871,37</b>
<b>Impacto orçamentário incremental</b>	-	<b>- 2.162.211,25</b>	<b>- 4.321.595,28</b>	<b>- 6.476.489,02</b>	<b>- 8.625.171,99</b>	<b>- 10.774.187,88</b>	<b>- 32.359.655,42</b>

Tabela 18. Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol e desabastecimento de acetato de medroxiprogesterona, em reais, de 2022 a 2026.

		2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
		<b>Sem incorporação</b>	Acetato de medroxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79
	Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol	159.192.840,56	159.163.133,82	159.042.929,10	158.868.402,84	158.768.593,93	795.035.900,25
	<b>Total</b>	202.139.848,96	202.102.129,32	201.949.498,33	201.727.891,62	201.601.158,55	1.009.520.526,79
<b>Com incorporação</b>		<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>Total 5 anos</b>
<b>Medróxiprogesterona + Cipionato de Estradiol</b>	Acetato de medroxiprogesterona	-	-	-	-	-	-
	Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol	311.862.201,64	289.532.290,83	267.058.733,04	244.535.202,34	222.165.066,68	1.335.153.494,53
<b>Algestona acetofenida + Estradiol</b>	Acetato de medroxiprogesterona + Cipionato de estradiol	65.324.122,92	76.197.255,03	87.016.809,83	97.786.486,87	108.583.391,78	434.908.066,43
	Algestona Acetofenida+ estradiol	34.424.775,89	40.154.743,92	45.856.477,56	51.531.926,41	57.221.723,92	229.189.647,71
<b>SEM medroxiprogesterona</b>	<b>Total</b>	377.186.324,56	365.729.545,86	354.075.542,87	342.321.689,20	330.748.458,47	1.770.061.560,96
<b>Impacto orçamentário incremental</b>		175.046.475,60	163.627.416,54	152.126.044,54	140.593.797,58	129.147.299,91	<b>760.541.034,17</b>

Tabela 19. Impacto orçamentário com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e da algestona acetofenida + enantato de estradiol e desabastecimento de enantato de noretisterona + valerato de estradiol, em reais, de 2022 a 2026.

		2022	2023	2024	2025	2026	Total 5 anos
		<b>Sem incorporação</b>	Acetato de medróxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79
	Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol	159.192.840,56	159.163.133,82	159.042.929,10	158.868.402,84	158.768.593,93	795.035.900,25
	<b>Total</b>	202.139.848,96	202.102.129,32	201.949.498,33	201.727.891,62	201.601.158,55	1.009.520.526,79
<b>Com incorporação</b>		<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>	<b>Total 5 anos</b>
<b>Medróxiprogesterona + Cipionato de</b>	Acetato de medróxiprogesterona	42.944.986,40	42.936.972,50	42.904.545,23	42.857.463,79	42.830.538,63	214.474.506,54

Estradiol Algestona acetofenida + Estradiol  SEM Enantato de Noretisteron a+ valerato de estradiol	Enantato de Noretisterona+ valerato de estradiol	-	-	-	-	-	-
	Acetato de medróxiprogesterona + Cipionato de estradiol	77.805.655,20	77.791.136,00	77.732.385,83	77.647.085,95	77.598.304,25	R\$ 388.574.567,23
	Algestona Acetofenida+ estradiol	41.002.345,28	40.994.693,89	40.963.733,49	40.918.781,80	40.893.074,62	204.772.629,08
	<b>Total</b>	161.752.986,88	161.722.802,40	161.600.664,54	161.423.331,53	161.321.917,49	807.821.702,85
Impacto orçamentário incremental		-40.386.862,08	- 40.379.326,93	- 40.348.833,79	- 40.304.560,09	- 40.279.241,06	<b>- 201.698.823,94</b>

## 7.2.2.RESULTADOS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO DEMANDANTE

A apresentação da análise de impacto orçamentário da demanda externa em relação ao acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol considerou a população feminina de 15 a 49 anos, tendo como cenário base a comparação entre as opções contraceptivas disponíveis na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Portanto o escopo da avaliação abrangeu não somente o grupo de mulheres que opta pela prevenção de gravidez com um medicamento injetável, mas sim incluindo no cenário-base todos os itens oferecidos pelo SUS (Quadro 15).

**Quadro 15.** Apresentação de contraceptivos adquiridos pelo Ministério da Saúde, conforme informação da demanda externa.

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%
<b>TOTAL</b>		<b>7.591.759</b>	<b>6.744.533</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>
<b>Média dos anos 2019 e 2020</b>			<b>7.168.146</b>		

Ao apresentar os dados de compras centralizadas entre os anos de 2018 e 2021, foi estimada a participação de cada item na distribuição do SUS. Um total de 7.168.146 tratamentos foi considerado para efeitos de cálculo de impacto orçamentário.

Um cenário alternativo também foi elaborado, a partir de uma cascata epidemiológica para estimar a população alvo de mulheres em uso de contraceptivos pelo SUS (**Quadro 16**). Foi estimado um total de 5.296.846 a 12.629.478 mulheres em idade fértil em contracepção pelo SUS.

Em seguida foram proposta uma distribuição de uso dos contraceptivos entre 2021 a 2025, com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol variando de 1,53% a 7,63% no período (**Quadro 17**).

**Quadro 16.** Parâmetros para estimativa de população alvo em uso de contraceptivos em geral pelo SUS, apresentado na demanda externa.

Parâmetro	N mínimo	N máximo	Dados epidemiológicos*	Observação / Referência
População feminina no Brasil de 15 a 49 anos em 2021		<b>57.295.278</b>		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
<b>Potencial de mulheres de 15 a 49 anos em uso de contraceptivo pelo SUS</b>	<b>5.296.846</b>	<b>12.665.019</b>	NA	NA

FE: faixa etária; NA: Não se aplica.

**Quadro 17.** Distribuição de contraceptivos disponíveis no SUS com entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol, apresentada na demanda externa.

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%
<b>TOTAL</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

\*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.

Para cálculo dos custos anuais de uso de cada opção contraceptiva, foi apresentada estimativa a partir dos dados de compras públicas encontradas pelo demandante (**Quadro 18**).

**Quadro 18.** Custo anual de cada opção contraceptiva considerada na demanda externa.

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	Blister 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	Blister 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 (Cydofermina)	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

Os resultados apresentados demonstraram um impacto orçamentário incremental com economia de R\$ 1,9 milhões em cinco anos no cenário-base e R\$ 1,5 milhões no cenário alternativo (**Quadro 19, Quadro 20**).

**Quadro 19.** Estimativa de impacto orçamentário pelo cenário-base apresentado na demanda externa.

<b>Cenário-base</b>					
<b>Projeção de quantitativo de tratamentos contraceptivos a partir dos dados de aquisição pelo DAF</b>					
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos sem Cyclofemina (R\$)</b>					
<b>Parâmetro</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
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
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos</b>	<b>357.207.277</b>	<b>348.040.740</b>	<b>347.970.713</b>	<b>347.635.992</b>	<b>346.917.280</b>
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos em 5 anos com a incorporação do Cyclofemina (R\$)</b>					
<b>Parâmetro</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>
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
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos</b>	<b>356.826.170</b>	<b>347.278.252</b>	<b>346.827.195</b>	<b>346.112.737</b>	<b>345.017.093</b>
<b>Impacto orçamentário anual</b>	<b>-381.107</b>	<b>-762.488</b>	<b>-1.143.518</b>	<b>-1.523.255</b>	<b>-1.900.188</b>



**Quadro 20.** Estimativa de impacto orçamentário pelo cenário-alternativo apresentado na demanda externa.

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%
<b>TOTAL</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>
*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
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos</b>	<b>263.637.636</b>	<b>256.872.252</b>	<b>256.820.569</b>	<b>256.573.527</b>	<b>256.043.081</b>

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
<b>Estimativa de gasto anual com contraceptivos</b>	<b>263.356.359</b>	<b>256.309.497</b>	<b>255.976.593</b>	<b>255.449.286</b>	<b>254.640.643</b>

<b>Impacto orçamentário</b>	<b>-281.277</b>	<b>-562.756</b>	<b>-843.976</b>	<b>-1.124.242</b>	<b>-1.402.438</b>
-----------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------------------	-------------------



As estimativas de população-alvo no cenário base estão aparentemente subestimadas, visto que dados da PNS 2019 informam que 80,5% das mulheres de 15 a 49 anos que ainda menstruam utilizam métodos contraceptivos. Nesse caso, o número aproximado seria 46.131.146 mulheres.

Apesar desse cálculo, utilizar esse quantitativo para avaliar a entrada de um contraceptivo injetável também não é considerado adequado. Na proposta de inserir o medicamento acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol na distribuição de contraceptivos disponíveis no SUS, foram analisadas todas as opções, inclusive aquelas não injetáveis. A PNS 2019 informa que apenas 9,8% das mulheres em uso de contracepção optam por métodos injetáveis. Desse modo, a inserção de mais um produto dessa categoria não alterará potencialmente a participação desse grupo frente aos demais métodos, como contraceptivos orais, preservativos, DIU, dentre outros.

Essas limitações não impactaram na AIO proposta porque o demandante assumiu de forma adequada que a entrada do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol estaria condicionada à absorção de parte do público em uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol. Essa premissa condiz com o fato de que esse grupo é o mais provável para migrar de um contraceptivo injetável de uso mensal para outro com essas mesmas características. Por essa razão, o demandante chegou a um número de tratamentos em uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol no primeiro ano idêntico ao apurado pela equipe de revisão, 1.029.175 (Quadro 15 *versus* Tabela 10).

Registradas as diferenças metodológicas, os resultados nas duas análises convergiram para uma estimativa de economia gerada com a entrada do produto, inclusive com a mesma ordem de grandeza.

## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foram avaliados os sítios eletrônicos das Agências Internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *CADTH* – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; *IQWiG* – *Institute for Quality and Efficiency in Health Care*; *NICE* – *The National Institute for Health and Care Excellence*; *PBAC* – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*; *SBU* – *Swedish Council on Health Technology Assessment*; *SIGN* – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*; *SMC* – *Scottish Medicine Consortium*.

### *Medroxiprogesterona + cipionato de Estradiol (25mg + 5mg)*

#### 1. ***CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro do CADTH em relação aos anticoncepcionais injetáveis Medroxiprogesterona + cipionato de Estradiol (25mg + 5mg). Foi possível somente identificar recomendações sobre contraceptivos em forma de anéis vaginais e adesivos (combinações transdérmicas de outras substâncias).

#### 2. ***IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg).

#### 3. ***NICE – The National Institute for Health and Care Excellence***

Não foi identificado Guideline de recomendação do NICE sobre os anticoncepcionais injetáveis em análise.

#### 4. ***PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg).

#### 5. ***SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg).

## 6. ***SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network***

A agência SIGN menciona a diretriz do NICE sobre contracepção reversível de ação prolongada - LARCs injetáveis e faz várias recomendações a respeito, sendo: 1. O acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) está associado a uma pequena perda de densidade mineral óssea (DMO); 2. Deve-se ter cuidado ao recomendar o DPMA a adolescentes ou mulheres com mais de 40 anos de idade devido ao possível efeito na DMO, mas pode ser dado se outros métodos forem inadequados ou inaceitáveis; 3. O uso de injetáveis resulta em taxas de gravidez muito baixas: menos de 4 em 1000 em 2 anos. No entanto, as desvantagens são o retorno da fertilidade pode ser atrasado em até 1 ano após a descontinuação, e o uso de DMPA pode estar associado a um aumento de até 2-3 kg de peso em 1 ano [45].

## 7. ***SMC – Scottish Medicine Consortium.***

O SMC recomendou o uso da injeção de acetato de medroxiprogesterona (Sayana® Imprensa) para uso no NHS Escócia. Trata-se de uma indicação em revisão para contracepção feminina de longo prazo. Cada injeção subcutânea evita a ovulação e fornece contracepção por pelo menos 13 semanas (+/- 1 semana). No entanto, deve-se levar em consideração que o retorno à fertilidade (ovulação) pode ser retardado por até um ano.

Em adolescentes (12-18 anos), o uso de injeção de acetato de medroxiprogesterona é 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. A Sayana® Press contém acetato de medroxiprogesterona para injeção subcutânea a um custo semelhante ao da injeção intramuscular profunda existente.

Não foi identificado o uso combinado de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol.

## *Algestona Acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg)*

### 1. ***CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg). Foi identificado somente alguns documentos sobre anticoncepcionais orais, adesivos ou com desfechos de menopausa e tratamento de sintomas vasomotores graves associados à menopausa.

### 2. ***IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg). Foi identificado somente, um documento sobre o estradiol na forma de pílula.

### 3. ***NICE – The National Institute for Health and Care Excellence***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

### 4. ***PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

### 5. ***SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

### 6. ***SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg).

### 7. ***SMC – Scottish Medicine Consortium.***

Até o momento, não foi encontrado nenhum registro referente a contraceptivos injetáveis de algestona acetofenida + enantato de estradiol (150 mg + 10mg) e, portanto, entendemos que a agência não avaliou o uso combinado dos anticoncepcionais injetáveis. Foram identificados somente contraceptivos orais de Estradiol ou com foco em tratamento preventivo para osteoporose e também para menopausa.

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar contraceptivos hormonais injetáveis para mulheres em idade fértil.

Utilizou-se o termo “*female contraception*” no ClinicalTrials e a seguinte estratégia de busca no Cortellis™: *Indications & Therapy (Active Indications (Female birth control)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*. As buscas foram realizadas no período de 8 a 13/09/2021.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, não foram identificadas tecnologias no horizonte que satisfizessem aos critérios estabelecidos para a análise. Cabe destacar que foi detectado um anel vaginal contendo uma progesterona sintética (segesterona) associada ao estrogênio etinilestradiol, que pode ser utilizado por um ano (45).

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente avaliação buscou desenvolver a análise sobre evidências científicas de eficácia e segurança para possível incorporação de dois contraceptivos injetáveis no elenco de distribuição do SUS, acetato de medroxiprogesterona 25 mg + cipionato de estradiol 5mg e/ou algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg. O contexto de análise foi originado por uma demanda externa à Secretaria-Executiva da Conitec para avaliação do primeiro produto combinada à apresentação de demanda interna pela área técnica do Ministério da Saúde, responsável pela formulação de políticas públicas de saúde da mulher.

Foi realizada análise completa de evidências, bem como avaliação econômica de custo-efetividade e análise de impacto orçamentário das duas opções para subsidiar a decisão do colegiado. Paralelamente, foram analisados criticamente os elementos apresentados no dossiê da demanda externa e incorporados dados que complementaram esse relatório.

Diante dos estudos clínicos encontrados, foi possível caracterizar um conjunto de evidências em que a eficácia do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol e o perfil de segurança se mostraram não-inferiores às opções disponíveis no SUS. Por meio de ensaios clínicos de comparação direta, os achados demonstraram, em geral, um nível comparável desse medicamento com o enantato de noretisterona + valerato de estradiol quanto à prevenção de gravidez não-planejada e quanto aos eventos indesejáveis de descontinuação, alterações de sangramento, amenorreia e eventos adversos em geral. Quando analisado frente ao acetato de medroxiprogesterona, o acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol se mostrou levemente inferior em termos de taxa de descontinuação e irregularidade de sangramento menstrual, porém levou a menos casos de amenorreia. A redução de sangramento intermenstrual como possível desvantagem merece avaliação contextualizada, visto que diversos autores ponderam que tal alteração pode ser encarada como ponto positivo na perspectiva individual.

As evidências apresentadas pelo demandante para esse conjunto de desfechos foram descritas de forma semelhante ao exposto nesse relatório, com algumas ressalvas como a consideração de alteração de parâmetros bioquímicos, que foi descartada pela equipe de revisão como desfecho substituto.

A análise de risco de viés evidenciou limitações dos estudos na maioria dos domínios avaliados. Dentre as revisões sistemáticas incluídas, somente uma alcançou alta qualidade metodológica. A qualidade geral da evidência se mostrou moderada a alta, a depender dos desfechos.

Em relação à algestona acetofenida 150 mg + enantato de estradiol 10 mg, inicialmente nenhum artigo captado contemplou a pergunta de pesquisa, principalmente quanto ao comparador apresentado, em que os estudos não analisaram a comparação direta desse produto com as opções já disponíveis no SUS. A equipe de revisão considerou então o uso do medicamento há mais de sessenta anos, com publicação de ensaios clínicos com dados com amostras combinadas representativas e existência de várias apresentações no mercado nacional com registro sanitário válido. A

partir dessas informações, a síntese de evidências sobre os desfechos de eficácia e segurança foi apresentada, sopesadas as limitações de evidência indireta nesse caso.

As informações coletadas demonstraram que as taxas de falha para prevenção de gravidez não planejada, descontinuação, alterações de sangramento menstrual e amenorreia estão em níveis relatados na literatura para a classe de contraceptivos injetáveis. A qualidade da evidência é moderada e recomenda-se que os dados sejam interpretados com a limitação dos comparadores utilizados.

Na avaliação econômica, o demandante externo apresentou um modelo de custo-minimização que não foi considerado uma proposta metodologicamente apropriada, visto que há evidências de diferença no perfil entre os contraceptivos. Assim, foi elaborado pela equipe de revisão um modelo econômico de custo-efetividade comparando as quatro opções. Mostrou-se superioridade do acetato de medroxiprogesterona isolado sobre os demais no caso-base, com dominância sobre algestona acetofenida + enantato de estradiol e acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol. O resultado foi influenciado mais fortemente pelo custo anual reduzido do acetato de medroxiprogesterona e da algestona acetofenida + enantato de estradiol, bem como pela variação das taxas de descontinuação.

Considerando o enantato de noretisterona + valerato de estradiol como comparador disponível no SUS, os desfechos de custo e efetividade do acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol se mostraram similares, demonstrando equivalência desse medicamento.

A análise de impacto orçamentário buscou estimar o cenário de entrada de somente um dos contraceptivos em avaliação ou de ambos. Os resultados permitiram observar que ambos são potencialmente responsáveis por possível economia em caso de absorção de parte da participação na demanda atualmente em uso de enantato de noretisterona + valerato de estradiol. A algestona acetofenida + enantato de estradiol geraria economia bem mais expressiva, visto o custo de aquisição menor, próximo ao do acetato de medroxiprogesterona isolado.

Por fim, a inclusão de mais duas opções de contraceptivos injetáveis de aplicação mensal converge para ampliar a oferta para melhor adaptação em caso de eventos adversos à primeira escolha, reduzindo as taxas de descontinuação consideradas altas. O conjunto de subsídios levantados permitem considerar que a evidência disponível é levemente favorável aos produtos avaliados. As informações econômicas indicam economia para o sistema de saúde com a entrada desses medicamentos.

## 11.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, o Plenário da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS dos contraceptivos injetáveis de aplicação mensal acetato de medroxiprogesterona + cipionato de estradiol (25mg + 5mg) e algestona acetofenida + enantato de estradiol (150mg + 10mg).

Para esta recomendação houve consenso de que a incorporação de pelo menos um dos medicamentos poderia diminuir as chances de eventual desabastecimento, resultante da complementação e não substituição dos contraceptivos injetáveis já disponíveis no SUS.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



## 12. REFERÊNCIAS

1. Kantorová, V., et al., *Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study*. PLoS Med, 2020. **17**(2): p. e1003026.
2. Kantorová, V., *Unintended pregnancy and abortion: what does it tell us about reproductive health and autonomy?* Lancet Glob Health, 2020. **8**(9): p. e1106-e1107.
3. Bearak, J., et al., *Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990-2019*. Lancet Glob Health, 2020. **8**(9): p. e1152-e1161.
4. World Health Organization. *Sexual health and its linkages to reproductive health: an operational approach*. 2017. p. 11.
5. Moccellini, A.s., et al., *The effectiveness of action to curb unplanned pregnancy in adolescence: A review of the literature*. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, 2010. **10**: p. 407-416.
6. Rocha, R.C., et al., *Prematurity and low birth weight among Brazilian adolescents and young adults*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2010. **23**(3): p. 142-5.
7. World Health Organization. *Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2018 update)*. 2018, CCP and WHO: Baltimore and Geneva.
8. Brasil, *Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde sexual e saúde reprodutiva / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica*. 2013, Ministério da Saúde: Brasília. p. 300.
9. Cavallaro, F.L., et al., *A systematic review of the effectiveness of counselling strategies for modern contraceptive methods: what works and what doesn't?* BMJ Sex Reprod Health, 2020. **46**(4): p. 254-269.
10. IBGE. *Projeção da População do Brasil. Brasil em Síntese. População. Taxa de fecundidade total. Brasil 2000 a 2015*. 2013.
11. Castle, S. and I. Askew, *Contraceptive discontinuation: reasons, challenges, and solutions*. 2015, Population Council. p. 41.
12. *Pesquisa nacional de saúde : 2019 : ciclos de vida : Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, [Ministério da Saúde]*. 2021, IBGE. p. 132.
13. Bellizzi, S., et al., *Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries*. Contraception, 2020. **101**(1): p. 26-33.
14. Thobani, R., et al., *Factors associated with the discontinuation of modern methods of contraception in the low income areas of Sukh Initiative Karachi: A community-based case control study*. PLoS One, 2019. **14**(7): p. e0218952.
15. CONITEC, *Relatório de recomendação nº 207 - Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg para anticoncepção em mulheres de 15 a 19 anos de idade*. 2016. p. 49.
16. CONITEC, *Relatório de Recomendação nº 208 -- Implante subdérmico liberador de etonogestrel 68 mg para anticoncepção em mulheres de 15 a 19 anos de idade*. 2016, Ministério da Saúde: Brasília. p. 37.
17. CONITEC, *Relatório de recomendação nº 599 - Implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas em idade reprodutiva entre 18 e 49 anos*. 2021, Ministério da Saúde: Brasília.
18. Finotti, M., *Manual de anticoncepção. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)*. 2015.
19. Brasil, *Ministério da Saúde. Política nacional de atenção integral à saúde da mulher: princípios e diretrizes*. 2004.
20. Brasil, *Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS*. 2021.

21. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2020*. 2020, Ministério da Saúde: Brasília. p. 271.
22. Hemafarma, *Dossiê de demanda de incorporação à Conitec - Cyclofemina para contracepção em mulheres em idade fértil*. 2021. p. 100.
23. Gallo, M.F., et al., *Combination injectable contraceptives for contraception*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. **2008**(4).
24. Cuong, D.T. and N.T.M. Huong, *Comparative phase III clinical trial of two injectable contraceptive preparations, depot-medroxyprogesterone acetate and Cyclofem, in Vietnamese women*. Contraception, 1996. **54**(3): p. 169-179.
25. Sang, G.W., 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): p. 167-183.
26. Sang, G.W., 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): p. 185-192.
27. Ruminjo, J.K., et al., *Comparative acceptability of combined and progestin-only injectable contraceptives in Kenya*. Contraception, 2005. **72**(2): p. 138-145.
28. Hassan, E.O., N. El-Nahal, and M. El-Hussinie, *Once-a-month injectable contraceptives, cyclofem® and mesigyna®, in Egypt: Efficacy, causes of discontinuation, and side effects*. Contraception, 1999. **60**(2): p. 87-92.
29. Tabari, M.G., et al., *Comparison of side effects and marital satisfaction between the women taking cyclofem and depo medroxyprogesterone contraceptive ampoules*. HealthMED, 2012. **6**(9): p. 2944-2949.
30. Simbar, M., et al., *A comparative study of Cyclofem and depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) effects on endometrial vasculature*. J Fam Plann Reprod Health Care, 2007. **33**(4): p. 271-6.
31. Bachmann, G. and P. Korner, *Bleeding patterns associated with non-oral hormonal contraceptives: a review of the literature*. Contraception, 2009. **79**(4): p. 247-258.
32. Kazi, A.I., *Comparative evaluation of two once-a-month contraceptive injections*. The Journal of the Pakistan Medical Association, 1989. **39**(4): p. 98-102.
33. Said, S., et al., *A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection: I. Contraceptive efficacy and side effects*. World Health Organization. Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Ferti. Contraception, 1988. **37**(1): p. 1-20.
34. Said, S., et al., *A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection II. The comparison of bleeding patterns*. Contraception, 1989. **40**(5): p. 531-551.
35. Veisi, F. and M. Zangeneh, *Comparison of Two Different Injectable Contraceptive Methods: Depo-medroxy Progesterone Acetate (DMPA) and Cyclofem*. Journal of family & reproductive health, 2013. **7**(3): p. 109-13.
36. Piya-Anant, M., et al., *Effectiveness of Cyclofem in the treatment of depot medroxyprogesterone acetate induced amenorrhea*. Contraception, 1998. **57**(1): p. 23-8.
37. Coutinho, E.M., et al., *Multicenter, double-blind, comparative clinical study on the efficacy and acceptability of a monthly injectable contraceptive combination of 150 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 10 mg estradiol enanthate compared to a monthly injectable contraceptive combination of 90 mg dihydroxyprogesterone acetophenide and 6 mg estradiol enanthate*. Contraception, 1997. **55**(3): p. 175-81.
38. Coutinho, E.M., et al., *Comparison of two regimens of a monthly injectable contraceptive containing dihydroxyprogesterone acetophenide and estradiol enanthate*. Contraception, 2006. **73**(3): p. 249-52.
39. McGuinness, L.A. and J.P.T. Higgins, *Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments*. Res Synth Methods, 2021. **12**(1): p. 55-61.
40. do Nascimento Chofakian, C.B., et al., *Contraceptive discontinuation: frequency and associated factors among undergraduate women in Brazil*. Reprod Health, 2019. **16**(1): p. 131.
41. Trussell, J., et al., *Cost effectiveness of contraceptives in the United States*. Contraception, 2009. **79**(1): p. 5-14.



42. Enden, M.R., M.T. Tolla, and O.F. Norheim, *Providing universal access to modern contraceptive methods: An extended cost-effectiveness analysis of meeting the demand for modern contraception in Ethiopia*. Soc Sci Med, 2021. **281**: p. 114076.
43. IBGE, *Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação*.
44. Vidal, S.A., et al., *An exploratory study of the costs and consequences of prenatal care in the Family Health Program*. Rev Saude Publica, 2011. **45**(3): p. 467-74.
45. Scottish Medicines, C., *Product update. Medroxyprogesterone acetate 104mg/0.65mL suspension for subcutaneous depot injection (Sayana® Press)*. Canadian Pharmacists Journal, 2013. **146**(2): p. 77-79.

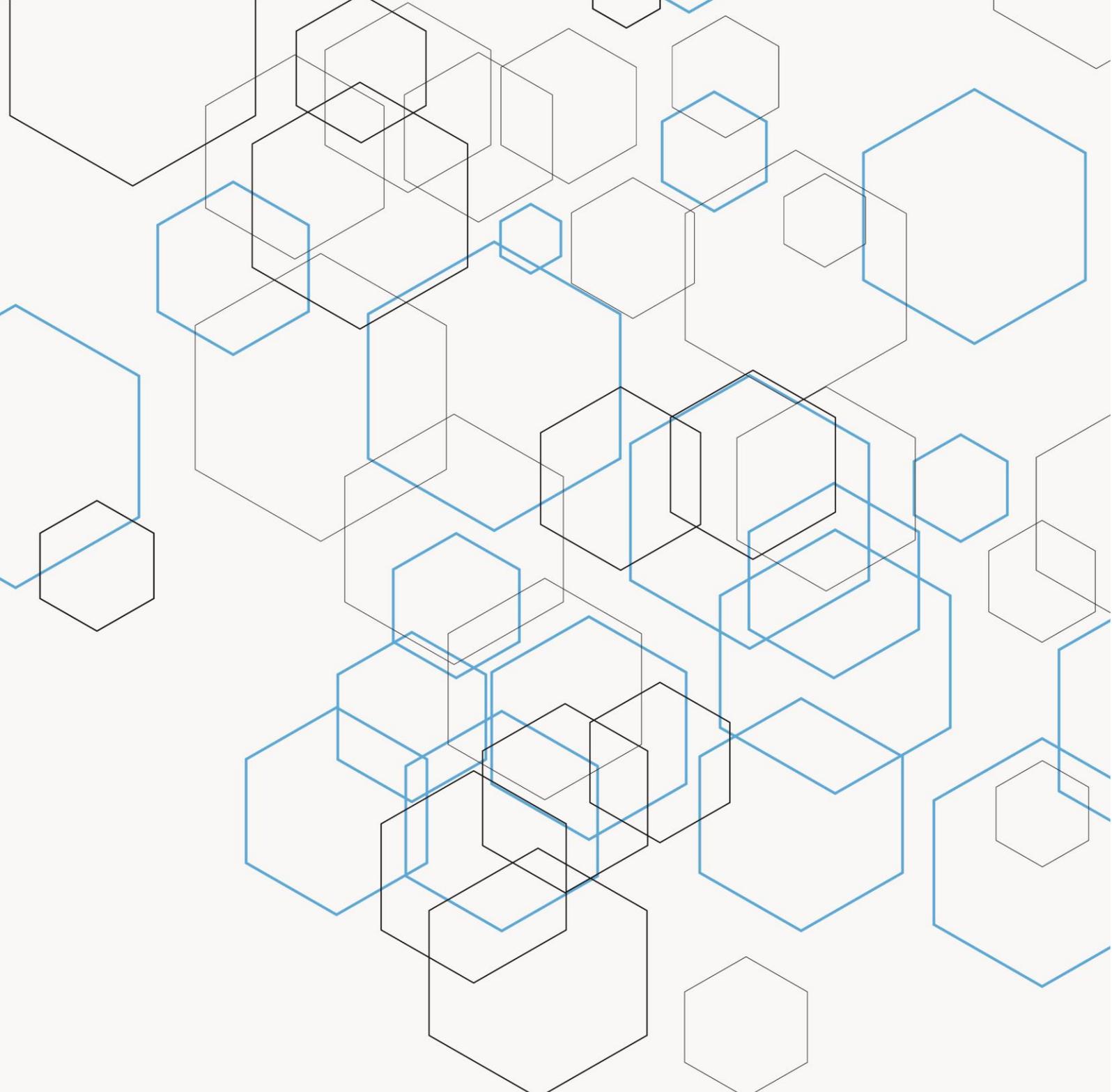
## ANEXOS

Anexo I - Estratégias de busca específicas elaboradas para pesquisa em cada base de dados selecionadas:

Base	Estratégia	Resultado
Pubmed	<p>(((((("Women"[Mesh] OR (Girls) OR (Girl) OR (Woman) OR (Women's Groups) OR (Women Groups) OR (Women's Group)) AND ("Fertile Period"[Mesh])) AND ("Contraceptive Agents, Female"[Mesh] OR (Agents, Female Contraceptive) OR (Female Contraceptive Agents) OR (Contraceptives, Female) OR (Female Contraceptives))) AND ("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR (6-alpha-Methyl-17alpha-hydroxyprogesterone Acetate) OR (6 alpha Methyl 17alpha hydroxyprogesterone Acetate) OR (Depo-Medroxyprogesterone Acetate) OR (Depo Medroxyprogesterone Acetate) OR ((6 alpha)-17-(Acetoxy)-6-methylpregn-4-ene-3,20-dione) OR (Pregn-4-ene-3,20-dione, 17-(acetyloxy)-6-methyl-, (6alpha)-) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate) OR (Medroxyprogesterone 17 Acetate) OR (Depo-Provera) OR (Depo Provera) OR (DepoProvera) OR (Farlutal) OR (Gestapuran) OR (Curretab) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate, (6 beta)-Isomer) OR (Perlutex) OR (Provera) OR (Veramix) OR (Cycrin) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate, (6 alpha,17 alpha)-Isomer))) AND ("estradiol 17 beta-cypionate" [Supplementary Concept] OR (estradiol 17 beta-cyclopentanepropionate) OR (estradiol 17 beta-cyclopentylpropionate) OR (estradiol cypionate) OR (Depo-estradiol))) OR ("Algestone Acetophenide"[Mesh] OR (Acetophenide, Algestone) OR (Alphasone Acetophenide) OR (Acetophenide, Alphasone) OR (Dihydroxyprogesterone Acetophenide) OR (Acetophenide, Dihydroxyprogesterone) OR (Pregn-4-ene-3,20-dione, 16,17-((1-phenylethylidene)bis(oxy))- (16alpha(R))-)) AND ("Estradiol"[Mesh])) AND ("norethindrone enanthate" [Supplementary Concept] OR (norethisterone enanthate) OR (19-norethindrone enanthate) OR ((17 alpha)-17-((1-oxoheptyl)oxy)-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one) OR (norethisterone oenanthate))) AND ((Estradiol Valerate))) OR ("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh] OR (6-alpha-Methyl-17alpha-hydroxyprogesterone Acetate) OR (6 alpha Methyl 17alpha hydroxyprogesterone Acetate) OR (Depo-Medroxyprogesterone Acetate) OR (Depo Medroxyprogesterone Acetate) OR ((6 alpha)-17-(Acetoxy)-6-methylpregn-4-ene-3,20-dione) OR (Pregn-4-ene-3,20-dione, 17-(acetyloxy)-6-methyl-, (6alpha)-) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate) OR (Medroxyprogesterone 17 Acetate) OR (Depo-Provera) OR (Depo Provera) OR (DepoProvera) OR (Farlutal) OR (Gestapuran) OR (Curretab) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate, (6 beta)-Isomer) OR (Perlutex) OR (Provera) OR (Veramix) OR (Cycrin) OR (Medroxyprogesterone 17-Acetate, (6 alpha,17 alpha)-Isomer))) NOT ("Postmenopause"[Mesh] OR (Postmenopausal Period) OR (Period, Postmenopausal) OR (Post-Menopause) OR (Post Menopause) OR (Post-Menopauses) OR (Post-menopausal Period) OR (Period, Post-menopausal) OR (Post menopausal Period))</p>	841
EMBASE	<p>(women OR 'fertile period'/exp OR 'fertile period' OR girls OR 'contraceptive agent'/exp) AND ('estradiol cipionate plus medroxyprogesterone acetate'/exp OR '(estradiol and algestone acetofenide)') AND ('norethindrone enanthate and estradiol valerate' OR 'medroxyprogesterone acetate'/exp)</p>	169
Biblioteca Cochrane	<p>#1MeSH descriptor: [Medroxyprogesterone Acetate] explode all trees  #2medroxyprogesterone acetate  #3#1 OR #2  #4estradiol cypionate OR estradiol 17 beta-cypionate OR estradiol 17 beta-cyclopentanepropionate OR estradiol 17 beta-cyclopentylpropionate OR Depo-estradiol  #5#3 AND #4  #6MeSH descriptor: [Algestone Acetophenide] explode all trees  #7algestone acetophenide OR Acetophenide, Algestone OR Alphasone Acetophenide OR Acetophenide, Alphasone OR Dihydroxyprogesterone Acetophenide OR Acetophenide, Dihydroxyprogesterone  #8#6 OR #7  #9MeSH descriptor: [Estradiol] explode all trees  #10estradiol  #11#9 OR #10  #12#8 AND #11  #13#5 OR #12</p>	68



	#14MeSH descriptor: [Fertile Period] explode all trees #15MeSH descriptor: [Women] explode all trees #16woman OR women OR female OR girls OR girl OR Fertile Period #17#14 OR #15 OR #16 #18#13 AND #17	
Cochrane Library	((((mh:(Acetato de Medroxiprogesterona )) OR (Acetato de Medroxiprogesterona )) AND (Cipionato de Estradiol )) OR (((mh:(Acetofenida de Algestona )) OR (Acetofenida de Algestona )) AND ((mh:(Estradiol)) OR (Estradiol ))))	75
<b>TOTAL</b>	<b>1153 resultados</b>	



**Conitec**  
Comissão Nacional de Incorporação  
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

**DISQUE  
SAÚDE  
136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**