

DOSSIÊ DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE: SISTEMA DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Implante subdérmico de etonogestrel

Revisão Sistemática

Abril de 2019

CONTEÚDOS

LISTA DE FIGURAS	Erro! Indicador não definido.
LISTA DE TABELAS	3
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	4
1. Evidências Clínicas	6
1.1. Parecer Técnico-Científico.....	6
1.1.1. Pergunta estruturada	6
1.1.2. Critérios de elegibilidade	6
1.1.3. Busca de evidências	7
1.1.4. Extração de dados e avaliação das evidências.....	8
1.2. Resultados.....	9
1.2.1. Revisões sistemáticas incluídas.....	9
1.2.2. Ensaios clínicos identificados.....	10
1.2.3. Estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais	19
1.2.4. Estudos econômicos	34
1.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos intervencionais e observacionais incluídos	35
1.4. Discussão das Evidências	38
2. Referências	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada para a elaboração da revisão (PICOS).....	6
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca	7
Tabela 3. Descrição e principais resultados dos ensaios clínicos identificados na revisão sistemática.....	11
Tabela 4. Descrição e principais resultados estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais identificados na revisão sistemática	20
Tabela 5. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane	35
Tabela 6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa.....	36
Tabela 7. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centros de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona
DIU	Dispositivo intrauterino
DUT	Diretrizes de utilização
EA	Evento adverso
EUA	Estados Unidos da América
ETN	Etonogestrel
EVA	Vinilacetato de etileno
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI	Gravidez indesejada
GNP	Gestação não planejada
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês, <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMP	implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel (Implanon®)
IST	Infeção Sexualmente Transmissível
LARC	Contraceptivos reversíveis de longa ação
LNG	Levonorgestrel
MA	Metanálise
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOR	Norplant
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
QV	Qualidade de vida
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RS	Revisão Sistemática
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos

SOGC	Sociedade de Obstetras e Ginecologistas do Canadá (do inglês, <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>)
SIU	Sistema intrauterino hormonal
SUS	Sistema Único de Saúde

1. Evidências Clínicas

1.1. Parecer Técnico-Científico

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso do implante subdérmico de etonogestrel como método contraceptivo por mulheres em idade fértil.

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (1–4), os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

1.1.1. Pergunta estruturada

Pergunta: O uso do implante subdérmico de etonogestrel em mulheres em idade reprodutiva é eficaz, seguro e tolerável?

Desta forma, conduziu-se revisão sistemática da literatura norteadas pela pergunta estruturada no formato PICOS

Tabela 1. Pergunta estruturada para a elaboração da revisão (PICOS)

P	Paciente (patient)	Mulheres em idade reprodutiva
I	Intervenção (intervention)	implante subdérmico de etonogestrel
C	Comparador (comparator)	Qualquer intervenção e estudos sem comparadores
O	Desfecho (outcome)	-Falha do contraceptivo (número de gestação indesejada) - Taxa de continuação -Taxa e motivos de descontinuações -Eventos adversos comuns e graves
S	Tipo de estudo (study)	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais do tipo coorte, estudos econômicos e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.

1.1.2. Critérios de elegibilidade

Esse documento considerou ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos observacionais do tipo coorte, estudos econômicos e revisões sistemáticas que avaliaram mulheres que receberam o implante subdérmico de etonogestrel como método contraceptivo. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação, e foram incluídos aqueles escritos em caracteres romanos.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados com eficácia (falha do contraceptivo - número de gestação indesejada), segurança e tolerabilidade (taxa de continuação, taxa e motivo de descontinuação, eventos adversos comuns e graves).

1.1.3. Busca de evidências

Para condução dessa revisão sistemática, foi elaborada uma estratégia de busca (baseado nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) utilizando descritores que permitissem a identificação dos estudos de interesses em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre os principais descritores utilizados estão: “etonogestrel”, “implanon”, e “contraceptive” (a estratégia de busca completa está descrita na Tabela 2). A estratégia de busca elaborada foi aplicada em quatro diferentes bases de dados: Pubmed, Scopus, Cochrane Library e Lilacs. Também foi realizada uma busca suplementar pela consulta em outras fontes da literatura.

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca

Base de Dados	Endereço
PUBMED #1 “implanon” [TIAB] OR “etonogestrel” [TIAB] OR “etonogestrel implant” [TIAB] OR “etonogestrel implantation” [TIAB] OR etonogestrel [Supplementary Concept] #2 “contraceptive” [TIAB] OR “contraceptives” [TIAB] OR Contraceptive Devices, Female [MeSH] OR Contraceptive Agents [MeSH] OR “contraceptive device” [TIAB] OR “female contraceptive” [TIAB] OR “contraceptive devices” [TIAB] OR contraception [TIAB] #3 #1 AND #2 #4 (letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]) #5 (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH])) #6 #4 OR #5 #7 #3 NOT #6	www.pubmed.gov
SCOPUS #1 TITLE-ABS(“implanon” OR “etonogestrel” OR “etonogestrel implant” OR “etonogestrel implantation”) #2 TITLE-ABS(“contraceptive” OR “contraceptives” OR “contraceptive device” OR “female contraceptive” OR “contraceptive devices” OR “contraception”) #3 #1 AND #2 #4 DOCTYPE (le) OR DOCTYPE (ed) #5 #3 AND NOT #4	https://www.scopus.com/
COCHRANE	cochranelibrary-wiley.com

efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

1.2. Resultados

A revisão sistemática identificou 906 registros depois de remoção de duplicidades; 745 foram considerados irrelevantes durante a triagem de fase 1, e 105 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra. Um estudo foi identificado por busca manual (7). Assim, foram incluídos ao final da revisão 57 estudos, publicados entre 1998 e 2019:

- 03 Revisões sistemáticas
- 06 Estudos econômicos
- 14 Ensaios clínicos randomizados
- 34 Estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimental

1.2.1. Revisões sistemáticas incluídas

Dos 57 estudos incluídos, foram identificadas três revisões sistemáticas. Diedrich et al. (2017) (8) realizou uma revisão sistemática para avaliar o uso de contraceptivos reversíveis de longa ação na redução de gravidez indesejada em adolescentes. Ao todo incluiu 12 estudos, sendo 4 avaliando o uso de implante de etonogestrel. Após 12 meses, a taxa de continuação de DIU foi de 74% e implantes de 84%. O estudo conclui que adolescente e mulheres jovens tem alta taxa de continuação após 12 meses, incluindo DIU e implantes, que deveriam ser oferecidos como primeira opção de contraceptivo.

Uma outra revisão sistemática (9) objetivou avaliar efetividade, tolerabilidade e aceitabilidade de implantes subdérmicos em comparação com outros métodos contraceptivos. Foram incluídos 8 estudos, que avaliaram IMP versus Norplant. Não houve diferença de eficácia ou de continuação entre essas duas alternativas durante 4 anos. Em ambos o efeito adverso mais comum foi alterações no sangramento. Amenorreia foi mais frequente nos pacientes que receberam IMP, e esta foi uma alternativa mais rápida para inserir ou remover.

Thaxton e Lavelanet (2019) (10) realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia de contraceptivos de implante de progestina durante uso estendido. Ao todo incluiu 6 estudos, sendo 5 avaliando IMP e 1 LNG. Foram avaliadas 1075 mulheres e foram reportados 5 casos de gestação, todos em mulheres que receberam LNG. O estudo conclui que ainda existem poucas evidências da eficácia de estender o uso desses contraceptivos.

1.2.2. Ensaios clínicos identificados

Foram incluídos 14 registros de ensaios clínicos (publicados entre 1998 e 2016). Desse total, sete foram registros comparativos com outras alternativas. Os outros sete trouxeram resultados de ensaios clínicos não comparativos. Dentre os comparadores identificados estiveram: Norplant, Jadelle, Medroxiprogesterona intramuscular e DIU. O tempo de tratamento variou de 3 meses a 4 anos (sendo a maioria dos estudos de 2 a 3 anos).

Uma análise qualitativa dos 14 registros permite apontar que o uso do implante subdérmico de etonogestrel é eficaz em mulheres como método contraceptivo. Dentre os pontos positivos da intervenção estão: 1) a prevenção de gravidez indesejada onde a maioria dos estudos não reportaram nenhum caso em mulheres usando o implante subdérmico de etonogestrel ao longo de até três anos; 2) o tempo para inserção e remoção do implante se mostrou inferior aos comparadores. Em relação ao perfil de segurança, os principais agravos estiveram principalmente ligados com distúrbios relacionados com sangramento no período menstrual (por exemplo amenorreia, prolongamento do tempo de sangramento). Com menor frequência foram reportados outros eventos adversos como ganho de peso, dor de cabeça e alterações no humor. Os detalhes referentes aos principais aspectos metodológicos e resultados de cada estudo podem ser visto na Tabela 3.

Tabela 3. Descrição e principais resultados dos ensaios clínicos identificados na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes randomizados	Características dos pacientes	Principais resultados
Affandi, 1999a (11) e 1999b (12)	Avaliar a eficácia, aceitabilidade e segurança de IMP em comparação com NOR	ECR, multicêntrico, realizado na Indonésia entre 1992 e 1997	<ul style="list-style-type: none"> - IMP (ETN) 68mg - NOR (implante subdérmico, LNG) 36mg em cada um dos seis dispositivos - Tempo de tratamento: 3 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - IMP: 449 mulheres - NOR: 450 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 29 anos em ambos grupos - Média de IMC: 21 em ambos grupos - Porcentagem de mulheres que nunca tinham feito contracepção anteriormente: 30 no grupo IMP e 33 no grupo NOR 	<ul style="list-style-type: none"> - Tempo médio de inserção: 0.8 minutos no grupo IMP e 4.4 no grupo NOR ($p<0.05$). - Tempo médio de remoção: 4.9 minutos no grupo IMP e 30.2 no grupo NOR ($p<0.05$). - Nos três anos de tratamento, nenhuma mulher engravidou em ambos os grupos. - Taxa de continuação no primeiro ano foi de 97% em ambos grupos. Após três anos, 90% continuaram no grupo IMP e 92% no grupo NOR. Não houve diferença estatística em relação aos desfechos de descontinuação. - As principais causas de descontinuação no grupo IMP foram perda de follow-up (2% do total de mulheres que receberam IMP) e causas não médicas (5%). - Descontinuação por sangramento vaginal irregular foi próximo a 1% em ambos os grupos.

						<ul style="list-style-type: none"> - Uma paciente no grupo IMP descontinuou devido à amenorreia. - A incidência de sangramentos frequentes ou sangramentos prologando foi baixa em ambos os grupos.
Bahamondes, 2015 (13)	Reportar os resultados de três anos de um estudo avaliando eficácia, taxas de continuções e motivos de descontinuações de três métodos contraceptivos	- ECR, aberto, multicêntrico (vários países), entre 2004 e 2008	<ul style="list-style-type: none"> - IMP (ETN) - Jadelle (implante subdérmico de LNG) - Tempo de tratamento: 3 anos (parte randomizada do estudo) 	<ul style="list-style-type: none"> - IMP: 1003 mulheres - LNG: 1005 mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: aproximadamente 28 anos em ambos os grupos - Média de peso corporal: 60 quilos em ambos os grupos - Mulheres que não engravidaram até início do estudo: 4% 	<ul style="list-style-type: none"> - Após três anos, ambas as intervenções tiveram taxa de gestação de 0.4/100 mulheres-anos. - Distúrbios de sangramento foram os principais motivos de descontinuação em ambos os grupos: 16.7/100 e 12.5 mulheres- ano, respectivamente, nos grupos IMP e LNG ($p<0.05$). - Tempo de retirada do dispositivo foi em média 50 segundos mais rápido no grupo IMP do que no LNG.
Ali, 2016 (14)	Avaliar a eficácia da extensão do uso de ETN de 3 para 5 anos e comparar com implante de LNG	- ECR, aberto, multicêntrico (vários países)	<ul style="list-style-type: none"> - IMP (ETN) - Jadelle (implante subdérmico de LNG) - Tempo de tratamento: 3 anos (parte randomizada do estudo – resultados apresentados em 	<ul style="list-style-type: none"> - Período de extensão ETN 390 mulheres e LNG 522 mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: aproximadamente 28 anos em ambos os grupos - 5% das mulheres em cada grupo não tinham parceiro fixo - Mulheres que não 	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma gravidez ocorreu no período de extensão de 3 para 5 anos. -Taxa de gestação acumulada ao longo dos cinco anos foi de 0.6/100 e 0.8/100 mulheres-ano, respectivamente, nos grupos ETN e LNG. - Alterações no perfil de sangramento foi similar entre os grupos, porém as mulheres que experimentaram

			Bahamondes, 2015 (13) apresentados anteriormente + 2 anos de extensão (fase não randomizada)		<p>engravidaram até o início do estudo: 4%</p> <p>- Média de IMC: 23 em ambos os grupos</p> <p>- Mulheres que não haviam utilizado contraceptivo hormonal anteriormente: 25% (LNG) e 22% (ETN)</p>	<p>sangramentos pesados foram mais frequentes no grupo ENG.</p> <p>- A média de remoção do implante foi 64 segundos mais rápida no grupo ETN.</p>
Brito, 2009 (15)	Analisar segurança materna, em relação a parâmetros clínicos e metabólicos, com o uso de ETN (IMP) em mulheres pós-parto	ECR, aberto, realizado no Brasil	<p>- IMP</p> <p>- Nenhum contraceptivo nas primeiras 6 semanas + 6 semanas DMPA intramuscular</p> <p>-Tempo de tratamento: 12 semanas</p>	<p>- IMP 20 mulheres</p> <p>- DMPA 20 mulheres</p>	<p>- Média de idade: aproximadamente 22 anos em ambos os grupos</p> <p>- Média IMC: 24 no grupo IMP e 25 no grupo DMPA</p>	<p>- O EA dor de cabeça foi mais frequente no grupo IMP (45% versus 10%, $p<0.05$).</p> <p>- Outros EAs reportados no grupo IMP foram: nervosismo (10%), perda de cabelo (10%) e náusea (5%).</p> <p>- Não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação ao perfil de sangramento.</p> <p>- O estudo conclui que o uso de IMP após o parto não foi associado com efeitos clínicos maternos deletérios, alterações metabólicas ou perda de peso do bebê.</p>
Croxatto, 1999 (16)	Determinar a confiança no método	Ensaio clínico não randomizado,	- IMP	- 635 mulheres	- Média de idade: 29.1 anos	- Nenhuma gravidez ocorreu durante o período do estudo.

	contraceptivo, taxa de gravidez, segurança e eventos adversos	único braço, realizado em nove países	- Tempo de tratamento: inicialmente dois anos, mas depois o estudo foi prorrogado por mais um ano		<p>- Media de IMC: 22</p> <p>- 83% tiveram gestação anteriormente</p>	<p>- 31% descontinuaram IMP nos dois primeiros anos, sendo 17% devido a sangramentos irregulares.</p> <p>- De 147 mulheres que participaram da extensão do estudo (do 2º ao 3º ano), 6% descontinuaram, sendo 3% por motivos de EAs.</p> <p>- 97% dos casos tiveram inserção ou implantação de IMP sem complicações.</p> <p>- Retorno da fertilidade foi imediato.</p> <p>- O estudo concluiu que IMP é um excelente método contraceptivo, com duração de três anos e que a segurança é aceitável. No geral, essas características não diferem de outros métodos a base de progestágenos.</p>
Funk, 2005 (17)	Avaliar eficácia e segurança de IMP	Ensaio clínico, multicêntrico, realizado nos Estados Unidos	<p>- IMP</p> <p>- Tempo de tratamento: 2 anos</p>	- 330 Mulheres	<p>- 37% nunca tiveram filhos</p> <p>- 78% tinham menos de 30 anos</p> <p>- 7% não estavam usando nenhum método contraceptivo</p>	<p>- Nenhuma gravidez ocorreu durante o estudo.</p> <p>- 13% descontinuaram do estudo por alterações no perfil de sangramento e 23% por outros EAs principalmente por problemas emocionais (6%), ganho de peso (3%), depressão (2%) e acne (1%).</p> <p>- O retorno ao ciclo menstrual e fertilidade foi rápido após a retirada do implante.</p>

					- 75% tinham IMC abaixo de 26	- O estudo concluiu que IMP é um método contraceptivo seguro, eficaz e rapidamente reversível.
Kiriwat, 1998 (18)	Investigar eficácia, segurança, aceitabilidade de IMP	Ensaio clínico, não comparativo, aberto, conduzido na Tailândia	- IMP - Tempo de tratamento: 2 anos, com a opção de extensão para até quatro anos	- 100 mulheres	- Média de idade: 26 anos - Média IMC: 21.7	- 24% das participantes saíram do estudo, sendo 6% por sangramentos irregulares, 5% por EAs e 1% por amenorreia. Os demais 12% descontinuaram, principalmente devido ao desejo de engravidar. - 80% completaram dois anos de estudo. - Nenhuma mulher engravidou durante o estudo. - O EA mais comum relacionado ao tratamento foi dor de cabeça (7%).
Modesto, 2014 (19)	Comparar as taxas de interrupção devido ao sangramento menstrual e as taxas de continuação após 1 ano de tratamento com três contraceptivos	ECR, aberto, realizado no Brasil, entre 2011 e 2013	- DIU TCu380A - LNG intrauterino - IMP - Tempo de tratamento: 12 meses	- DIU: 100 mulheres - LNG: 99 - IMP: 98	- Média de idade: 29 anos (DIU) e 30 anos (LNG e IMP) - Média de IMC: 27 (DIU e LNG) e 25 (IMP) - Taxa de mulheres casadas: 80% (DIU), 78% (LNG) e 72% (IMP)	- Taxa de continuação ao final do estudo: 82% (IMP), 81% (LNG) e 73% (DIU) ($p>0.05$). - Taxa de descontinuação por sangramento: 2% (DIU e LNG) e 1,5% (IMP) ($p>0.05$).
Darney, 2009 (20); Blumenthal, 2008 (21);	Apresentar os resultados de eficácia, segurança e perfil	Análise Integrada de 11 Ensaios clínicos conduzidos em	- IMP - Tempo de tratamento: 3 anos	- IMP: 946 mulheres	- Média de idade: 27 anos - Média IMC: 23	- 612 mulheres completaram o estudo e 330 descontinuaram (131 por EAs, 98 por problemas relacionados a sangramento, 23 por perderem o

Mansour, 2008 (22)	de sangramento dos ensaios clínicos pedidos pelo FDA para a aprovação de IMP	diversas regiões (Estados Unidos, Chile, Europa, Ásia) Os estudos foram conduzidos entre 1993 e 2004	(variou de 2 a 4 anos)		<ul style="list-style-type: none"> - 19% nunca tiveram filhos - 10% nunca utilizaram método contraceptivo 	<p>acompanhamento, 39 por planejamento de engravidar, 7 por amenorreia e 33 por outras razões) (21).</p> <ul style="list-style-type: none"> - A média de uso de IMP foi de 727 dias analisando as 946 mulheres (20). - Nenhuma gravidez ocorreu durante o uso de IMP (20). - Dentre os principais EAs (reportados em >10% das mulheres) estão: dor de cabeça (24%), vaginite (14%), ganho de peso (13%), acne (13%), dor no peito (12%), dor abdominal (10%), faringite (10%) (21). - Foram reportados 77 EAs graves em 56 mulheres, sendo o mais frequente aqueles relacionados com desordens gastrointestinais (10 casos). Nenhuma morte ocorreu ao longo dos estudos (21). - Em relação ao perfil de sangramento, foram registados 7 casos de amenorreia e 8 de fluxo menstrual pesado (<1%), 39 (4%) de sangramento frequente irregular, 31 (3%) de prolongamento de sangramento e 19 (1%) de outros problemas (22).
--------------------	--	---	------------------------	--	---	---

						- Tempo médio de inserção foi de 1.3 ± 1.9 e de remoção de 3.8 ± 4.9 minutos (21).
Zheng, 1999 (23)	Comparar a eficácia contraceptiva e os padrões de sangramento do Implanon versus Norplant	ECR, aberto, realizado na China entre 1991 e 1996	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - NOR - Tempo de tratamento: dois anos, com a possibilidade de extensão para quatro anos 	<ul style="list-style-type: none"> - IMP: 100 mulheres - NOR: 100 mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: aproximadamente 29 anos em ambos os grupos 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve nenhuma gravidez ao longo do estudo. - No geral, foi visto menos episódios de sangramento, enquanto que a incidência de amenorreia e sangramentos infrequentes foram vistos no grupo IMP. - 16 pacientes descontinuaram do estudo no grupo IMP e 23 no grupo NOR. Dentre os motivos de descontinuação, os relacionados a sangramento foram os mais frequentes: 8 casos no grupo IMP e 14 no NOR. - Na comparação da taxa de continuação de IMP versus NOR após 1 ano foi de 96% versus 93%, após 2 anos foi de 90% versus 85%, após três anos foi de 82% versus 77% e após 4 anos foi de 76% versus 75%. - O tempo de inserção e remoção foram menores nos pacientes que receberam IMP ($p < 0,05$).
Zheng, 1999b (24)	Investigar a eficácia contraceptiva, o controle do ciclo e	Ensaio clínico, não randomizado, realizado na	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de tratamento: dois anos, com a 	- 200 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 29,8 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - Não ocorreu nenhuma gravidez ao longo do estudo. - Proporção de EAs: 31% após 1 ano, 21% após 2 anos, 16% após 3 anos e

	a aceitabilidade do IMP	China em quatro centros	possibilidade de extensão para quatro anos			<p>7% após 4 anos. Esses eventos adversos foram relacionados principalmente com distúrbios no sangramento e amenorreia.</p> <p>- 26 mulheres descontinuaram após dois anos, sendo sangramento intenso ou prologando o motivo de descontinuação mais frequente (18 mulheres).</p> <p>- Taxa de continuação foi de 87% após dois anos, 79% após 3 anos e 76% após 4 anos.</p>
--	-------------------------	-------------------------	--	--	--	---

DMPA, Acetato de medroxiprogesterona; DIU, dispositivo intrauterino; ECR, ensaio clínico randomizado; EA, evento adverso; ETN, etonogestrel; FDA, *Food and Drug Administration*; IMC, índice de massa corporal; IMP, Implanon®; LNG, levonorgestrel; NOR, Norplant®.

1.2.3. Estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais

Os demais 34 registros se trataram de estudos observacionais de coortes (prospectivos ou retrospectivos) e estudos quasi-experimentais, que foram publicados entre 2004 e 2018. Dos 34 registros, oito foram comparativos com outros métodos (SIU de levonorgestrel, DIU, contraceptivo oral ou de barreira). O tempo de tratamento/acompanhamento em geral foi de 2 ou 3 anos, mas variou de 3 meses a 4 anos.

Em geral, os estudos de vida real avaliando o implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel evidenciaram uma boa efetividade, segurança e tolerabilidade como método contraceptivo. Detalhes referentes aos principais aspectos metodológicos e resultados de cada um desses estudos podem ser vistos na Tabela 4.

Tabela 4. Descrição e principais resultados estudos observacionais do tipo coorte e quasi-experimentais identificados na revisão sistemática

Autor, ano (referência)	Objetivo	Principais aspectos metodológicos	Alternativas avaliadas	N pacientes incluídos	Características basais dos pacientes	Principais resultados
Agrawal, 2005 (25)	Estudar perfil clínico e demográfico dos usuários de IMP e analisar motivos de descontinuação	Estudo quasi-experimental, conduzido no Reino Unido entre 2000 e 2004	- IMP - Tempo de tratamento: 3 anos	- 106 mulheres	- Média de idade: 25 anos	- Taxa de continuação no primeiro ano foi de 70%, no segundo ano de 44% e no terceiro ano de 30%. - A principal razão de descontinuação foi por sangramento irregular (40%), planejamento de gravidez ou não mais necessidade de contracepção (22%), ganho de peso e alterações no humor (10% cada), amenorreia (3%). - Não foram identificadas falhas do método contraceptivo ao longo do estudo.
Aisien, 2010 (26)	Avaliar segurança, eficácia e aceitabilidade de IMP	Estudo quasi-experimental, realizado na Nigéria a partir de 2007	- IMP - Tempo de tratamento: 12 meses	-32 mulheres	- Média de idade: 34 anos - Média de peso: 71 quilos	- A eficácia do método foi de 100%, sem nenhum caso de gravidez. - Duas mulheres descontinuaram por EA: dor de cabeça e menorragia -Não houve alteração no peso corporal das mulheres. -O principal EA reportado foi anormalidade menstrual (padrão de sangramento).
Arribas-Mir, 2009 (27)	Acessar o perfil, taxas de continuação, motivos de descontinuação,	Estudo quasi-experimental, realizado na Espanha, entre 2003 e 2008	- IMP - Tempo de tratamento: 3 anos	- 372 mulheres	- Média de idade: 27 anos - 42% nunca tiveram filhos	- Taxa de continuação foi de 91% no primeiro ano, 74% no segundo e 65% no terceiro.

	EAs relacionados ao uso de IMP					<p>- Os maiores motivos de descontinuações foram sangramento excessivo (12%), desejo de engravidar (12%), 6% EAs não relacionados à menstruação.</p> <p>- Nenhuma gravidez foi reportada.</p>
Bhatia Pushpa, 2011 (28)	Determinar aceitabilidade, eficácia, segurança com IMP	Estudo quasi-experimental, entre 2004 e 2005	<p>- IMP</p> <p>- Tempo de tratamento: 3 anos</p>	- 200 mulheres	Não reportado	<p>- Após três anos, 74 mulheres removeram IMP: 16% pela conclusão da contracepção, 16% descontinuaram por polimenorréia, 10% por sangramento irregular.</p> <p>- Taxa de continuação: 92% após seis meses, 81% após doze meses, 71% após dois anos, 63% após três anos.</p> <p>- Sangramento irregular foi o EA mais comum (27% dos casos).</p> <p>- Não houve falha de contracepção.</p> <p>- Dos pacientes que descontinuaram, 40% tiveram retorno da ovulação após 1 mês, 95% engravidaram no período de 12 meses (de 24 mulheres que não receberam nenhum método contraceptivo após a retirada).</p>
Bitzer, 2004 (29)	Registrar o perfil demográfico, eficácia e motivos de descontinuação de IMP na Suíça	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, em 12 centros na Suíça	<p>- IMP</p> <p>- Tempo de acompanhamento: 3 anos</p>	- 1196 mulheres tiveram ao menos um follow-up	<p>- 50% das mulheres nunca tiveram filhos</p> <p>- Todas já haviam utilizado algum método</p>	<p>- 991 mulheres tiveram pelo menos um follow-up (primeira visita em média 224 dias após a inserção).</p> <p>- Os EAs mais reportados foram tontura, acne e ganho de peso (12%, 11% e 9%, respectivamente).</p>

					contraceptivo anteriormente	<p>-24% das mulheres prematuramente retiraram o implante: 20% devido a EAs (45% devido a sangramento prolongado e constante) e 4% pelo desejo de engravidar ou não mais necessidade de contracepção.</p> <p>- O estudo concluiu que descontinuação precoce ocorre principalmente por problemas de sangramento e que o aconselhamento antes da inserção do implante poderia prevenir isso, bem como o desenvolvimento de solução para esse problema.</p>
Booranabunyat, 2004 (30)	Avaliar o perfil de menstruação, eficácia e EAs de IMP em mulheres acima de 35 anos durante 6 meses	Estudo quasi-experimental, realizado entre 2002 e 2003 na Tailândia	<p>- IMP</p> <p>- Tempo de tratamento: 6 meses</p>	- 51 mulheres	<p>- Média de idade: 39.7 (\pm3.1) anos</p> <p>- Todas as mulheres já haviam tido filhos</p> <p>- 17% não estava usando nenhum método contraceptivo</p> <p>- Média de IMC: 24.9</p>	<p>- Nenhuma gravidez ocorreu no período do estudo.</p> <p>- O principal EA foi sangramento irregular.</p> <p>- Em relação ao perfil de menstruação: 52% tiveram sangramento irregular, 35% amenorreia.</p> <p>- Uma mulher descontinuou devido à tontura e outra por sensibilidade no local de implantação.</p> <p>- O estudo concluiu que IMP é um método efetivo e seguro em mulheres acima de 35 anos, e pode ser uma alternativa de contracepção, especialmente para aquelas mulheres que não podem usar contraceptivos orais.</p>

Duvan, 2010 (31)	Analisar a adesão e efeitos colaterais de implanon durante a amamentação	Estudo quasi-experimental, realizado na Turquia entre 2007 e 2009	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de tratamento: 2 anos 	- 61 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 29.9 (± 5.0) anos - Média de IMC: 26 	<ul style="list-style-type: none"> - Durante os dois anos de estudo, 32% das mulheres tiveram amenorreia, 21% tiveram sangramento prolongado, e 6% tiveram sangramento frequente. - Principais EAs não relacionados a menstruação: ganho de peso (16%), ansiedade (10%), mastalgia (6%) e dor de cabeça (6%). - Houve um decréscimo do IMC, que pode ser justificado pelo fato das mulheres estarem amamentando. - Taxas de continuação: 91% após seis meses, 77% após 1 ano, 65% após 1 ano e meio, e 60% após 2 anos. - 39% retiraram o implante durante os dois anos, sendo principalmente por sangramento frequente/prolongado (18%).
Ferreira, 2014 (32)	Avaliar as principais razões para mudar de métodos contraceptivos dentro de uma coorte brasileira	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizada no Brasil	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Mirena (LNG) - DIU (TCu380A) - Pacientes foram acompanhadas por 1 ano após a troca de algum contraceptivo por 	- 1167 (697 no grupo DIU, 417 no grupo LNG e 40 no grupo IMP)	- Média de idade: 35 anos	<ul style="list-style-type: none"> - Os métodos contraceptivos anteriormente utilizados foram contraceptivos oral e preservativo. - Não houve nenhuma gravidez no período de 1 ano. - Taxa de continuação foi de 95/100 mulheres-ano para as três alternativas. No geral, não houve diferença de motivos de descontinuação entre os grupos.

			essas três alternativas			
Flores, 2005 (33)	Avaliar eficácia, segurança, taxa de continuação de um implante de ETN	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizado no México	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de acompanhamento: 3 anos 	- 417 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 25 anos - Média de IMC: 25 	<ul style="list-style-type: none"> - Após 3 anos de estudo, a taxa de continuação do implante foi de 61%, 78% após 1 ano e 66% após 2 anos. - Principal motivo de descontinuação foram distúrbios menstruais em 21% das participantes (especialmente, prolongamento de sangramento), seguido de desejo de engravidar (8%). - Nenhuma gravidez ocorreu ao longo do estudo. - O estudo concluiu que o implante é eficaz e possui índices de continuação aceitável.
Gezginc, 2007 (34)	Determinar eficácia e efeitos colaterais com o uso de IMP	Estudo quasi-experimental, realizado entre 2004 e 2006, na Turquia	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de acompanhamento: 1 ano 	- 80 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 33,2 anos - Todas as mulheres haviam tido ao menos um filho - 62,5% haviam utilizado um outro método contraceptivo anteriormente 	<ul style="list-style-type: none"> - Dentre os efeitos colaterais mais frequentes estão: amenorreia (41%), sangramento frequente (17%), sangramento prolongado (10%), mastalgia (18%). - Durante o acompanhamento, o implante foi removido em 25% das pacientes, sendo a principal causa por sangramento frequente/prolongado (8%), matérias na mídia (6%), tontura/dor de cabeça (4%). - Nenhuma gravidez ocorreu ao longo do estudo. - O estudo concluiu que IMP é efetivo e seguro como método contraceptivo

						para mulheres e deve ser acompanhado de aconselhamento.
Graesslin, 2005 (35)	Descrever as práticas de prescrição e acompanhamento de IMP e avaliar a frequência e as razões para a retirada prematura	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizado na França entre 2002 e 2005	- IMP - Tempo de acompanhamento: 3 anos	- 872 mulheres	- 691 mulheres utilizaram IMP - Não foram informado mais detalhes sobre as participantes.	- Foram registradas 38 remoções do implante, sendo a maioria devido ao sangramento (16 casos). - Os efeitos colaterais mais reportados foram aqueles relacionados ao perfil de sangramento (27% das participantes).
Guazzelli, 2010 (36) e 2011 (37)	Verificar perfil de sangramento, eficácia e taxa de continuação com uso de IMP, inserido antes de seis meses após o parto	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizada entre 2005 e 2007, no Brasil	- IMP - Tempo de acompanhamento: 1 ano	- 44 mulheres	- Média de idade: 17 anos - 13% não faziam uso de nenhum contraceptivo	- Nenhuma participante retirou o implante durante o período de estudo. - Não ocorreu nenhuma gravidez ao longo dos 12 meses de acompanhamento. - Amenorreia ocorreu em 38% das participantes e menos de 5% tiveram sangramento frequente/prolongado. - 29% reportaram dor de cabeça. - Não foram reportados casos de dismenorreia, edema nas pernas ou mastalgia. - O estudo sugere que IMP é seguro e efetivo em adolescentes após o parto.
Harvey, 2009 (38)	Este estudo foi desenhado para avaliar os dados demográficos, perfil, as taxas de continuação, a	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado na	- IMP - Tempo de acompanhamento: 2 anos	- 976 mulheres iniciaram o estudo	- 767 foram incluídas nas análises (excluindo aquelas que perderam acompanhamento)	- Taxa de continuação após 6 meses foi de 94%, após 1 ano de 74% e após 2 anos de 50%. - O principal motivo para descontinuação foi por sangramento

	taxa de seguimento e razões para remoção entre os usuários de IMP na Austrália	Austrália entre 2001 e 2004				excessivo (aproximadamente metade dos casos).
Jeffreys, 2012 (39)	Descrever a taxa de descontinuidade do implante de ETN	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, conduzido entre 2005 e 2009, no Reino Unido	- IMP - Tempo de acompanhamento: pelo menos 1 ano	- 131 mulheres	- Média de idade: 24 anos - 58% nunca tiveram filhos	- Após 1 ano de uso do implante, 90% continuaram o tratamento (12 casos, sendo 7 por sangramento irregular). Após 2 anos, taxa de descontinuação foi de 83%, e após 3 anos de 80%. - Não houve nenhum caso de gravidez durante o acompanhamento.
Kreitchmann, 2012 (40)	Avaliar eficácia e segurança de IMP em mulheres infectadas com HIV	Estudo quasi-experimental, realizado no Brasil entre 2004 e 2007	- IMP - Tempo de tratamento: 3 anos	- 79 mulheres	- Média de idade: 29 anos - 83% casadas	- Principal EA foi irregularidade na menstruação (20%). - O estudo sugere que IMP é efetivo e seguro em mulheres infectadas com HIV.
Lakha, 2006 (41)	Determinar taxa de continuação com IMP	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado na Escócia entre 2001 e 2004	- IMP	- 324 mulheres	- Média de idade: 26 anos	- Estavam disponíveis dados para 277 mulheres (85%). Desse número, a taxa de continuação foi de 89% após seis meses, 75% após 1 ano, 59% após 2 anos, e 47% após 2 anos e 9 meses. - No final do primeiro ano, 68 mulheres descontinuaram, sendo 62 por EAs (especialmente por alterações no sangramento em 42 casos, perda de peso em 14 casos, e alterações no humor em 11 casos).
Lewis, 2010 (42)	Analisar aceitabilidade, taxa de	Estudo quasi-experimental, realizado na	- IMP	- IMP: 73 mulheres	- Foi feita análise por protocolo com o número de	- Após dois anos, 48% das jovens continuavam a usar IMP.

	continuação, e gravidez repetida com uso de 3 métodos contraceptivos	Austrália, entre 2004 e 2006	<ul style="list-style-type: none"> - Contraceptivo oral ou DIU - Contraceptivo de barreira ou nenhum - Tempo de tratamento: 24 meses 	<ul style="list-style-type: none"> - Contraceptivo oral ou DIU: 40 mulheres - Contraceptivo de barreira ou nenhum: 24 	<p>pacientes anteriormente apresentados</p> <p>Não reportado</p>	- Tempo médio de uso: 18 meses (IMP), 12 meses (contraceptivo oral ou DIU).
Mark, 2013 (43)	Garantir o acompanhamento adequado, especialmente de mulheres com inserção pós-aborto	Estudo quasi-experimental, realizado nos Estados Unidos, entre 2008 e 2010	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de tratamento: 1 ano 	- IMP: 105 mulheres	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 26 anos -18% casadas 	- No tempo de estudo, 26 mulheres (25%) descontinuaram IMP, sendo sangramento a principal razão (42% dos casos).
Martin, 2010 (44)	Estimar a satisfação das mulheres em relação a IMP na França	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizada na França entre 2009 e 2010	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de acompanhamento: 6 meses 	- 127 mulheres	- Média de idade: 27 anos	- 22% das pacientes retiraram o implante após seis meses, sendo distúrbio no ciclo a principal motivação.
McNicholas, 2015 (45)	Avaliar efetividade de DIU frente implante de ETN	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizado entre 2012 e 2014 nos Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> - Implante de ETN - DIU com LNG 52mg - Tempo de acompanhamento: até 2 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - ETN: 237 - LNG: 263 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 26 anos (ETN) e 32 anos (LNG) -Taxa de mulheres casadas ou que moram com parceiro: 31% (ETN) e 54% (LNG) 	- Nenhuma gravidez foi registrada ao longo do período no grupo ETN, e uma única gravidez ocorreu no grupo LNG.

					-Taxa de mulheres que nunca tiveram filhos: 30% (ETN) e 27% (LNG)	
McNicholas, 2017 (46)	Avaliar a efetividade de DIU frente implante de ETN (continuação do estudo anterior McNicholas, 2015) (45)	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizado entre 2012 e 2014 nos Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> - Implante de ETN - DIU com LNG 52mg - Tempo de acompanhamento: 4 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - ETN: 291 - LNG: 496 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 29.9 anos - Taxa de mulheres casadas ou que moram com parceiro: 33% (ETN) e 51% (LNG) - Taxa de mulheres que nunca tiveram filhos: 28% (ETN) e 29% (LNG) 	<ul style="list-style-type: none"> - Após o período de acompanhamento, foram registradas dois casos de gravidezes, ambos no grupo LNG.
Mutihir, 2010 (47)	Determinar indicações de remoção de IMP após dois anos de uso	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, entre 2006 e 2009 na Nigéria	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de acompanhamento: 2 anos 	- 669 mulheres	- Não reportado	<ul style="list-style-type: none"> - Foram removidos 30 implantes ao longo de dois anos (média de idade de 31 anos), de forma que a taxa de continuação foi de 95%. - A principal causa de remoção foi devido às desordens menstruais (33%), seguido pelo desejo de engravidar (30%) e ganho de peso (13%). - Houve falha do método em 1 caso, que resultou em gravidez. - Essas 30 mulheres utilizaram IMP, em média, por 13 meses.

Rai, 2004(48)	Avaliar as taxas de continuação de IMP e estudar as descontinuações relacionadas a problemas de sangramento	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado no Reino Unido, entre 2000 e 2003	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - Tempo de acompanhamento: 3 anos 	<ul style="list-style-type: none"> - De 147 implantes, 132 foram selecionados 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 25 anos - 36% nunca tiveram filhos 	<ul style="list-style-type: none"> - 22 implantes foram removidos até o final do estudo, sendo 12 por sangramento prolongado e 7 pelo desejo de engravidar. - Os principais EAs reportados foram distúrbios no sangramento, alterações no humor e ganho de peso. - Não houve nenhuma gravidez durante o estudo.
Romano, 2018 (49)	Comparar as taxas de continuação e complicação de IMP e DIU	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado entre 2012 e 2015, nos Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - DIU (LNG, cobre, outros) - Tempo de acompanhamento: 1 ano 	<ul style="list-style-type: none"> - IMP: 1335 mulheres - DIU: 1970 mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> - Média de idade: 24 anos (IMP) e 28 anos (DIU) 	<ul style="list-style-type: none"> - Após 12 meses, a taxa de continuação foi superior nos pacientes acima de 25 anos recebendo IMP (84% versus 79%, $p<0.05$), porém não em pacientes abaixo dessa idade (89% versus 86% para pacientes entre 15 e 19 anos; 75% versus 73% para pacientes entre 20 e 24 anos). - A principal reclamação foi a respeito de sangramento uterino desregulado, sendo 4% no grupo IMP e 2% no grupo DIU ($p<0.05$). - Reclamação sobre gravidez antes da retirada do implante foi visto em menos de 1% dos pacientes em ambos os grupos.
Sanders, 2017 (50)	Examinar proporção e características de mulheres que continuam o uso de IMP e DIU após dois anos	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado entre 2004 e 2012,	<ul style="list-style-type: none"> - IMP - DIU LNG 52mg - DIU cobre T380A 	<ul style="list-style-type: none"> - IMP: 1008 mulheres - LNG 52mg: 6459 mulheres 	<ul style="list-style-type: none"> - Taxa de mulheres com idade inferior a 30 anos: 63% (LNG), 59% (T380A) e 82% (IMP) 	<ul style="list-style-type: none"> - Após dois anos, a taxa de continuação foi de 77%, 73% e 76%, respectivamente, para os grupos LNG, T380A e IMP ($p>0.05$).

		nos Estados Unidos	-Tempo de acompanhamento: dois anos	- T380A: 1136 mulheres	- Taxa de mulheres que não tiveram filhos: 12% (LNG), 12% (T380A) e 17% (IMP)	
Short, 2014 (51)	Comparar as taxas de continuação após dois de DIU e LNG em mulheres na Europa	Estudo observacional do tipo coorte prospectiva, realizado na França, Reino Unido, Irlanda e Eslováquia	- IMP - SIU LNG - Tempo de acompanhamento: dois anos	- IMP: 116 mulheres - DIU LNG: 247 mulheres	- Média de idade: 30 anos (LNG) e 27 anos (IMP) - Média de IMC: aproximadamente 24 em ambos os grupos - Taxa de mulheres que nunca tiveram filhos: 3% (LNG) e 39% (IMP)	- Taxa de descontinuação após dois anos: 13% no grupo LNG e 17% no grupo IMP ($p<0.05$), sendo o principal por motivo de descontinuação por problemas relacionados ao sangramento (4% no grupo LNG e 13% no grupo IMP). - Houve uma tendência, em ambas as alternativas, para redução do sangramento com uso contínuo, 50% e 34% tiveram amenorreia nos grupos LNG e IMP. - EAs foram registrados em 6% das mulheres no grupo LNG e 8% no grupo IMP, sendo o mais frequentes aqueles relacionados ao sangramento (15 casos no grupo LNG e 10 no IMP). - Remoção do anticoncepcional por EA foi registrado em 3% no grupo LNG e 4% no grupo IMP.
Teunissen, 2014 (52)	Investigar as taxas de continuação de IMP e as razões para a descontinuação precoce	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado na Holanda entre 2006 e 2010	- IMP Tempo de acompanhamento: 3 anos	- 230 mulheres	- Dados disponíveis para 214 mulheres - Média de idade: 27 anos	- Taxa de continuação após 1 ano foi de 72%, 53% após 2 anos e 25% após três anos. - Tempo médio de uso foi de 23 anos.

					- 37% nunca tiveram filhos	- Das 214 mulheres, 95 descontinuaram por perfil de sangramento irregular. - Nenhuma gravidez ocorreu no período.
Thamkhantho, 2008 (53)	Analisar características das mulheres, complicações na inserção e remoção e eventos menstruais em mulheres usando IMP por um ano	Estudo observacional do tipo coorte retrospectiva, realizado na Tailândia em 2006	- IMP - Tempo de acompanhamento: 1 ano	- 166 mulheres	- Mais de 65% tinham menos de 30 anos - Média de IMC: 22 - 20% não tiveram filhos anteriormente	- 89 (54%) retornaram após 1 ano. - 40% tiveram menstruação normal, enquanto que 30% tiveram ciclo menstrual desregulado. Este último constou como a principal reclamação das mulheres. - Dentre outras reclamações, 11 mulheres relataram vertigem, 9 amenorreia, e 8 dor abdominal. - Não ocorreu nenhum caso de gravidez.
Tocce, 2012(54)	Analisar o uso de IMP em adolescentes após inserção imediata depois do parto	Estudo observacional do tipo coorte prospectivo, realizado entre 2009 e 2010 nos Estados Unidos	- IMP - Outros métodos - Tempo de acompanhamento: 1 ano	- IMP: 171 mulheres - Outros métodos: 225 mulheres	- Média de idade: 18 anos em ambos os grupos - Média de IMC: 24 em ambos os grupos	- Taxa de uso de IMP após 6 meses foi de 97% e após 12 meses de 86% (10 casos de descontinuação por sangramento irregular. - Após 6 meses, 10% das mulheres usaram outros métodos contraceptivos estavam grávidas, enquanto no grupo IMP não houve nenhum caso. - Após 12 meses, 18% das mulheres usaram outros métodos contraceptivos estavam grávidas; enquanto que no grupo IMP, apenas 2% estavam grávidas (4 casos, sendo 3 após a retirada do implante).

						- O risco de gravidez foi maior no grupo controle (risco relativo 5.0 [1.9-12.7]).
Ubeda, 2011 (55)	Conhecer aceitabilidade e tolerabilidade de IMP na Espanha	Estudo observacional do tipo coorte prospectivo, realizado entre 2009 e 2010 na Espanha	- IMP - Tempo de acompanhamento: 3 meses	- 66 mulheres	- Média de idade: 27 anos	- Em três meses, houve a retirada do implante em 5 mulheres.
Weisberg, 2014 (56)	Determinar as características e fatores que influenciaram as mulheres a escolher um dos métodos contraceptivos avaliados na Austrália, e comparar as taxas de continuação	Estudo observacional do tipo coorte retrospectivo, conduzido na Austrália entre 2007 e 2009	- IMP - SIU LNG - Tempo de acompanhamento: 3 anos	- IMP: 149 mulheres - LNG: 200 mulheres	- Média de idade: 32 anos (LNG) e 31 anos (IMP)	- Após três anos, 47% descontinuaram no grupo IMP e 27% no grupo LNG ($p < 0.05$). - Dentre os principais motivos para descontinuação estão descontentamento com perfil de sangramento, alterações no humor e peso corporal. - Não aconteceu gravidez em nenhum dos grupos. - Nos dois primeiros anos, amenorreia foi mais frequente no grupo IMP. No terceiro ano as taxas foram similares. - No primeiro ano, frequência de sangramento foi superior no grupo LNG.
Yildizbas, 2007 (57)	Analisar os EAs com seis meses de uso de IMP	Estudo quasi-experimental conduzido entre 2004 e 2005 na Turquia	- IMP - Tempo de tratamento: 6 meses	- IMP: 41 mulheres	- Média de idade: 29 anos - Média de IMC: 24	- Ao comparar com dados basais, houve um aumento no número de casos de tontura, náusea, depressão, acne, dismenorreia e mastalgia.

						- 34% tiveram amenorreia, 29% tiveram sangramento prolongado e 17% sangramento irregular.
Cohen, 2016 (7)	Comparar as taxas de interrupção e incidência de gravidez repetida dentro de 1 ano entre jovens mães que escolheram DIU ou implantes contraceptivo pós-parto	Estudo observacional do tipo coorte prospectivo, realizado nos Estados Unidos entre 2010 e 2011	- IMP - DIU (Mirena ou cobre) - Tempo de acompanhamento: 1 ano	- IMP: 162 mulheres - DIU 82 mulheres	- Média de idade: 18 anos em ambos os grupos - Média de IMC: 24 anos	- Taxa de continuação após seis meses: 71% (DIU) e 97% (IMP). Após 12 meses: 61% (DIU) e 86% (IMP) (p<0.05). - Nenhuma gravidez ocorreu durante uso dos dispositivos.

DIU, dispositivo intrauterino; EA, evento adverso; ETN, etonogestrel; IMC, índice de massa corporal; IMP, Implanon®; LNG, levonorgestrel; SIU, sistema intrauterino.

1.2.4. Estudos econômicos

Foram identificados 06 estudos econômicos avaliando o uso de implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel. Lipetz et al. (2009) (58) teve por objetivo avaliar os custos com IMP em uma coorte de 493 mulheres no Reino Unido, durante 36 meses. 400 mulheres completaram o estudo (19% perderam acompanhamento), sendo que 27% removeram o dispositivo no primeiro ano. O custo total por paciente foi de 156 euros e o custo anual médio (custo total dividido pelo número de pacientes e por dois anos) com IMP foi de 77 euros, o que estudo refere ser menos do que estimado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE). Utilizando a mesma coorte, os autores elaboraram um outro estudo (59) comparando os custos de IMP versus tratamento com contraceptivos orais. O estudo sugere que IMP é mais custo-efetivo em todos pontos avaliados, ao longo de 36 meses. Após 12 meses, IMP teve metade de custos de contracepção oral.

Mavranetzouli (2008) (60) realizou um estudo econômico para avaliar os custos e benefícios associados ao uso de métodos contraceptivos de longa duração, contracepção oral e esterilização feminina, pela percepção do NICE no Reino Unido. Os métodos contraceptivos foram custo-efetivos em relação aos contraceptivos orais. Dentre os contraceptivos de longa duração, implante de etonogestrel foi mais custo-efetivo do que os demais avaliados (levonogestrel e DMPA). Implante de ETN também foi mais efetivo e DIU o mais barato. Após cinco anos, esterilização foi a mais custo-efetiva.

Um outro estudo econômico (61) teve por objetivo comparar o impacto econômico de IMP, na comparação com outros métodos contraceptivos (Norplant e Mirena) no Reino Unido. Dos três métodos, IMP teve o menor custo de proteção por ano.

Varney e Guest (2004) (62) realizaram um estudo econômico com objetivo de estimar a custo-efetividade de contracepção de longo prazo em mulheres acima de 30 anos com Implanon (implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel), Mirena (LNG, sistema intrauterino) ou Depo-Provera (acetato de medroxiprogesterona – injetável), sobre a perspectiva do *National Health Service* (Reino Unido). O estudo sugere que contracepção de longo prazo com o SIU-LNG ou IMP foram mais custo-efetivas do que com Depo-Provera (ambas dominantes). O implante de etonogestrel se mostrou menos custo-efetivo do que Mirena nesse estudo, uma vez que, apesar de ser o método mais eficaz, o custo para evitar a gestação era relativamente alto (£ 20.593) em relação ao custo estimado de uma gestação no sistema de saúde britânico (£ 912) .

Por fim, um estudo econômico foi conduzido na França, utilizando dados de mundo real provenientes do banco de dados de beneficiários do sistema de saúde francês (63). Este estudo avaliou o custo e a efetividade dos métodos contraceptivos reembolsados pelo sistema de saúde francês entre 2006 e 2012. Os LARCs eram os métodos menos utilizados, porém os mais eficazes em termos de prevenção de gestações não planejadas: a taxa de falha foi 0,8% para as usuárias de IMP, 0,6% para as usuárias de SIU-LNG e 1,3% para as que usavam DIU de cobre. Em relação ao custo, os LARCs possuem custo inicial maior no primeiro ano, comparado à pílula oral; porém, estes custos diminuem nos anos seguintes, sendo que o menor custo observado foi o do implante subdérmico de etonogestrel (€87,59 contra €102,29 do SIU-LNG, €112,09 do DIU de cobre e €161,84 das pílulas orais de terceira geração).

1.3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos intervencionais e observacionais incluídos

Em relação a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos, em geral foi visto um risco de viés moderado. Foi detectado um moderado risco de viés para os domínios “geração de sequência aleatória” e “ocultação de alocação” pela ausência de informações sobre o processo de randomização, e para o domínio “cegamento de avaliadores”, que pode ser justificado pela complexidade de realizar cegamento com intervenções de diferentes vias de administração. O domínio “outra fonte de viés” também em geral foi classificado como alto devido ao financiamento dos ensaios por parte de indústrias. Para os domínios “relato de desfecho seletivo” e “desfechos incompletos” o viés foi em geral baixo. A Tabela 5 apresenta a avaliação por estudo do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane.

Tabela 5. Avaliação individual do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da Cochrane

AUTOR/ANO	A sequência da alocação aleatória foi gerada adequadamente?	Houve sigilo adequado (ocultação) da alocação?	Cegamento dos participantes e profissionais?	Cegamento dos avaliadores do desfecho?	Os dados incompletos foram adequadamente tratados?	O resultado está livre de viés de publicação seletiva?	O estudo está aparentemente livre de problemas que possam levar a alto risco de viés?
Affandi, 1999a (11) e 1999b (12)							
Bahamondes, 2015 (13) e Ali, 2016 (14)							
Brito, 2009 (15)							
Modesto, 2014 (19)							

Darney, 2009 (20); Blumenthal, 2008 (21); Mansour, 2008 (22)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞
Zheng, 1999 (23)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😊 = algumas preocupações

Em geral, os estudos não randomizados incluídos (ensaios clínicos não randomizados, estudos observacionais do tipo coorte, e quasi-experimentais) apresentaram uma qualidade metodológica boa ou moderada. As principais falhas identificadas em alguns casos foram relacionadas com a não descrição e alto perda de pacientes ao longo do estudo, e também quanto ao tempo de acompanhamento curto. A Tabela 6 apresenta a avaliação metodológica individual para cada estudo.

Tabela 6. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos não randomizados pela escala Newcastle-Ottawa

Estudo	1) Represent atividade da coorte exposta	2) Seleção da coorte não exposta	3) Deter minação da exposição	4) Demonstra ção de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	5) Comparabil idade de coortes com base no desenho ou análise	6) Avaliação do resulta do	7) Foi um acompanh amento longo o suficiente para que os resultados ocorresse m	8) Adequaça o do acompanh amento
Agrawal, 2005 (25)	😊	-	😊	😊	-	😞	😊	😞
Aisien, 2010 (26)	😞	-	😊	😊	-	😞	😊	😊
Arribas-Mir, 2009 (27)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Bhatia Pushpa, 2011 (28)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Bitzer, 2004 (29)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Booranabunyat, 2004 (30)	😞	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
Croxatto, 1999 (16)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Duvan, 2010 (31)	😞	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Ferreira, 2014 (32)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Flores, 2005 (33)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Funk, 2005 (17)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Gezginc, 2007 (34)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Graesslin, 2005 (35)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Guazzelli, 2010 (36) e 2011 (37)	😞	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Harvey, 2009 (38)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😞
Jeffreys, 2012 (39)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Kiriwat, 1998 (18)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Kreitchmann, 2012 (40)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Lakha, 2006 (41)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊

Lewis, 2010 (42)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞
Mark, 2013 (43)	😊	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
Martin, 2010 (44)	😊	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
McNicholas, 2015 (45)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
McNicholas, 2017 (46)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Mutahir, 2010 (47)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Rai, 2004(48)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊
Romano, 2018 (49)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊
Sanders, 2017 (50)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Short, 2014 (51)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Teunissen, 2014 (52)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😞
Thamkhantho, 2008 (53)	😊	-	😊	😊	-	😊	😞	😞
Tocce, 2012(54)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞
Ubeda, 2011 (55)	😊	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
Weisberg,, 2014 (56)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yildizbas, 2007 (57)	😞	-	😊	😊	-	😊	😞	😊
Cohen, 2016 (7)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊
Zheng, 1999b (24)	😊	-	😊	😊	-	😊	😊	😊

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😊 = algumas preocupações

A avaliação da qualidade geral da evidência (Tabela 7) revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança são confiáveis, com qualidade moderada.

Tabela 7. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE

Desfecho	Confiança na evidência	Justificativa
Falha do contraceptivo (número de gestação indesejada)	Moderada	Limitações metodológicas
Taxa de continuação	Moderada	Limitações metodológicas
Taxa e motivos de descontinuações	Moderada	Limitações metodológicas
Eventos adversos comuns e graves	Moderada	Limitações metodológicas

1.4. Discussão das Evidências

A revisão sistemática da literatura se mostrou ampla e eficaz, sendo possível identificar 57 estudos que avaliaram a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel. Os estudos encontrados compararam o implante com dispositivos intrauterinos, injetáveis e outros implantes; não foram identificados estudos que avaliaram o implante subdérmico de etonogestrel em relação a contraceptivos orais, por exemplo. De maneira geral, a maioria dos estudos incluídos apresentaram qualidade moderada ou boa, de acordo com as ferramentas de avaliação evidências recomendadas pela Cochrane. Destes estudos com qualidade moderada, a grande maioria se deve a dificuldades de cegamento e ocultação de alocação, provavelmente devido aos diferentes métodos de administração dos contraceptivos. Além disso, outro motivo para classificação dos estudos como qualidade moderada, foi relacionado ao patrocínio dos estudos pelo fabricante. Porém, na revisão sistemática de Power e colaboradores, a análise de sensibilidade dos estudos patrocinados nos resultados não mostrou influência destes na avaliação de eficácia do implante.

Com base nos ensaios clínicos encontrados, o implante subdérmico de etonogestrel se mostrou eficaz como método contraceptivo de longo prazo em mulheres em idade reprodutiva. Em praticamente todos os ensaios clínicos encontrados, as participantes não apresentaram gravidez indesejada durante o período de seguimento dos estudos, normalmente de 3 anos, tempo do efeito contraceptivo do implante. Além disso, o método também apresentou uma boa taxa de continuação do tratamento. Os ensaios clínicos mostraram uma taxa de continuação de 79% a 90% após três anos de seguimento desses participantes. A descontinuação dos pacientes esteve frequentemente relacionada aos eventos adversos, sendo o mais comum as alterações no padrão de sangramento. De modo geral, a maioria dos ensaios clínicos incluídos não demonstraram diferenças significativas entre o implante de etonogestrel e outros implantes contraceptivos em relação a eficácia, segurança e aderência.

Os resultados dos ensaios clínicos foram corroborados pelos estudos observacionais, que comprovaram a efetividade do implante em evitar a gravidez não desejada no cenário real. Como nos ensaios clínicos, a maioria dos estudos de coorte não reportaram casos de gravidez indesejada durante a utilização do implante subdérmico de etonogestrel; ou seja, evitou a gravidez mesmo com a variáveis do mundo real. Porém, nestes estudos foi observada uma alta variabilidade das taxas de continuação em comparação aos ensaios clínicos. Nos estudos observacionais, a taxa de continuação variou de 25% a 80% após três anos de uso do implante. Como nos ensaios

clínicos, o principal motivo para descontinuação deste método contraceptivo esteve relacionado ao perfil irregular de sangramentos. Neste cenário, a descontinuação pode estar relacionada a maior oferta de contraceptivos alternativos e a possível falta de acompanhamento e orientação dos pacientes em relação aos eventos adversos, no cenário real de utilização. Porém, estes resultados de segurança e aderência devem ser interpretados com cautela.

Em relação a outros métodos, poucos compararam o implante subdérmico de etonogestrel (Implanon) com outros implantes: dos 34 estudos encontrados apenas 9 compararam com outros implantes. Aproximadamente metade dos estudos que realizaram a comparação, os resultados de efetividade, segurança e aderência não mostraram diferenças significativas entre os implantes. No restante dos estudos, metade dos estudos mostraram superioridade do implante subdérmico de etonogestrel, enquanto a outra metade evidenciou melhores resultados para outros implantes intrauterinos contendo levonogestrel. Desta forma, não foi possível concluir qual das intervenções é superior a outra.

Outro fator importante é a facilidade da inserção e remoção do implante subdérmico de etonogestrel. Os estudos que avaliaram esse fator demonstraram que o tempo de inserção do implante foi de até 2 minutos, e de 5 minutos para remoção; mais rápido que os comparadores do estudo (outros implantes), que levaram até 4,4 minutos para inserção e 30 minutos para remoção, aproximadamente. Essas evidências demonstram a facilidade e praticidade do implante subdérmico de etonogestrel em relação aos outros implantes. Além disso, com as melhorias no aplicador, o tempo de inserção do implante de etonogestrel (Implanon NXT) pode chegar a 27,9 segundos (64).

Em relação aos estudos econômicos, foram encontrados apenas 5 estudos avaliando o implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel. De modo geral, a maioria dos estudos identificados na busca demonstraram que o implante de etonogestrel é mais custo-efetivo do que contraceptivos orais e DIU. Além disso, em um estudo avaliando o impacto orçamentário de implantes subcutâneos, o implante subdérmico de etonogestrel se apresentou como alternativa com menor impacto no orçamento. Já um outro estudo demonstrou que o SIU de levonorgestrel (Mirena®) e o implante subdérmico de etonogestrel (Implanon®) foram mais custo-efetivos que anticoncepcionais injetáveis, sendo que o implante foi o método mais eficaz em prevenir gestações não planejadas.

Por fim, as evidências clínicas demonstram que o implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel é um método contraceptivo eficaz, efetivo e seguro para mulheres em idade

reprodutiva. Em todos os estudos, o implante de etonogestrel apresentou um baixo número, ou total ausência, de gravidezes indesejadas. Além de se mostrar eficaz e seguro em populações específicas (mulheres acima de 35 anos, pacientes com HIV, pós parto, entre outros), os participantes dos estudos voltaram rapidamente ao ciclo menstrual normal e a capacidade de engravidar. Em relação ao perfil de segurança, os principais agravos estiveram principalmente ligados com distúrbios relacionados com sangramento no período menstrual (por exemplo amenorreia, prolongamento do tempo de sangramento), sendo esta uma das principais razões para a descontinuação ao do implante de etonogestrel longo do tempo. Com menor frequência foram reportados outros eventos adversos como ganho de peso, dor de cabeça e alterações no humor. O acompanhamento e recomendações especializado durante o uso do implante subdérmico contraceptivo de etonogestrel podem ajudar a reduzir as taxas de descontinuação. Além dos aspectos clínicos, este método se mostrou custo-efetivo e com menor impacto orçamentário em relação a outros métodos contraceptivos, como os orais, injetáveis e os dispositivos intrauterinos.

2. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
2. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
4. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
5. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
6. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013;
7. Cohen R, Sheeder J, Arango N, Teal SB, Tocce K. Twelve-month contraceptive continuation and repeat pregnancy among young mothers choosing postdelivery contraceptive implants or postplacental intrauterine devices. *Contraception*. United States; 2016 Feb;93(2):178–83.
8. Diedrich JT, Klein DA, Peipert JF. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obs Gynecol*. 2017/01/01. 2017;216(4):364.e1-364.e12.
9. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007/07/20. 2007;(3):Cd001326.
10. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obs*. 2018/10/23. 2019;144(1):2–8.
11. Affandi B, Hoesni H, Barus R, Amran R, Iskander F, Noerpramono N, et al. A multicentred phase III comparative study between single-implant containing 3-ketodesogestrel (Implanon) and implants containing levonorgestrel (Norplant) I. Efficacy, acceptability and safety (three-year results). *Med J Indones*. 1999;8(1):49-55.
12. Affandi B, Hoesni HM, Barns RP, Amran R, Iskandar F, Noerpramono NP, et al. A multicentred phase III comparative study between single-implant containing 3-ketodesogestrel (Implanon) and implants containing levonorgestrel (norplant) II. Vaginal bleeding patterns. *Med J Indones*. 1999;8(1):56-61.
13. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod*. 2015/09/27. 2015;30(11):2527–38.
14. Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod*. 2016/09/28. 2016;31(11):2491–8.
15. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva de Sa MF, Vieira CS. Safety of the

- etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception*. 2009/11/17. 2009;80(6):519–26.
16. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod*. 1999/04/30. 1999;14(4):976–81.
 17. Funk S, Miller MM, Mishell Jr. DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005/04/28. 2005;71(5):319–26.
 18. Kiriwat O, Patanayindee A, Koetsawang S, Korver T, Bennink HJ. A 4-year pilot study on the efficacy and safety of Implanon, a single-rod hormonal contraceptive implant, in healthy women in Thailand. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1998/08/26. 1998;3(2):85–91.
 19. Modesto W, Bahamondes M V, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *Hum Reprod*. 2014/05/09. 2014;29(7):1393–9.
 20. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2008/04/22. 2009;91(5):1646–53.
 21. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2008/08/09. 2008;13 Suppl 1:29–36.
 22. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2008/08/09. 2008;13 Suppl 1:13–28.
 23. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon®) and a six-capsule (Norplant®) hormonal contraceptive implant. *Contraception*. 1999;60(1):1–8.
 24. Zheng SR, Zheng HM, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A long-term study of the efficacy and acceptability of a single-rod hormonal contraceptive implant (Implanon) in healthy women in China. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1999/07/31. 1999;4(2):85–93.
 25. Agrawal A, Robinson C. An assessment of the first 3 years' use of Implanon in Luton. *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2005/11/09. 2005;31(4):310–2.
 26. Aisien AO, Enosolease ME. Safety, efficacy and acceptability of implanon a single rod implantable contraceptive (etonogestrel) in University of Benin Teaching Hospital. *Niger J Clin Pr*. 2010/09/23. 2010;13(3):331–5.
 27. Arribas-Mir L, Rueda-Lozano D, Agrela-Cardona M, Cedeno-Benavides T, Olvera-Porcel C, Bueno-Cavanillas A. Insertion and 3-year follow-up experience of 372 etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. *Contraception*. 2009/10/20. 2009;80(5):457–62.
 28. Bhatia P, Nangia S, Aggarwal S, Tewari C. Implanon: subdermal single rod contraceptive implant. *J Obs Gynaecol India*. 2012/08/02. 2011;61(4):422–5.
 29. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2005/04/01. 2004;9(4):278–84.
 30. Booranabunyat S, Taneepanichskul S. Implanon use in Thai women above the age of 35 years. *Contraception*. 2004/05/26. 2004;69(6):489–91.
 31. Duvan CI, Gozdemir E, Kaygusuz I, Kamalak Z, Turhan NO. Etonogestrel contraceptive implant (Implanon): analysis of patient compliance and adverse effects in the

- breastfeeding period. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2010/01/01. 2010;11(3):141–4.
32. Ferreira JM, Nunes FR, Modesto W, Goncalves MP, Bahamondes L. Reasons for Brazilian women to switch from different contraceptives to long-acting reversible contraceptives. *Contraception.* 2013/10/26. 2014;89(1):17–21.
 33. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vazquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obs.* 2005/07/27. 2005;90(3):228–33.
 34. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2007/09/14. 2007;12(4):362–5.
 35. Graesslin O, Hoffet M, Barjot P, Levy A, Bouee S, Bogillot O, et al. [Preliminary results from the OPNI observatory: long-term follow-up of a cohort of women using the progestagen contraceptive implant Implanon]. *Gynecol Obs Fertil.* 2005/05/10. 2005;33(5):315–21.
 36. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception.* 2010/08/14. 2010;82(3):256–9.
 37. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in adolescents: evaluation of clinical aspects. *Contraception.* 2011/03/15. 2011;83(4):336–9.
 38. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception.* 2009/11/17. 2009;80(6):527–32.
 39. Jeffreys LA, Clark AL. A successful approach to long-acting contraceptive implants in primary care. *Contraception.* 2011/11/15. 2012;85(4):381–3.
 40. Kreitchmann R, Innocente AP, Preussler GM. Safety and efficacy of contraceptive implants for HIV-infected women in Porto Alegre, Brazil. *Int J Gynaecol Obs.* 2012/01/18. 2012;117(1):81–2.
 41. Lakha F, Glasier AF. Continuation rates of Implanon in the UK: data from an observational study in a clinical setting. *Contraception.* 2006/09/20. 2006;74(4):287–9.
 42. Lewis LN, Doherty DA, Hickey M, Skinner SR. Implanon as a contraceptive choice for teenage mothers: a comparison of contraceptive choices, acceptability and repeat pregnancy. *Contraception.* 2010/04/20. 2010;81(5):421–6.
 43. Mark A, Sonalkar S, Borgatta L. One-year continuation of the etonogestrel contraceptive implant in women with postabortion or interval placement. *Contraception.* 2013/06/25. 2013;88(5):619–23.
 44. Martin C, Tanguy M, Aspee F, Fanello S. [Tolerance of the contraceptive implant by prescription context (postabortion or not): Prospective study on 127 consultants]. *J Gynecol Obs Biol Reprod.* 2010/10/26. 2010;39(8):632–6.
 45. McNicholas C, Maddipati R, Zhao Q, Swor E, Peipert JF. Use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device beyond the U.S. Food and Drug Administration-approved duration. *Obs Gynecol.* 2015/03/03. 2015;125(3):599–604.
 46. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J Obs Gynecol.* 2017/02/02. 2017;216(6):586.e1-586.e6.
 47. Mutihir JT, Nyango DD. Indications for removal of etonogestrel implant within two years of use in Jos, Nigeria. *East Afr Med J.* 2010/11/01. 2010;87(11):461–4.
 48. Rai K, Gupta S, Cotter S. Experience with Implanon in a northeast London family planning clinic. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2004/09/09. 2004;9(1):39–46.

49. Romano MJ, Toye P, Patchen L. Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception*. 2018/04/28. 2018;
50. Sanders JN, Turok DK, Gawron LM, Law A, Wen L, Lynen R. Two-year continuation of intrauterine devices and contraceptive implants in a mixed-payer setting: a retrospective review. *Am J Obs Gynecol*. 2017/02/12. 2017;216(6):590.e1-590.e8.
51. Short M, Dallay D, Omokanye S, Stauch K, Inki P. Acceptability of long-acting, progestin-only contraception in Europe: a two-year prospective, non-interventional study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2013/12/03. 2014;19(1):29–38.
52. Teunissen AM, Grimm B, Roumen FJME. Continuation rates of the subdermal contraceptive Implanon® and associated influencing factors. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2014;19(1):15–21.
53. Thamkhantho M, Jivasak-Apimas S, Angsuwathana S, Chiravacharadej G, Intawong J. One-year assessment of women receiving sub-dermal contraceptive implant at Siriraj Family Planning Clinic. *J Med Assoc Thai*. 2008/08/14. 2008;91(6):775–80.
54. Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obs Gynecol*. 2012/05/29. 2012;206(6):481.e1-7.
55. Ubeda VD, Pecci PA, Garrido MJ, Oliver JR. [Accessibility and tolerability on the use of subcutaneous hormone implants in a socially excluded population]. *Aten Primaria*. 2011/05/04. 2011;43(12):656–61.
56. Weisberg E, Bateson D, McGeechan K, Mohapatra L. A three-year comparative study of continuation rates, bleeding patterns and satisfaction in Australian women using a subdermal contraceptive implant or progestogen releasing-intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2013/11/16. 2014;19(1):5–14.
57. Yildizbas B, Sahin HG, Kolusari A, Zeteroglu S, Kamaci M. Side effects and acceptability of Implanon: a pilot study conducted in eastern Turkey. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2007/09/01. 2007;12(3):248–52.
58. Lipetz C, Phillips C, Fleming C. Actual cost of providing long-acting reversible contraception: a study of Implanon cost. *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2009/04/10. 2009;35(2):75–9.
59. Lipetz C, Phillips CJ, Fleming CF. The cost-effectiveness of a long-acting reversible contraceptive (Implanon®) relative to oral contraception in a community setting. *Contraception*. 2009;79(4):304–9.
60. Mavranouzouli I. The cost-effectiveness of long-acting reversible contraceptive methods in the UK: analysis based on a decision-analytic model developed for a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical practice guideline. *Hum Reprod*. 2008/03/29. 2008;23(6):1338–45.
61. Phillips CJ. Economic analysis of long-term reversible contraceptives. Focus on Implanon. *Pharmacoeconomics*. 2000/08/18. 2000;17(2):209–21.
62. Varney SJ, Guest JF. Relative cost effectiveness of Depo-Provera®, Implanon®, and Mirena® in reversible long-term hormonal contraception in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(17):1141–51.
63. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud A, Lafuma A, Doz M, et al. Effectiveness and cost of contraception in France (FACET study): a cohort study from the French National Healthcare Insurance Database. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Ireland; 2018 Oct;229:137–43.
64. IMPLANON: etonogestrel. Cristina Matushima. São Paulo: Schering-Plough, [20??]. Bula de remédio [Internet]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18098332016&pIdAnexo=3518099>.