

**IMPLANTES SUBDÉRMICOS DE SILICONE
POLIMERIZADO CONTENDO LEVONORGESTREL,
NORPLANT (R), UTILIZADOS COMO
CONTRACEPTIVO FEMININO**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, DO PESO CORPORAL, DA PRESSÃO ARTERIAL E DAS
TAXAS DE CONTINUAÇÃO E DE ENCERRAMENTO, POR UM
PERÍODO DE CINCO ANOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ivo Carlos Amt

ROSIREZ PEREIRA DE ANDRADE

**IMPLANTES SUBDÉRMICOS DE SILICONE
POLIMERIZADO CONTENDO LEVONORGESTREL,
NORPLANT(R), UTILIZADOS COMO
CONTRACEPTIVO FEMININO**

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA, DO PESO CORPORAL, DA PRESSÃO ARTERIAL E DAS
TAXAS DE CONTINUAÇÃO E DE ENCERRAMENTO, POR UM
PERÍODO DE CINCO ANOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ivo Carlos Arnt

CURITIBA

1994

"Diante de um fato praticamente irreversível, isto é, o histórico desejo de regular a natalidade, é válido estudar-se as drogas e os métodos à procura daqueles que menos prejuízos trazam à mulher."

Prof. Dr. Ivo Carlos Arnt, 1974.

Dedicatória

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, médico, professor universitário e pesquisador internacionalmente reconhecido, dedicado principalmente às causas sociais e humanitárias da Reprodução Humana, chileno de nascimento, brasileiro por opção, latino-americano por dever e cidadão do mundo por direito.

Aos meus filhos, Carolina e Emanuel, planejados, desejados e pelos quais tenho um grande afeto.

À minha família, incluindo os que já se foram e deixaram saudade.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Oswaldo Malafaia, Coordenador do Curso de Mestrado do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, por ter possibilitado a participação aos membros do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná.

Ao Prof. Dr. Ivo Carlos Arnt, meu orientador, idealizador da Disciplina de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná na década de 70, conhecedor profundo das questões ligadas à pesquisa em Reprodução Humana, crítico construtivo, exigente, prestativo e sempre disposto a repassar conhecimentos, características inconfundíveis de um grande mestre.

Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes, Representante do Population Council para o Brasil e Coordenador do estudo multicêntrico nacional com os implantes subdérmicos contraceptivos, que possibilitou participar e realizar este trabalho, além de muito ter auxiliado na redação final, com os seus profundos conhecimentos, as suas sugestões e as suas críticas.

Ao Prof. Dr. Abraham Juan Diaz, Assessor Médico do Population Council para a América Latina, que sempre participou com as suas sugestões, e foi de imprescindível apoio na fase final deste estudo, para a compreensão dos resultados, do processamento dos dados e da análise estatística.

Ao Prof. Dr. Laerte Justino de Oliveira, que sempre, e principalmente quando Chefe do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, apoiou e estimulou a realização de pesquisas clínicas na Disciplina de Reprodução Humana.

Ao ex-Chefe e ao atual Chefe do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, respectivamente, Prof. Francisco Furtado e Prof. Hécio Bertolozzi Soares, sempre solícitos e dispostos a estimular as atividades de pesquisa científica.

À Prof^a. Claudete Regiani Mello, companheira de trabalho, colaboradora e participe incansável, em todas as nossas atividades de pesquisa, em especial com os implantes, graças ao que, este estudo pôde ser realizado.

Ao Prof. Edson Gomes Tristão, amigo e companheiro, que, na época deste estudo, estava em atividade na Disciplina de Reprodução Humana e que participou ativamente da pesquisa com os implantes.

Aos funcionários dos ambulatórios de Reprodução Humana, sem os quais nada poderia ser realizado a contento. Entre os inúmeros colaboradores, cito as Enfermeiras Benedita G. Azeredo, Filomena Almeida e Maria Cecília Mendes Coser; as Auxiliares de Enfermagem Maria do Carmo Nunes, Rael Detmer Deretti, Diva Marcondes Adélio, Vanda Maria Guilh, Dirce J. Muller, Olavina Chienbergue, Ana Karina Cherer, Claudina Maria Ruviano e Carmem Serraglio; as Secretárias Adair Maria de Auda e Elisabete K. Coelho.

A todo o pessoal da Secretaria do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, que estão sempre colaborando, em especial ao Paulo Henrique Martini, à Vera Lúcia dos Santos, à Eliane Pedrina Ribeiro da Silva, à Elizabeth Aparecida Oliva, à Ivone Fanini e à Ivanir Gonçalves Pencal.

A todos os demais funcionários da Maternidade do Hospital de Clínicas do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, que, direta ou indiretamente, auxiliaram na realização deste estudo.

Às secretárias do CEMICAMP, Vilma Zotareli, Maria Aparecida Mayor e Viviana Faúndes Figueiredo, que foram sempre muito prestativas, com muito boa vontade, prestando as informações que eram necessárias e, em especial, auxiliando na obtenção das referências bibliográficas.

Ao Population Council, que forneceu todo o suporte financeiro para a pesquisa com os implantes subdérmicos contraceptivos.

Ao CEMICAMP, que foi o responsável pelo processamento de dados.

À Maternidade do Hospital de Clínicas do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, que, além de servir como um centro de referência de ensino e de assistência, tem possibilitado o desenvolvimento de pesquisas clínicas.

Ao Prof. Attilio Brunetta, tradutor e revisor dos textos.

Ao meu filho Emanuel, auxiliar imprescindível, complementando os meus modestos conhecimentos de microcomputação.

Aos funcionários da Imprensa Universitária Federal do Paraná, em especial ao Rogério Moreira, encadernador. São todos auxiliares anônimos e que sempre participam neste tipo de trabalho.

A todas as clientes que procuraram os ambulatórios de contracepção, e voluntariamente aceitaram participar deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 DESENVOLVIMENTO DOS PROGESTOGÊNIOS	8
3.2 IMPLANTES SUBDÉRMICOS DE LEVONORGESTREL	10
4 MATERIAL E MÉTODO	47
4.1 SELEÇÃO DAS PACIENTES	47
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	49
4.3 DESCRIÇÃO DOS IMPLANTES NORPLANT ^(R)	51
4.4 INSERÇÃO DOS IMPLANTES	54
4.5 REMOÇÃO DOS IMPLANTES	58
4.6 ACOMPANHAMENTO	59
4.7 COLETA DE DADOS	61
4.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA	61
4.9 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	62

5	RESULTADOS	65
6	DISCUSSÃO	81
7	CONCLUSÕES	96
	ANEXOS	98
	GLOSSÁRIO	103
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

LISTA DE TABELAS

1	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR IDADE	63
2	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR PARIDADE	63
3	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR PESO	64
4	TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSA ATÉ OS 5 ANOS DE USO	66
5	TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSAS MÉDICAS ESPECÍFICAS ATÉ OS 5 ANOS DE USO	68
6	COMPARAÇÃO DO VALORES MÉDIOS DE PESO CORPORAL NA ADMISSÃO E AOS 1, 2, 3, 4 E 5 ANOS DE USO	69
7	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DE USUÁRIOS DE IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO ALTERAÇÃO DE PESO APÓS 12 MESES DE USO	69
8	COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ENTRE A ADMISSÃO E AOS 1, 2, 3, 4 E 5 ANOS DE USO	70
9	COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA ENTRE A ADMISSÃO E AOS 1, 2, 3, 4 E 5 ANOS DE USO	71
10	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR SANGRAMENTO AUMENTADO SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO	72
11	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR SANGRAMENTO AUMENTADO SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO	73
12	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR SANGRAMENTO AUMENTADO SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO	73
13	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO	74
14	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO	75
15	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO	75

16	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO	76
17	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO.....	77
18	TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO	77
19	TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO	78
20	TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO	78
21	TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO	79
22	VARIÁVEL ASSOCIADA À TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS - REGRESSÃO DE COX	80

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CEMICAMP - Centro de Pesquisas das Doenças Materno-Infantis de Campinas

d-Norgestrel - dextronorgestrel

dl-Norgestrel - dextro e levonorgestrel

DIMED - Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos do Ministério da Saúde

DIU - Dispositivo Intra-uterino

DIU T de cobre 200 - Dispositivo Intra-uterino em forma de T, com 200 milímetros quadrados de cobre

DIU com levonorgestrel - Dispositivo Intra-uterino contendo levonorgestrel

DIU T Cu 380Ag - Dispositivo Intra-uterino em forma de T, contendo 380 milímetros de cobre e prata

et al. - e outros

FDA - Food and Drug Administration, dos Estados Unidos

g - grama

Hb - hemoglobina

HDL-C - High Density Lipoprotein-cholesterol

ICCR - International Committee for Contraception Research

IgA - Imunoglobulina A

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

Kg - quilograma

LDL-C - Low Density Lipoprotein-cholesterol
método AC - método anticoncepcional
mg - miligrama
mm Hg - milímetro de mercúrio
n - número da amostra
nº - número
ng/ml - nanograma/mililitro
Norplant^(R) - seis cápsulas ou implantes de Silastic^(R) com levonorgestrel, marca registrada da The Population Council
Norplant 2 - dois bastões de Silastic^(R) com levonorgestrel
p - nível de probabilidade
p. - página
R1364 - progestogênio usado em implante
R2010 - norgestrienona
R2323 - 13-etil-17-alfa-etinil-17-hidroxi-gona-4,9,11-trien-3-one
RN - recém-nato
Silastic^(R) - Silicone polimerizado, marca registrada da Dow Corning Corporation
ST1435 - progestogênio usado em implante
"t" - Teste "t" de Student
UFPR - Universidade Federal do Paraná
UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas
UNFPA - United Nations Fund for Population Activities
USAID - United States Agency for International Development
VLDL - Very Low Density Lipoprotein
WHO/HRP - World Health Organization/Human Reproduction Program

Δ - Delta, para expressar diferença

= - igual

$=<$ - igual ou menor

$>$ - maior

% - porcentagem

RESUMO

A eficácia, os efeitos sobre a pressão arterial e o peso corporal, bem como as taxas de continuação e de encerramento por diversas causas, foram analisados em trezentas e vinte e cinco mulheres voluntárias, usuárias dos implantes subdérmicos contraceptivos Norplant^(R), durante um período de cinco anos. Com relação à eficácia, não ocorreram gravidezes nos dois primeiros anos de uso, e ao final dos cinco anos, a taxa líquida acumulada foi de 1,3%. A pressão arterial conservou-se dentro dos limites da normalidade, durante todo o período do estudo. Quanto ao peso corporal, houve um aumento médio de 4,2 quilogramas ao final dos cinco anos de uso. A taxa de continuação foi de 80,4% ao final do primeiro ano, diminuindo para 49,2% ao final dos dois anos, e um quinto das mulheres completaram os cinco anos. A principal causa de encerramento foi por sangramento aumentado, correspondendo a 6,9% e 14,6%, ao final dos primeiro e segundo anos de uso, respectivamente. Após este período, poucas mulheres retiraram os implantes devido esta causa. Não houve nenhum caso de sangramento importante que pudesse ocasionar danos à saúde. A eficácia e a continuidade de uso foram praticamente as mesmas entre as mulheres com até 25 anos de idade comparadas com as mulheres com mais idade. Já com relação à paridade, a taxa de continuação foi significativamente menor entre as mulheres com paridade igual ou menor que dois, comparadas com as de maior paridade, o que foi confirmado na análise por regressão logística. O peso corpóreo das mulheres não foi fator importante na remoção por alterações menstruais ou por gravidez. Os implantes subdérmicos contraceptivos, usados em mulheres sem contra-indicações aos contraceptivos hormonais, que estejam bem informadas a respeito dos possíveis efeitos colaterais durante o uso, em especial das alterações menstruais, constituem um método seguro e eficaz.

ABSTRACT

Efficacy, blood pressure and weight effects, as well as continuation and termination rates due to different causes, were tested in 325 spontaneous acceptors of Norplant(R) subdermal contraceptive implants, during five years of use. With relation to efficacy, there were no cases of pregnancy within the two first years of use, and after five years the net accumulation rate was 1.3%. Blood pressure remained within normal limits along the whole period of the test. As to weight, there was an average increase of 4.2 kilograms at the end of five years of use. Continuation rate was 80.4% after the first year of use, 49.2% after two years, and one fifth of acceptors completed the period of five years of use. The principal cause for termination was due to increased bleeding, corresponding to 6.9% and 14.6% at the end of the first and second years of use, respectively. After this period, few acceptors removed implants due to this cause. There was no case of significant bleeding which could cause health damage. Efficacy and continuation of use were practically the same among acceptors aged up to 25 years, compared with those who were older. With relation to parity, the continuation rate was significantly smaller among acceptors with parity equal or smaller than two, compared with those with a greater parity, which was confirmed in the analysis by logistic regression. Acceptor's weight was not an important factor for removal of implants due to menstrual changes or pregnancy. Contraceptive subdermal implants used in women with no contraindications to hormonal contraceptives who are aware of possible side effects during use, specially in case of menstrual irregularities, are a safe and efficient method.

1 INTRODUÇÃO

A evolução ocorrida através dos tempos fez mudar de modo acentuado, uma série de comportamentos, perspectivas de vida e projeções de futuro do ser humano. Entre as grandes alterações, está o comportamento relacionado à sexualidade e à procriação. O conhecimento científico e o papel da mulher e do homem em contínuas mudanças estão propiciando a participação conjunta masculina e feminina mais e mais nas discussões e tomadas de decisões. O desejo e a necessidade de controle do potencial reprodutivo da mulher e do homem são fatos concretos, e estão intimamente ligados ao próprio processo evolutivo da sociedade contemporânea.

A questão da contracepção no Brasil tem sofrido algumas distorsões, a despeito do conhecimento e do uso dos métodos disponíveis pela maioria da população. ARRUDA et al. (1987), na pesquisa nacional sobre saúde materno-infantil e planejamento familiar no Brasil, constataram que 27% das mulheres casadas ou em união e em idade fértil recorreram à laqueadura tubária para evitar uma gravidez não desejada, sendo o método mais usado no país. A grande maioria teve a laqueadura tubária realizada durante o nascimento do último filho, na maior parte das vezes, através de uma cesárea. Este procedimento, que, quando bem indicado, serve como um excelente meio contraceptivo definitivo para pessoas com prole constituída, com bom relacionamento conjugal, com idade adequada e, principalmente, com maturidade

e conhecimento precisos acerca do método, pode ser desastroso quando realizado em mulheres que não se enquadram nestes itens.

ANDRADE et al. (1986), referiram que quase 15% das mulheres que consultaram o ambulatório de esterilidade no Hospital de Clínicas da UFPR desejavam reversão da laqueadura. Um dado importante foi a baixa idade por ocasião da realização da laqueadura. O aumento progressivo dos pedidos de laqueadura tubária nos últimos anos, ao mesmo tempo em que crescem as solicitações de reversão do mesmo procedimento, tem sido fator de preocupação dos profissionais da saúde. Além disso, muitas mulheres com mais idade também referem arrependimento de terem se submetido à laqueadura e desejo de nova gravidez, principalmente após uma segunda união.

Torna-se necessário que se coloquem à disposição da população, métodos que sejam bastante eficazes, de longa duração, sem efeitos nocivos à saúde dos usuários, fáceis de serem utilizados e totalmente reversíveis. Deste modo, pode-se supor que um dos grandes problemas relacionados ao planejamento familiar no Brasil, que é o da laqueadura tubária realizada em período inadequado da vida da mulher, possa ter uma solução adequada.

Os implantes ou cápsulas de silicone polimerizado (Silastic^(R))*, contendo levonorgestrel (Norplant^(R))** , tinham

*Silastic^(R) é a marca registrada da Dow Corning Corporation para o silicone polimerizado

**Norplant^(R) é a marca registrada do Population Council para os implantes subdérmicos contraceptivos de Silastic^(R) contendo levonorgestrel

sido aprovados e comercializados para uso clínico como contraceptivo, em 1983, na Finlândia, país onde era e é fabricado. O Conselho de População (The Population Council, New York), responsável pelo desenvolvimento do método, concedeu a licença de fabricação do produto a Leiras Farmacêutica (hoje Leiras Médica) em Turku, Finlândia.

Até 1984, mais de oito mil mulheres, em vários países, já haviam usado o método em estudos clínicos, com resultados muito bons. A experiência acumulada era de mais de noventa mil meses-mulher de uso. (WORLD HEALTH ORGANISATION, 1985).

ALVAREZ et al. (1978); DIAZ et al. (1979, 1982); SIVIN et al. (1980); SEGAL (1982) já haviam publicado resultados favoráveis durante o uso dos implantes subdérmicos contraceptivos, como a alta eficácia, um método para ser usado por um período de até cinco anos e a reversibilidade após a interrupção de uso.

Durante o X Congresso Brasileiro de Reprodução Humana, em outubro de 1983, na cidade de Salvador, foi realizado um Simpósio Internacional sobre os implantes contraceptivos subdérmicos contendo levonorgestrel. No mesmo evento, foi realizada uma reunião de pesquisadores brasileiros interessados no assunto, que contou com a participação do Ministério da Saúde, conforme citado por FAÚNDES et al. (1992). Na oportunidade, os pesquisadores deliberaram por um ensaio clínico multicêntrico para avaliar a eficácia contraceptiva e a aceitação dos implantes contraceptivos nas diferentes regiões do Brasil, bem como as alterações do ciclo menstrual e do peso corporal, que já haviam sido relatadas em outros

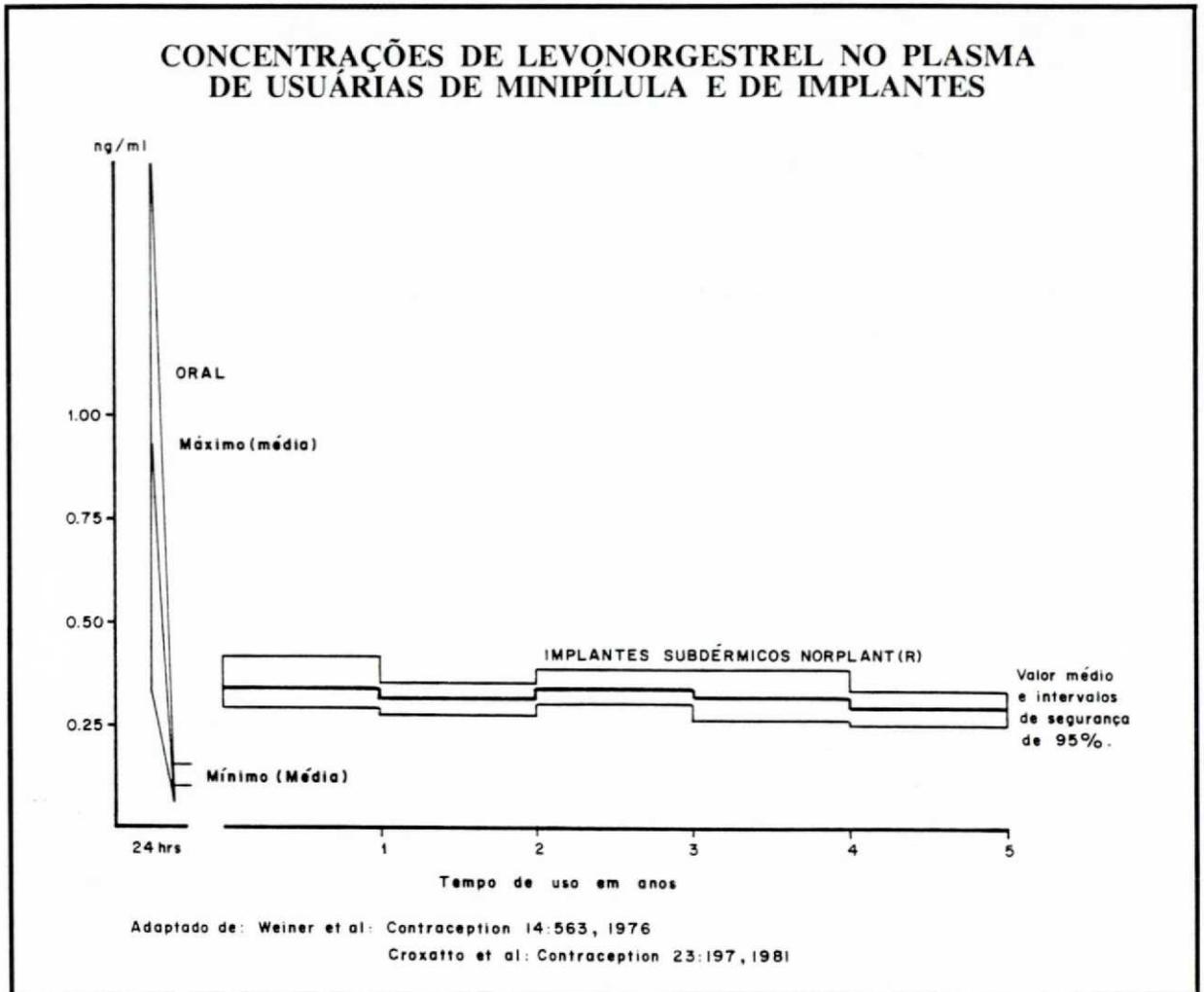
estudos. (FAÚNDES et al., 1978; NILSSON e HOLMA, 1981; THE POPULATION COUNCIL, 1983).

A pesquisa multicêntrica nacional foi oficialmente aprovada pela DIMED (Anexo 1) em agosto de 1984, e no mesmo mês, o estudo foi iniciado em vinte e uma diferentes clínicas de planejamento familiar do Brasil.

Neste estudo, são mostrados os resultados dos cinco anos de uso dos implantes Norplant(R), por mulheres voluntárias do Ambulatório de Contracepção da Disciplina de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia da UFPR.

O protocolo experimental previu a avaliação da eficácia contraceptiva e o estudo das causas gerais e médicas específicas que pudessem levar as usuárias do método a interromper seu uso. Alguns efeitos colaterais ocorridos em pacientes que utilizaram os inibidores da fecundidade do tipo cápsulas hormonais contraceptivas foram incluídos na pesquisa. Interesse especial foi dado às variações da pressão arterial e do peso corporal, e às alterações dos sangramentos menstruais. A taxa acumulada de continuidade de uso, correlacionada com a idade, a paridade e o peso no momento da inserção, completaram os objetivos da pesquisa.

A baixa dose do método hormonal proposto para uso nesta pesquisa, além da possibilidade de uso por muitos anos e da segurança de que não existiria o risco da usuária poder esquecer de usar o contraceptivo, foram importantes fatores que justificaram a pesquisa.



A concentração média de levonorgestrel no plasma de usuárias de implantes Norplant^(R), 0,30 nanogramas/mililitro, corresponde ao nível alcançado doze horas após a ingestão de uma minipílula que contém levonorgestrel.

2 OBJETIVOS

- 1) Avaliar a eficácia, anualmente, durante um período de cinco anos, em mulheres que utilizaram implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).
 - 2) Determinar as taxas líquidas acumuladas de encerramento por causa, anualmente, durante um período de cinco anos, em mulheres nas quais foram inseridos os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).
 - 3) Pesquisar as taxas líquidas acumuladas anuais de encerramento por causas médicas específicas, durante um período de cinco anos, em mulheres que usaram os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).
 - 4) Comparar os valores médios do peso corporal e da pressão arterial na admissão, com os valores anuais, por um período de cinco anos, em pacientes nas quais foram colocados os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).
-

-
- 5) Estudar, anualmente, a taxa acumulada de encerramento de uso por alterações menstruais e por gravidez, segundo a idade, a paridade e o peso no início do estudo, por um período de cinco anos, nas mulheres nas quais foram implantadas as cápsulas subdérmicas de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).

 - 6) Investigar a taxa acumulada anual de continuação de uso, segundo a idade, a paridade e o peso no começo da pesquisa, durante um período de cinco anos, em mulheres usuárias dos implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R).
-

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DESENVOLVIMENTO DOS PROGESTOGÊNIOS

Transplantando ovários de um animal prenhe a outro sexualmente maduro, da mesma espécie, HABERLANDT (1921, 1923), conseguiu esterilidade temporária e o êxito foi atribuído ao elevado conteúdo de hormônio luteínico do ovário transplantado.

HABERLANDT (1931) utilizou a progesterona como agente anovulatório, e seis anos mais tarde, MAKEPEACE et al. (1937) conseguiram inibir a ovulação na coelha, utilizando um esteróide puro.

STURGIS e ALBRIGHT (1940) conseguiram a supressão da ovulação com o uso de estrogênios em doses elevadas, como terapêutica da dismenorréia.

Tendo em vista serem necessárias doses muito altas de estrogênios, de androgênios ou de progesterona para inibir a ovulação, as pesquisas foram dirigidas para a obtenção de novos produtos, até que DJERASSI et al. (1954), pesquisaram e conseguiram uma técnica que permitia sintetizar diversos esteróides que se mostraram ativos progestogênios quando administrados por via oral. Deste modo, conseguiu-se a síntese dos compostos de uma série completamente nova de esteróides: os derivados da 19-nortestosterona.

Os progestogênios que haviam sido recentemente sintetizados tinham propriedades semelhantes a progesterona,

mas tinham a vantagem de possuírem grande atividade quando ingeridos por via oral, e serem mais potentes que a progesterona, conforme os trabalhos de GARCIA et al. (1958); PINCUS et al. (1956, 1958, 1958). Os pesquisadores testaram várias das substâncias que haviam sido recentemente sintetizadas e identificaram três delas como potentes inibidores da ovulação: noretisterona, etil nortestosterona e noretinodrel.

O primeiro ensaio clínico com os hormônios orais foi realizado em 1956, em Porto Rico, por PINCUS et al. (1959), onde foi conseguida a inibição satisfatória da ovulação e uma "menstruação cíclica" regular.

ROLAND et al. (1966) referiram supressão da concepção em 100% das mulheres que usaram o norgestrel em diferentes doses associado ao etinilestradiol, com bem menos efeitos colaterais que com outras associações de progestogênios com estrogênios. Consideraram um avanço significativo rumo ao contraceptivo oral ideal.

De acordo com EDGREN et al. (1966, 1967), a indução de um novo radical etila na posição beta do carbono 13 do núcleo básico estrutural do ciclopentano-perhidrofenantreno, permitiu a elaboração de novo progestogênio, totalmente obtido por síntese: o norgestrel (13-beta-etil-17-alfa-etinil-17-beta-hidroxigon-4-en-3-ona). Definiram o norgestrel como sendo um agente progestacional "verdadeiro", porque o seu espectro de atividade biológica era similar à da própria progesterona.

Conforme citado por ARNT et al. (1973); ARNT (1974), que testaram várias combinações hormonais como contraceptivos

orais, entre os hormônios derivados da 19-nortestosterona foram obtidos: noretinodrel, noretisterona ou noretindrona, acetato de noretisterona, linestrenol, diacetato de etinodiol, norgestrienona (R2010) e o norgestrel. Este último, por peculiaridade de síntese, tem fórmula racêmica, isto é, contém proporções idênticas de duas formas enantiomorfos.

3.2 IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS DE LEVONORGESTREL

FOLKMAN e LONG (1964) descobriram que certos materiais ativos biologicamente podiam se difundir através das paredes de uma cápsula de silicone para um meio aquoso, em níveis baixos e contínuos.

RUDEL et al. (1965) demonstraram que a concepção podia ser evitada em mulheres que fizessem uso, por via oral, de pequenas doses de um progestogênio, sem que necessariamente houvesse a supressão da ovulação.

Passagem contínua de pequenas quantidades de esteróides por longos períodos de tempo, em implantes ou cápsulas de silicone inseridos em animais, foram relatados por DZIUK e COOK(1966). A taxa de difusão do esteróide através da cápsula, estava em grande parte na dependência da espessura da parede e da superfície da cápsula.

SEGAL e CROXATTO (1967), relataram o uso de microdoses de hormônios liberados diariamente, através de uma cápsula de

silicone, confirmando a liberação contínua de esteróides, e que a taxa de difusão era determinada em boa parte pela superfície e pela espessura da parede da cápsula.

CROXATTO et al. (1969) propuseram que os implantes fossem usados na face interna do braço das mulheres, como contraceptivos, devido à maior facilidade para remoção.

TATUM et al. (1969), estudando implantes de acetato de megestrol colocados na face interna do braço de mulheres brasileiras, evidenciaram eficácias diferentes de acordo com a quantidade de implantes. Não encontraram reações locais importantes ou complicações sistêmicas.

TEJUJA (1970) descreveu a sua experiência usando os implantes inseridos subcutaneamente na região glútea de mulheres.

A inserção na face interna do braço de mulheres brasileiras de cinco implantes de acetato de megestrol, cada um contendo cerca de vinte e três miligramas do hormônio, mostrou para COUTINHO et al. (1970, 1972) que o uso por períodos de até quinze meses oferecia alta eficácia contraceptiva, e que os ciclos menstruais tendiam a ser regulares. A maioria das mulheres ovulou. A reinserção de outras cápsulas após o prazo estipulado, nas mulheres que desejavam continuar com o método, mostrou eficácia reduzida, e a razão foi atribuída a um possível defeito de fabricação das cápsulas.

Relatos de nódulos mamários em cachorras da raça Beagle, nas quais foram administrados vários progestogênios, entre os quais o acetato de megestrol, citado no EDITORIAL (1970), colocou em discussão o uso destas substâncias no ser humano.

Por esta razão, COUTINHO et al. (1974) testaram outros implantes de silicone subdérmico contendo a norgestrienona, que foram inseridos na nádega ou na face interna do braço das mulheres voluntárias. Usaram quatro cápsulas de quarenta e sete miligramas cada uma, durante doze a treze meses.

Testes clínicos com implantes subdérmicos contendo o progestogênio R-2323 (13-etil-17-alfa-etinil-17-hidroxigona-4, 9, 11-trien-3-one), realizados por COUTINHO et al. (1975), mostraram baixa eficácia após 8 a 9 meses de uso e efeitos colaterais androgênicos.

CROXATTO et al. (1975) encontraram uma taxa de gravidez ectópica elevada em usuárias de implantes tanto de acetato de megestrol quanto de d-norgestrel, sendo mais elevada com o primeiro. A opinião dos autores foi de que é possível que o transporte dos óvulos captados pelas trompas até o útero seja retardado pelo efeito do acetato de megestrol.

A eficácia dos implantes contendo diferentes progestogênios, acetato de megestrol, d-norgestrel, noretindrona e a associação acetato de megestrol e d-norgestrel, foi testada durante um ano de uso em mulheres voluntárias no Chile, inseridos na face interna do braço esquerdo, e mostrou, para CROXATTO et al. (1975), eficácia para reduzir a fertilidade quando foram usados seis implantes de acetato de megestrol e quatro implantes de d-norgestrel. Cinco implantes de noretindrona falharam completamente e a associação de quatro implantes de acetato de megestrol com dois implantes de d-norgestrel foi tão eficaz quanto o uso isolado de implantes de acetato de megestrol.

WEINER et al. (1976), em mulheres voluntárias na Suécia, inseriram um implante de silicone contendo quarenta miligramas de d-norgestrel subcutaneamente, na região glútea, e concluíram que a ovulação foi suprimida. Os níveis de d-norgestrel foram similares aos de usuárias de contraceptivos hormonais orais contendo apenas progestogênio, durante as primeiras seis a oito horas após a ingestão do comprimido.

Em mulheres voluntárias suecas, usando no subcutâneo da região glútea seis cápsulas de silicone contendo cada cápsula cerca de trinta miligramas de d-norgestrel, WEINER e JOHANSSON (1976) não evidenciaram supressão da ovulação em todas as mulheres, de acordo com as dosagens da progesterona. Níveis importantes de estradiol sem ovulação subsequente foram considerados pelos autores como consequência do desenvolvimento de muitos folículos ou a persistência de um único folículo. A dificuldade para extração dos implantes da região glútea foi motivo para os autores mudarem o local para a face interna do braço, conforme proposto por CROXATTO et al. (1969), onde a remoção foi mais fácil e rápida. Os níveis plasmáticos de d-norgestrel foram similares aos encontrados entre doze a vinte e quatro horas em mulheres usuárias de pílulas anticoncepcionais contendo 0,03 miligramas de d-norgestrel.

As taxas de liberação dos implantes de silicone contendo d-norgestrel foram estudadas por MOORE et al. (1978), através da análise do hormônio remanescente em cada implante removido das usuárias, evidenciando uma grande variação. Nenhuma mulher engravidou durante o estudo. Os níveis plasmáticos de d-norgestrel foram relativamente baixos, constantes e similares

aos níveis encontrados vinte e quatro horas após a ingestão oral de setenta e cinco microgramas de dl-norgestrel e consideravelmente menores que os níveis encontrados trinta minutos após a ingestão.

THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CONTRACEPTION RESEARCH (1978, 1978), do The Population Council, num estudo duplo cego, multicêntrico e multinacional (Brasil, Chile, República Dominicana, Jamaica e Escandinávia), durante doze meses, comparou o uso por mulheres voluntárias de seis cápsulas de levonorgestrel e seis de norgestrienona, e concluiu que o levonorgestrel tinha eficácia bastante superior e quantias hormonais suficientes para mais de um ano de uso, embora tenham ocorrido menos problemas menstruais com a norgestrienona. Enquanto o grupo-controle de mulheres usuárias de DIU T de cobre 200 mantiveram os mesmos níveis de hemoglobina durante o uso, as usuárias de ambos os implantes com levonorgestrel e com norgestrienona apresentaram níveis aumentados de hemoglobina durante o uso.

FAÚNDES et al. (1978) mostraram que, tanto nas usuárias dos implantes com levonorgestrel quanto com norgestrienona, havia redução do sangramento numa grande proporção de mulheres; o aumento do sangramento foi tão freqüente quanto a redução, em usuárias de levonorgestrel, mas as usuárias de norgestrienona tiveram menor proporção de sangramento aumentado, quase similar às usuárias de DIU T de cobre 200. O aumento do sangramento foi a razão mais importante que levou à interrupção do uso dos implantes de levonorgestrel enquanto que a amenorréia raramente

levou à interrupção. Porém, os níveis de hemoglobina não foram alterados de maneira importante, sendo que um número considerável de usuárias tiveram um aumento durante o uso dos implantes de levonorgestrel, fazendo supor que o que ocasiona a interrupção de uso é o número de dias de sangramento e não a quantidade do fluxo.

A liberação de esteróides de cápsulas e bastões de silicone em seres humanos e em ratos, *in vivo* e *in vitro*, foi estudada por NASH et al. (1978). Observaram que *in vivo*, nos primeiros cem dias de uso, as taxas de liberação das cápsulas foram apreciáveis, havendo uma diminuição após, enquanto que *in vitro* houve uma diminuição importante por poucos dias e moderada após. Houve diferenças significativas nas taxas de liberação de diferentes esteróides contidos nas cápsulas e nos bastões de silicone, entre os indivíduos usando a mesma droga, e as diferenças foram maiores para o levonorgestrel.

NASH et al. (1978), correlacionando os níveis plasmáticos de levonorgestrel, acetato de megestrol e norgestrienona, com as doses liberadas de implantes subcutâneos e anéis contraceptivos vaginais, observaram importantes diferenças nos níveis plasmáticos entre indivíduos que recebiam aproximadamente doses idênticas, isto com os três esteróides.

COUTINHO (1978) escreveu que para poder ser usado em cápsulas subdérmicas, o progestogênio deveria ser eficaz como contraceptivo em doses bastante baixas, não ter efeitos estrogênicos ou androgênicos e ser lenta e continuamente liberado das cápsulas. O acetato de clormadinona apresentou taxa de liberação muito rápida, e a progesterona produziu

processo inflamatório, conseqüentemente, ambos não puderam ser usados nos implantes. A noretindrona, a despeito de ser usada como minipílula, apresentou taxa de liberação muito baixa, e como conseqüência as taxas de gravidez foram altas. No total, oito progestogênios foram testados nos implantes: acetato de megestrol, norgestrienona, gestrigona, R-1364, d-norgestrel, noretindrona, linestrenol e ST-1435.

ALVAREZ et al. (1978), comparando o uso dos implantes subdérmicos contendo os progestogênios R-2323 e o levonorgestrel, evidenciaram eficácia total com o primeiro deles e apenas uma gravidez com o segundo e altas taxas de continuidade no primeiro ano de uso. Irregularidades menstruais foram importante razão para descontinuação do levonorgestrel, e amenorréia por períodos prolongados foi comum nas usuárias dos implantes contendo o R-2323.

No Chile, DIAZ et al. (1979) pesquisaram a ação dos implantes de silicone contendo levonorgestrel em mulheres voluntárias, durante três anos. Não ocorreu nenhuma gravidez. O efeito colateral mais importante foi sangramento irregular ou excessivo, mas poucas mulheres pediram para retirar os implantes. As avaliações laboratoriais das funções hepática e renal, dos metabolismos lipídico e glicídico e as determinações hormonais foram normais, salvo para o cortisol, que teve valores médios significativamente menores aos três meses, sem no entanto ocorrerem achados clínicos de hipofunção adrenal. Em alguns casos, foi evidenciado aumento do volume anexial, que comprovou-se, serem cistos ovarianos, com tendência à regressão espontânea.

Para WEINER et al. (1976), o d-norgestrel tinha uma vida média biologicamente maior que quaisquer dos progestogênios existentes e o *clearance* metabólico lento não parecia ser devido a quaisquer dificuldades na degradação metabólica do d-norgestrel, mas sim a sua forte afinidade às proteínas carreadoras específicas no plasma, que protegiam o d-norgestrel de ser rapidamente metabolizado. Ainda, referiram que os implantes contraceptivos tinham várias vantagens, como fácil inserção e extração, alta eficácia contraceptiva, não apresentavam os efeitos metabólicos associados com o uso dos estrogênios contidos nos contraceptivos hormonais orais, a dose do progestogênio era baixa, tinham longa duração, e a sua ação podia ser interrompida facilmente através da extração dos mesmos. Mas a principal desvantagem era o padrão imprevisível de sangramento menstrual, embora este por si só não ocasionasse problemas de saúde.

Segundo SIVIN et al. (1980), os estudos *in vivo* e *in vitro* da quantidade residual de levonorgestrel contido nas cápsulas, indicaram que os implantes subdérmicos contraceptivos contendo levonorgestrel perdiam cerca de dez por cento do seu reservatório inicial a cada ano, o que teoricamente dava uma possibilidade de uso por dez anos. Mas as taxas de liberação provavelmente diminuía com a diminuição progressiva do levonorgestrel, e por isso a eficácia anticonceptiva não devia ser tão eficaz após os cinco anos.

NILSSON e HOLMA (1981) mediram a quantidade de perda sanguínea via vaginal, em usuárias de implantes subdérmicos de levonorgestrel. Não houve aumento durante os doze meses do

estudo, quando comparado com o ciclo pré-tratamento, inclusive diminuiu no décimo segundo mês, mas o número de dias de sangramento e de manchas intermenstruais foi maior, e estatisticamente significativo, que durante o ciclo de controle pré-tratamento, sendo inclusive responsável pela remoção dos implantes.

CROXATTO et al. (1981) demonstraram que a eficácia a longo termo dos implantes subdérmicos contraceptivos estava associada com a liberação continuada de levonorgestrel, que esteve ausente do plasma de mulheres antes do tratamento, mas presente durante. Não houve acúmulo de levonorgestrel no plasma, indicando que a capacidade de *clearance* metabólico não foi ultrapassada pela taxa de liberação.

Para SEGAL (1982), a criação do Comitê Internacional para Pesquisa em Contracepção (ICCR), um grupo cooperativo de pesquisa, foi fundamental no desenvolvimento e na avaliação dos implantes contraceptivos, porque realizou praticamente todos os trabalhos bioquímicos e de investigação clínica necessária para o desenvolvimento do novo método, em colaboração com várias empresas farmacêuticas.

Num estudo-piloto conduzido para determinar a duração da eficácia dos implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel no Chile, DIAZ et al. (1982), durante cinco anos de uso do método, observaram uma eficácia de cem por cento, uma alta taxa de continuidade, e as irregularidades menstruais foram as razões mais importantes para interrupção. O retorno da fertilidade após a remoção foi imediato. Algumas mulheres usaram o método durante seis anos, e os níveis de

levonorgestrel continuaram constantes.

CROXATTO et al. (1982), comparando usuárias de DIU T de cobre 200 com usuárias de implantes contendo levonorgestrel, observaram que todas as mulheres com DIU ovularam, e que nem sempre as usuárias de implantes não ovularam. Concluíram que deveria haver outros mecanismos associados para explicar a contracepção tão eficaz dos implantes, além da anovulação.

Para JOHANSSON et al. (1983), os efeitos metabólicos reportados na literatura com o uso do levonorgestrel são dose-dependentes, e a via subdérmica através dos implantes para liberar o hormônio ocasiona mínimos efeitos metabólicos, devido à continua liberação de doses bastante baixas, além de ser mais fisiológico, pois evita a passagem pelo fígado.

Estudo de fase II realizado por SIVIN et al. (1983) na República Dominicana, no Chile, na Finlândia, na Dinamarca, no Brasil e na Jamaica, com os implantes de levonorgestrel, comparando com o DIU T de cobre 200, mostrou menores taxas de gravidez com os implantes após dois e três anos de uso. A maioria das mulheres que tinham usado os implantes e retirado, por determinação do protocolo, aceitaram reutilizar o método, demonstrando a excelente aceitabilidade dos implantes.

SIVIN et al. (1983), analisando dois estudos cohorte dos implantes de levonorgestrel, observaram diferenças significativas estatisticamente com relação à interrupção de uso devido a problemas menstruais, sendo menor no segundo cohorte. Os autores consideraram que refletia uma melhor informação às usuárias sobre a possibilidade de ocorrência de alterações menstruais, e, também, certeza de que os problemas

menstruais eram fenômenos relacionados diretamente com o uso dos implantes.

Para SIVIN (1983), houve uma tendência para queixas de depressão, perda de libido, nervosismo, tontura, perda de sono e de apetite, serem feitas mais freqüentemente pelas usuárias de implantes de levonorgestrel que para as usuárias de DIU T de cobre 200. As alterações menstruais foram a principal causa para remoção, e depois, a cefaléia, o nervosismo e a depressão. Com relação à pressão arterial, referiu que o estudo com os implantes não concordava com a teoria de que os progestogênios em geral e o levonorgestrel em particular eram responsáveis por algum aumento na pressão arterial sanguínea, pois as alterações observadas foram similares para as usuárias de implantes e de DIU T de cobre 200 durante três anos de uso.

OSMAN et al. (1983) dosaram os androgênios do plasma sanguíneo de usuárias de implantes contendo levonorgestrel, e observaram aumentos significativos de androstenediona quando comparados com os níveis de pré-tratamento, no primeiro mês após a inserção. Não houve manifestações clínicas detectadas.

As concentrações de levonorgestrel do plasma retirado do braço onde estavam os implantes, em mulheres usuárias do método, foram, para ALVAREZ et al. (1983), duas a três vezes maiores que aquelas encontradas no braço do lado oposto. Houve grandes variações de mulher para mulher e as concentrações do hormônio, de amostras colhidas do braço contralateral, do segundo ao sexto anos de uso, foram estáveis, flutuando ao redor de 0,4 nanogramas por mililitro.

Para BAYAD et al. (1983), o uso em mulheres de seis implantes subdérmicos de levonorgestrel, ocasionou uma diminuição significativa do cortisol plasmático, mas todos os valores estiveram dentro dos limites da normalidade e não houve manifestação de insuficiência adrenocortical.

SEGAL (1983) ressaltou a importância dos seis implantes subdérmicos contraceptivos contendo levonorgestrel, considerando a eficácia contraceptiva e as taxas de continuidade que eram superiores aos demais métodos contraceptivos, além de reversíveis. Afirmou que os implantes poderiam ser considerados como uma esterilização reversível.

A análise de questões respondidas por mulheres usuárias dos implantes mostrou para SATAYAPAN et al. (1983) que a razão mais freqüente para a aceitação do método foi o fato de uma única inserção oferecer uma longa proteção. Perda de peso durante o uso do método foi bem mais freqüente que ganho, e mais da metade das mulheres que referiram alterações menstruais disseram ter tido sangramento diminuído ou amenorréia.

Com a finalidade de compactar as informações científicas obtidas e orientar adequadamente sobre o uso dos implantes, THE POPULATION COUNCIL (1983) publicou o Manual para Investigadores de implantes subdérmicos Norplant^(R). A descrição do método, as indicações e as contra-indicações, as técnicas de inserção e de extração, entre outros itens, foram minuciosamente descritos.

DARWISH et al. (1984), em mulheres usando durante seis meses os seis implantes contraceptivos, observaram níveis pouco aumentados de HDL-C, mas sem significância estatística, enquanto que houve diminuição significativa dos níveis de

colesterol total, triglicerídeos, LDL-C e VLDL.

O estudo da coagulação sanguínea em usuárias dos seis implantes durante seis meses mostrou para EL-KABSH (1984) menores alterações do que as ocorridas com as usuárias de contraceptivos hormonais orais.

As provas de função hepática em mulheres normais usuárias dos implantes, realizadas por ELWAN et al. (1984), foram normais aos seis meses de uso, com exceção dos ácidos biliares que aumentaram significativamente.

FARGHALY et al. (1984), em mulheres usando implantes por seis meses, observaram efeito diminuído da atividade antitrombina, sendo a antitrombina III o principal componente.

O estudo multicêntrico realizado no Chile, República Dominicana e Finlândia, mostrou para SIVIN et al. (1984) eficácia bastante superior para os implantes subdérmicos contraceptivos e taxas de continuidade similares, quando comparado com o DIU T de cobre 200 durante quarenta e dois meses de uso.

Para SEGAL (1984), que organizou e liderou o Comitê Internacional para Pesquisa em Contracepção do Conselho de População, o desenvolvimento dos seis implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel em 1966 ocorreu após a comprovação através de estudos laboratoriais, da factibilidade de um implante contraceptivo subdérmico. Os estudos clínicos estavam sendo realizados desde 1968, mas a avaliação específica da formulação atual teve início em 1974.

A pesquisa de BRACHE et al. (1985) evidenciou que a eficácia dos implantes de levonorgestrel era devida à ação

conjunta de anovulação, fase lútea inadequada e ação similar à da progesterona sobre o muco cervical.

Em mulheres amamentando, DIAZ et al. (1985) estudaram o efeito de seis cápsulas de silicone contendo cada uma cerca de trinta e quatro miligramas de levonorgestrel, no primeiro ano de uso, e concluíram que o método não teve nenhuma influência sobre a lactação. Houve diferença observada na taxa de crescimento de crianças do sexo feminino, que pareceu não ter importância nutricional ou outra consequência mais importante.

ABDULLA et al. (1985) não encontraram diferenças significativas nos níveis de imunoglobulinas IgG, IgM e IgA, entre lactantes e lactentes, num grupo de mulheres usando os implantes de levonorgestrel, comparadas com mulheres sem usar contraceptivo ou usando método de barreira.

A WORLD HEALTH ORGANIZATION (1985), em resposta à UNFPA, considerou que os dados toxicológicos e teratológicos de estudos em animais, tanto com o levonorgestrel quanto com o Silastic^(R), forneceram indicação suficiente de que os implantes com estes produtos poderiam ser considerados seguros para uso em humanos.

THE POPULATION COUNCIL (1985) trabalhou colaborativamente com a Leiras Pharmaceuticals da Finlândia, dando-lhe licença para produção e distribuição das cápsulas de silicone contendo levonorgestrel. Relatou que a Finlândia foi o primeiro país a ter aprovação do governo para comercialização do método, em 1983, seguida da Suécia, em 1985.

O respeito ao desejo das mulheres de escolha para uso dos implantes bem como para retirada quando quiserem, inclusive

com procedimentos visando facilidades às usuárias, para a remoção, para THE POPULATION COUNCIL (1986) era assunto dos mais relevantes. Fossem ou não, fundamentadas em fatos, o profissional de saúde deveria dar a atenção necessária a todas as queixas apresentadas pela clientela e remover os implantes, se a mulher persistisse com as queixas ou o desejo de retirar os implantes após a informação adequada.

Para THE POPULATION COUNCIL (1986), a remoção dos implantes deveria ser realizada apenas por um profissional de saúde devidamente treinado. Enfatizou a questão de um cuidado especial no sentido de evitar o exercício da "autoridade médica", para não contrariar os desejos da clientela quando ela solicitasse a remoção das cápsulas.

Com a finalidade de criar material educativo sobre os implantes, adaptado às diferentes regiões da terra, THE POPULATION COUNCIL (1986) desenvolveu várias atividades, inclusive em colaboração com outras agências internacionais. Promoveu a confecção de livretos destinados à orientação da usuária em diferentes regiões e línguas do mundo, para prover informações compreensivas para pessoas com capacidade limitada para leitura, ou que não souberem ler, com ênfase nas figuras para prestar as informações. Foram incluídas informações sobre a não-interferência do método com o trabalho da mulher, a longa proteção anticonceptiva, que é um dos vários métodos disponíveis e que produz irregularidade menstrual.

Para The Population Council, segundo BARDIN e SIVIN (1986), a recomendação para a extração das cápsulas no final dos cinco anos previa uma margem de um ano de possível atraso

da consulta da mulher, quando então a proteção do método seria equivalente à do contraceptivo hormonal oral.

A pesquisa de Candida Albicans, em fornix vaginal de mulheres durante um ano de uso de diferentes métodos contraceptivos, mostrou para TOPPOZADA et al. (1986) uma alta incidência entre usuárias de contraceptivos hormonais orais, uma incidência bem menor entre usuárias de DIU T de cobre 200, e um ligeiro aumento, insignificante, entre usuárias de implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel.

Em Curitiba, ANDRADE et al. (1986), num estudo comparativo durante doze meses de uso, encontraram taxas de continuação e eficácia superiores para os implantes de levonorgestrel em relação ao DIU T de cobre 200.

Entrevistas com mulheres usuárias dos implantes contraceptivos, em Campinas, Curitiba e Fortaleza, mostraram para HARDY et al. (1986) que, para os companheiros das usuárias do método, a principal razão para não aceitarem o sangramento prolongado era a interferência sobre a vida sexual. O fator principal condicionante da reação às alterações menstruais foi a qualidade da informação recebida tanto pelas mulheres quanto pelos seus companheiros.

Um pequeno número de mulheres referiram algum tipo de transtorno no braço onde foram inseridos os implantes, para ANDRADE et al. (1986), mas a análise das características do braço e da situação dos implantes não evidenciou nenhum fato especial que explicasse a queixa.

Para ANDRADE et al. (1986), os argumentos para a interrupção da pesquisa com os implantes no Brasil, pela

Portaria da DIMED, de 22 de janeiro de 1986, foram repudiados pelos investigadores, por julgá-los incorretos, em decorrência de toda a documentação existente e do respeito total à Declaração de Helsinque.

O estudo comparativo randomizado entre dois bastões de silicone contendo levonorgestrel, e as seis cápsulas de silicone contendo o mesmo hormônio, em mulheres da Índia, mostrou, para o INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH (1986), taxas de eficácia, de continuidade e de alterações do padrão menstrual, similares nos dois primeiros anos de uso. Considerando a maior facilidade de inserção e extração dos dois bastões, os autores sugeriram que estes poderiam substituir o uso das cápsulas como um contraceptivo subdérmico de longa duração.

Para THE POPULATION COUNCIL (1987), antes do ano 2000 as mulheres de todo o mundo poderão ter cinco novos métodos contraceptivos hormonais à sua disposição, para regular a fertilidade. Além dos implantes de levonorgestrel, já comercializados em sete países, terão os implantes biodegradáveis, as microesferas e as microcápsulas injetáveis, novos injetáveis mensais e o anel vaginal, todos com hormônios contraceptivos.

Os valores plasmáticos de levonorgestrel, em mulheres usuárias de implantes com o hormônio, foram 0,35 ng/ml, 0,29 ng/ml e 0,22 ng/ml, no primeiro, quinto e oitavo anos de uso, respectivamente, para DIAZ et al. (1987). Após a inserção de novas cápsulas nas mulheres nas quais se retiraram os implantes, foram observados os mesmos níveis. As

características menstruais das usuárias pela segunda vez foram similares às observadas nos últimos noventa dias durante o uso das primeiras cápsulas, tendo sido considerado como um indicador de adaptação do organismo durante o uso contínuo a longo prazo do levonorgestrel.

Em mulheres da Indonésia, AFFANDI et al. (1987) evidenciaram taxas cumulativas de gravidezes planejadas, um e dois anos após a remoção dos implantes de levonorgestrel, similares às de outros métodos contraceptivos.

Num estudo comparativo de inserção e de remoção dos implantes, por médicos e por profissionais de saúde não-médicos (enfermeiras e parteiras), devidamente treinados, AFFANDI et al. (1987) não encontraram diferenças significativas com relação ao tempo necessário para inserção e remoção, bem como com relação às complicações entre os dois grupos. Concluíram que, em países como a Indonésia, onde a demanda para a contracepção é bastante alta e o número de médicos é relativamente pequeno, profissionais da saúde não médicos, devidamente treinados, poderiam ser qualificados para administrar os implantes.

Os estudos de CROXATTO et al. (1987) mostraram que, *in vitro*, no muco cervical que conseguiram obter em algumas mulheres usuárias dos implantes contraceptivos, a penetração espermática estava bastante comprometida quando comparada com casos-controles. O muco cervical freqüentemente ausente e a migração espermática comprometida foi sugestivo para os autores que seria a nível cervical o principal mecanismo de ação dos implantes de levonorgestrel.

Para SALAH et al. (1987), a experiência com os implantes durante cinco anos de uso no Egito mostrou taxas de continuidade de mais da metade das usuárias, em especial entre as mulheres com maior idade e paridade, baixa taxa cumulativa de gravidez, e a maioria das usuárias, ao final dos cinco anos, relataram ciclos menstruais regulares. Os autores sugeriram que a inserção seja feita durante a menstruação, para se ter a certeza de não inserir os implantes após a ovulação, pois consideraram que a maioria das gravidezes ocorridas provavelmente foram antes da inserção dos implantes.

Para THE POPULATION COUNCIL (1987), o aconselhamento de mulheres e de casais em planejamento familiar, incluindo os implantes contraceptivos, deveria ser compreensível e aberto às perguntas sobre dúvidas, ter informações e possibilidades de mudança de método, se aquele em uso não for apropriado.

Para THE POPULATION COUNCIL (1987), a avaliação da experiência das usuárias de implantes subdérmicos contraceptivos com o método e com o sistema de oferta de serviço é de fundamental importância. Descreveu também uma lista do equipamento necessário e a ser utilizado para inserção e remoção dos implantes, inclusive como lavar e esterilizar o material adequadamente.

THE POPULATION COUNCIL (1987) começou a reformular os dois bastões contraceptivos em pesquisa, tendo em vista anúncio do fabricante de que não mais fabricaria o elastômero 382 do silicone empregado, devido a relatos de tumores de fígado em ratos e camundongos quando empregado o produto em altas doses. Quanto às seis cápsulas ou implantes em uso há bastante tempo,

inclusive comercializado em alguns países, referiram não haver nenhum problema, visto ser outro produto empregado.

A técnica adequada para remoção dos implantes subdérmicos contraceptivos, é fundamental para THE POPULATION COUNCIL (1988). A inserção e a remoção não foram considerados procedimentos difíceis de serem realizados, mas algumas vezes na remoção poderia haver uma certa dificuldade quando uma ou mais cápsulas fossem mais difíceis de abordar, exigindo treinamento e técnica adequados.

THE POPULATION COUNCIL (1988) considerou que a introdução de estudos com os implantes em áreas rurais onde não existissem eletricidade e/ou água encanada, poderia propiciar experiências clínicas que possibilitariam oferecer o novo método contraceptivo, inclusive para mulheres de regiões menos favorecidas.

Em agosto de 1988, foi pedida aprovação ao FDA dos Estados Unidos, pelo THE POPULATION COUNCIL (1988), das seis cápsulas do sistema de implantes contraceptivos contendo levonorgestrel. Para tanto, foram reunidos cinquenta e seis extensos volumes de documentos de pesquisa realizados em trinta países, resultado de uso do método por mais de trinta e sete mil mulheres.

BASNAYAKE et al. (1988), analisando o uso dos implantes em duas regiões do Sri Lanka, no primeiro ano de uso, concluíram que os implantes são seguros, eficazes e aceitáveis para as mulheres daquele país, pois a interrupção de uso por problemas médicos foi baixa, bem como a taxa de gravidez, a despeito de se tratar de país com baixo nível de

desenvolvimento e as mulheres terem apresentado alterações acentuadas nos seus ciclos menstruais. Em Colombo, quase um quinto das mulheres disseram que as alterações menstruais foram os aspectos menos agradáveis sobre os implantes, enquanto que, entre as usuárias de Kandy, uma bem menor proporção de mulheres referiram o fato, denotando opiniões diferentes num mesmo país.

Segundo SIVIN (1988), até o afinal de 1987, os implantes já haviam sido aprovados para distribuição e venda em onze países, tinham sido estudados em trinta países e usados por mais de duzentas mil mulheres. Na avaliação de uso por mais de vinte mil mulheres, durante cinco anos, ficou evidente a alta eficácia do método, bem como a relação da eficácia com o peso da mulher, quando nitidamente as gravidezes ocorreram mais freqüentemente a partir de dezoito a vinte e quatro meses em usuárias com mais de setenta quilogramas, e ocorreram mais raramente em mulheres com menos de cinqüenta quilogramas. Um dos componentes inertes do implante de silicone, que o tornava mais rígido, e que foi usado antes de 1980, parecia ter sido outro fator de alteração da eficácia, pois diminuía a taxa de liberação do levonorgestrel.

Em dois diferentes cohortes realizados na República Dominicana, no primeiro quando os implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel foram introduzidos e no segundo na mesma população, vários anos depois, tendo usuárias de DIU T Cu 200 como grupo-controle no primeiro cohorte e DIU T Cu 380Ag no segundo, ALVAREZ SANCHES et al. (1988) encontraram taxas de continuidade significativamente maiores no segundo cohorte, o que foi atribuído à maior confiança e

experiência dos profissionais da saúde, bem como ao maior conhecimento e familiaridade da própria população interessada. Não houve diferença na performance clínica dos DIUs entre as usuárias dos dois grupos, que já era um método bastante conhecido pelos profissionais da saúde e pela população por ocasião do primeiro cohorte.

Para o FAMILY HEALTH INTERNATIONAL (1988), o Capronor, desenvolvido pelo Research Triangle Institute, que é uma cápsula feita de um polímero biodegradável contendo levonorgestrel, provavelmente poderia proteger de uma gravidez não desejada por até dezoito meses.

ANDRADE e MELLO (1988) referiram que nos três primeiros anos de uso dos implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel, por mulheres no Hospital de Clínicas de Curitiba, a taxa de gravidez foi bastante baixa, e os resultados similares aos da literatura mundial.

CROXATTO et al. (1988), dosando por radioimunoensaio os níveis de levonorgestrel no plasma de mulheres nas quais foram retirados os implantes com o hormônio, encontraram que a maior parte do esteróide foi eliminado da circulação nas primeiras noventa e seis horas após a remoção dos implantes, e que apenas traços do hormônio permaneceram detectáveis por vários dias após. A meia vida do levonorgestrel no plasma após a extração foi de quarenta e duas horas. A variável que teve correlação mais fortemente positiva com a meia vida foi o peso corporal.

Na Nigéria, FAKEYE et al. (1989) não encontraram alterações importantes na avaliação da hemoglobina e do hematócrito em usuárias de implantes até os doze meses de uso,

a despeito de uma alta proporção de mulheres referirem alterações no padrão menstrual. Concluíram que o uso dos implantes não predispunha à anemia, fato importante sobretudo nos países mais pobres. Nesta avaliação, em mulheres com alta paridade e não desejosas de ter mais filhos, a eficácia foi total, e a taxa de continuidade superior a noventa por cento.

Para THAPA et al. (1989), um inquérito de base populacional no Sri Lanka mostrou que os implantes contraceptivos não eram necessariamente apenas um substituto para mulheres que queriam a laqueadura tubária, interessando também às que não queriam mais filhos, mas que não desejavam se submeter a um método definitivo e para as que desejavam espaçar os nascimentos.

O uso dos implantes pelas mulheres asiáticas, região onde existia o maior número de usuárias entre todas as regiões do planeta, segundo BALOGH et al. (1989), ocasionou alterações menstruais em quase todas as mulheres durante o primeiro ano de uso. Além disso, as irregularidades menstruais foram mais freqüentes no sentido de diminuição do que de aumento, em contraste com estudos em outros lugares.

THE POPULATION COUNCIL (1989), no seu Guia para Aconselhamento Efetivo, destinado aos profissionais da saúde, apresentou informações acuradas para melhor poderem oferecer aconselhamento à clientela sobre as vantagens e desvantagens dos implantes contraceptivos.

Os implantes subdérmicos contraceptivos com levonorgestrel eram o mais conhecido e o mais largamente testado sistema de implantes, conforme THE POPULATION COUNCIL

(1989), e que já havia sido aprovado para comercialização em doze países e para testes clínicos e pré-introdutórios em quarenta e quatro países, embora não fosse o único em desenvolvimento. Somente ele havia completado as necessárias pesquisas clínicas de fase III, que permitem o registro e o uso nas clínicas de planejamento familiar, enquanto que os outros implantes não estariam disponíveis por muitos anos.

Para SPICEHANDLER (1989), o Conselho de População, reconhecendo que nenhum método era suficiente para as preferências, as necessidades e os requisitos de cada casal, dava muito mais ênfase à orientação do usuário do que a um método específico. Por esta razão, o Conselho de População, embora tivesse desenvolvido métodos anticoncepcionais como os implantes e o DIU T de cobre 380, nunca fez uma abordagem promocional dos métodos.

FAÚNDES et al. (1989) descreveram detalhadamente os antecedentes da pesquisa clínica multicêntrica realizada no Brasil, desde o projeto inicial e a aprovação da DIMED, até a Portaria emitida pelo Ministério da Saúde, cancelando a pesquisa. Os dados parciais da pesquisa também foram adicionados, e a conclusão foi que, face aos resultados obtidos, os seis implantes subdérmicos contraceptivos com levonorgestrel eram um método que deveria ser incluído nos programas de atenção à saúde da mulher, como mais uma opção anticoncepcional.

Para TOWNSEND, a experiência do Family Health International (1990) com os implantes, monitorizando cerca de oito mil mulheres em doze países, indicou que se tratava de um método

seguro, de longa duração, reversível e ainda mais eficaz que os contraceptivos hormonais orais e os DIUs que estavam em uso, se igualando, para muitas mulheres, à eficácia da laqueadura tubária. Disse ser bastante apropriado para as mulheres que queriam um método fácil de usar, e que queriam espaçar por muitos anos um novo nascimento e, também, para as mulheres que não queriam mais filhos, particularmente quando não existia acesso à laqueadura tubária.

A necessidade de aprovação pelo governo local de qualquer país de qualquer estudo com os implantes contraceptivos era condição básica para THE POPULATION COUNCIL (1990), antes da introdução do método. Relatou ter havido aprovação em quinze países para uso dos implantes como método anticoncepcional, e quarenta e quatro países desenvolvidos e em desenvolvimento tiveram experiência clínica com o método em mais de cinqüenta e cinco mil mulheres.

Segundo o FAMILY HEALTH INTERNATIONAL (1990), a aprovação para comercialização nos Estados Unidos pelo FDA, no dia 10 de dezembro de 1990, totalizando dezessete países ao redor do mundo que comercializaram o anticoncepcional, provavelmente propiciaria o uso em muitos outros países. O método já teria sido usado por mais de setecentas mil mulheres em todo o mundo. Em suas pesquisas, a taxa de continuidade do método no primeiro ano de uso foi superior ao DIU e bastante superior à pílula anticoncepcional, a despeito das irregularidades menstruais ocasionadas, o que o colocava como um método de grande aceitabilidade pelas usuárias.

Conforme relatado por BRACHE et al. (1990), o uso contínuo dos implantes subdérmicos foi acompanhado de um grau variado de atividade ovariana, ao contrário do que ocorria com a função ovariana entre usuárias de pílulas anticoncepcionais e de injetáveis, onde havia uma depressão importante da função ovariana. Entre o terceiro e o quinto anos de uso dos implantes, a atividade ovariana tornou-se próxima do normal.

Entrevistas feitas por DARNEY et al. (1990), em usuárias de implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel em São Francisco, nos Estados Unidos, mostraram que a maioria das mulheres desejavam usar o método devido a problemas relacionados com o uso prévio de outros anticoncepcionais, entre os quais a gravidez não desejada, e também, a percepção da facilidade de uso dos implantes. Quase todas as mulheres usuárias contaram a outras pessoas sobre o método e os mais freqüentes comentários foram a eficácia dos implantes, a conveniência de uso e o fato de que elas gostaram do método, a despeito da ocorrência de efeitos colaterais.

DIAZ et al. (1990), usando etinilestradiol, ibuprofem, levonorgestrel e uma substância placebo por via oral, em usuárias de implantes de levonorgestrel com sangramento prolongado, concluíram que a administração de etinilestradiol poderia ser eficaz no tratamento de sangramento prolongado durante o primeiro ano de uso dos implantes.

Entrevistando mulheres em várias clínicas em Bangladesh, Haiti, Nepal e Nigéria, que procuravam orientação contraceptiva, KANE et al. (1990) constataram interesse da maioria delas em usar os implantes. As razões mais

freqüentemente citadas para mostrar aceitação pelo método foram a eficácia, a reversibilidade e a conveniência para uso; quando não houve aceitação, as razões mais freqüentemente relatadas foram preferência por outros métodos, o medo de efeitos colaterais e o fato de as mulheres acharem que o marido não aceitaria que elas usassem. Mulheres em torno dos trinta anos de idade, com poucos filhos e interessadas em espaçar os nascimentos ou não ter mais filhos, e que não estavam preparadas para solicitar uma laqueadura tubária, foram as que mais demonstraram interesse nos implantes.

Em estudo multicêntrico envolvendo mulheres usuárias de implantes contraceptivos durante os primeiros doze meses em sete países, KLAVON e GRUBB (1990) encontraram variações entre os países e entre os centros médicos de cada país, no tocante à infecção local, à expulsão e à reação local, embora tenha sido sempre ocorrência relativamente rara. Constataram também que estas complicações poderiam ocorrer depois dos dois meses da inserção.

THE INTERNATIONAL DEVELOPMENT RESEARCH CENTRE (1990) publicou um documento com a história, a pesquisa, o desenvolvimento e a introdução dos implantes subdérmicos contraceptivos com levonorgestrel. Teve por finalidade tornar públicas as dificuldades e as lições aprendidas sobre o método a todos aqueles em campos de estudo similares de inovação tecnológica.

THE POPULATION COUNCIL (1990), no manual para clínicos, mostrou com detalhes todos os procedimentos para inserção e remoção dos implantes. Os fatos científicos sobre o método, as

responsabilidades do médico e os procedimentos de esterilização e assepsia são destacados e tudo é realizado no sentido de reforçar o treinamento prático, mas não de substituí-lo.

Na República Dominicana, no Egito, na Indonésia e na Tailândia, ZIMMERMAN et al. (1990) avaliaram a aceitabilidade dos implantes contraceptivos, tendo em vista a larga experiência com o método em todos os países e se tratar de culturas, religiões e áreas geográficas completamente diferentes. Concluíram pela necessidade de melhorar as informações à clientela com material educativo apropriado e por cursos periódicos para médicos, visando atualização constante. O método foi considerado em algumas culturas como um método terminal, quando a esterilização era inaceitável, e que era necessária a educação da comunidade em geral sobre o planejamento familiar e especificamente sobre os implantes.

O Programa de Saúde Materno Infantil da WORLD HEALTH ORGANIZATION (1990), no seu guia técnico sobre os implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel, além de ter fornecido informações básicas e atualizadas, enfatizou a necessidade da organização adequada dos serviços, bem como o treinamento dos profissionais da saúde, tendo como objetivo primário a obtenção de um ótimo nível de satisfação da usuária.

Com a aprovação dos implantes nos Estados Unidos pelo FDA, THE POPULATION COUNCIL (1991) considerou que deste modo a USAID, poderia inclusive auxiliar no fornecimento do método e no treinamento de profissionais de países em desenvolvimento.

Num estudo prospectivo, comparativo e randomizado, DIAZ et al. (1991), no Brasil, concluíram que a inserção dos

implantes, fazendo incisão com bisturi previamente à introdução do trocarte ou usando o trocarte diretamente sem incisão prévia, não teve nenhuma influência nos sinais e sintomas no local da inserção. Como houve menos sangramento sem fazer incisão, consideraram ser a melhor maneira para inserção.

HARDY e GOODSON (1991), no Brasil, analisando entrevistas domiciliares realizadas em usuárias de implantes subdérmicos contraceptivos, com mesmos níveis de escolaridade e paridade, e provenientes da mesma clínica onde receberam as mesmas informações, observaram diferenças estatisticamente significativas na quantidade de informação sobre os implantes nas que optaram pelo uso do método, comparado com as mulheres que optaram pelo uso de DIU. Consideraram que é possível que as mulheres tinham interesse específico e que já foram à clínica sabendo qual método queriam usar, a despeito do aconselhamento feito em sala de espera, mas a melhoria do aconselhamento referiram ser fundamental, para conhecimento e escolha após informações, das vantagens e desvantagens de cada método anticoncepcional.

A avaliação do metabolismo dos carboidratos em mulheres antes e durante o uso de seis implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel, mostrou, para KONJE et al. (1991), alterações moderadas mas sem significância clínica, havendo estabilização de acordo com a própria estabilização dos níveis de levonorgestrel plasmático, não havendo aumento com o tempo. Concluíram que seria desnecessário o monitoramento do metabolismo dos carboidratos nas usuárias de implantes, salvo nas mulheres com antecedentes de diabete gestacional, com

alteração prévia da tolerância à glicose ou com idade superior a quarenta anos.

A pesquisa, o desenvolvimento e a introdução dos implantes contraceptivos em vários países, para THE POPULATION COUNCIL (1991), ocorreu graças à colaboração de vários pesquisadores, agências de assistência técnica internacional, instituições de pesquisa e várias agências governamentais. Ressaltou a cooperação de mais de cinquenta e cinco mil mulheres em quarenta e seis países, que voluntariamente usaram o novo método, relatando as suas experiências aos investigadores clínicos.

SEGAL et al. (1991) dosaram a gonadotrofina coriônica humana em amostras sanguíneas durante um mês, de usuárias de implantes de levonorgestrel, que tinham ciclos regulares, e concluíram que o mecanismo de ação do método não era através da interrupção precoce da gravidez.

Em Cingapura, SINGH et al. (1991) referiram que o que mais as mulheres gostaram nos implantes foi a conveniência ou facilidade de uso, seguido do baixo risco de gestações. A taxa de continuidade aos cinco anos foi de mais da metade das usuárias, não houve nenhuma gravidez, e a maioria descreveu a experiência de usar o método como muito favorável. A concepção, após remoção, aos vinte e quatro meses, foi superior a noventa por cento, e a maioria das usuárias planejava usar um novo sistema contraceptivo de implantes após a remoção aos cinco anos.

Segundo THE POPULATION COUNCIL (1991), durante o uso dos implantes, mulheres magras teriam maiores possibilidades de ter

amenorréia, enquanto que as de maior peso, mais dias de fluxo e de manchas intermenstruais. Citaram a aprovação para uso clínico dos implantes no México, em junho de 1991, sendo o sétimo país da América Latina e o vigésimo no mundo a ter aprovação para comercialização.

Entrevistas domiciliares em usuárias de implantes contraceptivos, realizadas por profissionais devidamente treinados, em três capitais brasileiras, evidenciaram para HARDY et al. (1991) a necessidade de supervisão mais intensa, sobretudo aos centros com menor experiência em pesquisa clínica, no sentido de propiciarem informações adequadas e indispensáveis às possíveis usuárias, para o uso apropriado dos implantes.

Num estudo comparativo entre contraceptivos hormonais orais de baixa dosagem e os implantes contraceptivos de levonorgestrel, entre mulheres nigerianas, feito por FAKEYE (1992), não ocorreram diferenças significativas durante o uso dos dois métodos nas pressões arteriais sistólica e diastólica e no peso corporal, nos primeiros doze meses de uso, embora as usuárias de implantes fossem mais velhas e de alta paridade.

Em pesquisa realizada no Sri Lanka sobre a demanda potencial para uso dos implantes, THAPA et al. (1992) observaram que a demanda potencial foi maior entre as mulheres que já tinham usado um dos vários métodos anticoncepcionais modernos e maior entre mulheres com menos de trinta anos que entre as com trinta a quarenta e quatro. A análise multivariada mostrou que de oito variáveis incluídas, as duas que não tiveram efeito consistente foram o nível educacional e o estado

de saúde do casal. Houve maior influência das variáveis do ciclo da vida (paridade, duração do matrimônio e idade) e das variáveis de preferência de fertilidade do que nas variáveis sócio-econômicas.

O estudo multicêntrico realizado por FAÚNDES et al. (1992, 1992), em vinte e um centros médicos do Brasil, mostrou que a eficácia dos implantes subdérmicos contraceptivos de levonorgestrel foi similar à da laqueadura tubária, independente da idade e da paridade; mulheres com mais de setenta quilogramas tiveram maior índice de falhas, embora sem significado estatístico. A aceitabilidade dos implantes nos diferentes centros brasileiros foi boa aos três anos de uso (FAÚNDES et al., 1992), mas houve grandes diferenças regionais. As extrações por alterações menstruais foram mais frequentes nos dois primeiros anos de uso, sem relação com a idade e a paridade, mas houve relação inversa entre o peso corporal e as remoções por sangramento prolongado. (FAÚNDES et al., 1992). Não houve alteração da pressão arterial durante o estudo, mas algumas mulheres tiveram aumento do peso corporal. (FAÚNDES et al., 1992).

No Egito, HASSAN et al. (1992) observaram que a grande maioria das usuárias de implantes expressaram satisfação com o método e mais da metade considerariam usá-lo novamente no futuro. As mulheres egípcias gostaram dos implantes devido à longa duração de uso, à eficácia, ao local da inserção, à facilidade de uso e à relativa falta de percepção dos efeitos colaterais quando comparado com a pílula anticoncepcional e o DIU.

CULLINS et al. (1992), em estudos preliminares na cidade de Baltimore, nos Estados Unidos, reportaram que quase a metade das pacientes nas quais foi realizado abortamento legal na sua instituição, escolheram os implantes como contraceptivos. Consideraram que o advento deste método poderia representar uma oportunidade real para as mulheres que acabaram de se submeter a um abortamento e para aquelas com história prévia de abortamento provocado, onde a contracepção eficaz e de longa duração era desejada.

Em mulheres do sudeste asiático, após cinco anos de uso, SINGH et al. (1992) evidenciaram um aumento significativo da concentração da hemoglobina no primeiro ano de uso, diminuindo durante os próximos dois anos e alcançando níveis pré-inserção no final dos três anos, para novamente aumentar nos próximos dois anos. O método não ocasionou um estado de hipercoagulação ou uma ativação do sistema de coagulação.

A facilidade de administração, a alta eficácia, a durabilidade e a possibilidade de fácil verificação de que os implantes estejam sendo usados, fizeram com que ocorresse um caso nos Estados Unidos de uma mulher sendo obrigada a usar o método por determinação da justiça, devido a abuso de criança, conforme relatado pelo BOARD OF TRUSTEES (1992), da Associação Médica Americana. O uso involuntário de contraceptivos de longa duração levantou sérias questões sobre os direitos humanos fundamentais de recusa de tratamento médico, de estar livre de punição cruel e não habitual e do direito de procriar.

GARCIA e DACACH (1992) referiram terem conseguido lista dos nomes e endereços das mulheres do Rio de Janeiro que

participaram do estudo multicêntrico com os implantes no Brasil, e após entrarem em contacto com as mesmas, descobriram que algumas mulheres apresentaram sérios distúrbios de saúde, necessitando de cuidados médicos urgentes, e por isso consideraram o estudo como uma experiência catastrófica.

Para os conselheiros médicos associados do THE POPULATION COUNCIL (1992), era fundamental que os profissionais de saúde enfatizassem para as pacientes a necessidade do retorno para remoção já na inserção dos implantes e que repetissem esta informação a cada visita, que deveria ser precoce após a inserção. O uso da mídia, de cartões, do telefone, do correio, do rádio, de cartazes com desenhos, de acordo com cada cultura e região do globo, poderiam e deveriam ser utilizados.

FAÚNDES (1992) referiu que o que aconteceu com a pesquisa com o Norplant^(R) no Brasil foi mais uma questão política que biomédica, e que o estudo servia de exemplo de como devem ser feitas pesquisas clínicas antes de uma possível comercialização.

Segundo AKHETER et al. (1992), os implantes contraceptivos não deveriam ser usados, sob quaisquer condições, pois os testes pré-comercialização em diferentes países teriam evidenciado sérios efeitos colaterais, incluindo a esterilização permanente. Ressaltaram que são contrárias a qualquer método contraceptivo que não seja controlado pela própria mulher e que seja de longa duração.

Para McCAULEY e GELLER (1992), profissionais das clínicas de planejamento familiar que decidissem oferecer os

implantes contraceptivos aos seus pacientes, precisariam estar conscientes da necessidade de que a escolha seja livre para inserção e extração por parte da usuária, após a devida informação a respeito de todos os anticoncepcionais, incluindo os implantes; e as clínicas não deveriam criar barreiras desnecessárias ao uso do método, como por exemplo a realização de testes de laboratório e outros procedimentos que não fossem justificáveis. Relataram que o progresso obtido com os seis implantes de levonorgestrel propiciou o desenvolvimento de outros implantes, como o Norplant⁽²⁾ que tem dois bastões de silicone e levonorgestrel; o bastão único contendo o 3-ceto-desogestrel conhecido como Implanom; o bastão único contendo o progestogênio ST-1435; o bastão biodegradável com levonorgestrel (Capronor) e os implantes biodegradáveis contendo noretindrona e colesterol puro.

SIVIN et al. (1992) relataram que as taxas cumulativas de gravidez, programadas pelas mulheres, após interrupção do uso de diferentes métodos contraceptivos hormonais subdérmicos e DIUs com levonorgestrel e T Cu 380 Ag, estiveram dentro dos limites normais aos doze e vinte e quatro meses, sem mostrar relação com o tempo de uso dos métodos ou entre eles. No entanto, tanto aos doze quanto aos vinte e quatro meses, as taxas foram superiores para as mulheres com menos de trinta anos por ocasião da interrupção do método, quando comparadas com as maiores de trinta, e substancialmente superiores entre as mulheres que manifestaram desejo de ter mais filhos no futuro, quando iniciaram os contraceptivos.

Com a finalidade de propiciar informações científicas e detalhadas a todas as organizações não governamentais, às entidades interessadas representativas da saúde da mulher e representativas da mídia, THE POPULATION COUNCIL (1993) publicou e divulgou o seu manual, com detalhes sobre o método, enfatizando a escolha voluntária informada por parte de cada possível usuária.

FORREST e KAESER (1993), FAMILY PLANNING WORLD (1994), referiram a dificuldade de uso dos implantes contraceptivos pelas mulheres carentes, cujos gastos, incluindo o método, a inserção e a extração, poderiam chegar até a um mil dólares nos Estados Unidos. Relataram que, naquele país, uma fundação, mantida pelo laboratório que comercializou os implantes, podia oferecer gratuitamente às mulheres carentes e sem convênio médico mais de oito mil sistemas de implantes por ano, viabilizando, pelo menos parcialmente, o uso pelas mulheres pobres.

COUTINHO (1993) relatou a experiência pioneira na Bahia, entre 1972 e 1978, com os implantes de levonorgestrel, quando comprovou que havia necessidade de se estabelecer o número de seis cápsulas para se obter uma alta eficácia. Com outros progestogênios, ainda sendo testados, uma única cápsula poderia oferecer uma anticoncepção eficaz à usuária, embora por período de tempo bem mais curto.

Foi relatado pelo FAMILY PLANNING WORLD (1994) e pelo UPDATE (1994), o desenvolvimento de uma nova técnica para remoção dos implantes, na Indonésia, usando a pinça, modificada, para apreensão dos canais deferentes do homem

durante a vasectomia, o que tornou a remoção mais rápida e mais fácil.

A primeira informação a respeito dos implantes e que influenciou na decisão para uso da maioria das usuárias de Bangladesh, segundo HARDEE et al. (1994), veio das próprias usuárias do método. Foi evidenciado haver dificuldade para acesso à remoção em algumas situações, o que obrigou as mulheres a retirarem os implantes com outros médicos, alertando para o direito da usuária de obter a remoção, quando assim o desejar.

4 MATERIAL E MÉTODO

Este é um estudo prospectivo clínico não comparativo, que avalia o desempenho clínico dos implantes subdérmicos contraceptivos contendo levonorgestrel. Faz parte de um estudo multicêntrico realizado no Brasil, sob a coordenação do CEMICAMP.

4.1 SELEÇÃO DAS PACIENTES

Em agosto de 1984, a DIMED autorizou a realização da pesquisa clínica no Brasil com os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado (Silastic^(R)) contendo levonorgestrel Norplant^(R) (Anexo 1). Neste mesmo mês, foi iniciado o estudo a nível nacional, após o treinamento dos pesquisadores no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP.

Antes deste estudo ser iniciado em Curitiba, ele foi apresentado e aprovado em reunião plenária do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

No Ambulatório de Contracepção da Disciplina de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, no Hospital de Clínicas, todos os métodos contraceptivos eram ofertados à população que nos

procurava. Após a explanação de todos os métodos contraceptivos, incluindo os implantes a partir de agosto de 1984, a cliente escolhia aquele que considerava o mais adequado para uso. Não havendo contra-indicações, orientava-se e iniciava-se o uso do mesmo.

Todas as pacientes que consultaram pedindo orientação para uso de anticoncepcionais foram submetidas a um exame físico geral, e a um exame ginecológico, de acordo com as normas do Departamento de Tocoginecologia da UFPR.

Para as mulheres que optaram pelo uso dos implantes como método contraceptivo e desde que não houvesse contra-indicações, procedia-se a uma explicação mais detalhada de como era utilizado, da eficácia e dos possíveis efeitos colaterais conhecidos através de pesquisa em outros locais. Foi ressaltado que a grande maioria das mulheres usuárias dos implantes apresentavam ciclos menstruais irregulares durante o uso.

Solicitou-se às pacientes a leitura e a assinatura do Termo de Consentimento Informado (Anexo 2). Foi reforçada a informação de que se tratava de um método em investigação clínica no Brasil, e que, portanto, necessário se fazia que as usuárias voltassem para exames de acompanhamento nas datas marcadas e sempre que julgassem necessário, e/ou para remoção, no próprio local onde o método seria inserido.

Os implantes sempre foram inseridos entre o primeiro e o sétimo dias do ciclo, de acordo com o protocolo previamente estabelecido. Para todas as pacientes, foi preenchido um Registro de Admissão, pré-codificado (Anexo 3), onde constavam

a identificação, a data de nascimento, a paridade, o último método anticoncepcional usado, a data da última menstruação, os dados referentes à inserção, os dados vitais e a data marcada para o primeiro retorno. Por partos entendia-se todo e qualquer nascimento, independente de ser via vaginal ou cesareana.

O novo método foi inserido em trezentas e vinte e cinco mulheres, no período de 20 de agosto de 1984 a 03 de janeiro de 1986. A inserção dos implantes em novas usuárias foi interrompida pela Portaria da DIMED, número 02, de 22 de janeiro de 1986 (Anexo 4), cancelando a autorização para a realização da pesquisa clínica. As mulheres que usavam os implantes continuaram sendo acompanhadas. A avaliação foi feita durante cinco anos.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Qualquer mulher que solicitasse um método anticoncepcional teve a oportunidade de participar deste estudo desde que preenchesse os seguintes requisitos:

- 1) não estar grávida
- 2) não estar amamentando
- 3) idade:

limite inferior - pelo menos dois anos de menstruações normais depois da menarca

limite superior - quarenta anos

-
- 4) estar interessada em usar anticoncepcional por um período não inferior a um ano
 - 5) morar na área urbana correspondente à clínica
 - 6) poder fornecer o seu endereço completo e de algum familiar ou amigo que pudesse servir de contacto
 - 7) comprometer-se a não utilizar nenhum método anticoncepcional complementar durante o período de uso dos implantes
 - 8) estar submetida regularmente ao risco de engravidar
 - 9) estar disposta a retornar à clínica para revisão, aos sete dias, e um, quatro, sete, dez e treze meses após a inserção dos implantes, e a cada seis meses daí em diante
 - 10) ter o consentimento do marido ou companheiro
 - 11) não apresentar nenhuma das condições clínicas:
 - antecedentes de gravidez ectópica
 - diabetes
 - hipertensão arterial (diastólica maior que 90 mm Hg)
 - fatores predisponentes para doença tromboembólica
 - hepatopatia atual ou antecedentes de icterícia
 - obesidade severa (mais de vinte e cinco quilogramas acima do normal)
 - hirsutismo ou outras manifestações importantes de virilização
 - epilepsia
 - câncer em qualquer localização
 - tumores benignos da mama
 - hepatose gravídica
 - anemia falciforme
-

-
- herpes gestacional
 - síndrome de Dubin-Johnson
- 12) estar de acordo com as condições do estudo e assinar o Termo de Consentimento Informado

4.3 DESCRIÇÃO DOS IMPLANTES NORPLANT^(R)

Silastic^(R) é a marca registrada da *Dow Corning Corporation* (Estados Unidos), para o silicone polimerizado, que é biocompatível e não biodegradável.

Norplant^(R) é a marca registrada do Conselho de População (*Population Council*, New York), para os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado (Silastic^(R)) contendo levonorgestrel.

O Norplant^(R) consiste de seis cápsulas ou implantes flexíveis de Silastic^(R), de 3,4 cm de comprimento e 2,4 mm de diâmetro cada uma, com levonorgestrel. Cada cápsula tem no seu interior 36 mg de levonorgestrel, correspondendo a um total, nas seis cápsulas, de 216 mg de levonorgestrel. As extremidades das cápsulas são ocluídas com um adesivo de Silastic^(R) (Figura 1).

O levonorgestrel (13-beta-etil-17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-gon-4-en-3-ona) é o único ingrediente ativo.

O nome Norplant^(R) foi resultado de uma associação do prefixo e do sufixo, respectivamente, de norgestrel e de implante, e assim é chamado em todos os países onde é usado.



FIGURA 1: SEIS CÁPSULAS OU IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS DE SILICONE POLIMERIZADO NORPLANT^(R)

Os implantes vinham prontos para uso, numa embalagem fechada e já esterilizada pela ação do óxido de etileno, sendo aberta para uso no momento da inserção (Figuras 2 e 2A).



FIGURA 2: EMBALAGEM COM OS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS DE SILICONE POLIMERIZADO NORPLANT (R)

o braço onde iam ser inseridos os implantes.

A assepsia foi feita de acordo com os procedimentos habituais para pequenas cirurgias, na Maternidade do Hospital de Clínicas.

O braço da paciente sempre foi lavado previamente com sabão bactericida e água, pela auxiliar de enfermagem.

Após a lavagem das mãos com sabão bactericida e água por vários minutos, o médico protegia as mãos com luvas cirúrgicas de látex estéreis, recebia o material estéril para pequena cirurgia e o colocava numa pequena mesa protegida com campos estéreis. Realizava a anti-sepsia ampla do braço da paciente onde iam ser inseridos os implantes, usando o povidine. Em seguida, colocava um campo cirúrgico estéril por baixo do braço da cliente, e um outro, fenestrado, por cima. Ficava visível a face interna do braço, logo acima da prega do cotovelo, onde iam ser inseridos os implantes.

Foi realizada anestesia local com xilocaína a 2% sem adrenalina, cerca de quatro dedos transversos acima da prega do cotovelo, na face interna do braço. O anestésico foi injetado no local da incisão e para cima, numa distância de cerca de quatro centímetros, em forma de leque, nos locais onde iam ser inseridas as seis cápsulas, logo abaixo da pele.

Foram utilizadas duas técnicas diferentes para a inserção das cápsulas. Numa delas, foi feita uma pequena incisão de cerca de dois milímetros, com bisturi de lâmina pequena, e na outra, introdução direta com o trocarte número 10, cuja extremidade ponteaguda permitia o acesso (Figura 3). O conjunto trocarte e êmbolo tinha cerca de nove centímetros de

comprimento e três milímetros de diâmetro. Neste estudo estão englobadas as pacientes nas quais as duas técnicas foram usadas, sem comparação.



FIGURA 3: TROCARTE UTILIZADO PARA INSERIR OS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS DE SILICONE POLÍMERIZADO NORPLANT^(R)

O trocarte tinha três marcas, a primeira a cerca de um centímetro da extremidade cortante e as outras duas, a cerca de 4,5 e 5,5 centímetros da mesma extremidade. A introdução do trocarte era feita, subdermicamente, até a marca dos 5,5 centímetros, em seguida retirava-se o êmbolo, uma cápsula era

colocada no interior do trocarte e novamente colocava-se o êmbolo que empurrava a cápsula até onde estava a extremidade cortante do trocarte. Segurando firme o êmbolo, tracionava-se totalmente o trocarte, e a cápsula era deixada no local desejado. Sem tirar o trocarte completamente, mas apenas até a primeira marca da extremidade, repetia-se a manobra, colocando as seis cápsulas em forma de leque (Figura 4).



FIGURA 4: INSERÇÃO DE SEIS IMPLANTES SUBDÉRMICOS, EM FORMA DE LEQUE

Após a inserção, não foi feita sutura, apenas aproximavam-se os bordos da abertura da pele com um ou dois *band-aid* cruzados, colocavam-se duas gases sobre o local e uma faixa de pano enrolada no braco, para proteção. A orientação era para não molhar o braço, retirar a faixa dois dias após e usar uma proteção tipo *band-aid* até a visita dos sete dias após a inserção.

4.5 REMOÇÃO DOS IMPLANTES

Para a remoção das seis cápsulas, a preparação da cliente foi similar à da inserção. Após a anestesia, sob a cicatriz do local da inserção e sob os implantes até cerca da metade das cápsulas, sempre se procedeu a uma pequena incisão de cerca de 3-4 milímetros sobre a cicatriz, no local onde as cápsulas foram inseridas. Em seguida, as cápsulas eram retiradas com auxílio de uma pinça de Kelly, inserida através da incisão, e prendendo a cápsula mais próxima por debaixo dela. Tracionava-se a cápsula, com o bisturi liberava-se o tecido fibroso ao redor da mesma, e com outra pinça de Kelly, extraía-se a cápsula. Extraía-se sempre a cápsula mais próxima e mais fácil para a extração, e assim por diante (Figura 5).

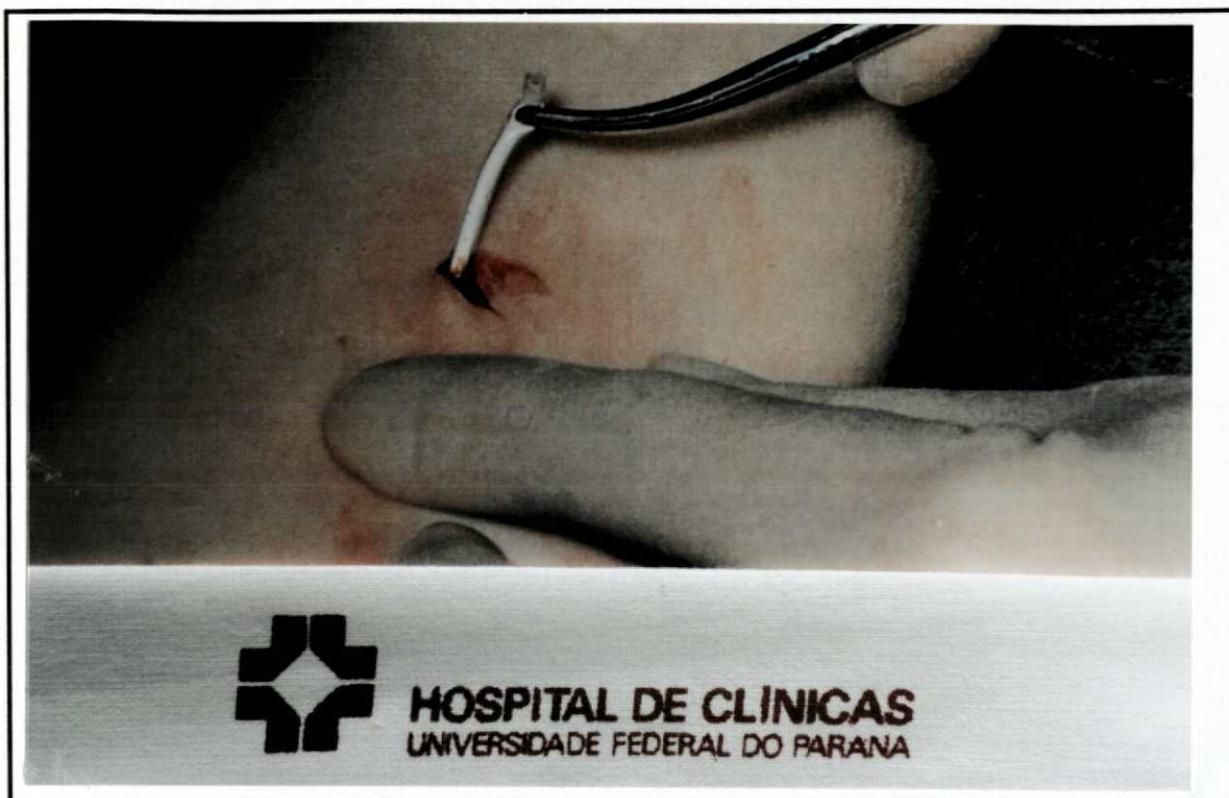


FIGURA 5: EXTRAÇÃO DE UMA CÁPSULA DE NORPLANT^(R)

Após a extração das cápsulas, procedia-se do mesmo modo que após a inserção das mesmas.

4.6 ACOMPANHAMENTO

Em cada retorno da cliente usuária de implantes, previamente marcado ou quando a mesma julgava necessário, era preenchido um Registro de Acompanhamento, pré-codificado (Anexo 4). Neste, eram anotados a identificação da cliente, a data da

consulta, a data da última menstruação, as queixas referidas, o peso, a pressão arterial, os eventos ocorridos, as causas para retirada, as datas respectivas de expulsão, da retirada ou de gravidez, se houve reinserção e a data respectiva, a identificação do médico através de um código, o resumo do ocorrido e a data do próximo retorno.

Com relação às queixas referidas, foi perguntado se os ciclos mentruais estavam regulares ou não. Se estivessem irregulares, perguntava-se se estava havendo aumento ou diminuição do sangramento. Sempre o que se considerou foi o que a mulher julgava que era regular ou irregular, do mesmo modo, o que era aumento ou diminuição do sangramento. Não foram marcadas as datas das menstruações e nem dos sangramentos intermenstruais ou manchas ocorridas, visto que o interesse era considerar a opinião da mulher.

Apenas nos casos de retirada, especificava-se a causa. Entre as alterações do ciclo menstrual, estava o sangramento excessivo, a hipomenorréia e a amenorréia consideradas num mesmo item. Por amenorréia entendeu-se a ausência de menstruação, independente do tempo, mas considerado pela mulher como tal. Do mesmo modo, a hipomenorréia foi a diminuição importante da menstruação, do ponto de vista único e exclusivo da mulher, sem considerar as definições clássicas.

Neste estudo, não foram reinseridos os implantes em nenhuma das pacientes, após os cinco anos de uso, devido à proibição da continuidade da pesquisa pela DIMED.

4.7 COLETA DE DADOS

Os Registros de Admissão e de Acompanhamento eram formulários pré-codificados que já haviam sido testados em outro estudo de avaliação de implantes subdérmicos contraceptivos no Equador. Eles permitiam avaliar a performance do método pela técnica de tábua de vida e avaliar também a incidência dos efeitos colaterais mais freqüentemente descritos em estudos anteriores.

Todos os formulários foram enviados periodicamente ao CEMICAMP, onde se situava a coordenação geral do estudo no Brasil.

4.8 PROCESSAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os formulários foram revisados para conferir se estavam completos e preenchidos corretamente. A revisão foi feita, primeiro manualmente e, depois, utilizando-se um programa de computador que detecta erros e inconsistências. Este processo foi repetido até que o arquivo de dados ficasse completamente livre de erros. Para tanto, eram corrigidos os erros passíveis de serem corrigidos em Campinas, pelos técnicos do CEMICAMP. Quanto aos que não podiam ser corrigidos, os formulários eram devolvidos a Curitiba, junto com a lista de erros, para a devida correção.

O arquivo foi estocado em disquetes, com duas cópias de segurança, até a análise.

A análise do desempenho clínico foi feita pelo método de tábua de vida, utilizando um programa de computação especialmente preparado para este estudo, que utiliza as definições e a metodologia de TIETZE e LEWIT (1973). Este programa emprega as taxas líquidas acumuladas de gravidez, o encerramento por diferentes razões e a taxa de continuidade, até os cinco anos.

A evolução do peso e da pressão arterial durante o uso dos implantes, foi feita comparando os valores iniciais com os valores de diferentes períodos de tempo. A significação estatística das diferenças encontradas foi feita pelo teste "t" de *Student*, tendo sido adotado o nível de significância de 5% para a rejeição das hipóteses de igualdade.

Para determinar a influência da idade, da paridade e do peso na inserção, foi utilizado um programa que faz comparações das taxas brutas de encerramento por diferentes causas. Para determinar a significação estatística das diferenças, utilizou-se o método de *Log-rank* modificado.

4.9 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA

A idade das mulheres nas quais foram inseridos os implantes subdérmicos contraceptivos, variou dos 16 até os 39 anos de idade (tabela 1). Mais de dois terços das mulheres tinham entre 20 e 29 anos de idade.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR IDADE

IDADE (ANOS)	n	%
Até 19	25	7,7
20-24	120	36,9
25-29	115	35,4
30-34	54	16,6
35 e mais	11	3,4
TOTAL	325	100,0

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA UFPR

Com relação à paridade, o método foi inserido tanto em mulheres que não tiveram filhos quanto em mulheres que tiveram até oito filhos (parto normal ou cesarea). Na maioria das vezes, as mulheres tiveram no máximo dois filhos, totalizando cerca de dois terços do total das mulheres (tabela 2).

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR PARIDADE

PARIDADE	n	%
0	16	4,9
1	85	26,2
2	123	37,8
3	56	17,3
4 E MAIS	45	13,8
TOTAL	325	100,0

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA UFPR

Foi observada uma ampla variação do peso corpóreo das mulheres nas quais foram inseridos os implantes (tabela 3). Aproximadamente um terço das mulheres tinham peso igual ou superior a 60 quilogramas, e cerca de 10% delas, 70 quilogramas ou mais.

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL POR PESO

PESO (Kg)	n	%
Até 49	75	23,1
50-54	64	19,8
55-59	75	23,1
60-64	58	17,9
65-69	20	6,2
70 OU MAIS	32	9,9
TOTAL	324	100,0

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

5 RESULTADOS

A média da pressão arterial sistólica das pacientes, no início do estudo com os implantes subdérmicos contraceptivos, foi de 119,0 mm Hg, e da diastólica, 74,8 mm Hg. Todas as mulheres tinham níveis tensionais dentro da normalidade, na época da admissão nesta pesquisa.

Os implantes foram inseridos em trezentas e vinte e cinco mulheres, conforme mostra a tabela 4. A taxa de gravidez durante o uso dos implantes subdérmicos contraceptivos, foi extremamente baixa. Não houve gravidez nos primeiros dois anos, num total de quatrocentos e noventa e oito anos-mulher de uso, e foi apenas acima de 1,0% a taxa acumulada até cinco anos de uso. A maior parte das interrupções foram ocasionadas por causas médicas, seguidas de motivos pessoais. Entende-se por causas pessoais o desejo de ter filhos e outras causas subjetivas aventadas pelas mulheres.

As causas irrelevantes são aquelas em que a mulher não precisa mais de método contraceptivo, entre elas ter se submetido a uma laqueadura ou o seu marido a uma vasectomia, ou não ter mais vida sexual, ou por decisão do investigador. Durante o quinto ano de uso, as causas irrelevantes passam a ser importantes, e delas, a mais freqüente foi a decisão do investigador de retirar os implantes, devido a proximidade do fim do período útil do método.

A taxa de continuação foi de 80% no primeiro ano e de 50% no fim do segundo ano de uso. Houve uma queda para a faixa dos 32% no fim do terceiro e quarto anos, e cerca de um quinto das mulheres completaram os cinco anos.

A perda de seguimento, considerada como o não retorno da paciente no período marcado, foi muito baixa, atingindo apenas 4% ao fim do estudo.

TABELA 4 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSA ATÉ OS 5 ANOS DE USO

CAUSAS	TEMPO (anos)				
	1	2	3	4	5
	%	%	%	%	%
GRAVIDEZ	0,0	0,0	0,6	1,0	1,3
MÉDICAS	12,5	31,1	38,4	39,4	40,4
PESSOAIS	5,5	16,2	19,8	22,3	23,9
IRRELEVANTES	1,6	3,5	4,5	5,8	14,2
TAXA DE CONTINUAÇÃO	80,4	49,2	36,7	31,5	20,2
PERDA DE SEGUIMENTO	3,1	3,7	3,7	4,0	4,0
ANOS-MULHER	297	498	627	734	822
MULHERES QUE COM- PLETARAM O PERÍODO	253	153	114	97	54
TOTAL DE INSERÇÕES		325	MULHERES		

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Nas taxas líquidas acumuladas de encerramento por causas médicas específicas, observa-se que a principal causa foi o sangramento aumentado (tabela 5). Esta ocorrência foi sobretudo

nos dois primeiros anos, em cerca de 15% de todas as mulheres, acontecendo em bem menor proporção nos anos subseqüentes. Em outras causas médicas, estão todas e quaisquer queixas referidas pelas mulheres que as levaram a solicitar a extração dos implantes, que não constavam da lista estipulada pelo protocolo.

Queixas de peso aumentado durante o uso foram responsáveis pelo encerramento por poucas mulheres até o terceiro ano de uso, não tendo sido causa de encerramento durante os dois anos subseqüentes.

Hipomenorréia/amenorréia foram responsáveis pela extração ainda em menor número de mulheres, chegando a cerca de 1,5% das usuárias até o terceiro ano de uso, não tendo sido causa de extrações após esse período.

Houve expulsão de um implante de uma usuária nos primeiros dias após a inserção, correspondendo a 0,3% do total de mulheres nas quais foram inseridos.

TABELA 5 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSAS MÉDICAS ESPECÍFICAS ATÉ OS 5 ANOS DE USO

CAUSAS	TEMPO (anos)				
	1	2	3	4	5
	%	%	%	%	%
EXPULSÃO	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
SANGRAMENTO AUMENTADO	6,9	14,6	16,2	16,8	17,2
HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA	0,0	1,3	1,6	1,6	1,6
INFECÇÃO LOCAL	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
PESO AUMENTADO	0,6	1,3	2,2	2,2	2,2
ACNE/CLOASMA	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3
OUTRAS MÉDICAS	4,7	13,3	17,8	18,2	18,8
TOTAL	12,5	31,1	38,4	39,4	40,4
MULHERES QUE COM- PLETARAM O PERÍODO	253	153	114	97	54
TOTAL DE INSERÇÕES	325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Houve aumento significativo da média dos pesos corporais das usuárias dos implantes subdérmicos contraceptivos em todos os anos estudados, tendo ocorrido um aumento máximo pouco acima dos quatro quilogramas, ao final dos quatro e cinco anos de uso (tabela 6).

Não houve aumento dos valores médios das pressões arteriais sistólica e diastólica em nenhum dos anos estudados (tabelas 8 e 9). Ocorreu inclusive uma diminuição que foi estatisticamente significativa, até os quatro anos de uso, mas sem significado clínico.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ENTRE A ADMISSÃO E AOS 1, 2, 3, 4 E 5 ANOS DE USO

PERÍODO	n	MÉDIA	E.P.M.	Δ	p
INÍCIO	127	119,0	1,2	(5,3)	<0,001
1 ANO	127	113,7	1,1		
INÍCIO	53	117,2	1,6	(4,5)	0,021
2 ANOS	53	112,7	1,9		
INÍCIO	38	120,3	2,0	(9,2)	0,002
3 ANOS	38	111,1	1,8		
INÍCIO	28	122,9	3,5	(8,6)	0,020
4 ANOS	28	114,3	2,1		
INÍCIO	20	120,0	2,8	(1,0)	0,813
5 ANOS	20	119,0	2,6		

Δ = diminuição da média da pressão arterial sistólica, do início do estudo até os diferentes anos estudados

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

TABELA 9 - COMPARAÇÃO DOS VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA ENTRE A ADMISSÃO E AOS 1, 2, 3, 4 E 5 ANOS DE USO

PERÍODO	n	MÉDIA	E.P.M.	Δ	p
INÍCIO	127	74,8	0,89	(2,7)	0,021
1 ANO	127	72,1	0,91		
INÍCIO	53	74,1	1,40	(2,0)	0,109
2 ANOS	53	71,3	1,53		
INÍCIO	38	74,5	1,60	(6,1)	0,036
3 ANOS	38	68,4	1,97		
INÍCIO	28	77,3	2,22	(5,2)	0,050
4 ANOS	28	72,1	1,97		
INÍCIO	20	75,3	2,10	(0,5)	0,857
5 ANOS	20	74,8	1,97		

Δ = diminuição da média da pressão arterial diastólica, do início do estudo até os diferentes anos estudados

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

A análise da taxa acumulada de encerramento por sangramento aumentado (tabela 10), mostra não haver diferença significativa entre as mulheres com idade igual ou menor que 25 anos e aquelas com mais de 25 anos de idade, por ocasião da inserção.

TABELA 10 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR SANGRAMENTO AUMENTADO SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	IDADE		LOG-RANK	p
	=< 25	> 25		
	%	%		
1	6,98	8,12	0,15	0,6966
2	15,84	19,80	0,50	0,4781
3	18,25	23,97	0,76	0,3844
4	20,94	23,97	0,36	0,5474
5	22,59	23,97	0,22	0,6392
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Também não se observaram diferenças significativas com relação à taxa acumulada de encerramento por sangramento aumentado segundo a paridade na inserção (tabela 11). Observa-se uma ligeira tendência a que mulheres com dois ou menos filhos interrompam mais freqüentemente o uso do método por esta causa que as mulheres que têm mais de dois filhos. Esta diferença, não significativa, chega a atingir 6 e 7 pontos percentuais no fim do quarto e do quinto anos de uso, respectivamente.

Quando observamos a taxa acumulada de encerramento por hipomenorréia/amenorréia segundo a idade na inserção (tabela 13), vê-se que as mulheres com idade igual ou inferior a 25 anos tendem a interromper o método mais freqüentemente que as mulheres com mais de 25 anos, mas não houve significância estatística.

TABELA 13 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	IDADE		LOG-RANK	p
	=< 25	> 25		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	2,82	1,18	0,84	0,3591
3	4,04	1,18	1,56	0,2123
4	4,04	1,18	1,56	0,2123
5	4,04	1,18	1,56	0,2123
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Nenhuma mulher com mais de dois partos interrompeu o uso do método devido a hipomenorréia/amenorréia (tabela 14). Entre as mulheres com dois ou menos partos, houve encerramento de cerca de 3% aos dois anos de uso e de cerca de 4% aos três anos de uso, assim se mantendo nos dois anos subseqüentes, mas não houve significância estatística na diferença entre os dois grupos.

TABELA 14 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	PARIDADE		LOG-RANK	p
	=< 2	> 2		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	3,09	0,00	2,11	0,1466
3	4,08	0,00	2,66	0,1027
4	4,08	0,00	2,66	0,1027
5	4,08	0,00	2,66	0,1027
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA UFPR

Com relação à taxa acumulada de encerramento por hipomenorréia/amenorréia segundo o peso na inserção, não houve significância estatística nos diferentes anos, embora tenha havido uma certa tendência a ser maior nas mulheres com peso igual ou inferior a cinquenta e sete quilogramas (tabela 15).

TABELA 15 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	PESO (KG)		LOG-RANK	p
	=< 57	> 57		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	2,93	0,98	0,63	0,4260
3	4,13	0,98	1,27	0,2605
4	4,13	0,98	1,27	0,2605
5	4,13	0,98	1,27	0,2605
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA UFPR

A taxa acumulada de encerramento por gravidez segundo a idade na inserção mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre as mulheres com idade igual ou inferior a vinte e cinco anos e as mulheres com mais de vinte e cinco anos (tabela 16).

TABELA 16 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	IDADE		LOG-RANK	p
	=< 25	> 25		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	0,00	0,00	-	-
3	1,36	1,41	0,01	0,9408
4	2,98	1,41	0,21	0,6451
5	2,98	3,60	0,02	0,8937
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Estudando-se a paridade na inserção, não foi observada nenhuma gravidez em mulheres com mais de dois partos (tabela 17). Nas que tinham dois, um ou nenhum partos, ocorreram 2,16% de gestação em usuárias de implantes aos três anos, 3,57% aos quatro anos de uso e 5,23% em mulheres aos cinco anos de uso, mas sem significância estatística.

TABELA 17 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	PARIDADE		LOG-RANK	p
	=< 2	> 2		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	0,00	0,00	-	-
3	2,16	0,00	1,14	0,2864
4	3,57	0,00	1,74	0,1866
5	5,23	0,00	2,40	0,1215
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

O peso na inserção não exerceu nenhum efeito na taxa acumulada de encerramento por gravidez, quando se compararam mulheres com peso igual ou inferior a cinquenta e sete quilogramas com as de peso maior (tabela 18).

TABELA 18 - TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO POR GRAVIDEZ SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO

PERÍODO (ANOS)	PESO (KG)		LOG-RANK	p
	=< 57	> 57		
	%	%		
1	0,00	0,00	-	-
2	0,00	0,00	-	-
3	1,25	1,55	0,01	0,9089
4	1,25	3,54	0,56	0,4548
5	3,05	3,54	0,05	0,8222
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES				

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

A análise das taxas acumuladas de continuação de uso dos implantes subdérmicos contraceptivos, segundo a variável idade, não mostrou nenhuma significância estatística (tabela 19).

TABELA 19 - TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO A IDADE NA INSERÇÃO

IDADE (ANOS)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
	%	%	%	%	%
=< 25	80,80	48,23	37,98	31,28	18,40
> 25	80,07	50,39	35,20	31,75	20,02
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES					
<i>Log-rank = 0,18 p = 0,6714</i>					

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

No entanto, a variável paridade teve significado estatístico, tendo ocorrido menor taxa acumulada de continuação nas mulheres com dois ou menos filhos (tabela 20).

TABELA 20 - TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO A PARIDADE NA INSERÇÃO

PARIDADE	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
	%	%	%	%	%
=< 2	77,22	45,93	33,40	27,78	15,54
> 2	87,76	56,62	44,04	39,84	27,26
TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES					
<i>Log-rank = 6,64 p = 0,0100</i>					

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Com relação ao peso, não houve nenhuma significância estatística na continuação de uso nos cinco anos estudados, entre as mulheres com peso igual ou inferior a cinquenta e sete quilogramas e as com peso superior (tabela 21).

TABELA 21 - TAXAS ACUMULADAS DE CONTINUAÇÃO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS SEGUNDO O PESO NA INSERÇÃO

PESO (KG)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
	%	%	%	%	%
=< 57	82,36	46,65	35,71	32,79	18,15
> 57	77,96	52,11	37,43	29,36	19,82

TOTAL DE INSERÇÕES = 325 MULHERES
Log-rank = 0,01 p = 0,9042

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA DA UFPR

A análise das variáveis independentes no início do estudo, ou seja, a idade, o peso e a paridade das mulheres, pelo teste de Regressão Logística de Cox, evidenciou que a paridade foi o único fator que teve uma influência estatisticamente significativa na taxa de encerramento (tabela 22).

TABELA 22 - VARIÁVEL ASSOCIADA À TAXA ACUMULADA DE ENCERRAMENTO DE USO DOS IMPLANTES SUBDÉRMICOS CONTRACEPTIVOS - REGRESSÃO DE COX

VARIÁVEL	COEFICIENTE	p
PARIDADE	-0,2701	0,029

Paridade (= < 2: 0/ >2: 1)

FONTE: DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA DA UFPR

Os resultados obtidos no Hospital de Clínicas de Curitiba confirmam que os implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant^(R), podem ser muito bem aceitos por uma parcela importante da população feminina brasileira e poderiam ser uma alternativa excelente ao número enorme e sem critérios de laqueaduras tubárias realizadas em nosso país, haja vista a alta eficácia e a possibilidade de uso dos implantes por um longo período de tempo.

A necessidade de se ter disponível um maior leque de opções anticoncepcionais, fica mais evidente quando se considera o grande número de abortamentos clandestinos realizados em nosso país. Segundo SINGH e WULF (1994), podem chegar a 1.400.000 (um milhão e quatrocentos mil) em números absolutos, com estimativas de cerca de 300.000 (trezentos mil) hospitalizações devidas única e exclusivamente ao tratamento de complicações advindas do abortamento provocado. É um fator adicional importante no sentido da necessidade de se ter à disposição mais métodos contraceptivos altamente eficazes, seguros e reversíveis.

Estes graves problemas de saúde pública favorecem os implantes como uma alternativa contraceptiva, inclusive para a laqueadura tubária, visto que a taxa de gravidez pouco superior a 1% ao final do quinto ano de uso não é diferente da taxa de

gravidez que ocorre em mulheres que se submeteram à laqueadura tubária, conforme os dados obtidos por LISKIN e RINEHART (1986); TRUSSELL e KOST (1987); McCAULEY e GELLER (1992). Além disso, mais e mais mulheres estão solicitando a laqueadura tubária como método definitivo de controle da reprodução, conforme notificaram CHURCH e GELLER (1990), o que deve ser um fator a mais de preocupação dos profissionais da saúde e dos administradores da saúde pública, no sentido de oferta de alternativas à laqueadura tubária, que exige internamento hospitalar e tem como característica ser um método definitivo e de maiores riscos, difícil de ser revertido.

Mais importante ainda é que, por carência de alternativas, muitas mulheres optaram pela laqueadura muito cedo, e, como consequência, declararam que, se pudessem retroceder no tempo, não fariam a laqueadura de novo, de acordo com BAHAMONDES et al. (1992). A associação entre baixa idade na laqueadura e arrependimento, constatada em inúmeros estudos, também foi comprovada por ANDRADE et al. (1986), que referiram um número cada vez maior de consultas em ambulatório de esterilidade, solicitando reversão da laqueadura tubária.

Contra o uso dos implantes, poderia alegar-se a questão dos efeitos colaterais e das alterações metabólicas em mulheres usuárias de métodos hormonais de um modo geral. Este tem sido fator de preocupação constante dos pesquisadores, sendo que com os métodos contraceptivos hormonais orais mais modernos, estes achados já não mais têm sido iguais aos relatados anos atrás, de acordo com os trabalhos de ANDRADE (1992); SKOUBY (1992); MELO (1992); BOSSEMEYER (1992); PELOSO (1992); ANDRADE (1993).

No caso dos implantes, a dose diária de hormônio recebida pela mulher, em torno de setenta microgramas diários no primeiro ano e de trinta microgramas diários no segundo ano em diante, explica a ausência de efeitos metabólicos, mostrado em diversos estudos. (JOHANSSON et al., 1983; ALVAREZ et al., 1983; DIAZ et al., 1987).

Entre os efeitos secundários atribuídos aos métodos hormonais, encontra-se o aumento de peso. O peso corpóreo das mulheres usuárias de implantes subdérmicos contraceptivos teve um aumento médio máximo de 4,2 quilogramas aos 5 anos. Na experiência multicêntrica brasileira, durante o uso dos implantes por três anos por um número bem maior de mulheres (FAÚNDES et al. (1992) também ficou constatada a possibilidade de aumento de peso numa minoria de usuárias.

É difícil saber até onde o aumento de peso pode ser atribuído ao método contraceptivo, já que ocorre habitualmente com o aumento da idade. Também não é um efeito que seja sempre observado, como por exemplo, para SATAYAPAN et al. (1983), onde a perda de peso durante o uso do método foi bem mais freqüente que o ganho. O fato de que, na nossa experiência, quase a metade das mulheres não teve alteração do seu peso, e entre as que tiveram alteração, a maioria das vezes foi de mínima intensidade, mostra um impacto pequeno dos implantes sobre o peso. Parece que o aumento de peso não seria necessariamente apenas resultado da ingestão de hormônios, pois, inclusive, foi relatado aumento de peso em mulheres que foram submetidas à laqueadura tubária, conforme citado por FAÚNDES et al. (1992), o que dificulta uma análise crítica acerca da ocorrência.

Com relação à pressão arterial, este estudo comprovou que não há aumento da mesma durante o uso dos implantes, confirmando a experiência publicada por TOWNSEND (1990); FAKEYE (1992); FAÚNDES et al. (1992). A pressão arterial inicial foi maior do que nas avaliações subseqüentes, mas pode ser explicado pelo fato da tensão emocional e mais preocupação das mulheres por ocasião da inserção dos implantes, o que não ocorreu ou ocorreu numa menor proporção, nas consultas subseqüentes. Não teve nenhum significado clínico a diminuição da pressão arterial durante o uso dos implantes.

O fato de ter havido relatos de efeitos vasopressores, com o uso dos primeiros contraceptivos hormonais orais (TASK FORCE ON ORAL CONTRACEPTION, WHO/HRP (1989), tem feito com que haja preocupações acerca dos preparados hormonais de um modo geral, usados em contracepção, embora com os novos produtos atualmente à disposição da população isto não tenha sido observado. (ANDRADE, 1993). A ação dos estrogênios dos preparados compostos hormonais sobre o sistema renina-angiotensina, por aumento do substrato de renina, e, conseqüentemente, dos níveis plasmáticos de angiotensinogênio II, tem sido responsabilizada pelo efeito vasopressor. Desde o estudo pioneiro, multicêntrico e internacional, do THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON CONTRACEPTION RESEARCH (1978), com os implantes subdérmicos de levonorgestrel, constatou-se não haver alteração da pressão arterial das usuárias, mostrando que pequenas doses do progestogênio não exerciam qualquer impacto negativo sobre a pressão arterial.

Com relação à taxa de continuidade, a taxa líquida acumulada teve uma queda importante entre o primeiro e o segundo anos de uso, e entre o segundo e o terceiro anos de uso, o que foi resultado de uma ampla campanha negativa a nível nacional a respeito dos implantes, coincidente com a Portaria número 02/DIMED de 1986. (ANDRADE e MELLO, 1988; FAÚNDES et al., 1989). Um grande número de mulheres acorreu ao Hospital de Clínicas, após notícias negativas divulgadas pela imprensa falada e escrita, solicitando a remoção das cápsulas, única e exclusivamente devido ao temor originado pelas informações da mídia.

Ao final do primeiro ano de uso, a taxa de continuação de cerca de 80% foi bastante alta e coincide com a literatura mundial, como a experiência de BASNAYAKE et al. (1988) e inclusive quando comparado a outros métodos, como demonstrou SIVIN et al. (1984).

A taxa de descontinuação durante o segundo ano foi de 30,8%, bem maior que os 19,6% observados durante o primeiro ano. As taxas de continuação para os implantes tem sido similar ou superior às taxas observadas em estudos clínicos com os dispositivos intra-uterinos, conforme MCCAULEY e GELLER (1992). Em nosso estudo, a despeito de toda a campanha negativa realizada no Brasil, embora tenha havido uma descontinuação maior que o esperado, a taxa de descontinuação no segundo ano está dentro das relatadas em diversos estudos internacionais (SIVIN et al., 1983; SALAH et al., 1987; SINGH et al., 1991), o que evidencia a grande aceitação que teve o método.

A descontinuação de 12,5% do segundo para o terceiro ano foi superior ao esperado, e também pode ser considerado como um reflexo da campanha desencadeada no Brasil.

A taxa de continuação aos cinco anos é baixa, chega em torno dos 20%. No entanto, neste período já foram iniciadas as extrações mesmo um pouco antes de completar os cinco anos, devido à impossibilidade de retorno por parte das mulheres e a preocupação dos médicos, da possibilidade de não retorno na data limite dos cinco anos. Do mesmo modo, já haviam sido retirados os implantes das mulheres com setenta ou mais quilogramas, em torno dos três anos de uso, devido às informações em posse dos investigadores, referentes a uma menor eficácia após os três anos, nestas mulheres.

A despeito dos acontecimentos, a taxa de continuidade dos implantes subdérmicos contraceptivos foi similar ou melhor à obtida com os métodos mais conhecidos, como os contraceptivos hormonais orais e o dispositivo intra-uterino. (HATCHER et al., 1990; POTTER, 1991).

A principal causa de encerramento foi por causas médicas. Entre estas causas, o sangramento aumentado foi o principal responsável, com mais da metade de todas as causas médicas no final do primeiro ano de uso. No final do segundo ano, um número parecido de mulheres também extraiu os implantes pela mesma razão. Mas, após os dois anos de uso, são muito poucas as mulheres que retiraram os implantes devido a esta ocorrência, visto que há uma tendência a regular os ciclos menstruais. Confirma os resultados internacionais, onde também ficou evidente a questão do sangramento aumentado como a

principal causa para remoção dos implantes. (DIAZ et al., 1979; SIVIN et al., 1980; SATAYAPAN et al., 1983; SIVIN et al., 1984; FAÚNDES et al., 1992).

Devido a que o sangramento aumentado foi a principal causa para remoção dos implantes, e a constatação internacional de que a grande maioria das mulheres tem os ciclos menstruais alterados durante o uso deste método (FAÚNDES et al., 1978; SATAYAPAN, 1983; SIVIN et al., 1984; MCCAULEY e GELLER, 1992), é de suma importância que todas as mulheres que queiram usar os implantes sejam muito bem informadas acerca deste fato. A informação deve ser que a mulher irá ter as alterações menstruais, pois é muito difícil que alguma mulher não tenha algum distúrbio, por menor que ele seja. Pode acontecer que quando as mulheres usuárias de implantes são questionadas se têm distúrbios menstruais, algumas referem não ter qualquer alteração. Na verdade, não significa que não existe a alteração, mas sim que as mulheres interpretaram o distúrbio como sendo ocorrência normal, considerando a tranqüilidade em usar um método altamente eficaz e de longa duração. HARDY et al. (1990), encontraram que um quarto das mulheres usuárias deste método referiram que as menstruações continuavam regulares ou se tornaram regulares durante o uso dos implantes, o que contrasta com a observação objetiva que praticamente todas as mulheres têm alguma alteração menstrual.

No entanto, a despeito das alterações menstruais serem relatadas em todos os estudos com os implantes, as usuárias de implantes de levonorgestrel têm os níveis de hemoglobina aumentados durante o seu uso, enquanto que as usuárias de

dispositivos intra-uterinos mantêm os mesmos níveis de hemoglobina durante o uso (THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CONTRACEPTION RESEARCH OF THE POPULATION COUNCIL, 1978), mostrando que as usuárias de implantes perdem menos sangue que as usuárias de dispositivos intra-uterinos. Para FAÚNDES et al. (1978), o que ocasiona a interrupção de uso é o aumento no número de dias de sangramento ou manchas, e não a quantidade do fluxo, pois este na verdade nunca ocorre de uma maneira abundante.

A impressão que algumas mulheres têm, no sentido de não apresentarem queixas de distúrbios menstruais, pode ser o resultado de uma melhor informação prévia de que a alteração menstrual iria ocorrer, resultando em que pequenas alterações na verdade sejam consideradas pelas usuárias como um fenômeno normal e esperado. A própria experiência dos profissionais da saúde e da população, com o uso dos implantes, é um fator de comprovada importância para melhorar a taxa de continuidade. (ALVAREZ-SANCHEZ et al., 1988). É uma razão a mais para que o processo educativo previamente ao uso dos implantes, visando informar as mulheres sobre tudo o que possa ocorrer durante o uso, deva ser parte imprescindível do atendimento em todos os locais em que o método seja ofertado à população.

Tradicionalmente, tem-se descrito uma grande influência da idade e da paridade sobre a eficácia e a taxa de encerramento de uso de qualquer método contraceptivo, atribuindo-se menos eficácia quanto menor sejam a idade e a paridade e maior tendência à interrupção de uso, também nestes grupos. Isto particularmente verifica-se com clareza nas

usuárias de dispositivos intra-uterinos, mas também aplica-se a métodos de barreira e outros métodos hormonais. (HATCHER et al., 1990).

No que se refere à idade, chamou a atenção que em nossa experiência não houve diferenças significativas quanto ao encerramento, por alterações menstruais entre os dois grupos de idade estudados. Mais ainda, é importante destacar que a eficácia e a continuidade de uso foram praticamente as mesmas entre as mulheres com até vinte e cinco anos e aquelas acima dessa idade.

Com relação à idade, confirmam-se os achados já publicados por FAÚNDES et al.(1992), mostrando ser uma diferença importante entre os outros métodos contraceptivos e os implantes, estes últimos não sofrendo a interferência sobretudo da idade com relação à eficácia e taxas de continuidade. Esta característica ganha importância quando se pensa nos implantes subdérmicos contraceptivos como uma possível alternativa à laqueadura tubária em mulheres de menor idade, que têm a maior taxa de arrependimento após a realização da laqueadura. Contribui e reforça a importância da disponibilidade deste método à população brasileira.

A situação foi diferente no que se refere à paridade. Como esperado, a taxa de continuação de uso foi significativamente menor entre as mulheres com paridade igual ou menor que dois. Essas diferenças por paridade já se observavam ao analisar as taxas de encerramento por causas individuais (sangramento aumentado ou diminuído e gravidez), apesar de não atingir significância estatística, e terminaram

confirmando-se na análise por regressão logística.

Supõe-se que as mulheres com maior paridade muito provavelmente atingiram o seu número ideal de filhos e têm uma forte motivação para continuar usando qualquer método anticoncepcional, e esse princípio também se aplica aos implantes subdérmicos. Em contraste, as mulheres com poucos ou sem filhos estarão menos dispostas a tolerar possíveis efeitos secundários atribuídos ao método, e terão maior tendência a interromper o seu uso.

Também chamou a atenção a escassa diferença em remoções por alterações menstruais, de acordo com o peso das usuárias. Isto está em desacordo com outras experiências, com maior número de casos, inclusive no Brasil, que mostraram maior interrupção de uso entre as usuárias de maior peso. (FAÚNDES et al., 1992). Esta diferença se explica, teoricamente, porque quanto menor o peso corporal, maior será a concentração plasmática do hormônio anticoncepcional, e, portanto, maior o efeito sobre a função ovariana e o ciclo menstrual. (CROXATTO et al., 1982). A ausência de diferenças significativas entre mulheres de menor e de maior peso, no nosso estudo, pode dever-se apenas ao número relativamente pequeno de casos.

Também, em nossa experiência, não encontramos nenhuma diferença na eficácia segundo o peso das mulheres, como descrito previamente por SIVIN (1988). Este autor verificou que a taxa de gravidez era maior em mulheres acima de setenta quilogramas de peso, o que ficava evidente após o terceiro ano de uso do método, seguramente porque os níveis do progestogênio contraceptivo se aproximariam dos níveis mínimos eficazes, em

mulheres com maior peso. A eficácia inalterada em mulheres de peso maior em nosso estudo deve atribuir-se a que seguimos as instruções do protocolo e retiramos os implantes nas mulheres com setenta ou mais quilogramas, antes de completarem os três anos de uso dos implantes.

Seja qual for a razão para pedidos de remoção dos implantes subdérmicos contraceptivos, ela deve ser considerada e, sobretudo, atendida. A obrigação dos profissionais da saúde é atender à solicitação das pacientes. É um direito da usuária que os implantes sejam retirados quando ela o desejar, independente do motivo.

Em consultas domiciliares da República Dominicana, realizadas por HARDY et al. (1990) em ex-usuárias de implantes, foi constatado que menos da metade das mulheres tiveram os implantes retirados na consulta onde solicitaram a retirada. A negativa dos profissionais da saúde que oferecem os implantes para os pedidos de remoção, pode fazer com que as usuárias procurem serviços não qualificados, comprometendo a qualidade de atendimento e a credibilidade no método e colocando a usuária em riscos desnecessários. (HARDEE et al., 1994).

A tentativa de se encontrar formas paliativas temporárias para controlar as alterações menstruais tem chamado a atenção dos pesquisadores (DIAZ et al., 1990), e entre as drogas utilizadas, o etinilestradiol parece ser eficaz no tratamento de sangramento prolongado durante o primeiro ano de uso dos implantes. Estas pesquisas são importantes, pois podem permitir que as mulheres que têm sangramento alterado e querem continuar usando os implantes possam fazê-lo, sem o incômodo

das alterações menstruais. No entanto, não há justificativa para uso de qualquer droga durante longos períodos. Como as alterações menstruais que levam às interrupções ocorrem basicamente nos dois primeiros anos, a questão do uso do medicamento pode ser discutida nesta fase. No nosso estudo nada foi usado, visto ser exigência do protocolo por não haver na época nenhuma constatação científica da possibilidade de uso e de melhora com o uso de quaisquer produtos.

Todos os dados aqui discutidos evidenciam o importante papel que poderiam ter os implantes subdérmicos, se estivessem disponíveis no Brasil, como já estão em diversos países desenvolvidos ou não.

A verdadeira, única e imprescindível resposta à alta demanda de laqueadura em nosso país é oferecer alternativas que sejam atraentes para as mulheres que estejam procurando métodos altamente eficazes, de longa duração, fáceis de usar, sem maiores riscos para a saúde da usuária e que não precisem um autocontrole rígido e contínuo. Estas características possuem os implantes subdérmicos contraceptivos.

Os pedidos para reversão da laqueadura tubária, que aumentam a cada dia que passa em todos os ambulatórios que atendem casais com esterilidade, comprovam a escassa e mal feita atenção contraceptiva à nossa população. Tradicionalmente, grupos organizados têm discutido, atuado e lutado contra a instalação de um planejamento familiar com todos os métodos contraceptivos modernos disponíveis à população. Ideologias políticas e religiosas têm-se misturado de uma maneira negativa e condenável, com as questões básicas

de saúde, incluindo a contracepção, impedindo a oferta adequada e democrática das possibilidades de contracepção.

Os custos com as microcirurgias para reversão da laqueadura tubária, que são extremamente altos, exigindo profissionais bem treinados e experientes, poderiam ser diminuídos e mesmo, deixar de existir, a partir do momento em que realmente se tenha à disposição todos os métodos contraceptivos, a despeito das ideologias políticas e religiosas do país.

É importante a realização de estudos epidemiológicos que identifiquem fatores de riscos para a realização de laqueadura tubária. Conhecendo-se melhor quais são as mulheres que têm mais possibilidade de se arrependem da laqueadura, será possível que os médicos e a própria população evitem essa cirurgia nestes casos. Mas não basta apenas identificar este grupo de mulheres, tem-se que agir, oferecendo outras possibilidades anticoncepcionais, entre as quais dever-se-ia incluir os implantes subdérmicos.

Entre os obstáculos para sua maior disponibilidade, o custo elevado dos implantes tem sido fator de preocupação. (FORREST e KAESER, 1993). Nos Estados Unidos, este custo pode chegar até a cerca de um mil dólares entre o valor dos próprios implantes, a inserção e a remoção. No entanto, em outros países em desenvolvimento, o setor público da saúde está conseguindo oferecer às mulheres os implantes é a inserção pelo valor de trinta dólares, o que torna o método acessível a uma boa parte da população. Considerando que o uso médio dos implantes é de sessenta meses, um custo de trinta dólares representaria a

metade de um dólar por ciclo, o que é menos da metade do valor dos contraceptivos hormonais orais mais baratos atualmente à venda no Brasil. Mas há de se pensar nas mulheres carentes e na necessidade de serviços públicos poderem oferecer gratuitamente o método ou, pelo menos, que seja acessível a todos.

Por outro lado, existe a expectativa de lançamento no comércio, muito brevemente, de novos implantes contraceptivos contendo progestogênios, entre eles, o implante único contendo acetato de nomegestrol (COUTINHO et al., 1993), os dois bastões de levonorgestrel, os implantes com 3-keto-desogestrel, os implantes de nestorone e os biodegradáveis de levonorgestrel e de noretindrona, estes dois últimos com a vantagem de não precisar remover, mas com a desvantagem de não poder remover. (ALVAREZ-SANCHEZ et al., 1993).

Com a possibilidade de maiores opções, haverá também a consequência da redução dos preços. As características não mudarão muito, exceto com relação à duração, variando desde um até três anos.

Com base nos resultados obtidos neste estudo, recomenda-se a disponibilidade dos implantes para uso no Brasil, na medida em que eles venham sendo disponíveis nos países mais avançados. Entretanto, isto não significa que devam ser vendidos livremente nas farmácias. Tem que haver uma programação no sentido de treinamento adequado dos médicos e dos enfermeiros que vão trabalhar com o produto, com relação às indicações e contra-indicações, à necessidade de compreensão exata do que é o produto, à técnica correta da inserção, e sobretudo, da extração, cujo aprendizado é fundamental.

É de extrema importância que durante o treinamento dos profissionais para uso dos implantes, seja fortalecida a questão da orientação objetiva e honesta sobre os efeitos secundários dos implantes, com ênfase nas alterações menstruais, e, principalmente, da usuária ter o direito de extração dos implantes, quando assim o desejar. Somente aqueles que tiverem o treinamento poderão utilizar o método. Isto garantirá um bom uso do produto, com plenas possibilidades de maior satisfação das usuárias e dos próprios profissionais dos serviços prestadores de assistência à saúde da população.

- 1) A eficácia, analisada anualmente, durante um período de cinco anos, em mulheres usuárias dos implantes subdérmicos contraceptivos de silicone polimerizado contendo levonorgestrel Norplant(R), foi bastante alta.
 - 2) Houve aumento dos valores médios do peso corporal das mulheres usuárias dos implantes, de 4,2 quilogramas aos cinco anos de uso.
 - 3) Não houve aumento dos valores médios das pressões arteriais sistólicas e diastólicas das mulheres usuárias dos implantes.
 - 4) A taxa de continuação foi alta no primeiro ano de uso dos implantes aplicados em mulheres. A partir do segundo ano de uso, a continuação passou a ser menor.
 - 5) O sangramento aumentado foi a causa mais importante que levou à remoção dos implantes das mulheres, durante os dois primeiros anos de uso. Após este período, houve uma tendência à regularização dos ciclos.
-

-
- 6) A idade, o peso e a paridade das mulheres, observados no início do estudo, não foram fatores que influenciaram na taxa de encerramento por alterações do ciclo menstrual.
 - 7) A idade e o peso das mulheres, quando os implantes foram inseridos, não tiveram nenhuma influência na taxa de encerramento por gravidez, na taxa de continuação e na taxa de encerramento de uso do método.
 - 8) A taxa de continuação durante os cinco anos de uso dos implantes, foi menor em mulheres com paridade igual ou menor que dois.
 - 9) O teste de regressão logística, aplicado às variáveis idade, peso e paridade das mulheres por ocasião da inserção dos implantes, evidenciou que a paridade foi o único fator que influenciou significativamente na taxa de continuação. A continuação de uso foi menor entre as mulheres com paridade igual ou menor que dois.
-

ANEXO 1 - AUTORIZAÇÃO

016/38

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL

SECRETARIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
DIVISÃO NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS-DIMED

COMUNICADO Nº 92/GAB/DIMED

Em, 15 de agosto de 1984

CEMICAMP-CENTRO DE PESQUISAS E CONTROLE DAS DOENÇAS MATERNO-INFAN-
TIS-CAMPINAS

RUA DR. QUIRINO, 1856 - CAMPINAS-SF

REF.: Proc. nº 10442/84 - NORPLANT^R-Pesqui-
sa Clínica.

Prezado(s) Senhor(es)

Comunicamos a V.Sa.(s) que no processo em referên-
cia foi exarado o seguinte despacho: Face à documentação apresen-
tada, autorizo a realização da pesquisa clínica. DIMED 10/08/84.
As.) Dr. Luiz Gonçalves Paulo Diretor-DIMED

Atenciosamente



Dr. Luiz Gonçalves Paulo
Diretor-DIMED

ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**
Estudo Contraceptivo dos Implantes NORPLANT^(R)

Eu, _____, abaixo assinado, usarei os implantes NORPLANT^(R), método anticoncepcional hormonal reversível que está sendo testado nesta clínica.

- 1º Por decisão própria, decidi usar os implantes NORPLANT^(R) depois de ter recebido explicações detalhadas de todos os métodos anticoncepcionais disponíveis na clínica.
- 2º Fui informada que, embora a possibilidade de engravidar usando NORPLANT^(R) é muito baixa (nem 2% segundo observado em outros países) eu poderei ficar grávida durante o uso. Se isto ocorrer, os implantes serão removidos.
- 3º Entendo que os implantes NORPLANT^(R) são, em geral, bem tolerados. Porém é muito provável que eu apresente alterações importantes no meu ciclo menstrual, que incluem irregularidades, sangramento intermenstrual, ou até períodos de ausência de menstruação.
- 4º É possível que apresente também outros efeitos colaterais tais como cefaléia, aumento de peso, acne e outros sintomas próprios do uso de hormônios.
- 5º Embora esteja planejando usar os implantes NORPLANT^(R) por uma ano ou mais, estou ciente que poderei solicitar que eles sejam removidos a qualquer momento. Por outro lado, sei também que o médico pode resolver retirar os implantes por razões que ele julgar necessárias a qualquer momento.
- 6º Depois de retirados os implantes, eu poderei escolher outro método anticoncepcional, entre os disponíveis na clínica.
- 7º Comprometo-me a retornar à clínica para as consultas de revisão e entendo que tenho direito de ser atendida sempre que precisar de assistência além das consultas marcadas.
- 8º Não receberei nenhuma compensação por minha participação, neste estudo, além de estar utilizando um método anticoncepcional de alta eficácia e a satisfação de estar colaborando para o progresso da ciência.

Assinatura da Paciente: _____

Nome da Paciente : _____

Assinatura do Médico : _____

Nome do Médico : _____

Data: ____/____/____

ANEXO 4 - CANCELAMENTO

Ministério da Saúde

GABINETE DO MINISTRO

PORTARIA Nº 12, DE 28 DE JANEIRO DE 1986

O Ministro de Estado da Saúde, no uso de suas atribuições e considerando:

a) a suspensão da autorização da pesquisa clínica com o produto Norplant-R e a proibição do uso do produto Norplant-2 (Portaria nº 02/DINED, de 22 de janeiro de 1986, publicada no Diário Oficial de 27 de janeiro de 1986);

b) a necessidade de proceder à reavaliação minuciosa do produto e da pesquisa, resolve:

1. Criar um Grupo de Trabalho com os seguintes objetivos e atribuições:

- 1.1. desenvolver critérios para supervisão da equipe multicêntrica que está realizando pesquisa clínica com os produtos NORPLANT-R e NORPLANT-2, nos procedimentos que se fizerem necessários para o acompanhamento clínico-ginecológico das mulheres participantes da pesquisa;
- 1.2. desenvolver critérios para manutenção do NORPLANT nas mulheres em que o produto já foi implantado;
- 1.3. desenvolver estratégia para eventual retirada dos implantes daquelas em que a avaliação clínica caracterizar o método "ineficiente" para a usuário, de acordo com os critérios de risco previamente estabelecidos pelo Grupo de Trabalho;
- 1.4. desenvolver estratégia para garantir o acompanhamento das mulheres usuárias dos implantes;
- 1.5. reunir informações de caráter técnico-científico atualizadas sobre o NORPLANT;
- 1.6. proceder a revisão ética da pesquisa;
- 1.7. propor estratégias que visem a garantir o acesso às informações e aos métodos alternativos de controle da reprodução, em todos os Centros que participem da pesquisa sobre o NORPLANT;
- 1.8. propor estratégias de divulgação entre as usuárias e à população em geral dos resultados obtidos a partir dos estudos deste Grupo de Trabalho.

2. Designar para compor o Grupo de Trabalho os seguintes profissionais:

- 2.1. Dra. ALBERTINA DUARTE TAKIGUT, na qualidade de Gineco-Obstetra;
- 2.2. Dr. SERGIO HENRIQUE FERREIRA, na qualidade de Farmacologista básico;
- 2.3. Dr. FENILDON SILVA, na qualidade de Farmacologista clínico;
- 2.4. Dr. ARMANDO DE AGUIAR PUPO, na qualidade de Endócrinologista; (a confirmar);
- 2.5. Dr. SÉRGIO HOFFMAN, na qualidade de Epidemiologista;
- 2.6. um representante do Conselho Federal de Medicina.

3. Determinar que o Grupo de Trabalho seja apoiado por uma Secretaria Executiva composta por:

- 3.1. Dr. LUIS FELIPE MORAES LIMA, Secretário Nacional de Vigilância Sanitária;
- 3.2. Dra. IRACEMA SALIM ESTEFHAN, representante da Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde;
- 3.3. Dr. CLÁUDIO BERNARDO PEDROZA DE FREITAS, representante do Programa de Saúde da Mulher, DISEMUS/SNPES.

Publicação

4. Esta Portaria entrará em vigor na data da sua publicação

CARLOS CORRÊA DE MENEZES SANT'ANNA

ANEXO 5 - REGISTRO DE ACOMPANHAMENTO

AVALIAÇÃO DE IMPLANTES NORPLANT ^(R)												
REGISTRO DE ACOMPANHAMENTO												
NÚMERO DA CLÍNICA <input type="text"/>	Nº DA PACIENTE <input type="text"/>	DV <input type="text"/>										
Nº DE REGISTRO NA CLÍNICA: _____												
N O M E												
<input type="text"/>												
DATA DA CONSULTA <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano	DATA DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano											
QUEIXAS REFERIDAS: . IRREGULARIDADE MENSTRUAL . SANGRAMENTO AUMENTADO . DIMINUIÇÃO DO SANGRAMENTO . DOR . OUTRA QUEIXA (*)	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">1 SIM</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">2 NÃO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> </table>	1 SIM	2 NÃO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	(*) QUAL: _____ _____ _____ _____
1 SIM	2 NÃO											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
PESO <input type="text"/> <input type="text"/> Kg, <input type="text"/> <input type="text"/> g	PRESSÃO ARTERIAL <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> (mm/Hg.)	Hb: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <small>Coletar aos 12 meses</small>										
EVENTOS												
ENGRAVIDOU COM IMPLANTES EXPULSOU IMPLANTES FORAM RETIRADOS OS IMPLANTES	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 50%;">1-SIM</td> <td style="text-align: center; width: 50%;">2-NÃO</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="text"/></td> </tr> </table>	1-SIM	2-NÃO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Se a resposta é 2 (Não) nos 3 itens, pule até o Resumo		
1-SIM	2-NÃO											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
<input type="text"/>	<input type="text"/>											
SE HOUVER RETIRADA: CAUSA <input type="text"/> <input type="text"/>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">01. SANGRAMENTO EXCESSIVO</td> <td style="width: 50%;">06. OUTRA CAUSA MÉDICA</td> </tr> <tr> <td>02. HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA</td> <td>07. DESEJA UM FILHO</td> </tr> <tr> <td>03. INFECÇÃO LOCAL</td> <td>08. NÃO PRECISA MÉTODO A.C.</td> </tr> <tr> <td>04. AUMENTO DE PESO</td> <td>09. OUTRA CAUSA PESSOAL</td> </tr> <tr> <td>05. ACNE/CLOASMA</td> <td>10. DECISÃO DO INVESTIGADOR</td> </tr> </table>		01. SANGRAMENTO EXCESSIVO	06. OUTRA CAUSA MÉDICA	02. HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA	07. DESEJA UM FILHO	03. INFECÇÃO LOCAL	08. NÃO PRECISA MÉTODO A.C.	04. AUMENTO DE PESO	09. OUTRA CAUSA PESSOAL	05. ACNE/CLOASMA	10. DECISÃO DO INVESTIGADOR
01. SANGRAMENTO EXCESSIVO	06. OUTRA CAUSA MÉDICA											
02. HIPOMENORRÉIA/AMENORRÉIA	07. DESEJA UM FILHO											
03. INFECÇÃO LOCAL	08. NÃO PRECISA MÉTODO A.C.											
04. AUMENTO DE PESO	09. OUTRA CAUSA PESSOAL											
05. ACNE/CLOASMA	10. DECISÃO DO INVESTIGADOR											
DATA DA EXPULSÃO, RETIRADA OU GRAVIDEZ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano												
HOVE REINserÇÃO? <input type="checkbox"/> 1 SIM <input type="checkbox"/> 2 NÃO DATA REINserÇÃO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano												
CÓDIGO DE QUEM REINserIU <input type="text"/> SE NÃO HOVE MARCAR 8												
RESUMO <input type="text"/>	DATA PRÓXIMO RETORNO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> dia mês ano											
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. NÃO INTERROMPEU</td> <td style="width: 50%;">SE É CASO ENCERRADO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>2. INTERROMPEU - REINserIU</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3. INTERROMPEU - MARCADA REINserÇÃO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4. CASO ENCERRADO</td> <td></td> </tr> </table>			1. NÃO INTERROMPEU	SE É CASO ENCERRADO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	2. INTERROMPEU - REINserIU		3. INTERROMPEU - MARCADA REINserÇÃO		4. CASO ENCERRADO			
1. NÃO INTERROMPEU	SE É CASO ENCERRADO <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>											
2. INTERROMPEU - REINserIU												
3. INTERROMPEU - MARCADA REINserÇÃO												
4. CASO ENCERRADO												

GLOSSÁRIO

Amenorréia - ausência de menstruação, referida pela mulher, em relação aos ciclos menstruais anteriores.

Bastões - mistura de Silastic^(R) com levonorgestrel, em forma de bastões.

Hipomenorréia - diminuição referida pela mulher, do número de dias e/ou da quantidade de fluxo menstrual, em relação aos ciclos anteriores.

Implantes ou cápsulas - Silastic^(R) em forma de cápsulas contendo no interior levonorgestrel.

Mancha intermenstrual - perda de discreta quantidade de sangue via vaginal, fora da menstruação, não necessitando uso de absorvente íntimo.

Progestogênio - hormônio sintético com ação similar à da progesterona.

Sangramento aumentado - aumento referido pela mulher, do número de dias, de perda de sangue via vaginal, em relação aos ciclos anteriores.

Sangramento intermenstrual - perda de sangue via vaginal, fora da menstruação, e que necessita proteção com absorvente íntimo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULLA, K. A.; ELWAN, S. I.; SALEM, H. S.; SHAABAN, M. M. Effect of early postpartum use of the contraceptive implants, NORPLANT^(R) on the serum levels of immunoglobulins of the mothers and their breastfed infants. Contraception, p.261-266, 1985.
- AFFANDI, B.; PRIHARTONO, J.; LUBIS, F.; SUTEDI, H.; SAMIL, R. S. Insertion and removal of NORPLANT^(R) contraceptive implants by Physicians and Nonphysicians in an Indonesian Clinic. Studies in Family Planning, v.18, n.5, p.302-306, Sept./Oct. 1987.
- AFFANDI, B. et al. Pregnancy after removal of NORPLANT^(R) implants contraceptive. Contraception, v.36, n.2, p.203-209, Aug. 1987.
- AKHATER, F.; KARKAL, M.; REIS, A. Correspondence on Norplant^(R). Issues in Reproductive and Genetic Engineering, U.S.A., v.5, n.1, p.69-70, 1992.
- ALVAREZ-SANCHEZ, F.; BRACHE, V.; FAÚNDES, A. The clinical performance of NORPLANT^(R) implants over time: a comparison of two cohorts. Studies in Family Planning, v.19, n.2, p.118-121, Mar./Apr. 1988.
- ALVAREZ-SANCHEZ, F.; BRACHE, V.; FAÚNDES, A. Recent experience with and future directions of contraceptive implants and injectable contraceptives. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, v.5, p.805-814, 1993.
- ALVAREZ-SANCHEZ, F. et al. Comparative clinical trial of the progestins R-2323 and Levonorgestrel administered by subdermal implants. Contraception, v.18, n.2, p.151-161, Aug. 1978.
- ALVAREZ-SANCHEZ, F. et al. Levonorgestrel plasma levels during continuous administration with different models of subdermal implants. Contraception v.27, n.2, p.123-130, Feb. 1983.
- ANDRADE, R. P. Clinical comparison of a triphasic gestodene preparation and a monophasic desogestrel preparation. Gynecol. Endocrinol., v.7 suppl, p.33-41, 1993.
- ANDRADE, R. P. Comparação clínica de uma preparação trifásica de gestodene e de uma preparação monofásica de desogestrel. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992: Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.15.
-

-
- ANDRADE, R. P.; MELLO, C. R. Avaliação do uso do NORPLANT^(R) (anticoncepcional subdermico contendo Levonorgestrel) no Hospital de Clínicas de Curitiba. In: CONGRESSO PAN-AMERICANO DE REPRODUÇÃO HUMANA(1:1988:Natal); CONGRESSO BRASILEIRO DE REPRODUÇÃO HUMANA(13:1988:Natal). Anais. Natal, 1988.
- ANDRADE, R. P.; MELLO, C. R.; MENDES, M. C.; HARDY, E. A situação física dos implantes subdérmicos como fator de moléstia no sítio de inserção. In: REUNION DE LA ASOCIACION LATINOAMERICANA DE INVESTIGACIONES EN REPRODUCCION HUMANA (10:1986:Chile). Libro de resúmenes. Chile: ALIRH, 1986.
- ANDRADE, R. P.; MELLO, C. R.; TRISTÃO, E. G. Pesquisa NORPLANT^(R). Toque Clínico, p.5., 1986.
- ANDRADE, R. P.; MELLO, C. R. Avaliação crítica dos pedidos de reversão de laqueadura tubária no Hospital de Clínicas de Curitiba. In: Reunion de la Asociacion Latinoamericana de Investigaciones en Reproduccion Humana (10:1986:Chile). Libro de resúmenes. Chile: ALIRH, 1986.
- ANDRADE, R. P.; MELLO, C. R.; TRISTAO, E. G.; DIAZ, J. Experiência com implantes subdérmicos anticoncepcionais Norplant^(R) em Curitiba, Brasil. In: Reunion de la Asociacion Latinoamericana de Investigaciones en Reproduccion Humana (10:1986:Chile). Libro de resúmenes. Chile: ALIRH, 1986.
- ARNT, I. C.; SHIGUEO, T.; ALLE, A.; CARZINO, L. C.; MERCER, L. E.; AMARAL, F. V. As pílulas anticoncepcionais. s.l.: Liv. Manole, 1973. 192p.
- ARNT, I. C. DL-Norgestrel associado ao etinil-estradiol - Análise comparativa de três micro-dosagens utilizadas como método inibidor da fecundidade feminina. Tese submetida e aprovada na Universidade Federal de Santa Catarina no Concurso de Livre Docência, 347 p., 1974
- ARRUDA, J. M.; RUTENBERG, N.; MORRIS, L.; FERRAZ, E. A. Pesquisa nacional sobre saúde materno-infantil e planejamento familiar-PNSMIPF-Brasil, 1986. Rio de Janeiro: BEMFAM, 1987. 234p.
- BAHAMONDES, L.; PETTA, C. A.; FAÚNDES, A.; BEDONE, A. Significado do recente aumento do número de solicitantes de reversão de laqueadura em um serviço de esterilidade. Femina, v.20, n.5, p.360-362, 1992.
- BALOGH, S. A. et al. Bleeding patterns and acceptability among NORPLANT^(R) users in two Asian countries. Contraception, 1989.
- BARDIN, C. W.; SIVIN, I. NORPLANT contraceptive implants: a new contraceptive for women. England: Stephen Austin and Sons Ltd., 1986. p.2-3.
-

-
- BASNAYAKE, S.; THAPA, S.; BALOGH, S. A. Evaluation of safety, efficacy, and acceptability of NORPLANT^(R) implants in Sri Lanka. Studies in Family Planning, v.19, n.1, p.39-47, Jan./Feb. 1988.
- BAYAD, M. A. et al. Serum cortisol in women users of subdermal Levonorgestrel implants. Contracept. Deliv. Syst., Netherlands, n.4, p.133-135, 1983.
- BOARD OF TRUSTEES. American Medical Association. Requirements or incentives by Government for the use of long-acting contraceptives. JAMA, v.267, n.13, p.1818-1821, Apr. 1992.
- BOSSEMEYER, R. P. Uso de gestodene em adolescentes. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992:Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.7.
- BRACHE, V.; ALVAREZ-SANCHEZ, F.; FAÚNDES, A.; TEJADA, A. S.; COCHON, L. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with NORPLANT^(R) subdermal contraceptive implants. Contraception, v.41, n.2, p.169-177, Feb. 1990.
- BRACHE, V.; FAÚNDES, A.; JOHANSSON, E.; ALVAREZ-SANCHEZ, F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of NORPLANT^(R) implants. Contraception, v.31, n.3, p.261-273, Mar. 1985.
- CHURCH, C. A.; GELLER, J. S. Voluntary female sterilization: number one and growing. Population Reports, series C, n.10, Nov. 1990.
- COUTINHO, E. M. Clinical experience with implant contraception. Contraception, v.18, n.4, p.411-427, Oct. 1978.
- COUTINHO, E. M. One year contraception with a single subdermal implant containing norgestrol acetate (Uniplant). Contraception, v.47, p.97-105, 1993.
- COUTINHO, E. M. The development of a single contraceptive implant in Bahia. South to South Newsletter, Salvador, n.2, p.2-4, Dec. 1993.
- COUTINHO, E. M.; SILVA, A. R. One-year contraception with Norgestrienone subdermal Silastic implants. Fertility and Sterility, U.S.A., v.25, n.2, p.170-176, Feb. 1974.
- COUTINHO, E. M.; SILVA, A. R.; CARREIRA, C. M.; CHAVES, M. C.; ADEODATO FILHO, J. Contraceptive effectiveness of Silastic implants containing the Progestin R2323. Contraception, U.S.A., v.11, n.6, p.625-635, June 1975.
-

-
- COUTINHO, E. M. et al. Further studies on long-term contraception by subcutaneous Silastic^(R) capsules containing Megestrol Acetate. Contraception, U.S.A., v.5, n.5, p.389-393, May 1972.
- COUTINHO, E. M. et al. Longterm contraception by subcutaneous Silastic^(R) capsules containing Megestrol Acetate. Contraception, U.S.A., v.2, n.5, p.313-321, Nov. 1970.
- CROXATTO, H. B.; DIAZ, S.; MIRANDA, E. Plasma levels of Levonorgestrel in women during longterm use of NORPLANT^(R). Contraception, v.23, p.197, 1981.
- CROXATTO, H. B.; DIAZ, S.; PAVEZ, M.; MIRANDA, P.; BRANDEIS, A. Plasma progesterone levels during long-term treatment with levonorgestrel silastic implants. Acta Endocrinologica, n.101, p.307-311, 1982.
- CROXATTO, H.; DIAZ, S.; VERA, R.; ETCHART, M.; ATRIA, P. Fertility control in women with a progestogen released in microquantities from subcutaneous capsules. Amer. J. Obst. and Gynec., v.105, p.1135-1138, 1969.
- CROXATTO, H. B. et al. Clearance of Levonorgestrel from the circulation following removal of NORPLANT^(R) subdermal implants. Contraception, v.38, n.5, p.509-523, Nov. 1988.
- CROXATTO, H. B. et al. Clinical assessment of subdermal implants of Megestrol Acetate, d-Norgestrel, and Norethindrone as a longterm contraceptive in women. Contraception, U.S.A., v.12, n.6, p.615-627, Dec. 1975.
- CROXATTO, H. B. et al. Treatment with NORPLANT^(R) subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus *IN VITRO*. Contraception, U.S.A., v.36, n.2, p.193-201, Aug. 1987.
- CROXATTO, H. D.; DIAZ, S.; ROSATI, S.; CROXATTO, H. B. Adnexal complications in women under treatment with Progestogen implants. Contraception, p.629-637, 1976.
- CULLINS, V. E.; BLUMENTHAL, P. D.; REMSBURG, R. E.; HUGGINS, G. R. Preliminary experience with NORPLANT^(R) in an inner city population. Contraception, v.47, p.193-203, 1992.
- DARNEY, P. D. et al. Acceptance and perceptions of NORPLANT^(R) among users in San Francisco, USA. Studies in Family Planning, v.21, n.3, p.152-160, May/June 1990.
- DARWISH, H. A.; SHAABAN, M. M.; ELWAN, S. I.; ABDALLA, S. A. Serum lipids under the effect of NORPLANT^(R) use. In: SYMPOSIUM ON LONGTERM SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANTS (1984: Assiut - Egypt). Abstracts received. Assiut - Egypt: Assiut University, 1984. p.13.
-

-
- DÍAZ, J.; RUBIN, J.; FAÚNDES, A.; DÍAZ, M.; BAHAMONDES, L. Comparison of local signs and symptoms after the insertion of NORPLANT^(R) implants with and without a scalpel. Contraception, v.44, n.3, p.217-221, Sept. 1991.
- DÍAZ, S.; PAVEZ, M.; MIRANDA, P.; JOHANSSON, E. D. B.; CROXATTO, H. B. Long-term follow-up of women treated with NORPLANT^(R) implants. Contraception, v.35, n.6, p.551-567, June 1987.
- DÍAZ, S.; PAVEZ, M.; ROBERTSON, D. N.; CROXATTO, H. B. A three-year clinical trial with Levonorgestrel silastic implants. Contraception, v.19, n.6, p.557-573, June 1979.
- DÍAZ, S. et al. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of NORPLANT^(R) implants. Contraception, v.42, n.1, p.97-109, July 1990.
- DÍAZ, S. et al. Fertility regulation in nursing women: VII influence of NORPLANT^(R) levonorgestrel implants upon lactation and infant growth. Contraception, v.32, n.1, p.53-72, July 1985.
- DÍAZ, S. et al. A five-year clinical trial of Levonorgestrel silastic implants (NORPLANT)Tm. Contraception, v.25, n.5, p.447-455, May 1982.
- DJERASSI, I. C.; MIRAMONTES, L.; ROSENKRANZ, J.; SONDHEIMER, P. Steroids. LIV. Synthesis of 19-nor-17-alpha-ethynyltestosterone and 17-alpha-methyltestosterone. J. Am. Chem. Soc., v.76, n.16, p.4092-4094, 1954.
- DZIUK, P. J.; COOK, B. [sem título]. Endocrinology, v.78, p.208, 1966
- EDGREN, R. A.; JONES, R. C.; PETERSON, A. L. A biological classification of progestational agents. Fertil. Steril., v.18, n.2, p.238-256, 1967.
- EDGREN, R. A.; PETERSON, D. L.; JONES, R. C. Some progestational and antifertility effects of norgestrel. International Journal of Fertility, U.S.A., v.11, n.4, p.389-400, Oct./Dec. 1966.
- EDITORIAL: Further doubts about oral contraceptives. Br. Med. J., v.5691: p.252, 1970.
- EL-KABSH, M. Y.; ELWAN, S. I, THABET, N. M.; SHAABAN, M. M. Changes in coagulation factor activity with NORPLANT. In: SYMPOSIUM ON LONGTERM SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANTS (1984: Assiut - Egypt). Abstracts received. Assiut-Egypt: Assiut University, 1984. p.17.
-

-
- ELWAN, S. I.; SHARKAWY, M. M.; FARGHALY, A. S.; SHAABAN, M. M. Liver function tests in normal NORPLANT^(R) users. In: SYMPOSIUM ON LONGTERM SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANTS (1984: Assiut-Egypt). Abstracts received. Assiut - Egypt: Assiut University, 1984. p.14.
- FAKEYE, O. The effect of low-dose oral contraceptives and NORPLANT^(R) on blood pressure and body weight of Nigerian women. Advances in Contraception, Netherlands, n.8, p.27-32, 1992.
- FAKEYE, O.; BALOGH, S. Effect of NORPLANT^(R) contraceptive use on hemoglobin, packed cell volume and menstrual bleeding patterns. Contraception, v.39, n.3, p.265-274, Mar. 1989.
- FAMILY HEALTH INTERNATIONAL. Network, North Carolina, v.9, n.3, p.1-8, Spring 1988.
- FAMILY HEALTH INTERNATIONAL. Network, North Carolina, v.11, n.4, p.1-16, Dec. 1990.
- FAMILY PLANNING WORLD. New NORPLANT^(R) removal technique, p.28, Mar./Apr. 1994.
- FAMILY PLANNING WORLD. Nickel and diming NORPLANT^(R): implant cost concerns continue, v.4, n.3, p.3-18, May/June, 1994.
- FARGHALY, S. A.; ELWAN, S. I.; MOHAMAD, F.; SHAABAN, M. M. Effect of NORPLANT^(R) on antithrombin activity. In: SYMPOSIUM ON LONGTERM SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANTS (1984: Assiut-Egypt). Abstracts received. Assiut - Egypt: Assiut University, 1984. p.19.
- FAÚNDES, A. Correspondance on NORPLANT. Issues in Reproductive and Genétic Engineering, U.S.A., v.5, n.1, p.67-69, 1992.
- FAÚNDES, A.; DIAZ, A. J.; DIAZ, M.; MARINI, M. Implantes sub-dérmicos anticoncepcionais Norplant^(R). Projeto de estudo clínico colaborativo no Brasil. Relatório Técnico. s.l., s.v., julho, 1989. n.p.
- FAÚNDES, A.; SIVIN, I.; STERN, J. Long acting contraceptive implants: an analysis of menstrual bleeding patterns. Contraception, v.18, n.4, p.355-365, Oct. 1978.
- FAÚNDES, A. et al. Estudo brasileiro com os implantes anticoncepcionais NORPLANT^(R) até três anos de uso. I - Descrição do estudo e resultados gerais. Femina, p.196-205, mar. 1992.
- FAÚNDES, A. et al. Estudo brasileiro com os implantes anticoncepcionais NORPLANT^(R) até três anos de uso. II - Eficácia anticoncepcional. Femina, p.223-226, mar. 1992.
-

-
- FAÚNDES, A. et al. Estudo brasileiro com os implantes anticoncepcionais NORPLANT^(R) até três anos de uso. III - Variações regionais nas taxas de continuação e interrupção de uso. Femina, p.260-267, abr. 1992.
- FAÚNDES, A. et al. Estudo brasileiro com os implantes anticoncepcionais NORPLANT^(R). IV - Mudanças nos sangramentos menstruais como causa de extração dos implantes. Femina, p.376-381, maio 1992.
- FAÚNDES, A. et al. Estudo brasileiro com os implantes anticoncepcionais NORPLANT^(R) até três anos de uso. V - Efeito sobre a pressão arterial e o peso corporal. Femina, p.626-630, jul. 1992.
- FOLKMAN, J.; LONG, D. M. [sem título]. J. S. Res., v.4, p.139, 1964.
- FORREST, J. D.; KAESER, L. Questions of balance: issues emerging from the introduction of the hormonal implant. Family Planning Perspectives, v.25, n.3, p.130-135, May/Jun. 1993.
- GARCIA, C. R.; PINCUS, G.; ROCK, J. Effects of three 19-nor-steroids on human ovulation and menstruation. Am. J. Obstet. Gynecol., v.75, n.1., p.82-97, 1958.
- GARCIA, G.; DACACH, S. NORPLANT - five-years later (Brazil). In: Norplant^(R) under her skin. p.69-79, 1992.
- GUIDE to effective counseling: NORPLANT^(R) subdermal implants. New York: The Population Council, 1989. 32p.
- HABERLANDT, L. Uber hormonale sterilisierung des weiblichen tierkorpers. Munch. Med. Wochenschr, v.68, p.1577-1578, 1921.
- HABERLANDT, L. Uber hormonale sterilisierung weiblicher tiere (Injektions-versuche mit corpus luteum-ovarial und placentophon). Klin. Wochensch, v.2, n.42, p.1938, 1923.
- HABERLANDT, L. Die hormonale sterilisierung des wieblichen organismus. Jena J. Ficher, 1931.
- HARDEE, K.; KHUDA, B.; KAMAL, G. M.; RAHMAN, S.; McMAHAN, J. Contraceptive implant users and their access to removal services in Bangladesh. International Family Planning Perspectives, v.20, n.2, p.59-65, June 1994.
- HARDY, E.; BAEZ, C.; FAÚNDES, A.; ALVAREZ, F.; BRACH, F. Implantes anticoncepcionales NORPLANT(R). Opinion de mujeres dominicanas que usaron el metodo. Acta Medica Dominicana, v.12, n.1, p.1-6, 1990.
-

-
- HARDY, E. E. et al. NORPLANT^(R): reacciones a las alteraciones menstruales. In: REUNION DE LA ASOCIACION LATINOAMERICANA DE INVESTIGACIONES EN REPRODUCCION HUMANA (10:1986:Chile). Libro de resúmenes. Chile: ALIRH, 1986.
- HARDY, E.; GOODSON, P. Association between contraceptive method accepted and perception of information received: a comparison of NORPLANT^(R) and IUD acceptors. Contraception, v.43, n.2, p.121-128, Feb. 1991.
- HARDY, E. E.; COUTINHO, M. G.; GOODSON, P.; ANDRADE, R.; BONFIM, S. Percepção das usuárias de Norplant^(R) a respeito da informação recebida sobre o método. Reprodução, v.6, n.1, p.38, 1991
- HASSAN, E. O.; KAFABI, L.; HUSSEINI, M.; HARDEE-CLEAVELAND, K.; POTTER, L. The acceptability of NORPLANT^(R) in Egypt. Advances in Contraception, Netherlands, n.8, p.331-348, 1992.
- HATCHER, R. A. et al. Contraceptive technology. Ney York, Irvington Publishers, 1990.
- INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH. Task force on hormonal contraception: phase II randomized comparative clinical trial of NORPLANT^(R) (six capsules) with NORPLANT⁽²⁾ (two covered rods) subdermal implants for longterm contraception: report of a 24-month study. Contraception, v.33, n.3, p.233-244, Mar. 1986.
- THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CONTRACEPTION RESEARCH OF THE POPULATION COUNCIL. Contraception with long acting subdermal implants: I. an effective and acceptable modality in international clinical trials. Contraception, v.18, n.4, p.315-333, Oct. 1978.
- THE INTERNATIONAL COMMITTEE FOR CONTRACEPTION RESEARCH OF THE POPULATION COUNCIL. Contraception with long acting subdermal implants: II. measured and perceived effects in international clinical trials. Contraception, v.18, n.4, p.335-353, Oct. 1978.
- JOHANSSON, E. D. B.; ODLIND, V. NORPLANT^(R): biochemical effects. In: MISHELL, Jr., D. R. Long Acting Steroid Contraception, New York, 1983. p.117-125.
- KANE, T. T.; FARR, G.; JANOWITZ, B. Initial acceptability of contraceptive implants in four developing countries. International Family Planning Perspectives, v.16, n.2, p.49-54, June 1990.
- KLAVON, S. L.; GRUBB, G. S. Insertion site complications during the first year of NORPLANT^(R) use. Contraception, v.41, n.1, p.27-37, Jan. 1990.
-

-
- KONJE, J. C.; OTOLORIN, E. O.; LADIPO, O. A. Changes in carbohydrate metabolism during 30 months on NORPLANT^(R). Contraception, v.44, n.2, p.163-172, Aug. 1991.
- LISKIN, L.; BLACKBURN, R. Hormonal Contraception: new long-acting methods. Population Reports, Séries K, n.3, Mars/Apr. 1987.
- LISKIN, L.; RINEHART, W. Minilaparotomia y laparoscopia: seguras, eficaces y de uso ampliamente generalizado. Population Reports, serie C, numero 9, Mar. 1986, Baltimore.
- MAKEPEACE, A. W.; WEINSTEIN, G. L.; FRIEDMAN, M. H. The effect of progestin and progesterone on ovulation in the rabbit. Am. J. Physiol., v.119, n.3, p.512-516, 1937.
- MCCAULEY, A. P.; GELLER, J. S. Decisions for NORPLANT^(R) programs. Population Reports, Baltimore, series K, n.4, p.1-31, Nov. 1992.
- MELO, N. R. Experiência com gestodene na América Latina. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992:Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.5.
- MOORE, D. E.; ROY, S.; STANCZYK, F. Z.; MISHELL, D. R. Bleeding and serum d-Norgestrel, Estradiol and Progesterone patterns in women using d-Norgestrel subdermal Polysiloxane capsules for contraception. Contraception, U.S.A., v.17, n.4, p.315-327, Apr. 1978.
- NASH, H. A.; ROBERTSON, D. N.; JACKANICZ, T. M. Release of contraceptive steroids from sustained release dosage forms and resulting plasma levels. Contraception, v.18, n.4, p.395-409, Oct. 1978.
- NASH, H. A.; ROBERTSON, D. N.; YOUNG, A. J. M.; ATKINSON, L. E. Steroid release from silastic capsules and rods. Contraception, v.18, n.4, p.367-391, Oct. 1978.
- NILSSON, C. G.; HOLMA, P. Menstrual blood loss with contraceptive subdermal Levonorgestrel implants. Fertility and Sterility, U.S.A., v.35, n.3, p.304-306, Mar. 1981.
- OSMAN, M. I. et al. Subdermal Levonorgestrel implants: serum androgens. Contracept. Deliv. Syst., Netherlands, v.4, p.127-131, 1983.
- PELOSO, U. C. Avaliação comparativa, randomizada, de duas preparações contraceptivas orais monofásicas contendo gestodene e desogestrel. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992:Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.11.
-

-
- PINCUS, G.; CHANG, M. C.; ZARROW, M. X.; HAFEZ, E. S. E.; MERRIL, A. Studies of the biological activity of certain 19-nor steroids in female animals. *Endocrinology*, v.59, p.695, 1956.
- PINCUS, G.; ROCK, J.; GARCIA, C. R. Effects of certain 19-nor-steroids upon reproductive processes. *Ann. NY. Acad. Science*, v.71, p.677-690, 1958.
- PINCUS, G.; ROCK, J.; GARCIA, C. R.; RICE-WRAY, E.; PANIAGUA, M.; RODRIGUEZ, I. Fertility control with oral medication. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, v.75, n.6, p.1333-1346, 1958.
- PINCUS, G.; ROCK, J.; GARCIA, C. R. Field trials with noretinodrel as an oral contraceptive. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON PLANNED PARENTHOOD (6:New Delhi:1959). *Anais*. New Delhi, 1959. p.234.
- THE POPULATION COUNCIL. Introducing NORPLANT implants in developing countries: what NGOs, women's health advocates, and the media should know about NORPLANT^(R) implants. New York, 1993. 23p.
- THE POPULATION COUNCIL. Investigators manual for NORPLANT^(R) subdermal implants. New York, 1983. n.p.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) contraceptive subdermal implants: manual for clinicians. New York, 1990. 38p.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) levonorgestrel implants: a summary of scientific data. New York, 1991. 30p.
- THE POPULATION COUNCIL. Choice & challenge: global teamwork in developing a contraceptive implant. New York: The International Development Research Centre, 1990. 73p.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, p.1-4, 1985.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.4, p.1-4, Apr. 1986.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.5, p.1-4, Aug. 1986.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.6, p.1-4, Dec. 1986.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.7, p.1-4, Apr. 1987.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.8, p.1-4, Aug. 1987.
-

-
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.9, p.1-4, Nov. 1987.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.10, p.1-4, Apr. 1988.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.11, p.1-4, Aug. 1988.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.12, p.1-4, Dec. 1988.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.13, p.1-4, June 1989.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.14, p.1-4, May 1990.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.15, p.1-4, Jan. 1991.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.16, p.1-4, Nov. 1991.
- THE POPULATION COUNCIL. NORPLANT^(R) Worldwide, New York, n.17, p.1-4, Dec. 1992.
- THE POPULATION COUNCIL. Norplant^(R) contraceptive subdermal implants: Guide to Effective Counseling. New York, 1989, 33p.
- POTTER, L. S. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press, 1991.
- RABE, T. Atualização clínica sobre o gestodene trifásico. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992:Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.13.
- ROLAND, M. Wy 3707, a totally synthesized progestogen for contraception. International Journal of Fertility, U.S.A., v.11, n.4, p.401-404, Oct./Dec. 1966.
- RUDEL, H.; MARTINEZ-MANAUOU, J.; MAQUEO-TOPETE, M. [sem título]. Fertil. & Steril., v.16, p.158, 1965
- SALEN, H. T.; ABDULLAH, K. A.; SHAABAN, M. M. NORPLANT^(R) and lactation. In: SYMPOSIUM ON LONGTERM SUBDERMAL CONTRACEPTIVE IMPLANTS (1984:Assiut-Egypt). Assiut-Egypt: Assiut University, 1984. p.20.
- SALAH, M.; AHMED, A. G. M.; ABO-ELOYOUN, M.; SHAABAN, M. M. Five-year experience with NORPLANT^(R) implants in Assiut, Egypt. Contraception, v.35, n.6, p.543-550, June 1987.
-

-
- SATAYAPAN, S.; KANCHANASINITH, K.; VARAKAMIN, S. Perceptions and acceptability of NORPLANT^(R) implants in Thailand. Studies in Family Planning, v.14, n.6/7, p.170-176, June/July, 1983.
- SEGAL, S. J. Contraceptive subdermal implants. In: MISHELL, Jr, D. R. Advances in Fertility Research. Raven Press, New York, p.117-127, 1982.
- SEGAL, S. J. The development of NORPLANT^(R) implants. Studies in Family Planning, v.14, n.6/7, p.159-163, June/July, 1983.
- SEGAL, S. J. NORPLANT^(R) contraceptive implants advancing. Network, North Carolina, v.5, n.3, p.1-3, Spring 1984.
- SEGAL, S. J.; CROXATTO, H. Presented at the XXIII Meeting of American Fertility Society, April 14-16, 1967, Washington, D.C.
- SEGAL, S. J. et al. NORPLANT implants: the mechanism of contraceptive action. Fertility and Sterility, U.S.A., v.56, n.2, p.273-275, Aug. 1991.
- SINGH, K.; VIEGAS, O. A. C.; FONG, Y. F.; RATNAM, S. S. Acceptability of NORPLANT^(R) implants for fertility regulation in Singapore. Contraception, v.45, n.1, p.39-47, Jan. 1991.
- SINGH, K.; VIEGAS, O. A. C.; KOH, S. C. L.; RATNAM, S. S. Effect of long-term use of NORPLANT^(R) implants on haemostatic function. Contraception, v.45, p.203-219, 1992.
- SINGH, S.; WULF, D. Estimated levels of induced abortion in six Latin American countries. International Family Planning Perspectives, v.20, n.1, p.4-13, Mar. 1994.
- SIVIN, I. Clinical effects of NORPLANT^(R) subdermal implants for contraception. Long-Acting Steroid Contraceptions, New York, p. 89-116, 1983.
- SIVIN, I. International experience with NORPLANT^(R) and NORPLANT-2 contraceptives. Studies in Family Planning, v.19, n.2, p.81-94, Mar./Apr. 1988.
- SIVIN, I. et al. Long-term experience with NORPLANT^(R) implants in International Clinical Trials. Contracept. Deliv. Syst., Netherlands, n.5, p.53-62, 1984.
- SIVIN, I. et al. NORPLANT^(R): reversible implant contraception. Studies in Family Planning, v.11, n.718, p.227-235, July/Aug. 1980.
- SIVIN, I. et al. Rates and outcomes of planned pregnancy after use of NORPLANT^(R) capsules. NORPLANT II rods, or levonorgestrel - releasing or copper Tcu 380 Ag intrauterine contraceptive devices. Am. J. Obstet. Gynecol., v.166, n.4, p.1208-1213, Apr. 1992.
-

-
- SIVIN, I. et al. Three-year experience with NORPLANT^(TM) subdermal contraception. Fertility and Sterility, U.S.A., v.39, n.6, p.799-808, June 1983.
- SKOUBY, S. O. Contracepção oral: impacto metabólico em mulheres diabéticas. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:Caracas:1992). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.3.
- SPICEHANDLER, J. NORPLANT introduction: a management perspective. In: SEGAL, S. J.; TSUI, A. O. Demographic and Programatic Consequences of Contraceptive Innovation, Plenum Publishing Corporation, 1989. p.199-225
- STURGIS, S. H.; ALBRIGHT, F. Mechanism of estrin therapy in the relief of dysmenorrhea. Endocrinology, v.26, p.68, 1940.
- TASK force on oral contraception, WHO/HRP: The WHO multicentre trial of the vasopressor effects of combined oral contraceptives: 1. Comparisons with IUD. Contraception, v.40, p.129, 1989.
- TATUM, H. J.; COUTINHO, E. M.; ADEODATO FILHO, J.; SANT'ANNA, A. R. S. Acceptability of long-term contraceptive steroid administration in humans by subcutaneous Silastic capsules. Am. J. Obst. & Gynecol., n.7, p.1139-1143, Dec. 1969.
- TEJUJA, S. Use of subcutaneous silastic capsules for long-term steroid contraception. Am. J. Obstet. Gynecol., n.197, p.954-957, 1970.
- THAPA, S.; LAMPE, P.; ABEYKOON, A. Assessing potential demand for NORPLANT^(R) implants in Sri Lanka. Adv. in Contraception, Netherlands, n.8, p.115-128, 1992.
- THAPA, S.; SILVA, V.; FARR, M. G. Potential acceptors of NORPLANT^(R) implants in comparison with recently sterilized women in Sri Lanka. Adv. in Contraception, Netherlands, n.5, p.147-162, 1989.
- TIETZE, C.; LEWIT, S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. Studies in Family Planning, v.4, p.35-42, 1973.
- TOPPOZADA, M.; AMER, S.; EL-GHAZZAWI, E. Effect of subdermal levonorgestrel contraceptive implants on vaginal candidiasis. Adv. Contracept., Grã-Bretanha, n.2, p.117-122, 1986.
- TRUSSELL, J.; KOST, K. Contraceptive failure in the United States: a critical review of the literature. Studies in Family Planning, v.18, n.5, p.237-283, Sept/Oct 1987.
- UPDATE: New implant removal method. International Family Perspectives, v.20, n.1, p.3, Mar. 1994.
-

-
- WEINER, E.; JOHANSSON, E. D. B. Plasma levels of d-Norgestrel, Estradiol and Progesterone during treatment with Silastic implants containing d-Norgestrel. Contraception, U.S.A., v.14, n.1, p.81-91, July 1976.
- WEINER, E.; JOHANSSON, E. D. B.; WIDE, L. Inhibition of the Positive Feedback of Oestradiol during treatment with subcutaneous implants of d-Norgestrel. Contraception, U.S.A., v.13, n.3, p.287-297, Mar. 1976.
- WEINER, E.; VICTOR, A.; JOHANSSON, E. D. B. New delivery systems for D-Norgestrel. Acta Obstet. Gynecol. Scand., suppl.54, p.35-43, 1976.
- WESEL, S. Experiência clínica com gestodene em mulheres não-fumantes, com 35-45 anos. In: CONGRESSO MUNDIAL DE FERTILIDADE E ESTERILIDADE (14:1992:Caracas). Livro de Resumos - IFFS-92. Caracas, 1992. p.9
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. NORPLANT contraceptive subdermal implants: managerial and technical guidelines. Geneva, 1990. 134p.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Facts about an implantable contraceptive. Bulletin of the World Health Organization, v.63, n.3, p.485-494, 1985.
- ZIMMERMAN, M. et al. Assessing the acceptability of NORPLANT^(R) implants in four countries: findings from Focus Group Research. Studies in Family Planning, v.21, n.2, p.92-103, Mar./Apr. 1990.
-