

## ERRATA

pág. 3 - segunda linha - onde se lê MORÁGUEZ, 1990, leia-se MORÁGUEZ, 1987.

pág. 32 - TABELA 3 - onde se lê Total: 1834 - 130,7%, leia-se Total: 2091 - 149,0%.

pág. 34 - TABELA 4 - onde se lê anos/mulher no 4º ano: 2049, leia-se anos/mulher no 4º ano: 2226.

pág. 52 - TABELA 20 - no título, onde se lê pressão arterial sistólica, leia-se pressão arterial diastólica.

pág. 82 - Ref. Bibliográfica - onde se lê RELATÓRIO DE 1998, leia-se RELATÓRIO DE 1988.

LÚCIA HELENA SIMÕES DA COSTA PAIVA

---

---

AVALIAÇÃO DA PERFORMANCE DO ACETATO DE  
MEDROXIPROGESTERONA INJETÁVEL COMO ANTICONCEPCIONAL  
E EFEITOS SOBRE O PESO CORPORAL, PRESSÃO ARTERIAL,  
CICLO MENSTRUAL E HISTOLOGIA ENDOMETRIAL

---

---

TESE DE MESTRADO APRESENTADA À  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

ORIENTADOR: PROF. DR. ABRAHAM JUAN ANTONIO DÍAZ, MORÁGUEZ

CAMPINAS — SÃO PAULO  
1993



UNIDADE	BC
N.º CHAMA	P166
V.	76
TCMBO B-1	20.584
PROC.	236/94
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	CR\$ 800,00
DATA	19/01/94
N.º CPD	

CM-00052602-7

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA CENTRAL - UNICAMP

Paiva, Lucia Helena Simões da Costa

P166a Avaliação da performance do acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional e efeitos sobre peso corporal, pressão arterial, ciclo menstrual e histologia endometrial / Lucia Helena Simões da Costa Paiva. -- Campinas, SP : [s.n.], 1993.

Orientador : Abraham Juan Antonio Días Morágués.

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anticoncepção. 2. Medroxiprogesterona. 3. Endométrio.

I. Morágués, Abraham Juan Antonio Días. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

20. CDD -613.94 -615.36  
-618.1

Índices para Catálogo Sistemático:

1. Anticoncepção 613.94
2. Medroxiprogesterona 615.36
3. Endométrio 618.1

Ao meu marido José Luiz

Aos meus pais Jorge e Luiza

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Abraham Juan Díaz Moráquez, pelo estímulo e orientação desta tese.

Ao Prof.Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pela amizade e incentivo desde o início da minha carreira.

Ao Prof. Dr. Nilson Roberto de Mello, pelas sugestões apresentadas.

Ao Professor Eduardo Lane, pelo apoio e confiança.

A Dra. Cecília Amélia Fazzio Escanhoela e Dra. Izilda Aparecida Cardinalli, pela inestimável colaboração na avaliação histológica.

A Maria Helena de Sousa e Josele de Oliveira Silva, pelo trabalho de análise estatística.

A Claudia Maria Maldonado e Willian Davila Delgallo, pela imensa e dedicada ajuda na coleta de dados.

Aos funcionários e enfermeiras do Ambulatório de Planejamento Familiar, em especial a Eliane Cristina Pimentel e Márcia Aparecida Ramos, pela colaboração na realização deste trabalho.

Ao Vanderlei Passiano de Mattos, pela solicitude e ajuda na separação das fichas.

A Neusa Oliveira Bonfante pela dedicação e auxílio na realização deste trabalho.

A Assessoria Técnica do CAISM, em especial à Sueli Chaves, Fernanda Atibaia, pela colaboração na etapa final do trabalho.

A Luzia Gonçalves Aguiar e Maria Aparecida Mayor pela ajuda no levantamento bibliográfico.

Ao Klésio Divino Palhares, pela ajuda e solicitude.

A todos os colegas, docentes do Departamento de Tocoginecologia, pelo estímulo e apoio.

Aos alunos e residentes, pelo trabalho e motivação.

As pacientes, todo meu respeito

Pelo incentivo e auxílio na realização deste trabalho, agradeço sinceramente:

Prof. Dr. Aloisio José Bedone

Prof. Dra. Angélica de Fatima Assunção Braga

Prof. Dr Anibal Faúndes

Dr. Carlos Alberto Petta

Dra. Eliana Amaral

Prof. Dra. Ellen Hardy

Prof. Dr. José Carlos Gama da Silva

Prof. Dr. José Guilherme Cecatti

Dr. José Roberto Gabiatti

Prof. Dr. Luiz Guillermo Bahamondes

Dr. Sérgio Marba

Dra. Sophie Derchain

## **ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS**

ACO	Anticoncepcional combinado oral
AMP	Acetato de medroxiprogesterona
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
coef.	Coeficiente de regressão
DIU	Dispositivo Intra-Uterino
DTG	Departamento de Tocoginecologia
et al.	E colaboradores
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormônio folículo estimulante
IPPF	International Planned Parenthood Federation
kg	Quilogramas
LH	Hormônio luteinizante
LHRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
MAC	Método anticoncepcional
mg	Miligramas
mmHg	Milímetros de mercúrio
n	Número de casos
NS	Não significativo
p	Valor de significância estatística
PA	Pressão arterial
pg/ml	Picogramas por mililitro
S	Desvio-Padrão
SE	coef. Erro do coeficiente
SPSS/PC	Statistical Package for Social Science/Personal Computer
t	Teste "t" de Student
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
V	Variação extrema
WHO	World Health Organization



$\bar{X}$	Média
$X^2$	Qui-quadrado
%	Porcentagem
&	"e" comercial

# SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

	PÁGINA
1. INTRODUÇÃO . . . . .	01
2. OBJETIVOS . . . . .	18
2.1. Objetivo geral . . . . .	18
2.2. Objetivos específicos . . . . .	18
3. METODOLOGIA E CASUÍSTICA . . . . .	19
3.1. Estudo da performance do AMP como anticoncepcional e efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual . . . . .	19
3.1.1. Critérios de inclusão . . . . .	19
3.1.2. Critérios de exclusão . . . . .	20
3.1.3. Acompanhamento dos sujeitos . . . . .	20
3.1.4. Definição das variáveis . . . . .	21
3.1.5. Coleta dos dados . . . . .	25
3.1.6. Processamento dos dados . . . . .	25
3.1.7. Análise dos dados . . . . .	26
3.2. Estudo das características do endométrio. . . . .	27
3.2.1. Tamanho da amostra . . . . .	27
3.2.2. Seleção dos sujeitos . . . . .	27
3.2.3. Critérios de inclusão . . . . .	27
3.2.4. Critérios de exclusão . . . . .	28
3.2.5. Coleta das biópsias de endométrio . . . . .	28
3.3. Aspectos éticos. . . . .	29

4. RESULTADOS . . . . .	30
4.1. Descrição da amostra . . . . .	30
4.2. Avaliação da performance do AMP como anticoncepcional	33
4.3. Análise do peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual . . . . .	39
4.4. Análise das características do endométrio . . . . .	54
5. DISCUSSÃO . . . . .	55
6. CONCLUSÕES . . . . .	72
7. ANEXOS. . . . .	73
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. . . . .	76
9. ILUSTRAÇÕES	

## RESUMO

Realizou-se de um estudo clínico descritivo, com as mulheres que utilizaram o acetato de medroxiprogesterona (AMP) injetável como anticoncepcional, admitidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP no período de setembro de 1976 à setembro de 1990. Numa primeira etapa, estudou-se a performance do AMP como anticoncepcional e os efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual, em 1401 usuárias. Numa segunda etapa, avaliou-se as características do endométrio em sub-grupo constituído por 148 usuárias que foram submetidas à biópsia endometrial. Os resultados mostraram que o AMP foi um método aceitável e de alta eficácia anticoncepcional. Observou-se um aumento estatisticamente significativo do peso corporal relacionado ao tempo de uso e ao peso inicial da usuária. Sobre a pressão arterial, os efeitos foram mínimos mas clinicamente favoráveis. A maioria das usuárias apresentou alterações do ciclo menstrual, sendo a amenorréia a alteração mais freqüente. O endométrio revelou diferentes graus de atrofia na maioria das biópsias realizadas. Os resultados demonstram que, com a orientação e seleção adequada das usuárias, o AMP pode ser mais uma opção anticoncepcional disponível para muitas mulheres.

## SUMMARY

A descriptive clinical study was carried out with women enrolled at the Family Planning Clinic, Obstetrics and Gynecology Department, UNICAMP, who chose contraception through use of medroxyprogesterone acetate (MPA). The study was developed from September, 1976 through September, 1990. In the first phase, the efficacy of MPA was analyzed in 1401 women, as well as its effects on body weight, blood pressure and menstrual cycle characteristics. In a second phase, the characteristics of the endometrium were studied in a sub-group of 148 users who underwent endometrium biopsy. The results showed that MPA was an acceptable and highly effective contraceptive. A statistically significant increase in body weight was observed, related to time of use and initial weight. Regarding blood pressure, effects were minimal but clinically favorable. Most of the users presented alterations of the menstrual cycle; amenorrhea was the most frequent. Different degrees of endometrial atrophy were found in most of the biopsies. These results showed that with appropriate selection and orientation of users, MPA can be one more contraceptive option available to many women.

## *INTRODUÇÃO*

## 1. INTRODUÇÃO

Apesar de a medicina ter conseguido grandes avanços na tecnologia contraceptiva, ainda está longe de desenvolver o "anticoncepcional perfeito" (ROSENFELD et al., 1983). Existem atualmente, métodos de alta eficácia e segurança aceitável, que satisfazem as necessidades de um grande grupo de mulheres, mas nem todas contam, hoje, com anticoncepcionais adequados ao seu estado de saúde, idade, paridade, condições sociais, culturais e até religiosas. A procura de métodos anticoncepcionais mais eficazes, aceitáveis e inócuos continua sendo uma meta em todo o mundo (SILVA, 1989).

O maior avanço científico na história da anticoncepção moderna, ocorreu com o desenvolvimento dos anticoncepcionais hormonais.

Os primeiros anticoncepcionais hormonais, desenvolvidos em meados da década de 1950, eram progestogênios com efeito de curta duração, administrados por via oral. Em 1953, \* KARL JUNKMANN, descobriu que a esterificação dos progestogênios produzia um efeito prolongado quando administrados por via injetável, e, a partir daí, um considerável número de ésteres de ação prolongada

-----

\* JUNKMANN, K. apud POPULATION REPORTS. - Injectable progestogens: official debate but use increase. Washington, USA, 1975. 16p. (série K, nº 1).

foram sintetizados. Apesar dos progestogênios orais apresentarem alta eficácia anticoncepcional, causavam sangramento menstrual irregular. A adição de estrogênio nas formulações, com a intenção de reduzir estas alterações do ciclo menstrual, resultou na pílula anticoncepcional combinada, primeiro anticoncepcional hormonal distribuído comercialmente em 1960 (POPULATION REPORTS, 1984).

À medida que se acumulavam experiências com o uso da pílula combinada, tornava-se evidente que o estrogênio contido nessas preparações era responsável por alguns efeitos colaterais desagradáveis e complicações graves relacionadas, principalmente, a fenômenos tromboembólicos, observados em usuárias britânicas (ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS, 1967).

Por essas razões, anticoncepcionais hormonais sem estrogênio e sem o inconveniente da administração oral diária despertaram, cada vez mais, o interesse de pesquisadores, constituindo-se nas bases da anticoncepção hormonal injetável de duração prolongada.

Além dessas razões, a administração de esteróides por via parenteral oferece outras vantagens sobre a via oral, pois evita a primeira passagem da droga pelo fígado, causando menor sobrecarga hepática, não sofre influência de fatores enterais que interferem em sua absorção e, quando administrados através de



veículos que permitem uma liberação lenta, mantêm níveis sanguíneos mais homogêneos e prolongados (LOBO, 1987; MORÁGUEZ, 1990).

O acetato de medroxiprogesterona (AMP), sintetizado em 1958, é atualmente o progestogênio mais utilizado em anticoncepção injetável de ação prolongada (BABCOCK et al., 1958).

Foi utilizado clinicamente pela primeira vez em 1960, em pacientes com aborto evitável, abortamento habitual, trabalho de parto prematuro e endometriose. Observou-se, porém, que muitas mulheres tratadas com altas doses durante a gravidez demoravam muitos meses para recuperar sua fertilidade (CSAPO et al., 1966). Como resultado dessas observações, iniciaram-se os primeiros testes clínicos como reguladores da fertilidade, surgindo, em meados da década de 60, as primeiras publicações científicas, indicando sua alta eficácia anticoncepcional (COUTINHO, DE SOUZA, CSAPO, 1966).

Em 1967, nos Estados Unidos, o Laboratório Upjohn, fabricante do produto, fez a primeira solicitação Food and Drug Administration (FDA) para comercializar o AMP para uso como anticoncepcional nesse país. Entretanto, controvérsias na interpretação de estudos toxicológicos realizados em animais, levantando suspeitas sobre um possível efeito carcinogênico da droga, preocupações com teratogenicidade e infertilidade, adiaram sua aprovação em alguns países, sobretudo nos Estados Unidos (SUN,

1982; ROSENFELD et al,1983; POTTS & PAXMAN, 1984; GREEN,1987; RICHARD & LASAGNA, 1987).

Segundo normas do FDA, os testes de toxicidade para produtos anticoncepcionais devem ser inicialmente realizados, utilizando-se altas doses por dois anos em ratos, sete anos em cães e dez anos em macacos (BERLINER, 1974).

Os resultados desses estudos mostraram uma maior incidência de tumores em animais tratados que em animais-controle (POPULATION REPORTS, 1975). Cães da raça "beagle", tratados com doses de AMP e progesterona, equivalentes a 25 vezes a dose humana, apresentaram maior incidência de nódulos benignos de mama e duas cadelas desenvolveram carcinoma de mama após quatro anos de estudo (FRANK et al.,1979).

Entretanto, várias publicações científicas têm sugerido que as cadelas "beagle" não são um bom modelo de experimentação para predizer o risco de câncer em humanos, pois a resposta endógena e exógena aos hormônios esteróides são características desta espécie, diferindo, em muitos aspectos da de outros animais de laboratório e a da mulher (HILL & DUMAS, 1974; EL ETREBY et al., 1979).

A neoplasia de mama, nesses animais é uma doença comum. Há também diferenças importantes na resposta aos progestogênios a

nível celular. No cão, os progestogênios ligam-se mais fortemente aos receptores de progesterona, tanto na mama quanto no endométrio, podendo induzir a formação de tumores, quando administrados continuamente, em altas doses, durante vários anos (BRIGGS, 1980). O aparecimento de nódulos mamários em cães submetidos aos progestogênios parece estar relacionado a alterações dos hormônios hipofisários através da estimulação da produção de hormônio de crescimento e prolactina. Estes efeitos não são observados em mulheres (El ETREBY et al., 1979).

Devido às diferenças entre os cães "beagle" e o homem, inúmeros pesquisadores e organizações internacionais revisaram os experimentos com animais, concluindo que o cão "beagle" não é o animal adequado para estudos sobre segurança dos produtos hormonais. Concluíram, também, não haver evidências de riscos associados ao AMP que justificassem excluir seu uso como anticoncepcional, sendo necessário continuar monitorizando a segurança da droga, a longo prazo ( El ETREBY et al., 1979; IPPF, 1982; WHO, 1982a; POPULATION REPORTS, 1984; 1987; WHO, 1990).

A controvérsia intensificou-se mais ainda quando, no final de um estudo de dez anos em macacos Rhesus, submetidos a doses de AMP 50 vezes o equivalente à dose humana, observou-se que dois de 12 macacos autopsiados desenvolveram carcinoma de endométrio. Não se observou câncer de endométrio, em nenhum dos animais-contrôle (WHO, 1982a).

Da mesma forma que no caso dos tumores de mama em "beagles", a relevância desses estudos para a mulher tem sido questionada. Nos macacos, o câncer apareceu em endométrios atróficos; na mulher, geralmente está associado à hiperplasia induzida pelo estrogênio (WHO, 1982a). Além disso, os progestogênios inibem o crescimento do endométrio através da indução da enzima estradiol desidrogenase, diminuição da formação de receptores estrogênicos e da síntese de DNA endometrial (WHITEHEAD, 1986). Dessa forma inibem a hiperplasia e são utilizados em altas doses, com relativo sucesso, para tratamento de algumas formas de carcinoma de endométrio em mulheres (GAMBRELL, 1987; SZARVAS et al., 1987).

Somente em 1978, 11 anos após o primeiro pedido para comercialização do AMP como anticoncepcional, o FDA negou formalmente, a aprovação (FDA, 1978).

Essa decisão, entretanto, não encerrou a discussão. Em 1983, uma Junta Pública de Inquérito foi reunida para reconsiderar a recusa americana pela FDA. Essa junta concluiu, em 1984, que não havia evidências suficientes provando que o AMP era seguro para comercialização geral nos Estados Unidos (RICHARD & LASAGNA, 1987; WHO, 1990).

Em 1986, o Laboratório Upjohn reabriu a questão, submetendo ao FDA novos dados sobre a segurança do AMP, inclusive os resultados de estudos multicêntricos da WHO sobre câncer em usuárias de AMP. Os resultados preliminares destes estudos casos-

controle mostraram um risco relativo estimado de 0,3 para câncer de endométrio, 0,7 para câncer de ovário e 1,0 para câncer do fígado sugerindo não haver associação e até uma certa proteção em relação ao câncer de endométrio e ovário (WHO, 1986a).

Para câncer invasivo do colo uterino, os resultados finais desses estudos mostraram um risco relativo ajustado de 1,11, não mostrando tendência a um aumento do risco com a duração do uso ou com o tempo transcorrido desde sua interrupção (WHO, 1992). Para câncer de mama, o risco relativo ajustado foi de 1,21. Esse risco também não aumentou com a duração do uso, mas mostrou-se aumentado durante os primeiros quatro anos de exposição, principalmente em mulheres com menos de 35 anos. Assim, se o AMP está associado a um aumento no risco de câncer de mama, esta associação é pequena e da mesma magnitude que a observada para anticoncepcionais orais (WHO, 1991).

Em 1992, o Comitê de Fertilidade e o Comitê Consultivo de Drogas e Saúde Materna do FDA discutiram novamente os dados sobre os possíveis efeitos do AMP e concluíram que os benefícios dessa forma de anticoncepção sobrepõe os riscos, recomendando, por unanimidade, sua aprovação (LAWRENCE, 1992). Finalmente, em outubro de 1992, o FDA aprovou o AMP para uso como anticoncepcional nos Estados Unidos (FOREIT, 1992; BEATTIE, 1992).

Com essa aprovação, encerra-se grande parte da polêmica criada em torno do AMP. Isso certamente possibilitará uma maior divulgação do método, abrindo novas perspectivas para sua utilização mais ampla, oferecendo às mulheres mais uma opção eficaz para planejar com segurança, não só o número de filhos, bem como o momento mais adequado para tê-los.

Apesar dessas controvérsias, que atrasaram, por mais de 25 anos sua aprovação para uso como anticoncepcional nos Estados Unidos, o AMP vem sendo utilizado em outros países há mais de 20 anos.

Estima-se que, atualmente, cerca de 6 milhões de mulheres utilizam injetáveis de ação prolongada como anticoncepcional. Está legalmente registrado para esse uso em mais de 80 países de diferentes continentes, como Alemanha, Bélgica, Colômbia, Costa Rica, Dinamarca, Egito, França, Holanda, Israel, Jamaica, Líbano, México, Noruega, Nova Zelândia, Peru, Portugal, Reino Unido, Tailândia, Uruguai, Venezuela e Zaire (WHO, 1990).

No Brasil, o AMP está aprovado para uso clínico, mas não há aprovação explícita para seu uso como anticoncepcional. O Ministério da Saúde não inclui este método como uma das opções disponíveis, sendo seu uso basicamente restrito às instituições universitárias, provavelmente por desconhecimento dos profissionais de saúde ou por reflexo da polêmica gerada em torno de sua

aprovação pelo FDA, muitas vezes interpretada como se ainda não houvesse bastante informação sobre o método.

Entretanto, com a experiência acumulada durante todos esses anos em vários países, existe uma extensa documentação sobre o AMP.

É um progestogênio sintético ( 17 hidróxi- 6 - metilpregna-4-eno-3,20 diona), com estrutura química muito similar à da progesterona natural, preparado sob a forma de suspensão microcristalina, para uso intramuscular de depósito. Esses microcristais apresentam pouca solubilidade nos líquidos corporais e permanecem nos sítios de depósito, liberando lentamente o esteróide ativo de sua superfície, resultando em uma ação prolongada (FRASER & HOLCK, 1983).

Após cada injeção, os níveis plasmáticos de AMP variam de acordo com a dose utilizada e com muitos aspectos individuais relacionados a sua absorção (FOTHERBY, KOETSAWANG, MATHRUBUTHAM, 1980; BASSOL et al., 1984; FRASER, 1989). As maiores concentrações são detectadas cerca de 10 dias após a administração e declinam gradualmente, podendo permanecer detectáveis através de ensaios sensíveis por 7,5 a 9 meses após a última injeção (ORTIZ et al., 1977). Apesar de seu efeito prolongado, estudos que compararam

níveis sanguíneos após uma única injeção com mulheres que receberam sucessivas injeções não demonstraram evidências de um acúmulo da droga no organismo (JEPPSSON & JOHANSSON, 1976).

O AMP exerce seu efeito como anticoncepcional, tanto a nível central como periférico. O mais importante em termos de mecanismo de ação é uma inibição efetiva da ovulação. A inibição da secreção de gonadotrofinas, particularmente a liberação cíclica desses hormônios, leva à supressão dos esteróides ovarianos estradiol e progesterona. Os níveis de FSH e LH permanecem próximos aos valores observados no início da fase folicular, com níveis de LH inferiores aos de FSH (ROSENFELD, 1974; BENAGIANO & FRASER, 1981; FRASER & WEISBERG, 1981). Esta supressão hipofisária é reversível, pois a hipófise é capaz de responder ao hormônio liberador de gonadotrofinas hipofisárias (LHRH) a qualquer momento após a administração de AMP (TOPPOZADA, PARMAR, FOTHERBY, 1978).

Os níveis de estradiol também permanecem próximos aos valores médios observados no início da fase folicular de ciclos ovulatórios normais, tendendo a aumentar no final do terceiro mês após a administração (JEPPSSON, JOHANSSON, SJÖBERG, 1973). DÍAZ et al. (1985) observaram valores médios de estradiol em usuárias de AMP próximos a 50 pg/ml, 15 dias depois da injeção e 100 pg/ml, 90 dias depois. Através destes efeitos, a ovulação é inibida e os níveis de progesterona se mantêm baixos por um período variável de tempo que depende não só da dose utilizada mas também do dia do



ciclo em que foi administrada (FOTHERBY et al., 1980; SIRIWONGSE et al., 1982).

Além da inibição da ovulação, o AMP age produzindo uma supressão dos receptores de estrógeno no colo uterino, endométrio e trompas. Com isso, o muco cervical fica mais viscoso e escasso, tornando-se hostil à penetração do espermatozóide. No endométrio, a proliferação glandular é inibida e, nas trompas, o movimento ciliar diminui, alterando a velocidade de transporte do ovo. Todos esses efeitos, em conjunto, são responsáveis por sua alta eficácia anticoncepcional (FRASER & WEISBERG, 1981).

Tem-se utilizado vários regimes diferentes para a administração do AMP como anticoncepcional. A administração de 150 mg a cada três meses, mais comumente empregada, tem demonstrado taxas de gravidez que variam de 0 a 1,2 gestações por 100 mulheres/ano (EL-MAHGOUB, KARIM, AMMAR, 1972; WHO, 1977; FRAZER & WEISBERG, 1981; SALEM et al., 1988).

Alguns estudos realizados com doses de 100mg, a cada três meses, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de gravidez quando comparados à dosagem de 150mg. Esses resultados, no entanto, ainda são considerados prematuros para que se possa reduzir a dose comumente utilizada (WHO, 1986b). Com doses mais altas a cada seis meses (200, 300, 400 até 1000mg), a taxa de gravidez é de aproximadamente 2,7 gestações

por 100 mulheres/ano, podendo alcançar uma taxa acumulada de 3,6 gestações ao final de cinco anos de uso (ZANARTU, 1968; McDANIEL & PARDTHAISONG, 1974).

Um outro dado importante na avaliação dos métodos anticoncepcionais são suas taxas de continuação. A maioria dos estudos multicêntricos tem demonstrado grandes diferenças na taxa de continuação do AMP. As taxas acumuladas de continuação ao final de 12 meses variam entre valores extremos de 25% a 90% (MORÁGUEZ, 1987).

Dentre os diversos efeitos colaterais relatados com o uso do AMP, as alterações menstruais assumem maior importância, pois são relatadas freqüentemente como a principal causa de interrupção do método.

Somente uma pequena minoria das mulheres mantem ciclos menstruais regulares. A amenorréia é a alteração menstrual mais freqüente e sua incidência varia entre 25% a 72% (BELSEY & PEREGOUDOV, 1988). Outras alterações menstruais, como a oligomenorréia e um sangramento leve ou "spotting", ocorrem principalmente no início do uso do método. Com a continuação do uso, existe tendência a se instalar a amenorréia (WHO, 1978). Apesar do desconforto que essas alterações menstruais podem causar para algumas mulheres, não representam uma ameaça à saúde e não necessitam de nenhum tratamento.

Episódios de sangramento excessivo não são freqüentes, ocorrendo em 3% a 6% das usuárias (BELSEY, 1988). Menos de uma por 1000 usuárias necessita de curetagem uterina em decorrência do sangramento prolongado (MORÁGUEZ, 1987).

Outros efeitos colaterais, muitos deles difíceis de serem diretamente relacionados ao uso da droga, são responsáveis por menores taxas de encerramento do método. A cefaléia é um dos sintomas não menstruais mais comuns, relatada por aproximadamente 5% a 17% das mulheres (SCHWALLIE & ASSENZO, 1973; WHO, 1977; 1978; FRASER & WEISBERG, 1981). A depressão, que tem sido relacionada à influência dos progestogênios no metabolismo da serotonina, e a diminuição da libido, talvez relacionada à diminuição dos níveis estrogênicos, incidem em cerca de 1,4% e 1,6% respectivamente. São sintomas subjetivos, difíceis de se avaliar e quantificar, por terem origem multifatorial (HEBER, 1988).

Também tem-se observado, regularmente, um aumento do peso corporal em usuárias de AMP. A maioria dos estudos descreve um aumento médio de 0,5 a 2,5kg/ano mas algumas usuárias apresentam aumentos bem maiores (KOETSAWANG et al., 1974; WHO, 1978; 1986b; MORÁGUEZ, 1987). LEIMAN (1972) sugeriu que esse ganho de peso pode ser causado por um efeito glicocorticóide-símile do AMP ou, talvez, por um efeito estimulador do centro de controle do apetite no hipotálamo. Embora pareça existir uma forte relação entre a proporção de pacientes com ganho de peso e aquelas com aumento do apetite, o mecanismo e a fisiopatologia desta observação não são

claramente conhecidos e requerem interpretação cautelosa. O peso adicional parece resultar de um aumento do tecido adiposo e não devido a retenção líquida (POPULATION REPORTS, 1984).

Ao contrário dos anticoncepcionais orais combinados, o AMP parece não exercer efeitos importantes sobre a coagulação sanguínea e pressão arterial. FAHMY et al. (1991a) não observaram significantes alterações na coagulação sanguínea, apenas uma pequena redução na antitrombina III, sugerindo não haver maior risco de doenças tromboembólicas com o uso do AMP. Em relação aos níveis pressóricos, a maioria dos estudos mostra efeitos mínimos sobre a pressão arterial, revelando, alguns deles até pequenos decréscimos (SCHAWALLIE & ASSENZO, 1973; WHO, 1978; BLACK, LEPPERT, DeCHERNEY, 1979; WHO, 1986b; HEBER, 1988).

Tem-se relacionado ao uso de anticoncepcionais hormonais, alterações do metabolismo lipídico, dos carboidratos e da função hepática. Atribuem-se, principalmente aos progestogênios aos progestogênios derivados da testosterona, mudanças desfavoráveis no perfil lipídico (LIPSON et al., 1986). Com o AMP, a maioria dos estudos não têm demonstrado alterações significativas nos níveis de colesterol total, HDL, LDL e fosfolípidos. Discretas elevações dos triglicérides, embora estatisticamente não significantes também são relatadas (AMATAYAKUL, SILVASSOMBOON, SINGKAMANI, 1980; FAJUMI, 1983; LIEW et al., 1985; 1986; GARZA-FLORES et al., 1991). Um dos poucos estudos que concluiu haver

maior risco de aterosclerose, foi o realizado por FAHMY et al., em 1991a, e que mostrou índices aterogênicos preditivos de aterosclerose significativamente alterados em usuárias de AMP.

Alguns autores demonstraram pequenos aumentos da glicemia de jejum e dos níveis de insulina, durante teste de tolerância a glicose, relacionados provavelmente ao leve efeito corticosteróide do AMP (LIEW et al., 1985; 1986; FAHMY et al., 1991b). O diabetes clínico raramente se desenvolve e não é considerado contra-indicação ao uso do AMP, mas, nestas pacientes, exames de tolerância à glicose devem ser realizados periodicamente (WHO, 1990). A função hepática parece não se alterar (EL-MAHGOUB et al., 1972; AMATAYAKUL et al., 1980; FRASER & WEISBERG, 1981).

Outro aspecto que no passado foi bastante controverso relaciona-se à fertilidade das ex-usuárias do AMP. Sabe-se, atualmente, que a ovulação pode permanecer inibida até que o AMP desapareça da circulação (ORTIZ et al., 1977; FOTHERBY et al., 1980). O intervalo entre a última injeção e o retorno da função reprodutiva normal é muito variável e resulta da fertilidade individual de cada paciente e da capacidade de metabolização da droga. Estudos mostram que o restabelecimento da menstruação e ovulação ocorre em média até seis meses após a última injeção (SHWALLIE & ASSENZO, 1973; GARZA-FLORES et al., 1985).

Um grande estudo tailandês mostrou que o retardo da concepção é de 5,5 meses ou seja, aproximadamente nove meses após a ultima injeção. O acompanhamento dessas mulheres mostrou que 78,2% haviam engravidado ao final do primeiro ano e 92,1% estavam grávidas ao final do segundo ano, taxas essas muito semelhantes à apresentada após retirada do DIU na mesma população (PARDTHAISONG, GRAY, McDANIEL, 1980). Em resumo, não existem evidências de um aumento no risco de esterilidade definitiva após uso do AMP (VECCHIO, 1972; WHO, 1990).

Por todas as razões anteriormente mencionadas, a anticoncepção através do AMP apresenta algumas características importantes para muitas mulheres. Oferece as vantagens de ter alta eficácia, boa taxa de continuação, reversibilidade, não apresenta os efeitos colaterais causados pelos estrogênios, independe do coito, não interfere com a lactação, é fácil de ser utilizada e tem custo relativamente baixo.

O Departamento de Tocoginecologia da UNICAMP, tem se preocupado, historicamente, em avaliar os métodos anticoncepcionais, incluindo a ampliação do número de opções anticoncepcionais às mulheres que desejam ou precisam postergar uma gravidez. Vem também trabalhando junto à Secretária de Saúde no treinamento e conscientização de profissionais de saúde para melhoria dos Serviços de Planejamento Familiar no Estado de São Paulo.

A aprovação do AMP pelo FDA, provavelmente será seguida da aprovação em outros países e possivelmente no Brasil. A experiência da UNICAMP com o AMP, de mais de 15 anos de uso, é uma das maiores experiências do país e, no caso da aprovação do AMP pelo Ministério da Saúde, poderá servir como subsídio que facilite o uso criterioso do método, com orientação correta das usuárias potenciais. Dessa maneira, julgamos o momento adequado para avaliar, através de um estudo clínico criterioso, o AMP como método anticoncepcional nesta população.

## ***OBJETIVOS***



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral:**

Estudar a performance e alguns efeitos do AMP quando utilizado como aticoncepcional injetável a longo prazo.

### **2.2. Objetivos específicos:**

Estudar a performance do AMP como anticoncepcional através da avaliação da eficácia, das taxas de continuação e de encerramento por diferentes causas.

Estudar os efeitos do AMP sobre o peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual.

Descrever as características do endométrio em usuárias do AMP.

## ***METODOLOGIA E CASUÍSTICA***

### **3. METODOLOGIA E CASUÍSTICA**

O estudo foi desenvolvido em duas etapas. Na primeira, avaliou-se a performance e os efeitos clínicos do AMP e na segunda, as características do endométrio.

#### **3.1. Estudo da performance do AMP como anticoncepcional e efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual**

Tratou-se de um estudo clínico retrospectivo, descritivo, de coorte, com as mulheres que optaram pelo uso do AMP injetável como anticoncepcional, admitidas no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas e do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, no período de setembro de 1976 a setembro de 1990. Foram incluídas no estudo, 1401 mulheres que utilizaram o AMP no período referido e que preencheram os critérios definidos abaixo.

##### **3.1.2. Critérios de inclusão**

Ter utilizado como anticoncepcional, o AMP injetável na dose de 150mg a cada três meses, pelo menos duas vezes.

### **3.1.3. Critérios de exclusão**

Ter utilizado como anticoncepcional apenas uma dose de 150 mg de AMP injetável ou doses inferiores.

### **3.1.4. Acompanhamento dos sujeitos**

O acompanhamento das usuárias do método foi feito conforme rotina do Ambulatório de Planejamento Familiar, através de uma consulta ambulatorial, a cada três meses. Durante a consulta realizou-se anamnese, exame ginecológico completo, interrogatório sobre as características do ciclo menstrual e mediu-se o peso corporal e pressão arterial.

Nessas consultas, as usuárias receberam uma injeção de 150mg de AMP no próprio ambulatório, exceto nos períodos em que a droga não esteve disponível. Nesses casos, as pacientes eram orientadas para procurarem a droga em postos de saúde ou em farmácias. Também poderiam trocar de método, caso desejassem.

### 3.1.5. Definição das variáveis:

#### Dependentes:

- **Taxa de gravidez \*** : porcentagem de mulheres que engravidaram por falha do método, ao final de cada ano
  
- **Taxa de continuação \*** : porcentagem de mulheres que ainda utilizavam o método ao final de cada ano.
  
- **Taxa de encerramento \*** : porcentagem de mulheres que interromperam o uso do método por diferentes causas, ao final de cada ano.

Foram consideradas as seguintes causas de encerramento \*\* :

**a) causas médicas:** encerramentos originados por alguma queixa clínica que a paciente atribui ao método.

Considerou-se como causa médica a interrupção por gravidez, alterações menstruais, cefaléia e aumento de peso.

**b) outras causas médicas:** encerramentos originados por outras queixas clínicas que a paciente atribuiu ao método, mesmo que para o investigador não estejam relacionadas.

-----  
\* Calculadas segundo TIETZE & LEWIT, 1987b

\*\* Definidas segundo critérios de TIETZE & LEWIT, 1987a; 1987b

c) **causas pessoais:** encerramentos por razões não médicas, motivados por causas não relacionadas ao método. Considerou-se como causas pessoais a interrupção voluntária por desejo de gravidez, a troca de método por motivos pessoais ou a esterilização definitiva e outras pessoais (mudança de cidade, conselho de amigos ou parentes e outras).

d) **causas irrelevantes:** encerramentos originados por motivos não relacionados à aceitabilidade do método e que independem do desejo da paciente. Considerou-se como causas irrelevantes a falta de AMP, a mulher não necessitar de anticoncepção e as decorrentes da decisão do investigador.

- **Peso Corporal:** peso da paciente em quilogramas (Kg). Foram consideradas obesas as pacientes que apresentavam índice de massa corporal (divisão do peso em quilos pela altura em metros ao quadrado) acima de 27 Kg/m<sup>2</sup> \*.

-----  
\* Baseadas nos critérios do Health Implications of Obesity 1986; FOSTER & BURTON; 1985; MacDonald, 1986

- **Variação de peso:** mudança do peso em quilogramas, no decorrer do uso de AMP. As variações de peso foram agrupadas nas seguintes categorias:

perda excessiva ( perda superior a 5 kg )  
perda ( perda entre 2,01 a 5 Kg )  
aceitável ( variação de até 2 Kg )  
ganho ( ganho entre 2,01 a 5 Kg )  
ganho excessivo ( ganho superior a 5 Kg )

- **Pressão Arterial:** pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) medidas em milímetros de mercúrio (mmHg). Utilizou-se a classificação \* de :

PAD normal (PAD inferior a 89 mmHg )  
hipertensão leve (PAD entre 90-104 mmHg )  
hipertensão moderada/grave (PAD maior que 105 mmHg )

PAS normal (PAS inferior a 140 mmHg)  
hipertensão sistólica limítrofe (PAS entre 140 - 159 mmHg)  
hipertensão sistólica (PAS superior a 159 mmHg)

-----  
\* Classificação da PA em adultos segundo Relatório de 1988 do " Joint National Committee" para Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão. Algumas categorias foram reagrupadas para facilitar a análise dos dados.

- **Padrão menstrual:** características do ciclo menstrual referido pela paciente a cada consulta. Utilizou-se os critérios de :

menstruações periódicas      (intervalos menores que 90 dias)  
amenorréia                              (intervalos maiores que 90 dias)  
oligomenorréia/"spotting" (sangramento escasso ou manchas)  
hipermenorréia              (sangramento abundante ou prolongado)  
irregular              (amenorréia com períodos de sangramentos )

**Independentes:**

- **Tempo de uso do AMP \*** : duração do uso do AMP. Foram usadas as seguintes categorias: 6 meses, 1, 2, 3, 4 e 5 anos.
- **Idade:** em anos completos, por ocasião do início do uso do AMP.
- **Paridade:** Número de gestações.
- **Peso corporal inicial:** em quilogramas, antes de iniciar o uso do AMP.

-----  
\* Quando alguma informação não havia sido obtida exatamente na data final de cada período, utilizou-se a mais próxima a data correta tolerando-se uma variação de no máximo três meses (uma dose de 150 mg). Quando a variação foi maior, considerou-se o dado ignorado.



### **3.1.6. Coleta dos dados**

Os dados foram coletados da ficha clínica padronizada, utilizada no Ambulatório de Planejamento Familiar (Anexo 1). As informações contidas na ficha haviam sido preenchidas, a cada consulta, pelo profissional que prestou atendimento à usuária. Todos os dados foram coletados através da revisão seqüencial dessas fichas e transferidos para um formulário pré-codificado, desenvolvido para este estudo (Anexo 2).

### **3.1.7. Processamento dos dados**

Os dados registrados nos formulários foram primeiramente revisados manualmente para se detectar possíveis erros de seleção ou de preenchimento. Uma vez corrigidos, foram inseridos num microcomputador através de dupla digitação, utilizando-se um programa de entrada de dados em DBase III Plus. Após a digitação, os dados foram submetidos a um programa que detecta erros e inconsistências, até a limpeza total do arquivo.

### 3.1.8. Análise dos dados

Inicialmente foram elaboradas tabelas descritivas utilizando-se frequência, média e desvio padrão. A comparação das médias foi feita através do teste t de Student. As frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado. O nível de significância considerado foi de 0,05.

A performance do AMP como anticoncepcional foi analisada pelo método de tabela de vida, segundo as definições de TIETZE & LEWIT (1987a; 1987b). Esta análise expressa em porcentagem as taxas líquidas acumuladas de gravidez, continuação e encerramento por diferentes causas, a cada ano de uso.

Para as variáveis peso e pressão arterial, utilizou-se, também ajustes por regressão linear simples e múltipla (BEIGUELMAN, 1988). A regressão linear simples foi realizada com a finalidade de averiguar se existia alguma correlação significativa entre o peso corporal, a pressão arterial e o tempo de uso do AMP. A regressão múltipla foi realizada com a finalidade de identificar os fatores significativamente associados a variação de peso. A variação de peso constituiu-se na variável dependente e a idade, o peso inicial, a paridade e o tempo de uso, nas variáveis independentes. A paridade foi testada no modelo de forma dicotomizada ( $\leq 4$  e  $> 4$ ).

Para desenvolvimento destes procedimentos estatísticos, utilizou-se o pacote "Statistical Package For Social Sciencies" para "Personal Computer (SPSS/PC)".

### **3.2. Estudo das características do endométrio**

#### **3.2.1. Tamanho da amostra**

O tamanho da amostra necessário para representatividade estatística foi calculado em 144 biópsias, considerando-se um erro do tipo I ( $\alpha$ ) de 0,05 com uma proporção de atrofia endometrial igual a 0,40 e uma diferença de 0,20 entre a proporção amostral e a populacional.

#### **3.2.2. Seleção dos sujeitos**

As pacientes que participaram desta etapa do estudo, foram selecionadas durante uma das consultas de rotina na clínica, respeitando-se os critérios de inclusão e tiveram sua participação voluntária. Cento e quarenta e oito pacientes participaram desta etapa, sendo submetidas à biópsia de endométrio, colhida durante a consulta, após consentimento informado (anexo 3).

#### **3.2.3. Critérios de inclusão**

- Utilizar o AMP há, pelo menos, 12 meses.
- Aceitar voluntariamente ser submetida à biópsia endometrial.

#### **3.2.4. Critérios de exclusão**

- Utilizar o AMP por um período inferior a 12 meses.
- Não aceitar submeter-se à biópsia endometrial.
- Não ter sido possível a realização da biópsia por dificuldades técnicas.

#### **3.2.5. Coleta das biópsias de endométrio**

As biópsias foram realizadas ambulatorialmente, praticando-se uma curetagem parcial da cavidade uterina com uma cureta de Kharman modificada, sem utilizar anestesia e sem praticar dilatação cervical.

As amostras obtidas foram imediatamente fixadas em formolína a 10% e coradas pela técnica da hematoxilina-eosina. Após a coloração, foram processadas pela técnica habitual para estudo histológico utilizada pelo Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. A leitura das lâminas foi realizada sempre por dois patologistas, com diagnóstico histológico de consenso baseados nos critérios definidos por DALLENBACH-HELLWEG (1985).

### 3.3. Aspectos éticos

Do ponto de vista ético, o estudo em questão necessita algumas considerações. O estudo da performance do AMP e efeitos sobre o peso, pressão e ciclo menstrual foi realizado utilizando-se dados das fichas clínicas do serviço, sendo mantido o sigilo das participantes, pela identificação apenas por números.

Para o estudo das características do endométrio, todas as pacientes foram informadas do propósito da pesquisa e tiveram sua participação voluntária. Essas informações foram dadas pelos médicos ou enfermeiras do ambulatório e sua admissão só foi feita após consentimento informado (Anexo 3). Foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki (1986) . Este estudo foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa e Ética do Departamento de Tocoginecologia da FCM-UNICAMP.

## ***RESULTADOS***

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Descrição da amostra

A distribuição percentual por idade mostra que a maioria das usuárias tinha 30 anos ou mais. Menos de 2% eram adolescentes (Tabela 1).

**TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS DE AMP  
SEGUNDO A IDADE**

IDADE EM ANOS	n	%
Até 19	27	1,9
20-24	159	11,4
25-29	295	21,0
30-34	354	25,3
35 ou mais	566	40,4
Total	1401	100,0

$\bar{x} = 32,82$      $s = 7,09$      $V = 17-53$

Em relação ao número de gestações, observou-se que este método anticoncepcional foi utilizado principalmente por mulheres com alta paridade. Aproximadamente dois terços das usuárias haviam tido 3 gestações ou mais. Menos de 1% eram nulíparas (Tabela 2).

**TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS DE AMP  
SEGUNDO O NÚMERO DE GESTAÇÕES**

Nº DE GESTAÇÕES	n	%
0	12	0,9
1	136	9,7
2	305	21,8
3	295	21,1
4	216	15,4
5 ou mais	437	31,1
<b>Total</b>	<b>1401</b>	<b>100,0</b>
<hr/>		
$\bar{x} = 3,9$	$s = 2,4$	$v = 0 - 16$



Dentre os antecedentes pessoais considerados de risco para o uso de anticoncepcionais hormonais combinados, as varizes e a hipertensão arterial foram os mais freqüentes. Uma mesma paciente pode ter referido mais de um fator de risco, portanto, as porcentagens correspondem ao número de respostas afirmativas em cada categoria (Tabela 3).

**TABELA 3 - PERCENTUAL DAS USUÁRIAS DE AMP SEGUNDO OS ANTECEDENTES PESSOAIS**

ANTECEDENTES	n	%
Sem	722	51,5
Varizes	373	26,6
Hipertensão	358	25,5
Obesidade	302	21,5
Lactante	257	18,3
Diabetes	18	1,3
Outros	20	1,4
Ignorado	41	2,9
<b>Total</b>	<b>1834</b>	<b>130,7</b>

#### **4.2. Avaliação da performance do AMP como anticoncepcional**

As 1401 mulheres que iniciaram o uso do AMP no período estudado representaram , ao final de cinco anos, uma experiência total de uso de 2338 anos-mulher.

**Taxa anual de continuação:** as taxas anuais de continuação foram menores no 1º e 2º ano. Isto se deve fundamentalmente a um maior número de encerramentos nos dois primeiros anos de uso. A partir do 3º ano, houve um aumento nas taxas anuais de continuação, sendo a taxa aos cinco anos, mais de 11 pontos percentuais superior à do 2º ano.

**Taxa acumulada de continuação:** ao final do 1º ano, 73,7 por 100 mulheres continuavam utilizando o método. Esta taxa diminuiu para 50,5 por 100 mulheres ao final do 2º ano. A partir do 2º ano, as taxas acumuladas de continuação diminuíram menos acentuadamente, atingindo, aos cinco anos, uma taxa acumulada de 25,0 por 100 mulheres.

**Perda de seguimento:** houve um maior número de perdas de seguimento no 1º e 2º ano. A partir do 3º ano, as taxas aumentaram menos acentuadamente, atingindo, aos cinco anos, uma taxa acumulada de 35,6 por 100 mulheres (Tabela 4).

**TABELA 4 - EXPERIÊNCIA DE USO E TAXAS LÍQUIDAS DE CONTINUAÇÃO EM  
USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

EXPERIÊNCIA/ANOS	1	2	3	4	5
Anos/mulher	1195	1752	2049	2049	2338
Taxa anual de continuação	73,7	68,5	76,6	80,7	80,4
Taxa acumulada de continuação	73,7	50,5	38,6	31,1	25,0
Perda de seguimento	16,1	27,8	32,3	34,1	35,6
Nº de mulheres no final	819	392	220	142	88

**Taxas acumuladas de encerramento:** as maiores taxas acumuladas de encerramento ocorreram nos dois primeiros anos de uso, elevando-se pouco a partir do 3º ano. Os encerramentos por causas pessoais foram a causa mais freqüente de interrupção do método. Representaram mais da metade do total de encerramento durante os cinco anos de estudo, seguidos pelas causas médicas e irrelevantes (Tabela 5).

**TABELA 5 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR DIFERENTES CAUSAS EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

CAUSAS/ANOS	1	2	3	4	5
Médicas	6,2	11,3	14,0	14,8	16,1
Pessoais	16,7	30,8	36,8	40,0	43,1
Irrelevantes	3,4	7,4	10,6	14,1	15,8
Total de encerramentos	26,3	49,5	61,4	68,9	75,0

**Encerramentos por causas médicas:** durante todo o estudo ocorreram 14 gestações atribuídas à falha do método. A taxa acumulada de encerramento por gravidez, ao final do 1º ano, foi de 0,6 por 100 mulheres. Manteve-se inferior a 1 por 100 mulheres a cada ano. Ao final do 5º ano, a taxa acumulada foi de 1,5 por 100 mulheres. Dentre as causas médicas, as alterações menstruais representaram, quando somadas, a causa mais freqüente de interrupção do método e ocorreram principalmente no 1º e 2º ano de uso. Nenhuma usuária interrompeu o método por alterações menstruais a partir do 3º ano. Dentre essas alterações, o sangramento aumentado constituiu-se na principal causa individual de encerramento por causa médica, no 1º ano. A partir do 2º ano, a cefaléia foi a principal causa individual de encerramento por causa médica. A maioria dos encerramentos por aumento de peso ocorreu nos três primeiros anos de uso (Tabela 6).

**TABELA 6 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSAS MÉDICAS EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

MÉDICAS/ANO	1	2	3	4	5
Gravidez	0,6	0,9	1,2	1,2	1,5
Sangramento	1,3	1,7	2,0	2,0	2,0
Hipo/amenorréia	0,8	1,3	1,7	1,7	1,7
Irreg. menstrual	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
Cefaléia	1,1	2,2	3,0	3,4	3,6
Aumento de peso	0,7	1,6	2,1	2,5	2,8
Outras	1,3	3,1	3,5	3,5	4,0
<b>Total</b>	<b>6,2</b>	<b>11,3</b>	<b>14,0</b>	<b>14,8</b>	<b>16,1</b>

**Encerramentos por causas pessoais:** as taxas de encerramento pelo desejo de ter outro filho foram baixas.

A maioria dos encerramentos por causas pessoais ocorreu devido à interrupção do uso do AMP para a realização de esterilização definitiva, com uma taxa acumulada de 18,4 ao final do 5º ano. Dentre todas as causas de encerramento, a esterilização definitiva constituiu-se na principal causa individual de encerramento durante os cinco anos de estudo.

A taxa de encerramento para troca por outros métodos por razões pessoais, atingiu uma taxa acumulada de 7,9 aos cinco anos. A taxa acumulada de encerramento por outras causas pessoais foi de 13,7, aos cinco anos (Tabela 7).

**TABELA 7 - TAXAS LIQUÍDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSAS PESSOAIS EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

PESSOAIS/ANO	1	2	3	4	5
Gravidez planejada	0,6	1,4	2,3	3,1	3,1
Esterilização definitiva	8,8	14,9	16,3	17,0	18,4
Troca por outros métodos	2,6	5,5	6,8	7,2	7,9
Outras	4,7	9,0	11,4	12,7	13,7
Total	16,7	30,8	36,8	40,0	43,1

**Encerramentos por causas irrelevantes:** as taxas de encerramentos por causas irrelevantes representaram menos de um quarto do total de encerramentos.

A falta de AMP motivou o maior número de encerramentos por causas irrelevantes, com uma taxa acumulada de 5,9 ao final de cinco anos. Ao se comparar à tabela 6, as taxas de encerramentos pela falta de AMP foram maiores que as taxas de encerramentos por cada causa médica isolada, durante os cinco anos de uso (Tabela 8).

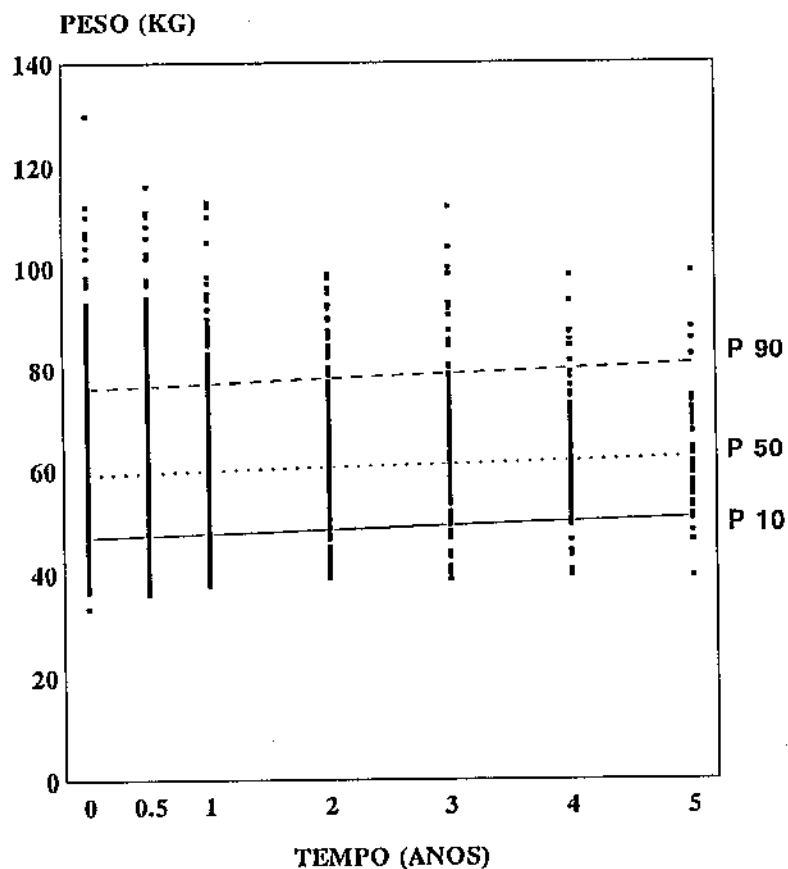
**TABELA 8 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTOS POR CAUSAS IRRELEVANTES EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

IRRELEVANTES/ANO	1	2	3	4	5
Falta de AMP	1,5	3,6	4,9	5,7	5,9
Decisão do investigador	1,0	1,7	2,3	3,1	3,8
Não precisa MAC	0,6	1,4	2,4	4,1	4,9
Outras	0,3	0,7	1,0	1,2	1,2
<b>Total</b>	<b>3,4</b>	<b>7,4</b>	<b>10,6</b>	<b>14,1</b>	<b>15,8</b>

#### 4.3. Análise do peso corporal, pressão arterial e características do ciclo menstrual

A distribuição do peso corporal em relação ao tempo de uso do AMP pode ser vista através das retas para o percentil 10, 50 e 90 no gráfico 1. Observou-se uma leve ascensão das retas, demonstrando uma tendência a um aumento progressivo de peso. Os coeficientes lineares calculados através dos ajustes de regressão linear foram significativos para todos os percentis ( $p= 0,007$ ;  $p= 0,032$ ;  $p= 0,008$  respectivamente).

GRÁFICO 1 .  
DISTRIBUIÇÃO DO PESO CORPORAL SEGUNDO  
O TEMPO DE USO DO AMP





Ao se comparar a média de peso inicial com a média de peso ao final de cada período de uso, observou-se um aumento estatisticamente significativo durante os cinco anos. As médias iniciais não foram constantes devido aos encerramentos que ocorreram no decorrer de cada período (tabela 9).

**TABELA 9 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE PESO EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS EM RELAÇÃO AO PESO INICIAL**

TEMPO	MÉDIA DE PESO (Kg)	S	n	p*
Inicial	59,94	12,07	1035	< 0,001
6 meses	61,17	12,08	1035	
Inicial	60,13	11,68	604	< 0,001
1 ano	62,05	11,98	604	
Inicial	59,04	11,72	278	< 0,001
2 anos	61,88	12,20	278	
Inicial	59,62	12,03	156	< 0,001
3 anos	63,84	12,89	156	
Inicial	59,85	10,64	88	< 0,001
4 anos	63,86	11,71	88	
Inicial	57,89	9,85	55	< 0,001
5 anos	63,09	11,45	55	

\* teste t

Ao se comparar a média de peso ao final de cada período em relação à média do período anterior, observou-se um aumento estatisticamente significativo até o 3º ano de uso. Após o 3º ano, estas diferenças não se mostraram significativas (Tabela 10).

**TABELA 10 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIA DE PESO EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS EM RELAÇÃO AO PERÍODO ANTERIOR**

TEMPO	MÉDIA DE PESO (kg)	S	n	p*
Inicial	59,94	12,07	1035	< 0.001
6 meses	61,17	12,08	1035	
6 meses	61,46	11,89	513	< 0,001
1 ano	62,40	12,05	513	
1 ano	61,37	11,62	225	< 0,001
2 anos	62,37	12,17	225	
2 anos	63,39	13,02	140	< 0,001
3 anos	64,35	12,71	140	
3 anos	64,58	12,05	85	N.S.
4 anos	64,30	11,61	85	
4 anos	62,22	11,61	49	N.S.
5 anos	62,94	11,69	49	

\* teste t

Após seis meses de uso, observou-se uma variação aceitável de peso em metade das usuárias; 12,6% tiveram alguma perda de peso e 36,8% algum ganho. Com o decorrer do uso, houve uma diminuição da porcentagem de pacientes que perderam peso ou tiveram uma variação aceitável e um aumento da porcentagem de pacientes que ganharam peso. Ao final do 5º ano, 20% das pacientes permaneciam dentro da variação aceitável; 5,4% haviam perdido peso e 74,6% haviam ganho.

Dentre as pacientes que ganharam peso, aproximadamente 25% tiveram um ganho entre 2 a 5 Kg durante os cinco anos de uso. Um ganho excessivo de peso, superior a 5 Kg, foi observado em 10,3% das usuárias após 6 meses, sendo que, ao final do 5º ano, 47,3% das pacientes que ainda utilizavam o método apresentavam um acréscimo de peso de 5 Kg ou mais em relação ao peso inicial (Tabela 11).

**TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE VARIAÇÃO DE PESO AO FINAL DE CADA PERÍODO**

VARIAÇÃO DE PESO * (Kg)	6 meses	1	2	3	4	5
Perda excessiva	3,0	4,6	2,6	1,2	4,5	1,8
Perda	9,6	9,0	9,0	7,1	6,8	3,6
Aceitável	50,6	38,6	31,6	23,1	20,5	20,0
Ganho	26,5	27,8	24,4	25,0	26,1	27,3
Ganho excessivo	10,3	20,0	32,4	43,6	42,1	47,3
Nº de mulheres	(1035)	(604)	(278)	(156)	(88)	(55)

\* variação de peso em relação ao peso inicial

A análise por regressão múltipla foi realizada para avaliar se a idade, o peso inicial, a paridade e o tempo de uso do método eram fatores associados à variação de peso. As duas variáveis que mostraram ter associação significativa foram o tempo de uso e o peso inicial da paciente. O tempo mostrou ter uma associação direta com a variação de peso e o peso inicial, uma associação inversa. A idade e a paridade não mostraram associação significativa (Tabela 12).

**TABELA 12 - FATORES ASSOCIADOS A VARIAÇÃO DE PESO EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

VARIÁVEIS	coef.	SE coef.	p
peso inicial -	0,0524	0,0109	< 0,0001
tempo de uso	0,0018	0,0003	< 0,0001

Embora a regressão múltipla tenha mostrado que as pacientes com menor peso inicial tendem a apresentar uma maior variação de peso durante o uso do AMP, uma atenção especial foi dada às pacientes inicialmente obesas. Para isso, analisou-se 302 pacientes consideradas obesas por apresentarem um índice de massa corporal superior a 27 Kg/m<sup>2</sup>, antes de iniciar o uso do método.

Ao se comparar as médias da variação de peso entre os grupos de obesas e não obesas, observou-se que a média da variação de peso foi de 1,25 Kg para as pacientes obesas e 2,41 Kg para as não obesas. Esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,002$ ) (Tabela 13).

**TABELA 13 - COMPARAÇÃO DE MÉDIAS DA VARIAÇÃO DE PESO ENTRE OS GRUPOS DE OBESAS E NÃO OBESAS (até no máximo 5 anos)**

GRUPO	MÉDIA (Kg)	S	n	p*
Não obesas	2,41	4,20	684	
Obesas	1,25	5,11	302	< 0,002

\* teste t

A distribuição percentual das pacientes, segundo categorias de variação de peso, mostrou que a porcentagem de pacientes obesas que ganharam mais de 2 Kg foi significativamente menor que a porcentagem de não obesas aos 6 meses e ao final do 1º ano ( $p = 0,0492$  e  $p = 0,0007$  respectivamente). A partir do 2º ano, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabelas 14, 15 e 16).

**TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE VARIAÇÃO DE PESO PARA AS OBESAS E NÃO OBESAS AOS 6 MESES**

VARIAÇÃO DE PESO	NÃO OBESAS	OBESAS
Perda/perda excessiva	11,3	16,0
Aceitável	50,2	52,5
Ganho/ganho excessivo	38,5	31,5
Nº de mulheres	(626)	(282)

$\chi^2 = 6,0$

$p = 0,0492$

**TABELA 15 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE VARIAÇÃO DE PESO PARA OBESAS E NÃO OBESAS NO 1º ANO**

VARIAÇÃO DE PESO	NÃO OBESAS	OBESAS
Perda/perda excessiva	9,4	21,1
Aceitável	39,2	38,0
Ganho/ganho excessivo	51,4	40,9
Nº de mulheres	(350)	(171)

$\chi^2 = 14,4$        $p = 0,0007$

**TABELA 16 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE VARIAÇÃO DE PESO PARA OBESAS E NÃO OBESAS NO 2º ANO**

VARIAÇÃO DE PESO	NÃO OBESAS	OBESAS
Perda/perda excessiva	9,8	18,2
Aceitável	29,8	33,3
Ganho/ganho excessivo	60,4	48,5
Nº de mulheres	(164)	(66)

$\chi^2 = 4,1$        $p = 0,1292$

A distribuição da pressão sistólica e diastólica em relação ao tempo de uso do AMP pode ser vista nos gráficos 2 e 3. Os coeficientes calculados através dos ajustes de regressão linear não apresentaram valores significativos demonstrando não haver associação entre a pressão arterial e o tempo de uso do AMP (gráficos 2 e 3).

GRÁFICO 2  
DISTRIBUIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA  
SEGUNDO O TEMPO DE USO DO AMP

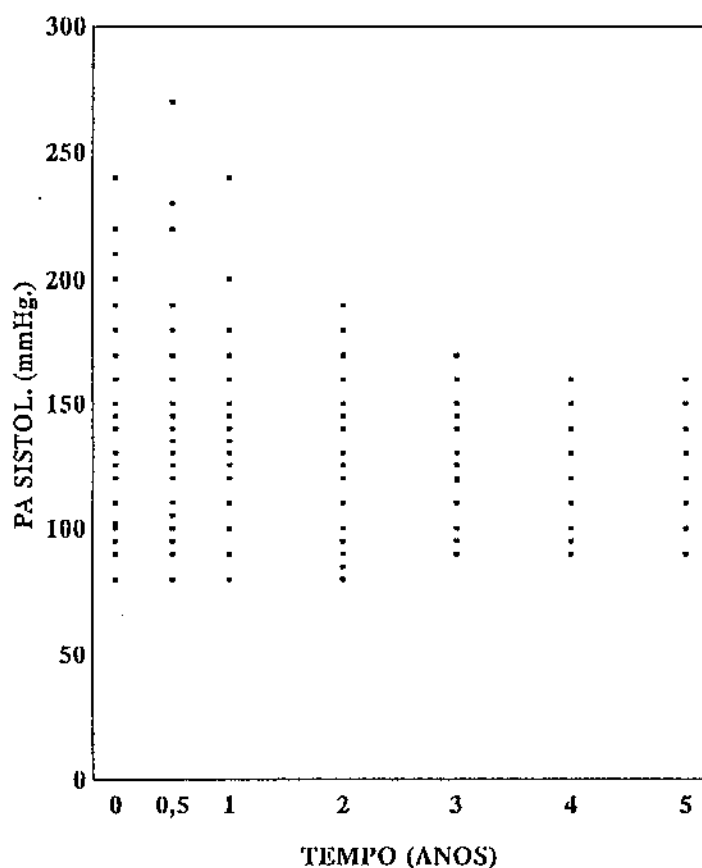
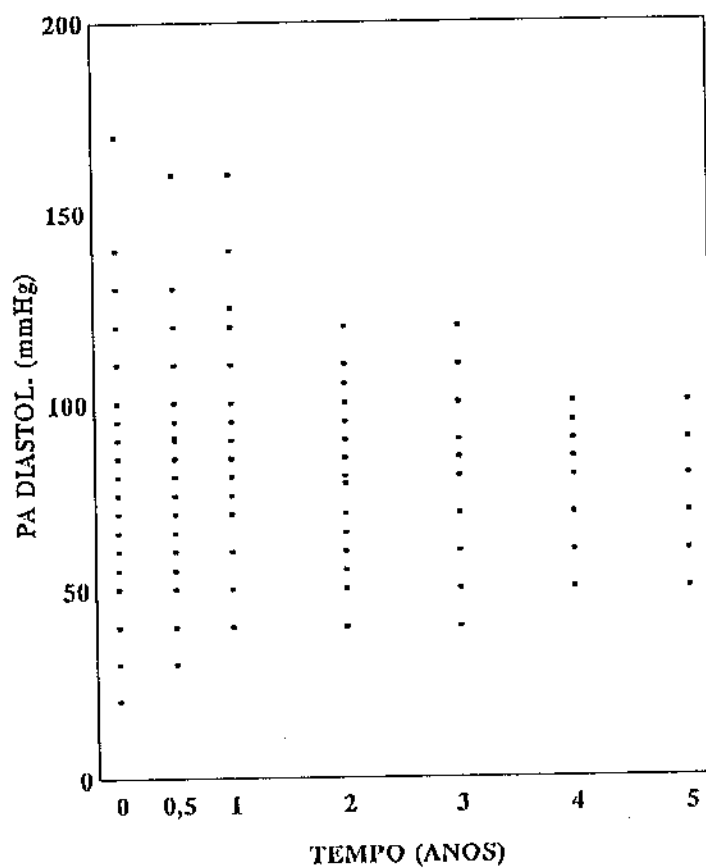




GRÁFICO 3  
DISTRIBUIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA  
SEGUNDO O TEMPO DE USO DO AMP



Ao se comparar a média da pressão arterial sistólica inicial com a média da pressão arterial sistólica ao final de cada período de uso, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa aos seis meses, 1º, 2º e 3º ano de uso ( $p < 0,001$ ). As diferenças entre as médias no 4º e 5º ano não foram significativas, entretanto, todas as médias obtidas permaneceram dentro dos valores considerados normais. As médias iniciais não foram constantes devido aos encerramentos que ocorreram no decorrer de cada período (Tabela 17).

**TABELA 17 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

TEMPO	MÉDIA DA PA	S	n	p
Inicial	122,04	21,14	1030	< 0,001
6 meses	118,04	18,94	1030	
Inicial	122,20	19,81	596	< 0,001
1 ano	118,36	18,12	596	
Inicial	123,83	19,37	280	< 0,001
2 anos	120,04	18,05	280	
Inicial	125,10	19,77	155	< 0,001
3 anos	120,06	16,34	155	
Inicial	124,65	19,44	86	N.S.
4 anos	121,22	15,64	86	
Inicial	125,37	17,77	54	N.S.
5 anos	123,15	15,40	54	

Em relação à pressão arterial diastólica, observou-se uma diminuição estatisticamente significativa na média da pressão arterial diastólica inicial quando comparada à média diastólica aos seis meses, 1º e 2º ano de uso. As diferenças entre as médias no 3º, 4º e 5º ano não foram significativas. Todas as médias obtidas permaneceram dentro dos valores considerados normais (Tabela 18).

**TABELA 18 - COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DA PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA EM USUÁRIAS DE AMP ATÉ 5 ANOS**

TEMPO	MÉDIA DA PA	S	n	p
Inicial	78,12	15,76	1030	< 0,001
6 meses	75,45	14,22	1030	
Inicial	78,31	15,82	596	< 0,001
1 ano	75,96	13,97	596	
Inicial	78,86	15,02	280	0,031
2 anos	76,94	13,67	280	
Inicial	79,90	15,25	155	N.S.
3 anos	77,84	12,35	155	
Inicial	80,35	14,01	86	N.S.
4 anos	77,91	11,92	86	
Inicial	80,56	14,20	54	N.S.
5 anos	78,52	12,35	54	

Cerca de 80% das pacientes mantiveram níveis pressóricos normais durante os cinco anos de uso. A porcentagem de pacientes com hipertensão sistólica diminuiu de 7,5% no início para 1,9% ao final do 5º ano (Tabela 19).

**TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ATÉ 5 ANOS**

PA SISTÓLICA	INÍCIO	6 MESES	1	2	3	4	5
Normal	78,2	85,7	84,0	81,8	85,2	80,3	79,6
Limítrofe	14,3	10,5	12,6	13,2	11,6	17,4	18,5
Hipertensão	7,5	3,8	3,4	5,0	3,2	2,3	1,9
Nº mulheres	1150	1030	596	280	155	86	54

Quanto aos níveis diastólicos, aproximadamente 75% das pacientes mantiveram níveis normais durante os cinco anos. A porcentagem de pacientes com hipertensão diastólica moderada ou grave diminuiu de 4,6% no início para 2,5% ao final do 3º ano (Tabela 20).

**TABELA 20 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO CATEGORIAS DE PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA ATÉ 5 ANOS**

PA DIASTÓLICA	INÍCIO	6 MESES	1	2	3	4	5
Normal	71,5	79,0	77,9	76,4	76,2	72,1	72,2
Hipert. leve	23,9	18,1	20,1	19,3	21,3	27,9	27,8
Hipert. mod./grave	4,6	2,9	2,0	4,3	2,5	0,0	0,0
Nº de mulheres	(1150)	(1030)	(596)	(280)	(155)	(86)	(54)

Em relação ao ciclo menstrual, observou-se que houve um importante decréscimo na porcentagem de mulheres com ciclos menstruais regulares após iniciar o uso do AMP. Aproximadamente um quarto das pacientes mantiveram ciclos mais ou menos regulares. A alteração mais freqüente foi a amenorréia, cuja freqüência aumentou acentuadamente durante o 1º ano. Cerca de 70% das pacientes referiram amenorréia a partir do 2º ano. Aproximadamente menos de 2% referiram episódios de hipermenorréia ao final de cada período (Tabela 21).

**TABELA 21 - PERCENTUAL DAS PACIENTES SEGUNDO TIPO DE CICLO MENSTRUAL AO FINAL DE CADA PERÍODO**

CICLO/TEMPO	INÍCIO	6 MESES	1	2	3	4	5
Menstruações periódicas	76,4	31,5	29,5	19,7	26,9	21,3	28,4
Amenorréia	23,2	56,3	63,2	72,7	67,0	70,9	69,1
Oligomenorréia	0,0	13,6	10,7	8,8	9,7	11,0	8,6
Hipermenorréia	0,4	2,0	0,9	0,5	0,9	2,4	1,2
Total (%) *	100	103,4	104,3	101,7	104,5	105,6	107,3
Nºde mulheres	(1136)	(1136)	(736)	(399)	(227)	(127)	(81)

\* uma mesma paciente pode ter referido mais de uma alteração

#### 4.4. Análise das características do endométrio

O diagnóstico histológico do endométrio revelou um endométrio compatível com algum sinal de atrofia em 90 % das biópsias, associado à reação pseudodecidual estromal em 30,4%. Observou-se um endométrio de padrão proliferativo em 6,8% das biópsias. Não foram observadas atipias endometriais em nenhuma das biópsias realizadas (Tabela 22) (Figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6).

**TABELA 22 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS USUÁRIAS SEGUNDO RESULTADO DA BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO**

RESULTADO DA BIÓPSIA	n	%
Material insuficiente	28	18,9
Atrofia epitelial	15	10,1
Atrofia epitelial com reação pseudodecidual estromal	29	19,6
Hipotrofia epitelial	49	33,1
Hipotrofia epitelial com reação pseudodecidual estromal	16	10,8
Endométrio proliferativo *	10	6,8
Endométrio secretor	1	0,7
<b>Total</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>

\* em um caso, diagnosticou-se hiperplasia epitelial simples focal associada.

## ***DISCUSSÃO***



## 5. DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que o AMP é um método anticoncepcional aceitável e de alta eficácia. Os efeitos observados foram aumento do peso corporal, alterações do ciclo menstrual e atrofia endometrial. Sobre a pressão arterial, os efeitos foram mínimos, mas clinicamente favoráveis.

As usuárias, foram, basicamente mulheres acima de 30 anos, com alta paridade, algumas em condições de saúde que representavam maior risco para o uso de métodos anticoncepcionais contendo estrógenos, particularmente anticoncepcionais orais. Esse perfil é semelhante ao da usuária ideal, delineado por outros autores (HATCHER et al., 1983; WILSON, 1988; KAUNITZ, 1989; JARMAN, KOVACS, WESTCOTT, 1990; ARAÚJO et al., 1991).

Destaca-se que a porcentagem de nulíparas e adolescentes nesta casuística foi baixa. Segundo ISART et al. (1992), médicos americanos e canadenses com experiência clínica com adolescentes, têm prescrito AMP para adolescentes de forma individualizada, considerando-se alguns aspectos médicos e psicossociais. De acordo com a WHO (1990), nulíparas e adolescentes com vida sexual ativa, que não se adaptaram a outros métodos anticoncepcionais, não apresentam contra-indicação absoluta ao uso do AMP. As consequências médicas, sociais e psicológicas de uma gravidez não desejada ou aborto provocado exigem reflexão e, algumas vezes,

excedem qualquer restrição ao uso dos métodos injetáveis, como o acetato de medroxiprogesterona.

As lactantes, que nesta casuística representaram uma pequena porcentagem do total de usuárias, também são consideradas como um grupo especial de mulheres em que o AMP tem alguma vantagem como anticoncepcional (CROXATTO & DÍAZ, 1987; WILSON, 1988; WHO, 1990). Apesar do AMP ser detectado no leite materno, a quantidade de hormônio transmitida à criança pelo leite é muito pequena e é pouco absorvida pelo sistema digestivo da criança (SCHWALLIE, 1981; POPULATION REPORT, 1984). Não se observaram evidências de efeitos deletérios sobre a quantidade de leite, e de fato, alguns estudos mostram até, um aumento na quantidade de leite e na duração da amamentação (POPULATION REPORTS, 1982; ZACHARIAS et al., 1986). Crianças expostas ao AMP no período intra-útero ou durante a lactação não têm demonstrado alteração do desenvolvimento físico, intelectual e psicológico (JAFPE et al., 1988; JAFPE et al., 1989; PARDTHAISONG, YENCHIT, GRAY, 1992).

As taxas anuais de continuação neste estudo foram altas, mantendo-se entre 70% a 80%. A taxa acumulada de continuação ao final do 1º ano foi de 73,5%. Essa taxa foi superior à observada por outros autores que relataram taxas variando entre 50% a 70% (SCHAWLLIE & ASSENZO, 1973; WHO, 1986b; SALEM et al., 1988).

Neste estudo, apesar da taxa acumulada de continuação ter diminuído para 25,0% aos cinco anos, foi superior à taxa de 21,5% observado por SCHALLIE & ASSENZO (1973) e inferior às observações de KOETSAWANG et al., (1974) do 1º ao 4º ano de uso. Essas variações entre as taxas de continuação nos diversos estudos, decorrem, sobretudo, das diferenças nas características das usuárias e clínicas de Planejamento Familiar onde foram realizados.

Quando comparadas a outros métodos avaliados nesta mesma clínica, observou-se que as taxas de continuação com o AMP foram inferiores à observada por PINTO-NETO (1990), em usuárias de diferentes modelos de DIUs, que relatou taxas de 43,8% para o DIU-Lippes, 46,1% para o DIU-T Cobre 200 e 49,3% para o DIU T cobre 380 aos cinco anos. Para DIUs medicados com levonorgestrel (DIU Ng20), MORÁGUEZ (1989) observou valores de 29,5% aos cinco anos. Entretanto, as taxas de continuação em usuárias de AMP neste estudo, são mais altas que as observadas com o uso de métodos que dependem de utilização contínua como Aco, condons e diafragmas (WHO,1990).

As taxas de encerramento, como se esperava, foram maiores nos dois primeiros anos de uso. Cerca de um quarto das usuárias interrompeu o uso do método no 1º ano e metade delas, no 2º ano, decorrentes principalmente de encerramento por causas pessoais. A taxa líquida de encerramento por causas pessoais no 1º ano foi de 16,7. Essa taxa foi maior que a observada no primeiro

estudo multicêntrico da WHO (1977) que mostrou uma taxa bruta de 7,7 no 1º ano, mas foi próxima a taxa de 18,9 relatada pela WHO em 1982b. Essas taxas aumentaram acentuadamente durante todo o período de observação, atingindo, aos cinco anos, uma taxa acumulada de 43,1. Entretanto, SCHAWLLIE & ASSENZO (1973) que estudaram 886 usuárias de AMP, observaram taxas de encerramento por causas pessoais, ao final de cada ano, semelhantes às deste estudo, com uma taxa acumulada de 43,0 aos 69 meses.

Atribuem-se as altas taxas de encerramento por causas pessoais encontradas neste estudo, ao grande número de usuárias que estavam utilizando o AMP, enquanto aguardavam para realizar esterilização definitiva. Observou-se, também, que apenas um pequeno número de usuárias interrompeu o uso do método pelo desejo de ter outro filho. Isso era esperado, uma vez demonstrado que as mulheres que preferencialmente optaram por este método, foram mulheres com idade acima de 30 anos e alta paridade.

A maior preocupação em relação às taxas de encerramento para qualquer método anticoncepcional refere-se às causas médicas. Com o uso do AMP, destacou-se o baixo número de encerramentos atribuídos à falha do método em evitar a gravidez. Este método mostrou ter alta eficácia anticoncepcional, com taxas de gravidez próximas a 0,5 a 100 mulheres-ano. A maior taxa ocorreu no 1º ano e foi de 0,6 a cada 100 mulheres-ano. Esses resultados são semelhantes ao do estudo multicêntrico da WHO (1977) que mostrou

uma taxa de gravidez de 0,7 por 100 mulheres ao final do 1º ano. No estudo comparativo entre as dosagens de 100 e 150 mg de AMP realizado pela WHO em 1986b, nenhuma gravidez ocorreu nas mulheres que utilizaram 150mg. Essas taxas, geralmente inferiores a uma 1 gravidez por 100 mulheres-ano, são menores que as observadas com o uso de anticoncepcionais orais e maioria dos dispositivos intra-uterinos (WHO, 1990).

Os encerramentos por causas médicas foram muito menos freqüentes que por causas pessoais. Esses resultados diferem da maioria dos grandes estudos multicêntricos realizados pela WHO, que atribui às causas médicas a principal causa de interrupção do método (WHO, 1977; 1982b; 1986b).

Nesses estudos, a amenorréia tem sido relatada como a principal causa de interrupção do método, com taxas variando entre 11,5 a 12,5 por cada 100 mulheres no primeiro ano. No entanto, no estudo da WHO 1977, envolvendo 10 centros de diferentes países, houve grandes variações nas taxas de encerramento por amenorréia entre os centros, com extremas ao final do primeiro ano de 0,0 por 100 mulheres-ano em Manila (Filipinas); 1,9 na Bahia (Brasil) e 69,4 em Chandizarh (Índia).

Um dos motivos que explicam as baixas taxas de encerramento por amenorréia neste estudo, decorre da orientação prévia que é dada às pacientes. Mulheres que não aceitam a amenorréia, na maioria das vezes porque ficam inseguras quanto à

ocorrência de gravidez ou porque acham que a amenorréia pode causar um dano à sua saúde, têm a oportunidade de esclarecer previamente suas dúvidas e decidir de maneira mais consciente.

É importante comentar que as variações no padrão menstrual e nas taxas de encerramento por alterações menstruais, em mulheres de diferentes regiões geográficas também foram observadas com o uso de outros métodos anticoncepcionais, inclusive métodos naturais. Talvez se expliquem, em parte, pela influência das características, não só individuais, mas regionais das usuárias, relacionadas ao nível cultural, sócio-econômico, estado nutricional e do modo como as mulheres percebem e toleram essas alterações nas diferentes populações (BELSEY & PEREGOUDOV, 1988; BELSEY D'ARCANGUES, CARLSON, 1988). Tais diferenças reforçam a necessidade da orientação e da adequação dos serviços de planejamento familiar para cada população, considerando-se as diferenças étnicas e sócio-econômicas de cada região.

A cefaléia foi a queixa não menstrual mais freqüente entre as usuárias. As taxas de encerramento por esta queixa aumentaram com o tempo de uso, atingindo, aos cinco anos, uma taxa acumulada de 3,61. Outros autores também relatam a cefaléia como a queixa não menstrual mais comum de encerramento em usuárias de AMP (WHO, 1978; SALEM et al., 1988; HEBER, 1988).

Uma miscelânea de outras queixas clínicas foi responsável por uma taxa acumulada de 4,0 dos encerramentos por outras causas médicas, aos cinco anos. A maioria dos estudos também mostra encerramentos por várias queixas. É difícil, porém, fazer uma comparação entre as taxas devido à grande diversidade na exposição dos resultados ( SCHWALLIE & ASSENZO, 1973; KOETSAWANG et al., 1974; WHO, 1977).

Dentre as causas irrelevantes, a indisponibilidade do AMP representou, para muitas mulheres, o principal motivo de interrupção do uso. Esse dado ressalta a importância da oferta de métodos anticoncepcionais nos serviços de planejamento familiar. Apenas a orientação não é suficiente, é necessário que as mulheres tenham real acesso aos uso dos métodos.

Os estudos de anticoncepcionais hormonais geralmente fazem referência aos efeitos sobre o peso, pressão e ciclo menstrual. Neste estudo, numa análise inicial através da regressão linear simples, observou-se uma correlação positiva entre o peso corporal e o tempo de uso do AMP. As retas de regressão mostraram uma tendência progressiva de um aumento do peso, em função do tempo de uso.

A comparação entre as médias de peso inicial com as médias ao final de cada período mostrou aumentos significativos durante os cinco anos de estudo. A comparação com as médias do

período anterior mostrou aumentos significativos apenas nos três primeiros anos de uso. Entretanto, o número reduzido de usuárias durante o 4º e 5º ano de observação, não nos permite concluir que não ocorra aumento do peso após três anos de uso. Essas observações em relação às médias de peso também foram relatadas por SCHWALLIE & ASSENZO (1973) que mostraram haver uma tendência em ganhar peso, durante todo tempo em que o AMP estava sendo utilizado.

A distribuição percentual das usuárias, segundo categorias de variação de peso, foi realizada considerando-se como aceitável uma variação de mais ou menos 2 Kg. O estudo que metodologicamente mais se aproximou deste foi o realizado por KOETSAWANG et al. (1974). Esses autores estudaram 886 usuárias de AMP por um período de quatro anos e consideraram, como aceitável, uma variação de mais ou menos 2,5 Kg. Neste estudo, observou-se que apenas 20,5% das usuárias permaneceram dentro da variação considerada aceitável ao final de quatro anos. Para KOETSAWANG et al. (1974), a porcentagem foi de 36,0% aos quatro anos.

Dentre as pacientes que ganharam peso, observou-se que 68,2% ganharam mais de 2 Kg aos quatro anos. Já KOETSAWANG et al. (1974), observaram um ganho superior a 2,5 kg em 62,8%, aos quatro anos. Nos dois estudos, houve importantes variações no peso corporal, embora a porcentagem de usuárias que apresentaram variação de peso tenha sido maior neste estudo. Uma das razões que provavelmente justifica essas diferenças é atribuída ao parâmetro



de normalidade na variação de peso adotada em cada estudo e certamente a diferença de 0,5 Kg teve influência na comparação dos resultados.

Na análise posterior, através da regressão múltipla, o tempo de uso mostrou-se diretamente associado à variação de peso. A idade e a paridade não mostraram associação significativa. Contrariamente ao esperado, o peso inicial da paciente mostrou-se inversamente associado à variação de peso, ou seja, as usuárias com menor peso, antes de iniciar o uso do AMP, foram as que apresentaram maior variação de peso final.

As usuárias obesas tiveram uma média de variação de peso menor que as não obesas, com um ganho médio de 1,25 Kg e 2,41 Kg respectivamente. É provável que essa menor variação de peso nas usuárias obesas se deva à orientação quanto à dieta e à maior vigilância médica em relação ao peso.

Esses resultados apresentam alguns aspectos concordantes com os dados de LEIMAN (1972), que estudou 1057 mulheres que utilizaram o AMP por um período de seis meses e comparou 100 usuárias que tiveram um ganho excessivo de peso, com o grupo total de usuárias. Não se observou diferença significativa na idade e paridade nos dois grupos. Um aspecto diferente do observado no trabalho de LEIMAN (1972) foi que o peso inicial não mostrou diferença significativa nos dois grupos. Entretanto, poucas

usuárias no grupo das obesas ganharam peso e o ganho de peso foi ligeiramente menor que no grupo total.

Apesar do aumento de peso estar bem estabelecido na maioria dos estudos, existe grande diversidade nas quantificações. No estudo colaborativo da WHO de 1977, essa média foi de 2 Kg após um ano de uso. No estudo de 1982b, a WHO observou um ganho médio de 3,1 Kg após 18 meses. Em 1986b, a WHO publicou os resultados do estudo comparativo entre doses de 100 e 150 mg de AMP. O ganho médio de peso entre todas as usuárias foi de 1,48 Kg após um ano entretanto houveram casos isolados que tiveram um ganho variando entre 4 a 13 Kg ao final de um ano.

Em resumo, os resultados deste estudo concordam com a literatura que sugere que a maioria das usuárias apresentam um ganho de peso com o uso do AMP. Neste estudo, o aumento de peso esteve associado ao tempo de uso. Embora o ganho médio tenha sido baixo, algumas usuárias tiveram um ganho excessivo de peso. É difícil determinar, de antemão, quais as pacientes que apresentarão um ganho excessivo de peso, mas o peso inicial parece ser um fator predisponente. A administração de AMP em mulheres obesas deve ser feita com cautela, mas a obesidade, por si só, não parece ser uma contra-indicação ao uso.

A análise da pressão arterial neste estudo mostrou significativas diminuições da PA sistólica e diastólica durante os

primeiros anos de uso. As médias permaneceram dentro dos valores normais durante todo o período de observação.

A distribuição percentual das usuárias, segundo categorias de PA, mostrou claramente uma tendência favorável na melhora da hipertensão arterial. Com o decorrer do uso, a porcentagem de mulheres com PA normal aumentou ligeiramente, e houve uma importante diminuição na porcentagem de mulheres com hipertensão moderada ou grave.

A associação entre hipertensão arterial e o uso de anticoncepcionais orais combinados tem sido freqüentemente relatada na literatura (BURKMAN, 1991). Em relação aos progestogênios de ação pronlogada, apesar da maioria dos estudos não mostrar essa associação, os riscos ainda não estão bem estabelecidos.

LEIMAN (1972) relatou que 8,3 % de um grande grupo de mulheres que utilizaram o AMP apresentaram aumentos significativos dos níveis pressóricos, atingindo níveis acima dos valores considerados normais. Todavia, o autor observou que mais da metade das usuárias apresentou uma diminuição da pressão arterial e 68 % das pacientes previamente hipertensas que utilizaram o AMP apresentaram uma diminuição da pressão arterial.

BLACK et al. (1979) observaram diminuições significativas da pressão arterial após três meses de uso de AMP e

concluíram que o AMP não aumenta a pressão arterial, podendo ser um método alternativo para mulheres hipertensas.

Os estudos da WHO relataram, também, pequenos decréscimos nos níveis sistólicos e diastólicos ( WHO, 1978; 1982b; 1986b) . No estudo colaborativo de 1982, a WHO observou uma diminuição de 1,84 mmHg na PA sistólica e de 0,42 mmHg na PA diastólica após 18 meses de uso .

HEBER (1988) estudou 23 mulheres hipertensas que utilizaram o AMP e observou que as médias da PA sistólica passaram de 171 mmHg para 148 mmHg e as médias diastólicas de 98 mmHg para 88 mmHg, após uso do AMP . Essas diferenças foram altamente significativas.

SALEM et al.(1988) observaram decréscimos significativos na PA sistólica em 43 % das usuárias e na PA diastólica em 53 %, após um ano.

É difícil, neste estudo, atribuímos essa melhora da pressão arterial exclusivamente ao uso do AMP. Vários fatores podem ter influência nesses resultados. Talvez o aspecto mais importante, decorra da atenção médica dada a essas pacientes. Muitas mulheres, em geral, não sabiam que eram portadoras de hipertensão arterial ou se sabiam, não faziam tratamento adequado. A partir do momento em que elas passaram a ter um contato freqüente com os profissionais

de saúde, o tratamento foi instituído e o controle da pressão arterial passou a ser feito regularmente. Isso, entretanto, não invalida nossos resultados. Ao contrário, reforça que a responsabilidade em reconhecer os problemas de saúde e prestar assistência integral às mulheres, é uma ótima oportunidade e um papel fundamental dos serviços de planejamento familiar.

Um dos principais problemas que ocorre com o uso dos métodos anticoncepcionais de ação prolongada são as diversas alterações do ciclo menstrual. A análise do padrão menstrual nesses casos é complexa, devido ao grande número de variáveis envolvidas. Idealmente, a análise do padrão menstrual deveria ser feita utilizando-se calendários do ciclo, onde são anotadas as informações sobre o número de dias e quantidade de sangramento diário (RODRIGUEZ, FAÚNDES-LATHAM, ATKINSON, 1976). Uma crítica pertinente a este estudo refere-se à forma como os dados sobre o ciclo menstrual foram recuperados. Como os dados deste estudo foram coletados retrospectivamente e abrangeram um período de cinco anos, não foi possível recuperar os dados dos calendários menstruais, utilizando-se, então, as informações fornecidas pelas usuárias, a cada consulta na clínica.

Os resultados mostraram que a amenorréia foi a alteração menstrual mais freqüente e sua incidência aumentou de 23,2%, no início, para 63,2% ao final do 1º ano. Entre o 2º e 5º ano de

estudo, aproximadamente 70% das usuárias referiram apresentar amenorréia.

No estudo da WHO (1978), a incidência de amenorréia aumentou de 13,4% para 35% ao final do 1º ano. Tais dados, contudo, foram baseados no calendário menstrual. No estudo de SALEM et al. (1988), utilizando a mesma metodologia da WHO, a incidência foi de 55% ao final do 1º ano. Para KOETSAWANG et al. (1974), a incidência de amenorréia aumentou de 39,9%, no 1º ano, para 46% aos quatro anos.

Somente cerca de 20 a 30% das usuárias nesta casuística mantiveram menstruações mais ou menos periódicas, embora isso não signifique ciclos menstruais normais. A incidência de hipermenorréia foi baixa, em torno de 1 a 2%. Os estudos anteriormente citados também mostraram resultados semelhantes.

Devido aos conflitantes relatos iniciais na literatura, sobre os efeitos dos progestogênios em animais e devido as marcantes alterações menstruais observadas em usuárias de anticoncepcionais de ação prolongada, os efeitos dos progestogênios sobre o endométrio têm sido objeto de diversos estudos (VECCHIO, 1973; ROBERTS, HORBELT, POWELL, 1975).

Observou-se, neste estudo, diferentes graus de atrofia endometrial, em 90% das biopsias realizadas. A reação

pseudodecidual estromal, esteve associada aos sinais de atrofia em 30,4% dos casos. Observou-se um endométrio proliferativo em 6,8% das biópsias.

Semelhantes resultados já haviam sido observados por MISHELL et al. (1968), que realizaram 275 biópsias em diferentes intervalos em 86 pacientes que utilizaram o AMP, após o parto. Com o decorrer do uso, houve diminuição dos fenômenos proliferativos e aumento dos fenômenos atróficos e decidualização estromal. Ao final do 1º ano, 40% das biópsias realizadas revelaram atrofia endometrial e 8%, endométrio proliferativo.

No estudo de LEE (1969), envolvendo apenas 14 pacientes, não se obteve, após um ano de uso, tecido endometrial em 7 pacientes, sugerindo atrofia endometrial. Um ano após o termino do uso, todas as pacientes apresentavam endométrio secretor ou proliferativo, indicando a reversibilidade da atrofia.

EL-MAHGOUB et al.(1972), realizaram 740 biopsias em 80 pacientes. Nos primeiros dois meses, observou-se um endométrio proliferativo em 59% dos casos. Do 3º ao 7º mês, o endométrio era menos proliferativo e mais hipotrófico e no 10º mês as alterações atróficas tornaram-se evidentes e sua incidência aumentou com a continuação do uso.

Embora não tenha sido objetivo deste estudo correlacionar as alterações menstruais com o aspecto histológico do endométrio, KOETSAWANG et al (1974) observaram que a amenorréia esteve mais associada ao endométrio atrófico, e o sangramento prolongado ou irregular ao endométrio hipotrófico ou proliferativo.

Os mecanismos que ocasionam estas alterações mentruais, especialmente o sangramento freqüente, prolongado ou abundante são desconhecidos. Parece mais provável que estas alterações se devam a alterações biológicas individuais na resposta do endométrio e de desarranjos estruturais na arquitetura vascular endometrial (FRASER, 1987).

Estudos mais recentes têm se dedicado às pesquisas destas alterações com anticoncepcionais contendo diferentes progestôgenios e vias de liberação (JOHANNISSON, 1990; HOURIHAN et al., 1991; MENG & VIRUTAMASEN, 1991).

Finalmente, é sempre importante lembrar que, no Brasil, a anticoncepção não faz, até hoje, parte sistemática dos serviços públicos de saúde, nem sob forma de informação, nem como prescrição de métodos. Esta ausência de reconhecimento oficial da anticoncepção contrasta com a prática da população que, de maneira progressiva, tem adotado formas de regulação da fecundidade, refletindo a distorção ou mesmo a falta de atenção à saúde reprodutiva das mulheres, tal como demonstram os estudos de



prevalência de uso de métodos anticoncepcionais no Estado de São Paulo. A prevalência de uso aproxima-se de 70%. Contudo, de cada cinco mulheres que praticavam anticoncepção, quatro utilizavam apenas dois métodos: a pílula e a esterilização definitiva (FAÚNDES & PINOTTI, 1988).

Este estudo não foi experimental, apenas observou-se o que aconteceu na prática de uma clínica de planejamento familiar, inserida em uma faculdade de medicina. Apesar dessas condições, os resultados obtidos com o uso do AMP neste estudo foram comparáveis aos ensaios clínicos multicêntricos mais importantes da literatura mundial, resultados esses obtidos seguindo-se apenas a rotina diária, com a presença constante de pessoas em processo de aprendizagem e treinamento.

Os resultados deste estudo reforçam que o AMP pode ser um anticoncepcional vantajoso para muitas mulheres. Como ocorre com todo método anticoncepcional, a seleção e a orientação adequadas das usuárias são fundamentais para o bom desempenho e aceitação do método e que não existem motivos para excluí-lo dos programas de planejamento familiar. Os casais devem ter informação e acesso a todos os métodos anticoncepcionais, com liberdade de opção, para que possam decidir, com maior clareza, a melhor maneira de regular sua fertilidade.

## ***CONCLUSÕES***

## 6. CONCLUSÕES

- 6.1. O AMP mostrou ser um método de alta eficácia, boas taxas de continuação e sem efeitos adversos graves.
- 6.2. Observou-se significativo aumento do peso corporal relacionado ao tempo de uso e peso inicial da usuária.
- 6.3. Não se observou aumento da pressão arterial sistólica ou diastólica durante o uso de AMP.
- 6.4. A maioria das usuárias apresentou alteração do ciclo menstrual com o uso do AMP, sendo a amenorréia a alteração mais freqüente.
- 6.5. O endométrio apresentou-se atrófico na grande maioria dos casos. Não foram observadas alterações endometriais pré-malignas ou malignas com o uso do AMP.

***ANEXOS***



# AMBULATÓRIO PLANEJAMENTO FAMILIAR

NÚMERO: N.º SAME: NOME:  N.º R. P. PARTO: IDADE:  EST. CIVIL:  ESCOLARIDADE:  BAIRRO: ENDEREÇO:  CIDADE: 

MÉTODO	DATA INÍCIO	DATA ENCERRAMENTO	MOTIVO DO ENCERRAMENTO	MESES USO

## PRIMEIRA CONSULTA

Espontânea ☐ Referida ☐DATA:  /  /  REFERIDA DE:  Após Parto ☐ Ginecologia ☐ G. Preventiva ☐ Outros ☐

### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

DIABETE: ☐ SIM ☐ NÃO

HIPERTENSÃO: ☐ SIM ☐ NÃO

ICTERÍCIA: ☐ SIM ☐ NÃO

VARIZES: ☐ SIM ☐ NÃO

### ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS

Partos	Abortos	Total Gravidez	F. Vivos	Cesáreas	Forma Término Últ. Gravidez

DATA DE TÉRMINO DA ÚLTIMA GRAVIDEZ:  /  / 

ÚLTIMO MÉTODO ANTICONCEP. USADO	TEMPO QUE USOU	CAUSA DE ABANDONO	DATA ABANDONO

## EXAME FÍSICO

D. U. M.  /  / PESO:  ALTURA:  P. A.:  MAMAS: 

EXAME GINECOLÓGICO:

CITOLOGIA ONCOTICA

DATA	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CLASSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

OUTROS ACHADOS DO EXAME FÍSICO

MÉTODO:

(marcar também no copo)

RESPONSÁVEL:

RETORNO

## ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

DATA	PESO	P-A	DUM	OBSERVAÇÕES E CONDUTA (Encerramentos e Inícios de método marcar também no copo)	RETORNO

# ESTUDO DEPOPROVERA

NO. PACIENTE :	<input type="text"/>	P.F. :	<input type="text"/>	IMDE :	<input type="text"/>
INICIO :	<input type="text"/>	ENCERRAMENTO :	<input type="text"/>	CAUSA :	<input type="text"/>
PATOL. :	<input type="text"/>	GESTAC.:	<input type="text"/>	PARID.:	<input type="text"/>
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	ABORT.:	<input type="text"/>
				DATA ULTIMO PARTO :	<input type="text"/>
				MAMAS :	<input type="text"/>
				ALTURA:	<input type="text"/>

INICIO :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
6 MESES:	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 1 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 2 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 3 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 4 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 5 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 6 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 7 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 8 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 9 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>
ANO 10 :	PESO :	<input type="text"/>	P.A. :	<input type="text"/>	CICLO :	<input type="text"/>	INDEX :	<input type="text"/>

### ANEXO 3

#### Termo de Consentimento

Consentimento pós-informação: Avaliação da performance clínica e histologia endometrial com o uso prolongado do acetato de medroxiprogesterona.

Nome:.....Idade.....  
Nº PF: .....

Eu, abaixo assinado, aceito participar voluntariamente do estudo sobre a injeção de Depo-provera.

Fui informada que este estudo está sendo realizado com o propósito de avaliar, melhor os efeitos que ela pode produzir no organismo.

Para isso, concordo em realizar exame ginecológico e uma pequena biópsia de útero no Ambulatório de Planejamento Familiar e caso seja encontrada alguma alteração serei informada e encaminhada para tratamento adequado.

Entendo que minha participação neste estudo poderá contribuir para o avanço dos conhecimentos médicos e com isto trazer benefícios para outras mulheres.

Fui informada que este estudo foi aprovado pelas Comissões de Pesquisa e Ética Médica desta Universidade.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimento sobre minhas dúvidas oralmente e caso alguma complicação ocorra receberei tratamento adequado até a resolução do problema.

Campinas, de 1991

---

Ass. da voluntária

---

Ass. do orientador

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***



## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMATAYAKUL, K.; SILVASSOMBOON, B.; SINGKAMANI, R. - Effects of medroxyprogesterone acetate on serum lipids, protein, glucose tolerance and liver function in thai women. *Contraception*, 21: 283-97, 1980.
- ARAÚJO, M.M.V.; DIAMANTINO, E.M.V.; BRUNO, R.V.; MONGENOT, M.B.; COUTO, M.C.; SILVA, A.R. - Anticoncepção injetável e por via oral. *FEMINA*, 835-52, 1991.
- BABCOCK, J.C.; GUTSELL, E.S.; HERR, M.E.; HOGG, J.A.; STUCKI, J.C.; BARNES, L.E.; DULIN, W.E. - 6a Methyl-17a-Hydroxyprogesterone 17-Acylates; A new class of potent progestins. *J.Am.Chem.Soc.*, 80:2904-5, 1958.
- BASSOL, S.; GARZA-FLORES, J.; CRAVIOTO, M.C.; DIAZ-SANCHEZ, V.; FOTHERBY, K.; LICHTENBERG, R.; PEREZ-PALACIOS, G. - Ovarian function following a single administration of depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA) at different doses. *Fertil. Steril.* 42:216-22, 1984.
- BEATTIE, K. - [The Population Council] [Depo-provera - Memorandum] to Díaz, J., october, 1992. 2p.
- BEIGUELMAN, B. - *Curso prático de bioestatística*. Riberão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1988. 224p.
- BELSEY, E.M. & PEREGOUDOV, S. - Determinants of menstrual bleeding patterns among women using natural and hormonal methods of contraception: I. Regional variations. *Contraception*, 38:227-41, 1988.
- BELSEY, E.M.; D'ARCANGUES, C.; CARLSON, N. - Determinants of menstrual bleeding patterns among women natural and hormonal methods of contraception: II. The influence of individual characteristics. *Contraception*, 38:243-57, 1988.
- BELSEY, E.M. - Vaginal bleeding patterns among women using one natural and eight hormonal methods of contraception. *Contraception*, 38:181-205, 1988.
- BENAGIANO, G. & FRASER, I. - The Depo-provera debate commentary on the article "Depo-provera, a critical analysis". *Contraception*, 24:493-528, 1981.
- BERLINER, V.R. - U.S. food and drug administration requirements for toxicity testing of contraceptive products. *Acta Endocrinol.*, 75(Suppl.185):240-65, 1974.

- BLACK, H.R.; LEPPERT, P.; DeCHERNEY, A. - The effect of medroxyprogesterone acetate on blood pressure. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 17:83-7, 1979.
- BRIGGS, M.H. - Progestogens and mammary tumors in the beagle bitch. *Res. Vet. Sci.*, 28:199-202, 1980.
- BURKMAN Jr., R.T.- Strategies for reducing cardiovascular risk in women. *J. Reprod. Med.*, 36(suppl.3):238-46, 1991.
- COUTINHO, E.M.; DE SOUZA, J.C.; CSAPO, A. - Reversible sterility induced by medroxyprogesterone injections. *Fertil. Steril.*, 17:261-6, 1966.
- CROXATTO, H. & DIAZ, S. - Anticoncepción de acción prolongada durante la lactancia. In: PÉREZ-PALACIOS, G.; GARZA-FLORES, J.; HALL, P.E. - Avances recientes en regulación de la fertilidad. vol.I. Métodos anticonceptivos de acción prolongada. Mexico, Editorial Piensa, 1987. p.109-122.
- CSAPO, A.; DE SOUZA-FILHO, M.B.; SOUZA, J.C.; SOUZA O. - Effect of massive progestational hormone treatment on the parturient human uterus. *Fertil. Steril.*, 17:621-36, 1966.
- DALLENBACH-HELLWEG, G.- Endometrio: Histologia Patologica en Diagnostico e Investigation. 2.ed. Barcelona, Salvat Edit., S.A., 1985. 312p.
- DECLARACION DE HELSINKI: Recomendaciones para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. Normas y documentos. Etica Medica. Colegio Medico de Chile. Santiago de Chile. Edit. Antártica S.A., 1986. p.91-5.
- DIAZ, J.; BRITO, C.; ALVARENGA, M.; DIAZ, M.M., FAÚNDES, A. - Histologia endometrial y funcion estrogénica en usuarias de acetato de medroxyprogesterona (AMP) en dosis de 150 mg. cada tres meses por tiempo prolongado. *Rev. Iberoame. Fertil.*, 10: 8-11, 1985.
- EL ETREBY, M.F.; GRAF, K.J.; BEIER, S.; ELGER, W.; GUNZEL, P.; NEUMANN, F. - Suitability of the beagle dog as a test model for the tumorigenic potential of contraceptive steroids. A short review. *Contraception*, 20:237-57, 1979.
- EL-MAHGOUB, S.; KARIM, M.; AMMAR, R. - Long-term use of depot medroxyprogesterone acetate as a contraceptive. *Acta Obstet. Gynec. Scand.*, 51:251-5, 1972.
- FAJUMI, J.O. - Alterations in blood lipids and side effects induced by depo-provera in Nigerian women. *Contraception*, 27: 161-75, 1983.

- FAHMY, K.; KHAIRY, M.; ALLAM, G.; GOBRAN, F.; ALLOUSH, M. - Effect of Depo-medroxyprogesterone acetate on coagulation factors and serum lipids in egyptian women. *Contraception*, 44: 431-44, 1991a.
- FAHMY K.; ABDEL-RAZIK, M.; SHAARAWAY, M.; AL-KHOLY, G.; SAAD, S.; WAGDI, A.; AL-AZZONY, M. - Effect of long-acting progestagen-only injectable contraceptives on carbohydrate metabolism and its hormonal profile. *Contraception*, 44:419-29, 1991b.
- FAÚNDES, A. & PINOTTI, J.A. - Uma análise crítica da contracepção no Brasil. III: Uma proposta. *Femina*, 775:8, 1988.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. - Approval of depo-provera for contraception denied. Chicago, FDA, 1978. p.10-11.
- FOREIT, J. [The Population Council] [FDA approval of depo-provera] Personal communication to Diáz, J., nov., 1992. 1p.
- FOSTER, W.R. & BURTON, W.R. (eds). - Health implications of obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference; 1985. *Ann. Intern. Med.*, 103(Suppl.2):977-1077.
- FOTHERBY, K.; KOETSAWANG, S.; MATHRUBUTHAM, M. - Pharmacokinetic study of different doses of depo-provera. *Contraception*, 22: 527-36, 1980.
- FRANK, D.W.; KIRTON, K.T.; MURCHISON, T.E.; QUINLAN, W.J.; COLEMAN, M.E.; GILBERTSON, T.J.; FEENSTRA, E.S.; KIMBALL, F. A. - Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years. *Fertil. Steril*, 31:340-6, 1979.
- FRASER, I.S.; WEISBERG E. - A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate. *Med. J. Aust.*, 24(Suppl.1):3-19, 1981.
- FRASER, I.S.; HOLCK, S. - Depot medroxyprogesterone acetate. In: MISHEL JR., D. R. *Long-acting steroid contraception*. New York, Raven Press, 1983. p.1-30.
- FRASER, I.S. - Efectos de los anticonceptivos de acción prolongada sobre el patrón de sangrado endometrial. In: PÉREZ-PALACIOS, G.; GARZA-FLORES, J.; HALL, P.E. - *Avances recientes en regulation de la fertilidad.vol.I. Métodos anticonceptivos de acción prolongada*. Mexico, Editorial Piensa, 1987. p.95-108.

- FRASER, I.S. - Systemic hormonal contraception by non-oral routes. In: FILSHIE, M.; GUILLEBAUD, J. - **Contraception: science and practice**. London, Butterworth & Co. Ltd, 1989. p.109-25.
- GAMBRELL, R.D,Jr. - Clinical use of progestins in the menopausal patient. Dosage and duration. *J. Reprod. Med.*, 27(suppl.8): 531-8, 1987.
- GARZA-FLORES, J.; CARDENAS, S.; RODRÍGUEZ, V.; CRAVIOTO, M.C.; DIAZ-SANCHEZ, V.; PÉREZ-PALACIOS, G. - Return to ovulation following the use of long-acting injectable contraceptives: a comparative study. *Contraception*, 31:361-5, 1985.
- GARZA-FLORES, J.; DE la CRUZ, D.L.; VALLES de BOURGES, V.; SANCHEZ-NUNCIO, R.; MARTINEZ, M.; FUZIWARA, J.L., PÉREZ-PALACIOS, G. - Long-term effects of depot-medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism. *Contraception*, 44:61-71. 1991.
- GREEN, W. - The odyssey of Depo-Provera: contraceptives, carcinogenic drugs, and risk-management analyses. *Food Drug Cosm. Law J.*, 42:567-87, 1987.
- HATCHER, R.A.; STEWART, G.K.; STEWART, F.; SCHWARTZ, D.W.; JONES, S.A.; GUEST, F. - Contraceptivos exclusivamente progestágenos. In. *Planejamento Familiar*. Rio de Janeiro, Ao Livro Técnico, 1983. p.42-50.
- HEALTH IMPLICATIONS OF OBESITY - *Lancet*, 8:538, 1986 (Editorial).
- HEBER, K.R. - Medroxyprogesterone acetate as an injectable contraceptive. *Aust. Fam. Physician*, 17:199-204, 1988.
- HILL, R. & DUMAS, K. - The use of dogs for studies of toxicity of contraceptive hormones. *Acta Endocrinol.*, 75(Suppl. 185): 74-89, 1974.
- HOURIHAN, H.M.; SHEPPARD, B.L.; BELSEY, E.M.; BROSENS, I.A. - Endometrial vascular features prior to and following exposure to levonorgestrel. *Contraception*, 43:375-85, 1991.
- INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION (IPPF). - Injectable contraceptives: safe and effective. *IPPF Medical Bulletin*, 16: 3-4, 1982.
- ISART, F.; WEBER, F.T.; MERRICK, C.L.; ROWE, S. - Use of injectable progestin (medroxyprogesterone acetate) in adolescent health care. *Contraception*, 46:41-8, 1992.

- JAFFE, B.; HARLAP, S.; BARAS, M.; GORDON, L.; LIEBLICH, A.;  
MAGIDOR, S.; SANCHEZ, M. - Long-term effects of MPA on human  
progeny: intellectual development. *Contraception*, 37:607-19,  
1988.
- JAFFE, B.; SHYE, D.; HARLAP, S.; BARAS, M.; LIEBLICH, A. -  
Aggression, physical activity levels and sex role identity in  
teenagers exposed in utero to MPA. *Contraception*, 40:351-63,  
1989.
- JARMAN, H.; KOVACS, G. T.; WESTCOTT, M. - Depo-provera: A profile  
of current users. *Aust. NZ J. Obstet. Gynaecol.*, 30:74-6,  
1990.
- JEPPSSON, S.; JOHANSSON, E.D.B.; SJOBERG, N.O. - Plasma levels of  
estrogens during long-term treatment with Depo-  
medroxyprogesterone acetate as a contraceptive agent.  
*Contraception*, 8:165-70, 1973.
- JEPPSSON, S. & JOHANSSON, E.D.B. - Medroxyprogesterone  
acetate, estradiol, FSH and LH in peripheral blood after  
intramuscular administration of depo-provera(R) to women.  
*Contraception*, 14: 461-9, 1976.
- JOHANNISSON, E. - Effects on the endometrium, endo and exocervix  
following the use of local progestogen-releasing delivery  
systems. *Contraception*, 42:402-21, 1990.
- KAUNITZ, A.M. - Injectable contraception. *Clin. Obstet. Gynecol.*  
32:356-68, 1989.
- KOETSAWANG, S.; SRISUPHANDIT, S.; SRIVANABOON, S.; BHIRALEUS,  
P.; RACHAWAT, D.; KIRIWAT, O.; KOETSAWANG, A. - Intramuscular  
Depomedroxyprogesterone acetate for contraception. *J. Med.*  
*Assoc. Tail.*, 57:394-406, 1974.
- LAWRENCE, L.D. - Depo-provera revisited by FDA. *Fertil. News*, 26:  
11, 1992.
- LEE, R.A. - Contraceptive and endometrial effects of  
medroxyprogesterone acetate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 104:  
130-3, 1969.
- LEIMAN, G. - Depo-medroxyprogesterone acetate as a contraceptive  
agent: Its effect on weight and blood pressure. *Am.J. Obstet.*  
*Gynecol.*, 114:97-102, 1972.

- LIEW, D.F.M.; Ng, C.S.A.; YONG, Y.M.; RATNAM, S.S. - Long-term effects of depo-provera on carbohydrate and lipid metabolism. *Contraception*, 31:51-64, 1985.
- LIEW, D.F.M.; Ng, C.S.A.; HENG, S.H.; RATNAM, S.S. - A comparative study of the metabolic effects on injectable and oral contraceptives. *Contraception*, 33:385-94, 1986.
- LIPSON, A.; STOY, D.B.; LaROSA, J.C.; MUESING, R.A.; CLEARY, P. A.; MILLER, V.T.; GILBERT, P.R.; STADEL, B. - Progestins and oral contraceptive-induced lipoprotein changes: a prospective study. *Contraception*, 34:121-34, 1986.
- LOBO, R.A. - Absorption and metabolic effects of different types of estrogens and progestogens. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 14:143-69, 1987.
- McDANIEL, E.B. & PARDTHAISONG, T. - Use-effectiveness of six-month injections of DMPA as a contraceptive. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 119:175-80, 1974.
- McDONALD, F.C. - Quetelet index as indicator of obesity. *Lancet*, 3:1043, 1986.
- MISHELL JR., D.R.; HABASHI, M.A.; GOOD, R.G.; MOYER, D.L. - Contraception with an injectable progestin. A study of its use in postpartum women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 101:1046-53, 1968.
- MENG, Y.X. & VIRUTAMASEN, P. - Effect of norethisterone enanthate on endometrial bleeding and changes in coagulation function, ovarian hormones and endometrial histology in thai women. *Contraception*, 44:73-82, 1991
- MORÁGUEZ, A.J.D. - Anticoncepcionais injetáveis. In: HALBE H. W. - *Tratado de Ginecologia*. Livraria Roca Ltda, São Paulo, 1987. p.485-96.
- MORÁGUEZ, A.J.A.D. - Administração contínua e prolongada de levonorgestrel por via intra-uterina. Efeito sobre a fisiologia reprodutiva e avaliação clínica como anticoncepcional. Campinas, 1989. (Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).
- ORTIZ, A.; HIROI, M.; STANCZYK, F.Z.; GOEBELSMANN, U.; MISHELL JR., D.R. - Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-MPA. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44:32-8, 1977.

- PARDTHAISONG, T.; GRAY, R.H.; McDANIEL, E.B. - Return of fertility after discontinuation of depot medroxyprogesterone acetate and intra-uterine devices in northern Thailand. *Lancet*, 8:509-12, 1980.
- PARDTHAISONG, T.; YENCHIT, C.; GRAY, R. - The long-term growth and development of children exposed to depo-provera during pregnancy or lactation. *Contraception*, 45:313-24, 1992.
- PINTO-NETO, A.M. - Resultados clínicos de uso do DIU T de cobre 380 A comparados com a alça de LIPPES e o T de cobre 200B. Campinas, 1990. (Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas).
- POPULATIONS REPORTS. - **Injectable progestogens: officials debate but use increases.** Washington, USA, 1975. 16p. (Série K, n.1).
- POPULATIONS REPORTS. - **Amamentação, fecundidade e planejamento familiar.** Baltimore, USA, 1982. 43p. (série J, n. 24).
- POPULATIONS REPORTS. - **Progestogênios de ação prolongada: promessas e perspectivas.** Baltimore, USA, 1984. 46 p. (série K, n.1)
- POPULATIONS REPORTS. - **Os anticoncepcionais hormonais: novos métodos de ação prolongada.** Baltimore, USA, 1987. 20p. (Série K).
- POTTS, M. & PAXMAN, J. M. - Depo-Provera - ethical issues in its testing and distribution. *J. M. Ethics*, 10:9-20, 1984.
- RELATÓRIO DE 1998 do "Joint National Committee para Detecção, avaliação e tratamento da hipertensão. 15p. Tradução e reprodução do original *Arch. Int. Med.*:148, 1988.
- RICHARD, B.W. & LASAGNA, L. - Drug regulation in the United States and the United Kingdom: the depo-provera story. *Ann. Int. Med.*, 106:886-91, 1987.
- ROBERTS, D.K.; HORBELT, D.W.; POWELL JR., L.C. - The ultrastructural response of human endometrium to medroxyprogesterone acetate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 123:811-8, 1975.
- RODRIGUEZ, G.; FAÚNDES-LATHAM, A.; ATKINSON, L.E. - An approach to the analysis of menstrual patterns in the critical evaluation of contraceptives. *Stud. Fam. Plann.*, 7:42-51, 1976.
- ROSENFELD, A. - Injectable long-acting progestogen contraception: A neglected modality. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 15:537-48, 1974.

- ROSENFELD, A.; MAINE, D.; ROCHAT, R.; SHELTON J.; HATCHER, R.  
A. - The food and drug administration and medroxyprogesterone acetate : what are the issues? *JAMA*, 249:2922-8, 1983.
- ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS. Oral contraception and thromboembolic disease. *J. R. Coll. Gen. Pract.*, 13:267-79, 1967.
- SALEN, H.T.; SALAH, M.; ALY, M.Y.; THABET, A.I.; SHAABAN, M. M.; FATHALLA, M. F. - Acceptability of injectable contraceptives in assiut, Egypt. *Contraception*, 38:697-710, 1988.
- SCHWALLIE, P.C. & ASSENZO, J.R. - Contraceptive use - Efficacy study utilizing medroxyprogesterone acetate administered as an intramuscular injection once every 90 days. *Fertil. Steril.*, 24:331-8, 1973.
- SCHWALLIE, P.C. - The effect of depot-medroxyprogesterone acetate on the fetus and nursing infant: a review. *Contraception*, 23:375-86, 1981.
- SILVA, J.C.G. - **Avaliação clínico-laboratorial da administração de esteróides anticoncepcionais em anéis vaginais de silastic.** Campinas, 1989. (Tese - Doutorado - Universidade Estadual de Campinas).
- SIRIWONGSE, T.; SNIDVONGS, W.; TANTAYAPORN, P.; LEEPIPATPAIBOON, S. - Effect of Depo-medroxyprogesterone acetate on serum progesterone levels when administered on various cycle days. *Contraception*, 26:487-93, 1982.
- SZARVAS, Z.; ZSOLNAI, B.; GIMES, G.; HIDVÉGI, J. - Continuous, high-dose progestogen treatment of endometrial cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 24:262-70, 1987.
- SUN, M. - Depo-Provera debate revs up at FDA: Claims of cancer risk with the contraceptive pose tough, nagging problems for FDA, the State Department, and Third World countries. *Science*, 217:424-8, 1982.
- TIETZE, C. & LEWIT, S. - Evaluation of intrauterine devices: ninth progress report of the cooperative statistical program. In: TIETZE, S.L. & LINCON, R. - **Fertility regulation and the public health: select papers of Christopher Tietze.** New York, Springer - Verlag, 1987a. p.22-76.
- TIETZE, C. & LEWIT, S. - Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. In: TIETZE, S.L. & LINCON, R. - **Fertility regulation and the public health: select papers of Christopher Tietze.** New York, Springer - Verlag, 1987b. p.77-88.



TOPPOZADA, H.K.; PARMAR, C.; FOTHERBY, K. - Effect of injectable contraceptives Depo-provera and Norethisterone Oenanthate on pituitary gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil. Steril.*, 30:545-8, 1978.

VECCHIO, T.J. - Depo-provera research newsletter. Return of fertility following discontinuance. *Contraception*, 2:225-9 1972.

WHITEHEAD, M.I. - Prevention of endometrial abnormalities. In: GREENBLATT, R.B. - *A modern approach to the perimenopausal years. New developments in biosciences 2*. New York, Walter de Gruyter. 1986. p.189-206.

WILSON, E. - Injectable contraception. *Practitioner*, 232:32-6, 1988.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone Oenanthate and Medroxyprogesterone acetate. 1. Use-effectiveness. *Contraception*, 15:513-33, 1977.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate. 2. Bleeding patterns and side effects. *Contraception*, 17:395-406, 1978.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Facts about injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the WHO*, 60 (2), 199-210, 1982a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical trial of long-acting injectable contraceptives: norethisterone enanthate given in two dosage regimens and depot-medroxyprogesterone acetate. A preliminary report. *Contraception*, 25:1-11, 1982b.

WORD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: Memorandum from a WHO Meeting. Geneva, WHO, 64: 375-382, 1986a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - A multicentred phase III comparative clinical trial of depot-medroxiprogesterone acetate given three-monthly at doses of 100mg or 150mg: 1. Contraceptive efficacy and side effects. *Contraception*, 34:223-35, 1986b.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - *Injectable Contraceptives: their role in family planning care*. Geneva, WHO, 1990. 117p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: a multinational study. *Lancet*, 338: 833-8, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) - Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of invasive squamous cell cervical cancer. *Contraception*, 45:299-312, 1992.

ZACHARIAS, S.; AGUILERA, E.; ASSENZO, R.J.; ZANARTU, J. - Effects of hormonal and nonhormonal contraceptives on lactation and incidence of pregnancy. *Contraception*, 33: 203-13, 1986.

ZANARTU, J. - Long-term contraceptive effect of injectable progestogens: inhibition and reestablishment of fertility. *Int. J. Fertil.*, 13:415-26, 1968.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1990. 45p.

***ILUSTRAÇÕES***

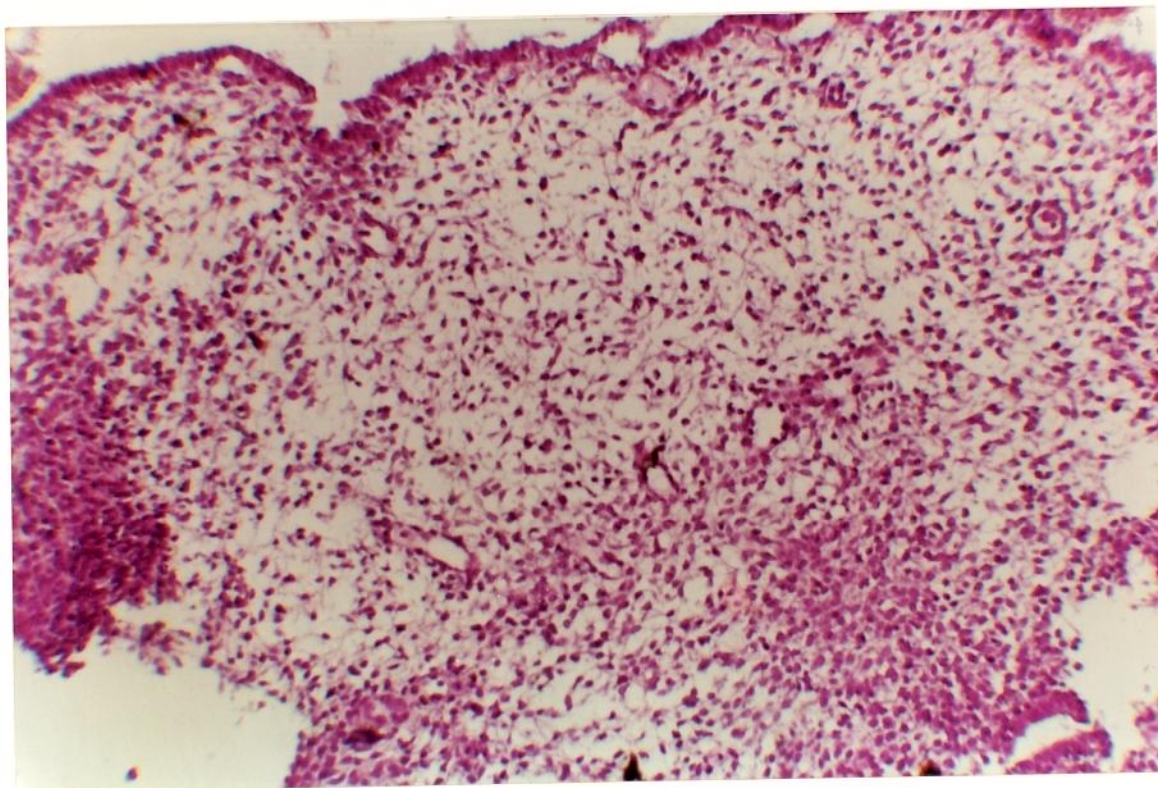


FIGURA 1. Atrofia epitelial: Observa-se escassa quantidade de glândulas, revestidas por epitélio baixo. O estroma é frouxo, com células de citoplasma escasso (100 X).

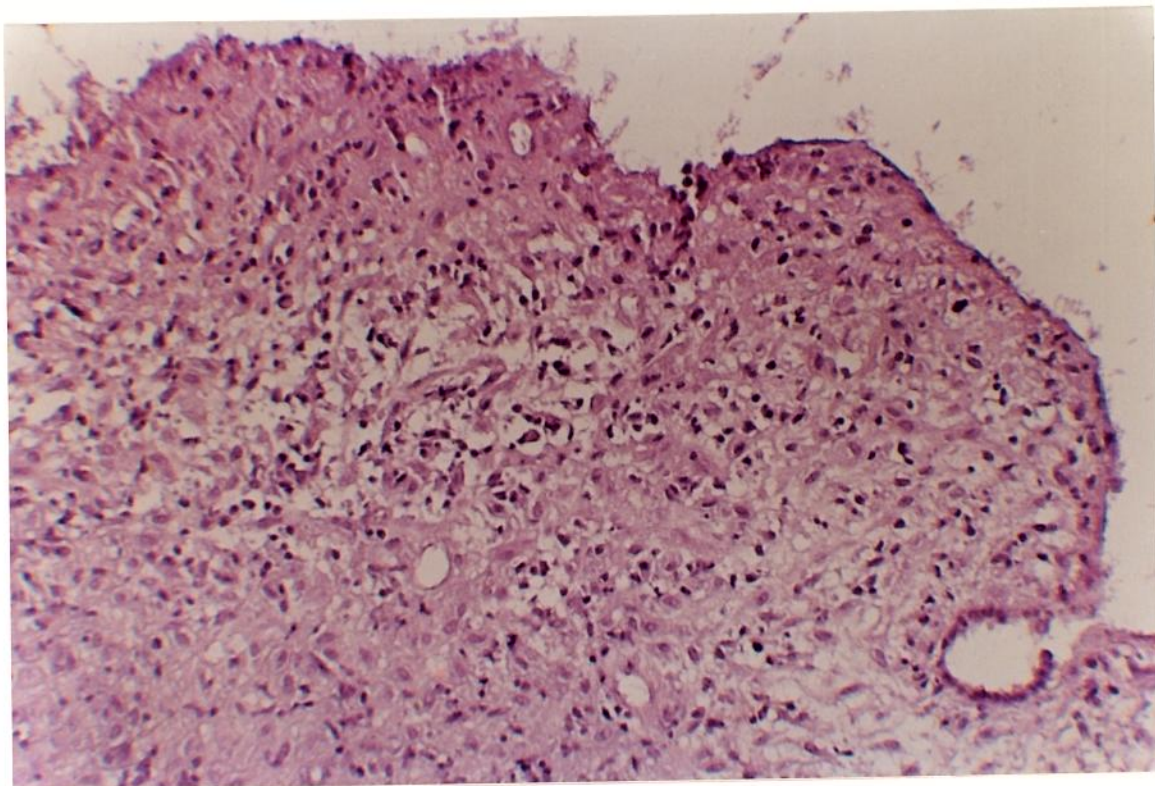


FIGURA 2. Atrofia epitelial com reação pseudodecidual estromal: Observa-se uma única glândula, revestida por epitélio baixo. As células estromais têm o citoplasma amplo e eosinofílico, caracterizando reação pseudodecidual (100 X).



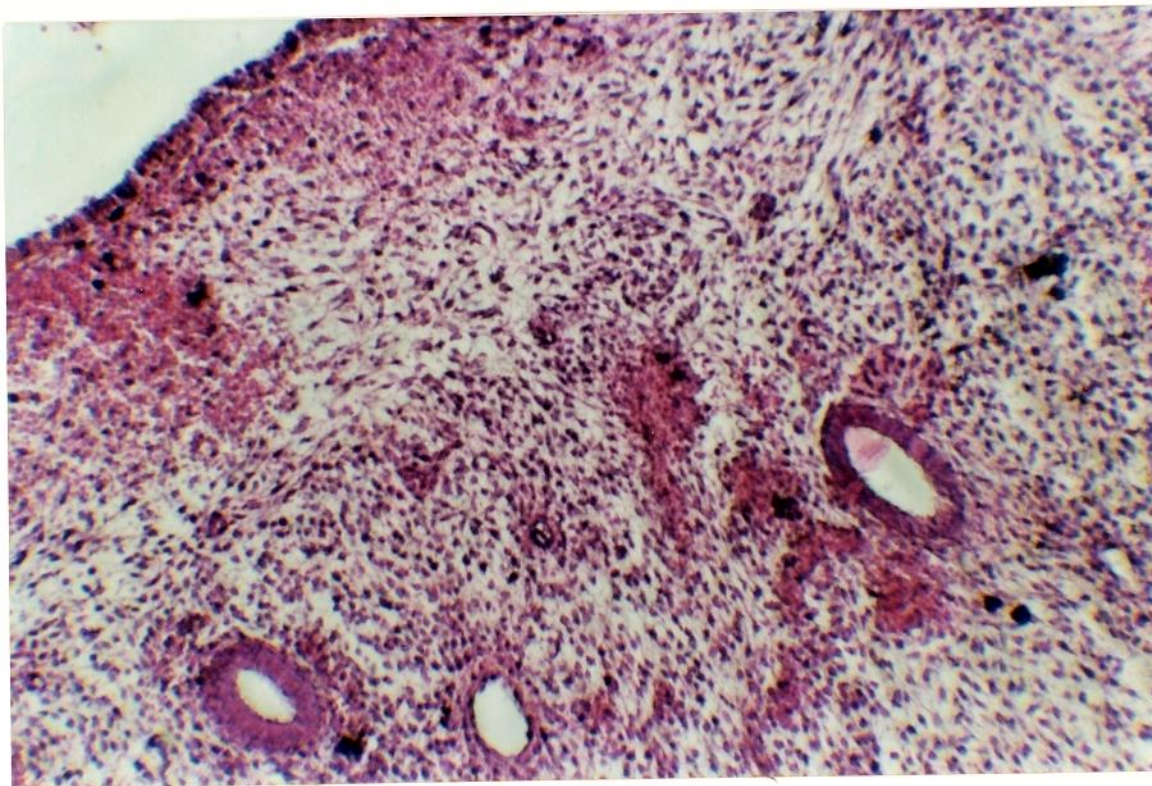


FIGURA 3. Hipotrofia epitelial: Observa-se glândulas em número e volume reduzidos, com epitélio de revestimento pouco espesso, variando de mono a pseudo-estratificado. Estroma frouxo (100 X).

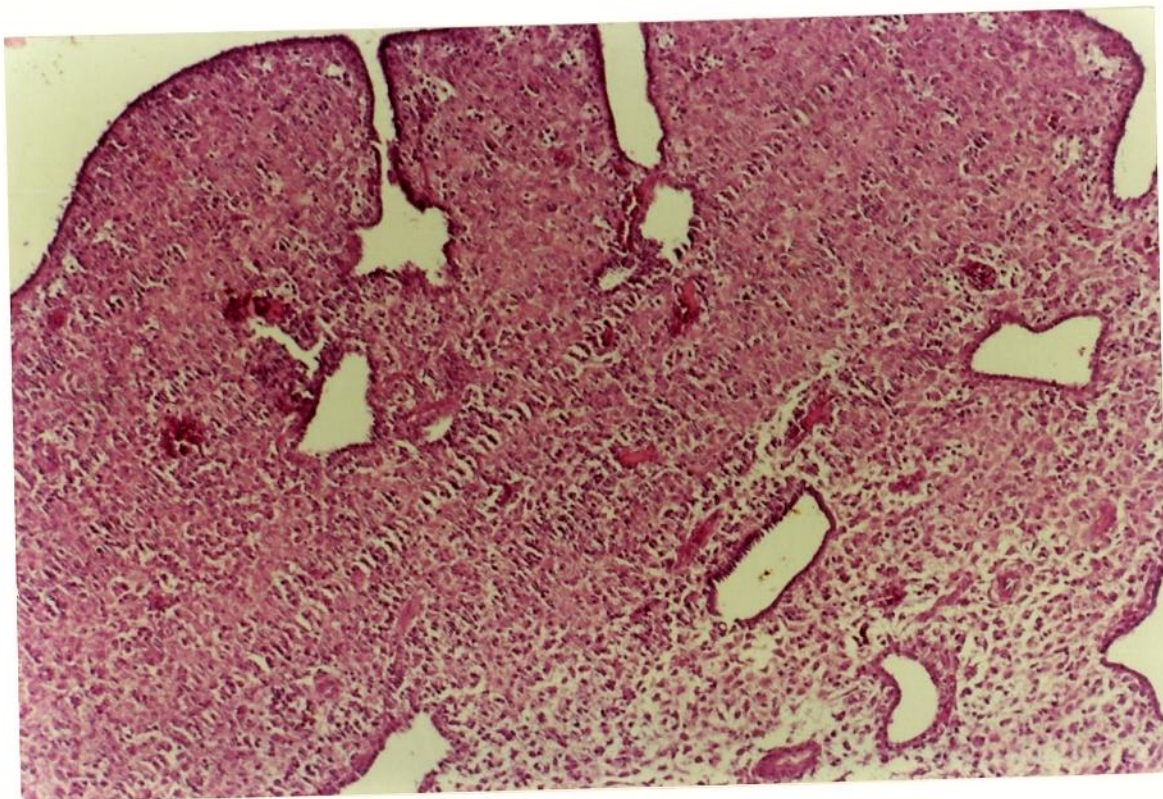


FIGURA 4. Hipotrofia epitelial com reação pseudodecidual: Observa-se glândulas em número e volume reduzidos, revestidas por epitélio pouco espesso. Presença de células estromais com citoplasma amplo e eosinofílico, caracterizando reação pseudodecidual (100 X).



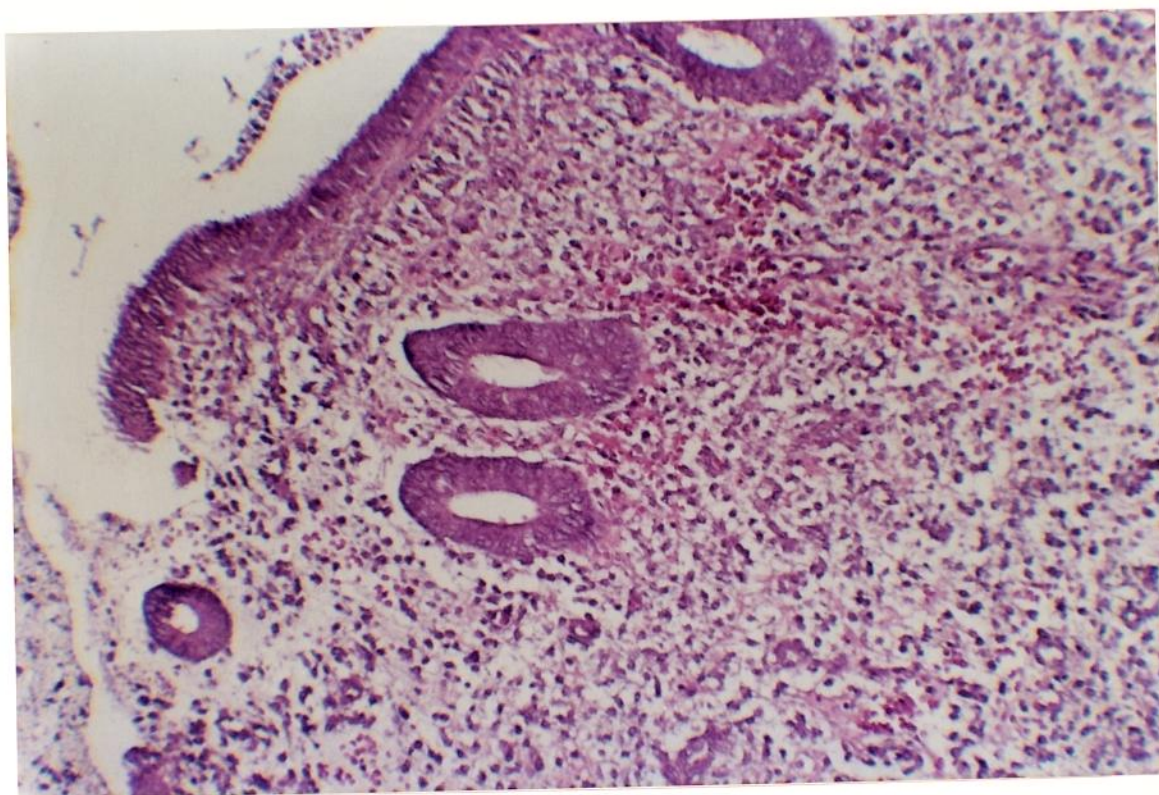


FIGURA 5. Endométrio proliferativo: Observam-se glândulas de tamanho médio revestidas por epitélio alto, pseudoestratificado. Estroma frouxo (100 X).



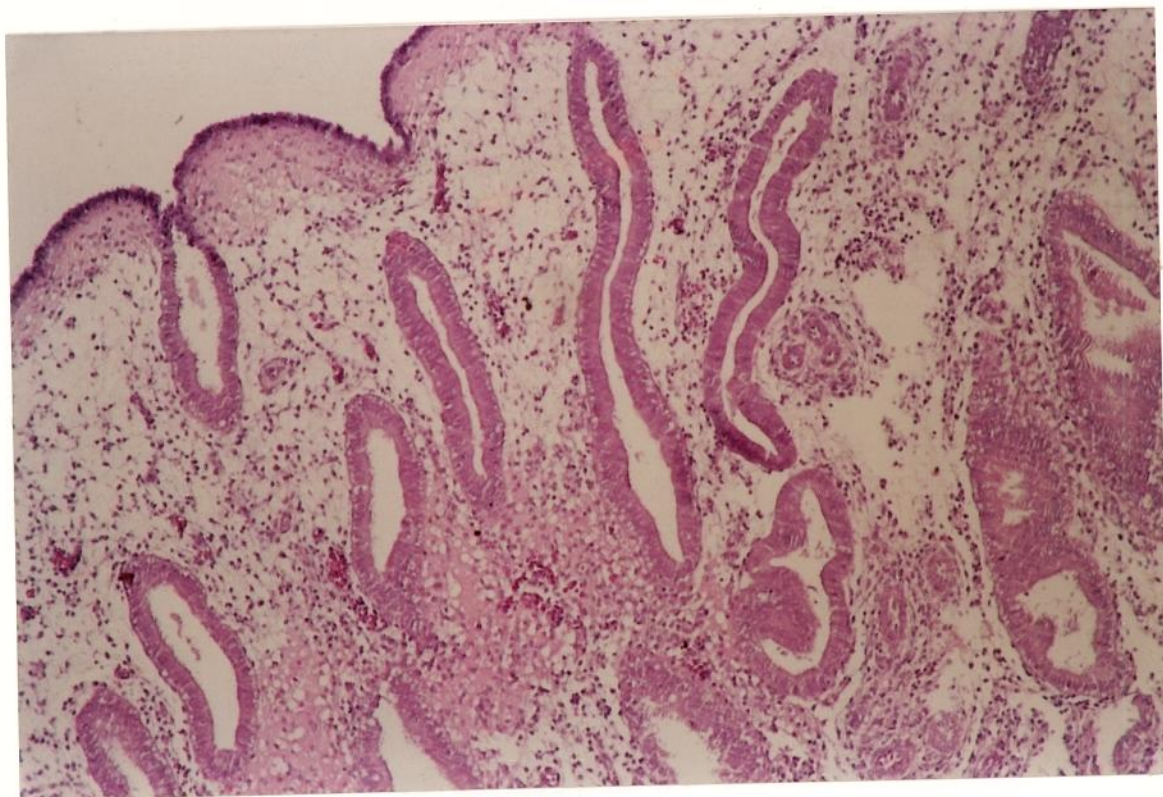


FIGURA 6. Endométrio secretor: Observam-se glândulas volumosas e tortuosas, revestidas por epitélio colunar com vacúolos basais e parabasais. Estroma edematoso com células de citoplasma escasso; arteríolas proeminentes (63 X).