

ABRAHAM JUAN ANTONIO DÍAZ MORAGUEZ

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo médico Abraham Juan Díaz Moráquez.

Campinas, 29 de junho de 1989

Aníbal Faundes
Prof. Dr. Aníbal Faundes

**ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA E PROLONGADA DE LEVONORGESTREL, POR
VIA INTRA-UTERINA. EFEITO SOBRE A FISIOLÓGIA REPRODUTIVA
E AVALIAÇÃO CLÍNICA COMO ANTICONCEPCIONAL**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
- UNICAMP -**

ORIENTADOR : PROF. DR. ANÍBAL FAUNDES

CAMPINAS - SP

1989

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL**

A MAGGIE

Companheira de todos os momentos

AOS MEUS FILHOS RODRIGO E ANTONIO CARLOS

Pelas horas que este estudo nos furtou

AOS MEUS PAIS, ABRAHAM E VIOLETA

Por seu amor e dedicação que propiciaram meu
desenvolvimento pessoal

A G R A D E C I M E N T O S

As enfermeiras do Ambulatório de Planejamento Familiar, especialmente Margarita Díaz, Ximena Espejo e Nádia Marchi pela colaboração constante.

Ao Dr. José Carlos Gama da Silva, por sua valiosa colaboração nas etapas iniciais do trabalho.

A todos meus colegas e amigos do Departamento de Psicoginecologia da FCM da UNICAMP, por sua colaboração e solidariedade.

A meus amigos e companheiros de trabalho do CEMICAMP, que de uma outra forma contribuíram na realização do trabalho, especialmente a Ellen Hardy por suas valiosas sugestões metodológicas.

A Dra. Miriam Trevisan por sua inestimável colaboração no estudo histológico endometrial.

A bióloga Márcia Ramos pelo processamento das amostras.

A Marcia Marini pela sua valiosa colaboração no processamento de dados.

Aos Profs. Dr. Amaury Andrade, Hans Halbe, Dr. Eudardo Lane e Dr. João Luis Pinto e Silva pelas valiosas sugestões.

As secretárias Irani Lopes Leite, Vilma Maria Zotarelli, Maria Lúcia de Brito, por sua dedicação e compreensão.

Ao Population Council, pelo apoio financeiro e assistência técnica.

Ao Prof. Dr. Aníbal Fáundes, orientador desta tese, por sua valiosa e constante orientação na elaboração deste trabalho.

As pacientes o meu sincero agradecimento e profundo respeito.

ÍNDICE

| | PÁGINA |
|--------------------------------------|--------|
| 1. INTRODUÇÃO | 01 |
| 2. ANÁLISE E LITERATURA | 14 |
| 3. OBJETIVOS | 28 |
| 4. MATERIAL E MÉTODOS | 29 |
| 5. RESULTADOS | 50 |
| 6. DISCUSSÃO | 82 |
| 7. CONCLUSÕES | 101 |
| 8. RESUMO | 103 |
| 9. SUMMARY | 104 |
| 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 105 |

ANEXOS

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

| | |
|-----------------|--|
| ANP | - Acetato de medroxiprogesterona |
| Colo | - Colaboradores |
| DIP | - Doença inflamatória pélvica |
| DIU | - Dispositivos Intra-uterinos |
| DIU-Ng | - DIU liberador de levonorgestrel |
| DIU-Ng 20 | - DIU liberador de 20 mcg de levonorgestrel |
| DIU-Ng 30 | - DIU liberador de 30 mcg de levonorgestrel |
| Kg | - Kilograma |
| LH | - Luteotrofina |
| L-Ng | - Levonorgestrel |
| mcg | - Micrograma |
| ml | - Mililitro |
| mm ² | - Milímetros quadrados |
| ng | - Nanograma |
| nmol | - Nanomol |
| P | - Probabilidade |
| R.I.A. | - Radio imuno análise |
| T-Cu 380Ag | - DIU com 380 mm ² de cobre e núcleo de prata |
| UNICAMP | - Universidade Estadual de Campinas |
| WHO | - World Health Organization |
| X ² | - Qui quadrado |
| % | - Porcentagem |
| < | - Menor |

1. INTRODUÇÃO

A administração intra-uterina de drogas ou outras substâncias ativas com efeitos terapêuticos não é novidade. Como exemplo, podemos citar as instilações intra-uterinas e lavagens com substâncias antissépticas no tratamento de endometrites puerperais, já utilizadas na Obstetrícia na primeira metade do século.

Entretanto, nas últimas décadas, provavelmente devido aos grandes progressos na farmacoterapia antibiótica e hormonal, quando se pretende agir sobre o endométrio e o colo uterino com agentes terapêuticos, na grande maioria das oportunidades é utilizada a via sistêmica.

Na área da regulação da fertilidade, a idéia de poder interferir no meio interno intra-uterino e através desse mecanismo alterar o processo reprodutivo é também muito antiga e originou-se, talvez, da tradição dos turcos e árabes que introduziam seixos arredondados nos úteros das fêmeas de camelos a fim de evitar a prenhez desses animais de carga durante as longas jornadas pelo deserto (Finch e cols, 1963; Edelman e cols, 1979).

O médico alemão Richard Richter foi o primeiro a utilizar um objeto ou dispositivo intra-uterino projetado especificamente para fins anticoncepcionais em humanos. Tratava-se de um dispositivo em forma de anel, feito com material proveniente do intestino do bicho-da-seda.

Em fins da década de 1920, um dispositivo intra-uterino (DIU) que consistia de um anel à base de fios de seda e prata, aperfeiçoado por Ernst Grafenberg, teve uso mais ou menos generalizado na Alemanha. Posteriormente Tenrei Ota, no Japão introduziu o uso de anéis intra-uterinos de ouro e de prata folheada a ouro (Southam, 1964).

Embora ambos os dispositivos tiveram sido inicialmente recebidos com entusiasmo, caíram rapidamente em descrédito, sendo sua utilização proibida pelo governo do Japão em 1936. Na Europa, Grafenberg também foi obrigado a abandonar seu anel, já que os médicos relutavam em adotar qualquer método capaz de aumentar o risco de infecção pélvica.

Dessa forma, o DIU ficou praticamente esquecido até 1959, data em que Oppenheimer publica resultados muito bons numa prolongada experiência usando o anel de Grafenberg, constituindo-se, essa publicação, no verdadeiro ponto de partida da história moderna do DIU (Oppenheimer, 1959).

A crescente popularidade do DIU, na década de 1960, levou ao desenvolvimento de uma série de novos modelos criados com o intuito de melhorar sua performance. Entre os muitos modelos estudados destacam-se a Alça de Lippes, que foi o DIU inerte mais amplamente utilizado e o dispositivo em forma de "T", desenvolvido por Tatum em fins da década de 1960. Este dispositivo imita a

forma da cavidade uterina, particularmente durante a contração pelo que deveria se adaptar melhor ao seu interior e, conseqüentemente, deveria apresentar incidência menor de expulsão e de extração por dor e/ou hemorragia.

Os testes clínicos com esse dispositivo confirmaram essa hipótese, porém sua eficácia anticoncepcional era muito baixa, talvez por ser um DIU de pequenas dimensões, apresentando índices de gravidez da ordem de 20 por 100 anos/mulher (Zipper e cols, 1969; Tatum, 1972).

Na mesma época Zipper (1969) tinha demonstrado o efeito anticoncepcional de diversos metais colocados no útero de animais de experimentação, fato que foi confirmado por outros autores (Chang & Tatum, 1970; Chang & Tatum, 1970). Baseados nestes estudos, Zipper e Tatum decidiram testar a possibilidade de aproveitar a excelente retenção do DIU em forma de "T" para introduzir na cavidade uterina metais que aumentariam a eficácia do DIU, mantendo suas características positivas de baixa incidência de expulsão e extração. Dos vários metais testados em animais, o cobre foi escolhido para testes clínicos por sua eficácia e longa vida útil.

Diversos modelos de DIU com cobre, a maioria deles em forma de "T" ou "7" (sete) foram testados clinicamente em grande escala. Estes estudos confirmaram as previsões teóricas; a sua

eficácia que depende da liberação de íons de cobre na cavidade uterina, foi tão boa quanto à dos melhores DIUs inertes e suas taxas de expulsão e remoção por hemorragia e/ou dor, significativamente menores, como se esperava pelo seu menor volume e melhor adaptação à forma do útero (Jain, 1975; Sivin, 1976; Edelman e cols, 1977; Snowden, 1981).

Uma segunda geração com maior superfície de liberação de cobre ocupando uma maior área do aparelho, permitiu melhorar ainda mais a eficácia, com taxas de gravidez menores que 1% por ano, e taxas de complicações e de continuação comparáveis às dos primeiros DIUs com cobre (WHO, 1987).

Entre estes modelos destaca-se o T-Cu 380A que tem demonstrado, em estudos clínicos bem controlados, ser o DIU com cobre mais eficaz dos atualmente disponíveis (Sivin e cols, 1979). Este modelo já foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos, onde é o único DIU com cobre disponível. Atualmente seu uso está generalizando-se também na América Latina. No Brasil, onde está em processo de aprovação, só existe a experiência de estudo clínico prospectivo, realizado na UNICAMP, que demonstrou ser a sua performance significativamente melhor que a da Alça de Lippes (Díaz e cols, 1982).

Estas experiências, que demonstravam que se podia interferir com o processo reprodutivo pela liberação de substâncias ativas dentro da cavidade endometrial, renovaram o interesse em estudar esta via como uma alternativa a mais para ações terapêuticas. As drogas ou substâncias liberadas na cavidade endometrial podem ser eficazes por agirem diretamente sobre sua superfície, sobre o endométrio e líquido endouterino, endocervix e muco cervical e ainda alterando a composição do líquido endo-tubário.

Diversos estudos demonstram que o cobre liberado na cavidade endometrial leva a um aumento da sua concentração no líquido endouterino, que se difunde ao muco cervical e às trompas (Larsson e cols, 1977).

No endométrio, o cobre provoca uma reação inflamatória maior que a observada com DIUs inertes (Cuadros e cols, 1972; Sheppard e cols, 1980) que leva a um aumento importante do número de leucócitos e macrófagos na cavidade uterina e que também interfere com a atividade enzimática (Hagenfeldt, 1972) e outros parâmetros do metabolismo da célula endometrial (Robles e cols, 1972; Hagenfeldt, 1972).

O cobre produz algumas modificações da estrutura físico-química do muco cervical que, somadas à ação direta sobre o espermatozóide, influenciam negativamente o transporte espermático (Hagenfeldt, 1972; Elstein e cols, 1973; Jecht e cols, 1973; Hefnawi e cols, 1975; Aref e cols, 1983).

A difusão do líquido endometrial, com altas concentrações de cobre, às trompas, provocam uma alteração no meio interno tubário que interfere com a vitalidade das gametas, especialmente do óvulo (Ortiz e cols, 1986).

Estes achados abriram a possibilidade de utilizar o DIU como veículo para a administração de outras substâncias ativas, diretamente na cavidade uterina, com possibilidade de utilizar doses muito reduzidas, sem efeito sistêmico, para o tratamento de algumas patologias cervicais e/ou endometriais.

O uso desta via, para tratamento de doenças que respondem ao uso de hormônios, tem sido, inexplicavelmente, limitada a alguns estudos experimentais, de escassa repercussão, especialmente no tratamento da hiperplasia endometrial (Basbaum, 1976).

As aplicações práticas deste conceito encontram-se de maneira quase que exclusiva na área da anticoncepção. Neste aspecto destaca-se o DIU liberador de progesterona, registrado e comercializado nos Estados Unidos com o nome de Progestasert.

Entretanto, a administração de progestogênios por diferentes vias, para anticoncepção, tem uma história de mais de 30 anos, caracterizada pelos esforços em se conseguir alta eficácia reduzindo ao mínimo os riscos e os efeitos secundários.

Estes objetivos têm sido alcançados através da redução progressiva das doses de esteróides nos anticoncepcionais orais, pela administração de progestogênios puros por via oral em doses baixas, na chamada "mini-pílula" e pelo uso de vias alternativas à oral.

O desenvolvimento da tecnologia para a liberação lenta e mantida de esteróides a partir de cápsulas de dimetil-polisiloxane, Silastic(R), permitiu o desenvolvimento de métodos anticoncepcionais de progestogênios puros de alta eficácia, resolvendo o principal problema da "mini-pílula", sua reduzida eficácia.

Cápsulas de Silastic(R) contendo levonorgestrel, inseridas no tecido sub-dérmico de mulheres, demonstraram ser altamente eficazes, com taxas de gravidez menores que 1% ao ano, com poucos efeitos secundários (Díaz e cols, 1982; Marangoni e cols, 1983; Sivin, 1984) provocando anovulação em aproximadamente 50% dos ciclos (Brache e cols, 1984).

Esta tecnologia também pode ser aplicada para a administração intra-uterina, com a vantagem adicional de que doses ainda menores que as utilizadas em implantes sub-dérmicos que seriam insuficientes por via sistêmica, podem ser altamente eficazes por via intra-uterina. Isto é possível porque a concentração local na cavidade endometrial e no muco cervical é suficiente para provocar neste um efeito progestacional intenso que seria o principal responsável pela interferência no transporte espermático.

Poder-se-ia argumentar, porém, contra a conveniência de se criar um novo modelo de DIU, liberador de hormônio, que poderia ter, além dos inconvenientes próprios do DIU, os problemas derivados da administração contínua de progestogênios, ainda mais existindo o antecedente de que o Progestasert, DIU que libera progesterona, não apresentaria vantagens em relação aos DIUs com cobre (Fylling e cols, 1979; Larsen e cols, 1981). Evidentemente, o desenvolvimento de um novo modelo de DIU que libere esteróides, só seria justificado se as suas vantagens superassem seus inconvenientes ou riscos e se estes fossem reduzidos ao mínimo.

Para poder avaliar as vantagens e desvantagens que este novo modelo poderia ter em relação aos DIUs com cobre, deveriam ser analisados os principais problemas esperados, ou seja, eficácia não garantida, aumento do risco de doença inflamatória pélvica (DIP) e aumento da perda sanguínea.

Embora a eficácia do DIU seja bastante alta, ainda não foi conseguido um DIU que tenha uma eficácia 100% garantida.

Os primeiros estudos clínicos comparativos entre o T-Cu 200 e a alça de Lippes mostraram que a eficácia de ambos modelos não era significativamente diferente. E um estudo abrangendo 29 clínicas, a taxa acumulada de gravidez aos 12 meses foi 1,8% para o T-Cu 200 e 2,1% para a alça de Lippes (Sivin, 1976).

Outros estudos realizados no Chile e nos Estados Unidos, também mostraram que, tanto o T-200 quanto o 7-200 (que têm uma superfície de cobre de 200 mm²) apresentavam uma eficácia não significativamente diferente à da Alça de Lippes (Tatum, 1972; Edelman e cols, 1977; Medel e cols, 1978; Tacia e cols, 1978).

Uma segunda geração de DIUs com cobre, com maior superfície de liberação de cobre e/ou com cobre também nas ramas horizontais do T, demonstrou ter uma eficácia superior aos modelos com 200 mm² de superfície.

A taxa acumulada de gravidez no primeiro ano de uso, para o Multiload-Cu 375 que apresenta 375 mm² de superfície de liberação de cobre, foi de 0,8% num estudo colaborativo em quatro países (Cole e cols, 1985). Com o T-Cu 220C, tem-se encontrado taxas de gravidez de 0,9% nos EUA e Canadá (Sivin e cols, 1979), 0,5% num estudo colaborativo da OMS (WHO, 1982) e 0,3%, num estudo na República Popular da China (Sung e cols, 1984).

O T-Cu 380, tanto o modelo T-Cu 380A quanto T-Cu 380Ag, tem mostrado uma eficácia muito alta, sempre superior aos outros DIUs com cobre, quando testado em estudos prospectivos comparativos, tanto a curto quanto a longo tempo de uso (Sivin e cols, 1979; Sung e cols, 1984; Rowe, 1988).

Embora estes resultados demonstrem que a eficácia dos DIUs com cobre de segunda geração seja comparável a da pílula combinada, a possibilidade de fracasso anticoncepcional, ainda representa um fator limitante da aceitação por parte da população.

Um problema adicional reside na maior incidência de aborto e outras complicações da gravidez, observada nas gestações decorrentes do fracasso do DIU, quando comparada com os que resultam do fracasso de outros métodos ou gravidezes planejadas (Alvior e cols, 1973; Kim-Farley, 1978; Vessey e cols, 1979).

A adição de um sistema liberador de levonorgestrel ao DIU poderia diminuir de maneira importante o risco de fracasso anticoncepcional, podendo levar a taxa de gravidez, teoricamente pelo menos, a um nível próximo de zero.

Diversos estudos mostram que a incidência de infecções pélvicas é maior em usuárias de DIU, mas que este aumento de frequência, embora significativo, não é de grande magnitude (Westrom, 1980; Burkman e cols, 1981). O risco de infecção pélvica é maior nas mulheres menores de 20 anos, nas nulíparas e naquelas que têm vários parceiros sexuais com mudança frequente deles, fato que deve ser levado em consideração na indicação do método anticoncepcional (Westrom, 1980).

A adição de levonorgestrel poderia ter um efeito protetor contra a DIP por seus efeitos a nível de muco cervical. A alteração progestacional do muco, levando à hostilidade contra os espermatozóides, pode também agir como barreira contra a subida de bactérias, especialmente gonococos. Esta hipótese sustenta-se na menor incidência de DIP apresentada pelas usuárias de pílulas combinadas (Eschenbach e cols, 1977; Westrom, 1980).

Em relação ao aumento da perda sanguínea menstrual e intermenstrual, praticamente todos os modelos de DIU levam a um aumento de perda sanguínea que, além de ser dificilmente tolerável para muitas usuárias, conduz à remoção do DIU numa percentagem entre 5 a 15% dos casos e constitui uma causa potencial de anemia, especialmente importante nas populações com níveis nutricionais deficientes (Liedholm e cols, 1975; Prema, 1975; Guillebaud e cols, 1976; Shaw e cols, 1980; Andrade e cols, 1987).

A liberação contínua de levonorgestrel intra-uterina deve levar à manutenção de um efeito progestacional sobre o endométrio, com diminuição de sua proliferação. Como consequência, os fluxos, que podem ser irregulares, deveriam ter tendência a diminuir em quantidade.

Em resumo, a adição de um sistema liberador de levonorgestrel a um DIU inerte, dar-lhe-ia, pelo menos teoricamente, as seguintes características:

- Alta eficácia, com taxas de gravidez próximas de zero, por sua ação em vários pontos do aparelho reprodutor feminino.
- Efeito protetor contra a anemia pela diminuição da quantidade dos sangramentos.
- Efeito protetor contra a doença inflamatória pélvica, pela ação sobre o muco cervical e a diminuição dos sangramentos.

Comprovar, através de um estudo clínico bem controlado, a validade dessas hipóteses justificaria por si só este estudo mas, tão importante quanto conhecer tais efeitos clínicos é compreender melhor os efeitos farmacológicos e fisiológicos que a administração intra-uterina de levonorgestrel produzirá no sistema reprodutor feminino.

Consideramos da maior relevância responder perguntas tais como: o que acontece com o endométrio submetido à ação progestacional contínua por longo tempo?; Há uma passagem direta do levonorgestrel desde o útero ao ovário, através do sistema circulatório que interliga estes órgãos, levando a uma maior concentração do progestogênio no ovário que na circulação sistêmica?; Qual o efeito da administração intra-uterina de levonorgestrel sobre a fisiologia ovariana, em relação a outras vias de administração, nas mesmas doses?; Há um efeito sobre o muco cervical por ação local direta por difusão ou é apenas um efeito por via sistêmica?.

Responder a estas e outras perguntas, relativas a seu efeito fisiológico sobre o sistema reprodutivo, contribuirá, independentemente de que a performance clínica seja satisfatória, a avaliar melhor a factibilidade desta nova forma de administração de levonorgestrel com fins anticoncepcionais e/ou terapêuticos. O conhecimento dos seus efeitos farmacológicos e fisiológicos permitirá um melhor esclarecimento do seu mecanismo de ação e também possibilitará orientar às mulheres que desejem utilizar este sistema de anticoncepção, sobre os efeitos secundários que podem aparecer durante o seu uso.

A avaliação criteriosa destes aspectos, performance clínica, mecanismo de ação, efeitos secundários sobre o aparelho reprodutor e efeitos secundários gerais permitirá avaliar a factibilidade do uso clínico da administração intra-uterina de levonorgestrel com fins anticoncepcionais. Permitirá ainda, abrir uma nova opção de hormonioterapia direta sobre o endométrio, nos casos em que uma ação progestacional ou antiestrogénica local sejam desejáveis.

2. ANALISE DA LITERATURA.

2.1. ADMINISTRAÇÃO CONTÍNUA DE PROGESTOGENIOS PUROS EM BAIXA DOSAGEM COM FINS ANTICONCEPCIONAIS.

A pílula anticoncepcional combinada significou um marco na evolução da anticoncepção. Sua alta eficácia, quando usada corretamente, e sua facilidade de utilização são os principais fatores que explicam a rápida difusão de seu uso.

Na medida em que se foi acumulando experiência com este método, foram detectados alguns efeitos secundários severos e aumento de risco de algumas doenças, especialmente doenças cardiovasculares (Haller, 1970; Goldzieher, 1970) relacionados tanto ao componente estrogênico quanto ao progestagênico.

Tentando eliminar ou, pelo menos diminuir estes riscos, as pesquisas sobre anticoncepção hormonal visaram basicamente diminuir as dosagens, procurar vias alternativas à oral para evitar a passagem maciça da droga pelo fígado, e a utilização de progestogênios puros.

A factibilidade de usar progestogênios puros, em baixas dosagens, pela via oral foi proposta inicialmente por Martinez-Manautou, que demonstrou que doses muito baixas de clormadinona (progestogênio sintético) pura, seja em uso cíclico ou contínuo, não levavam a anovulação mas, tinham efeito anticoncepcional

(Martínez-Manautou e cols, 1966; Martínez-Manautou e cols, 1967). Este sistema, conhecido como "mini-pílula", foi registrado comercialmente e é utilizado até agora, especialmente para anticoncepção puerperal. Seu mecanismo de ação consiste, fundamentalmente, numa alteração do transporte espermático a nível do muco cervical, originada na ação progestacional contínua.

A utilização de progestogênios por via parenteral com fins anticoncepcionais, iniciou-se com o uso do acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrado como uma suspensão microcristalina por via intramuscular.

O AMP foi sintetizado em 1958 (Babcock e cols, 1958) e logo foi descoberto que era um progestogênio muito potente e que sua ação era de longa duração. Suas primeiras aplicações clínicas, em doses muito altas foram para tratar ameaça de aborto.

Os primeiros resultados de estudos com esta droga como anticoncepcional foram publicados em 1966 (Csapo e cols, 1966; Coutinho e cols, 1966; Zaffartu e cols, 1966). Posteriormente grandes estudos multicêntricos tem mostrado que a eficácia de uso é muito alta, com taxas de gravidez que variam de 0 a 1,2 por 100 anos/mulher (Nash, 1975) com taxas de continuação muito variáveis que vão, desde menos de 10 a mais de 80%. O principal efeito secundário, que constitui a principal causa de abandono do método, é a alteração do padrão menstrual (WHO, 1977).

O enantato de noretisterona também tem sido utilizado com fins anticoncepcionais. Apresenta características muito semelhantes às do AMP, embora a sua eficácia seja um pouco menor (Kesseru e cols, 1973; Benagiano, 1978).

Em 1964 demonstrou-se que o Silastic (dimetil-polisiloxano) podia ser utilizado para a liberação de drogas lipofílicas (Folkman & Long, 1964) e logo após Dziuk e Cook (1966) demonstraram que os esteróides sexuais eram liberados lentamente, de maneira muito uniforme, a partir de cápsulas deste material.

Segal e Croxatto (1967), baseados nestes achados, propuseram a administração de progestogênios em doses contínuas, liberadas por cápsulas de Silastic implantadas no tecido sub-dérmico.

Vários esteróides sintéticos foram testados na procura do mais apropriado para uso clínico em humanos (Croxatto e cols, 1969; Croxatto e cols, 1971; Croxatto e cols, 1975; Coutinho e cols, 1974). De todos os esteróides testados, o levonorgestrel demonstrou ser o mais apropriado, por sua potência anticoncepcional e pela velocidade de saída da cápsula de Silastic. Também pesou na decisão o fato de que este esteróide já era amplamente utilizado em pílulas combinadas e em outros sistemas de liberação (WHO, 1983).

Um anticoncepcional chamado NORPLANT(R), que consiste em seis cápsulas de Silastic contendo 36 mg de levonorgestrel cada, que são implantadas no tecido sub-dérmico, tem sido amplamente testado desde 1975.

Um modelo de segunda geração do produto, que utiliza só dois cilindros sólidos cobertos, mas que libera uma quantidade equivalente de hormônio, 30mcg/dia em média (Díaz e cols, 1982), por um período de três anos, também tem sido testado. Estes cilindros sólidos são os que foram adicionados ao DIU, em forma de T, nos testes de DIU liberador de levonorgestrel.

Os níveis sanguíneos de levonorgestrel durante o uso de cápsulas subdérmicas de Silastic aumentam muito rapidamente e já as 24 horas depois da inserção alcançam-se níveis de suficientes para inibir a ovulação, estabilizam-se por volta de 12 a 18 meses e permanecem muito estáveis até o fim do quinto ano (Díaz e cols, 1982; Landgren e cols, 1982; Robertson e cols, 1983; Landgren e cols, 1985).

Existe uma grande variação individual de níveis sanguíneos que pode ser explicada por diferenças na concentração de globulina transportadora de esteróides (Cekan e cols, 1985; El Makhzangy e cols, 1979). Depois da retirada das cápsulas, o nível de levonorgestrel chega a ser indetectável em poucos dias (WHO, 1985).

Os efeitos sobre a função ovariana também são muito variáveis de pessoa a pessoa, como tem sido observado com outros sistemas de liberação (Landgren e cols, 1982). Na República Dominicana estudou-se a porcentagem de ciclos presumivelmente ovulatórios, que apresentavam níveis de progesterona acima de 4 ng/ml, em diferentes tempos de uso de NORPLANT(R). Depois do primeiro ano de uso, a porcentagem variou entre 40 e 50%. Houve uma clara relação entre o nível sanguíneo de levonorgestrel e o de progesterona. Quando o nível de levonorgestrel é igual ou menor que 0,20 ng/ml, 3/4 dos ciclos são presumivelmente ovulatórios. Em contraste, quando o nível de levonorgestrel é maior que 0,50 ng/ml, só um de cada 8 ciclos estudados apresentou níveis de progesterona acima de 4 ng/ml (Brache e cols, 1985).

O mesmo grupo de pesquisadores estudou o perfil endócrino de ciclos presumivelmente ovulatórios em usuárias de NORPLANT (R). Encontraram que os níveis de luteotropina (LH) e progesterona foram bem menores que em ciclos ovulatórios normais. Em dois destes casos a ovulação foi comprovada por laparotomia, demonstrando que não é imprescindível que o pico de LH seja muito alto para que haja ovulação (Alvarez e cols, 1986). Estes dados concordam com os de outros autores que encontraram também níveis menores de progesterona, denotando provavelmente uma deficiência lútea em mulheres presumivelmente ovulatórias usando progestogênicos (Bergquist e cols, 1980; Croxatto e cols, 1982).

Estudos ainda não publicados do Comitê Internacional de Pesquisa em Anticoncepcionais (ICCR) do Population Council e outro estudo realizado na República Dominicana (Brache e cols, 1985), têm demonstrado que as usuárias de NORPLANT(R) apresentam marcadas alterações do muco cervical e, conseqüentemente, do transporte espermático a este nível.

O efeito do uso contínuo de levonorgestrel, em implantes subdérmicos, sobre o endométrio foi estudado por um grupo de cientistas, no Chile. Eles realizaram biópsias de endométrio em 41 usuárias de NORPLANT(R) que estavam usando o método por períodos que variavam entre 6 e 26 meses (Croxatto e cols, 1984). Seguindo os critérios de Noyes (Noyes e cols, 1950) encontraram que, das 41 amostras, cinco foram normais, 12 foram classificadas como endométrio secretório irregular e 24 como endométrio suprimido. Não foram encontrados sinais de inflamação, hiperplasia, câncer ou alguma outra alteração patológica. Estes achados são concordantes com os obtidos com a administração contínua de progestogênios com outros sistemas de liberação (Landgren, 1982; WHO, 1985; Díaz e cols, 1985).

As avaliações clínicas deste método, que já está aprovado para uso clínico em 12 países, têm mostrado que ele é de alta eficácia e alta taxa de continuação (Sivin e cols, 1983; Lubis e cols, 1983), sendo que a principal causa de remoção por causa médica tem sido a irregularidade menstrual.

Outros progestogênios, entre eles o desogestrel, parecem promissores para serem usados em implantes subdérmicos e também estão sendo testadas outras formas de liberação contínua de progestogênios por tempo prolongado. Entre elas destacam-se os implantes biodegradáveis e as micro-esferas injetáveis (Population Reports, 1987).

Outro sistema de liberação lenta de levonorgestrel desde Silastic tem sido o uso de anéis vaginais de levonorgestrel com etinil-estradiol (Mishell e cols, 1978 ; Sivin e cols, 1981) ou levonorgestrel puro (Bilian e cols, 1985).

Um estudo clínico prospectivo com anéis vaginais de levonorgestrel com etinil-estradiol foi desenvolvido no ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP. Os resultados muito promissores foram publicados numa tese de doutoramento apresentada em 1989 à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Gama da Silva, 1989).

2.2. ADMINISTRAÇÃO DE LEVONORGESTREL POR VIA INTRA-UTERINA.

Os trabalhos pioneiros de Doyle e Clewe em animais e de Scommegna, que foi o primeiro a utilizar um DIU que liberava progesterona em humanos, constituem o antecedente mais importante do uso do levonorgestrel por via intra-uterina (Doyle & Clewe, 1968; Scommegna, 1970). Os resultados alentadores dos primeiros testes realizados com dispositivos fabricados artesanalmente (Scommegna, 1970; Scommegna, 1974), encorajaram a Alza Corporation a implementar um programa destinado a desenvolver um DIU liberador de progestogênio de longa duração.

O resultado deste programa foi o desenvolvimento do Progestasert(R) que libera 65 mcg/dia de progesterona. Este modelo não apresentou maior eficácia que os DIUs com cobre, com a desvantagem de precisar ser trocado uma vez por ano, fato que o torna pouco econômico, além de inconveniente para a mulher (Fylling e cols, 1979; Pizarro e cols, 1980; Larsen e cols, 1981). Além disso, alguns estudos mostraram uma incidência inaceitavelmente alta de gravidez ectópica com seu uso (Díaz e cols, 1980). Por estas razões este modelo, aprovado e comercializado nos Estados Unidos, não tem tido boa aceitação.

As primeiras experiências com DIU contendo levonorgestrel foram realizadas por Nilsson, Johansson e Luukkainen que publicaram, em 1976, os primeiros resultados com a utilização de um DIU (T de Tatum) no qual o cobre tinha sido substituído por uma cápsula de Silastic que liberava aproximadamente 50 mcg por dia. Esta primeira experiência, realizada em seis mulheres, mostrou que este dispositivo foi bem aceito pelas usuárias, que apresentaram um padrão menstrual irregular, com quantidade total de sangramento menor que antes da inserção (Nilsson e cols, 1976).

Posteriormente, os mesmos autores realizaram uma nova experiência, desta vez com 11 mulheres recebendo um DIU-Ng que liberava 20 mcg por dia e sete com DIU liberador de 30 mcg/dia. Os DIUs foram retirados no quarto mês de uso. Seis de oito com DIU-Ng 20 e duas de quatro com DIU-Ng 30 ovularam durante o uso e as biópsias de endométrio mostraram, de maneira muito uniforme, supressão endometrial. Não houve nenhuma gravidez (Nilsson e cols, 1977). Em 11 usuárias de DIU-Ng e oito usuárias da Nova T-200 foi medida a quantidade total de sangramento mensal. Com o DIU-Ng 20, a média foi de 20,2ml com erro padrão 6,0 e 72,5 ± 6,2 para a Nova T. Comparando com os níveis pré-inserção, houve um decréscimo do sangramento com DIU-Ng e um acréscimo com Nova T que foram estatisticamente significativos (Nilsson, 1977).

Num estudo paralelo, Nilsson e Lahtenmaaki estudaram 10 mulheres que usaram DIU Ng por 75 a 124 dias. Todas ovularam no ciclo controle e seis delas ficaram anovulatórias durante todo o período de uso. Depois da remoção do DIU, as 10 mulheres ovularam no primeiro mês (Nilsson e cols, 1977).

Em 1978 Luukkainen e Nilsson publicaram uma avaliação global de toda a experiência, com DIU-Ng acumulada até essa data. Foram 72 inserções com 522 meses de observação. Não houve nenhuma gravidez. Seis DIUs foram extraídos por causas médicas. Nas 12 mulheres em que foram medidos os níveis séricos de levonorgestrel, estes foram mais altos durante as duas primeiras semanas de uso e declinaram até os 90 dias (Luukkainen e cols, 1978).

Em outro estudo, 12 mulheres usando DIU-Ng foram submetidas a biópsia de endométrio. O resultado foi muito uniforme, com supressão endometrial, atrofia glandular e decidualização do estroma. Em duas mulheres que já tinham programada uma histerectomia foi inserido um DIU-Ng antes da operação. O estudo das trompas mostrou as mesmas alterações que se encontram na fase lútea do ciclo e na gravidez inicial (Nilsson e cols, 1978).

Até 1979, todas as experiências tinham sido realizadas com DIUs que liberavam 20 mcg ou mais de levonorgestrel por dia. Em 1980 publicam-se os resultados com um DIU-Ng que libera aproximadamente 12,5 mcg por dia.

Os níveis de levonorgestrel durante os 75 a 100 dias de observação foram muito variáveis e só duas das dez usuárias não ovularam. Nas outras oito mulheres foram detectados dezoito ciclos ovulatórios mas só seis foram normais. Os restantes apresentaram níveis muito baixos de progesterona. Os autores deste estudo concluíram que a diminuição da taxa de liberação a esses níveis não representava vantagens. O período menstrual continuava irregular e, provavelmente, aumentava o risco de engravidar (Nilsson e cols, 1980). El Maghoub publicou, em 1980, resultados muito semelhantes com um DIU liberador de levonorgestrel, com uma taxa de liberação de 15 mcg por dia (El Maghoub, 1980).

Em outros estudos tentou-se relacionar a taxa de liberação "in vitro" com os níveis séricos alcançados. Embora sejam detectadas grandes variações entre indivíduos, existe uma clara correlação entre a taxa de liberação "in vitro" e o nível sanguíneo. DIUs que liberavam 96 mcg por dia apresentavam os níveis séricos mais elevados e inibiam a ovulação em quase todos os casos. Com DIUs que liberam 20 mcg, 10 de 11 mulheres ovularam pelo menos uma vez durante o tratamento (Nilsson e cols, 1980).

Sete mulheres foram acompanhadas durante um ano após a inserção de um DIU programado para liberar 25 mcg de levonorgestrel. Nos primeiros três meses, só duas mulheres ovularam e do 12º ao 15º, mês só duas não ovularam (Nilsson e cols, 1980).

Estes trabalhos encorajaram os autores a realizar um estudo clínico comparando a performance de dois modelos de DIU-Ng com a Nova T 200. Este estudo, o primeiro de caráter colaborativo multicêntrico, com participação da clínica de planejamento familiar da UNICAMP, mostrou que a performance dos dois modelos de DIU-Ng liberando 20 e 30 mcg de levonorgestrel, no primeiro ano de uso era muito semelhante à da Nova-T 200 (Nilsson e cols, 1981; Nilsson e cols, 1982), com alta eficácia e baixa taxa de complicações. A boa performance do primeiro ano continua além desse prazo como mostram as avaliações aos dois e cinco anos de uso (Sivin e cols, 1987; Luukainen e cols, 1986).

Kurunmaki e cols (1981) desenvolveram um dispositivo para administração de levonorgestrel desde o colo uterino. A justificativa teórica desta experiência era que este dispositivo, por não estar dentro da cavidade uterina, poderia ter menos efeitos secundários sem perder seu efeito anticoncepcional.

A experiência, com 21 mulheres, mostrou que esta modalidade não agregava vantagens importantes e aumentava o risco de expulsão (Kurunmaki e cols, 1981). El Maghoub também fez uma experiência com o dispositivo intracervical, concluindo também que esta modalidade não representava vantagens sobre o DIU (El Maghoub, 1982).

Heikkilä e cols publicaram em 1982 os primeiros resultados com a utilização do DIU-Ng no período puerperal e estudaram seu efeito sobre a lactação. Os DIUs com levonorgestrel e com cobre tiveram um efeito favorável sobre a duração da lactação. Não foram detectadas diferenças entre as mulheres com DIU-Ng e DIU com cobre (Heikkilä, 1982, Heikkilä e cols, 1982).

Também foi comparada a performance do DIU-Ng 10 com a Nova-T quando inseridos no período pós-aborto. Os resultados foram muito bons e semelhantes para os dois DIUs. Os autores concluíram que o DIU-Ng poderia ser utilizado no período pós-aborto imediato (Heikkilä e cols, 1982).

Os mesmos autores também estudaram as reservas de ferro e padrões de sangramento em usuárias de DIU-Ng e DIU com cobre. Nas usuárias de DIU-Ng houve um aumento significativo de hemácias e de ferritina. Com o DIU com cobre houve uma queda significativa de ferritina quando comparado com os DIUs-Ng (Heikkilä e cols, 1982).

Na República Dominicana em uma população com alto índice de anemia ferropriva, compararam-se os hematócritos e níveis de ferritina em usuárias de DIU inerte, com cobre, com levonorgestrel e um grupo controle. Tanto o hematócrito quanto o nível de ferritina foi mais alto em usuárias de DIU-Ng (Faundes e cols, 1988).

Esta revisão bibliográfica mostra que a administração de levonorgestrel por via intra-uterina é uma alternativa promissória de anticoncepção intra-uterina. A alta eficácia demonstrada em estudos clínicos somado a seu efeito redutor do volume dos sangramentos menstruais permite supor que seria um bom método para ser usado em países em desenvolvimento.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS GERAIS.

3.1.1. Avaliar os efeitos da administração contínua e prolongada de levonorgestrel, por via intra-uterina, sobre o aparelho reprodutor feminino.

3.1.2. Avaliar a factibilidade de usar esta via de administração de progestogénios com fins anticoncepcionais.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

3.2.1. Quantificar as características da difusão do levonorgestrel a partir da cavidade uterina à circulação geral e ovariana.

3.2.2. Determinar seu efeito sobre a função endócrina ovariana.

3.2.3. Estudar seu efeito sobre o endométrio.

3.2.4. Estudar seu efeito sobre o muco cervical e o transporte espermático no colo uterino.

3.2.5. Avaliar o comportamento clínico como anticoncepcional, de um DIU liberador de levonorgestrel, comparando-o com o T-Cu 380Ag.

4. MATERIAL E MÉTODOS.

De acordo com os objetivos enunciados, esta tese inclui os seguintes estudos:

4.1. ESTUDOS DO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRA-UTERINA DE LEVONORGESTREL SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO.

4.1.1. Estudo do nível sérico de levonorgestrel.

4.1.2. Estudo do efeito sobre a função endócrina ovariana.

4.1.3. Estudo do efeito sobre o endométrio.

4.1.4. Estudo do efeito sobre o transporte espermático no muco cervical.

4.2. ESTUDO DOS EFEITOS CLÍNICOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRA-UTERINA DE LEVONORGESTREL COMO ANTICONCEPCIONAL.

Todos estes estudos foram realizados com a colaboração voluntária de mulheres que consultaram no Ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP, que aceitaram utilizar o DIU-Ng 20, o DIU-Ng 30 ou o T-Cu 380Ag.

Durante o período de matrícula das voluntárias, todas as mulheres que solicitavam um DIU, e cumpriam com os requisitos básicos para a sua utilização, foram convidadas a participar.

As que aceitavam participar eram checadas através de uma história clínica e exame clínico e ginecológico completo, para garantir que não tinham contraindicações para o uso dos DIUs e cumpriam os outros requisitos exigidos para a participação nos estudos. Os detalhes do procedimento de seleção e aceitação das voluntárias são descritos na seção 4.2.

As voluntárias que participaram de algum dos estudos sobre os efeitos do levonorgestrel sobre o aparelho reprodutor feminino não participaram do estudo clínico e vice-versa, por considerar que os exames e procedimentos adicionais requeridos nos estudos específicos alterariam a avaliação clínica.

No Anexo 1 descrevem-se os DIUs e as técnicas de inserção utilizadas.

4.1. ESTUDOS DO EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO INTRA-UTERINA DE LEVONORGESTREL SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO.

4.1.1. Estudo da concentração sérica de levonorgestrel, em sangue periférico e ovariano, em usuárias de dois modelos de DIU liberador de levonorgestrel.

A. Estudo da concentração sérica de levonorgestrel em sangue periférico.

Foram colhidas amostras de sangue de 48 usuárias de DIU-Ng 20 e 68 de DIU-Ng 30 em diferentes tempos de uso. Em cada período de coleta foram tomadas quatro amostras, duas por semana, em duas semanas consecutivas. Algumas pacientes colaboraram em dois períodos de coleta.

O sangue das amostras foi deixada coagular à temperatura ambiente e o soro foi separado por centrifugação três horas após a coleta, e foi estocado congelado a -20°C até ser analisado. As determinações de levonorgestrel foram feitas por radio-imuno análise (RIA) na Universidade de Uppsala, Suécia (Weiner e cols, 1976). O antisoro contra levonorgestrel-3-(o-carboxi-metil)-oxi-me-epsilon ácido amino-caproico, conjugado com albumina de soro de bovino e levonorgestrel tritiado, foi obtido da Schering AG, Berlim, Alemanha. A variação da curva padrão foi de 10 a 1000 pg. Todas as amostras foram analisadas em um só lote, para evitar a variação inter-análises.

Compararam-se os valores médios das dosagens de levonorgestrel obtidos dos dois modelos de DIU em diferentes períodos de uso, divididos em períodos de seis meses. A significação estatística foi analisada pelo teste "t" de Student.

B. Comparação dos níveis de levonorgestrel em sangue periférico e ovariano, no primeiro mês de uso de DIU-Ng 30.

Nove mulheres, já escaladas para esterilização cirúrgica, participaram do estudo voluntariamente. Do terceiro ao 5º dia da menstruação do ciclo em que seriam operadas, foi inserido um DIU-Ng 30. A cirurgia foi marcada para o dia 25º do ciclo. Sete dias antes da cirurgia, foi colhida uma amostra de sangue para determinação de levonorgestrel.

Durante a cirurgia foi colhida uma amostra de sangue obtida do parênquima ovariano, fazendo uma pequena incisão na sua superfície que foi suturada com catgut crômico 000 com agulha atraumática. Simultaneamente foi colhida uma amostra de sangue periférico obtida de uma veia do braço. O DIU foi extraído no fim da cirurgia. Na revisão da cirurgia, uma semana após a extração do DIU, foi colhida outra amostra de sangue periférico. As amostras foram processadas da maneira já descrita em 4.1.1.A.

Foram comparados os níveis de levonorgestrel em sangue ovariano e periférico, das amostras obtidas durante a cirurgia. A significação estatística foi avaliada pelo teste "t" de Student. As amostras colhidas antes da cirurgia e sete dias após a remoção do DIU servem só para controle do método de medição das concentrações de levonorgestrel.

4.1.2. Estudo do efeito da administração intra-uterina de levonorgestrel na função endócrina ovariana.

Em seis usuárias de DIU-Ng 20 e seis de DIU-Ng 30, foi medido o nível de progesterona em diferentes períodos de uso, durante o primeiro ano. Em cada período de estudo foram colhidas quatro amostras, duas por semana. As amostras foram processadas da mesma forma que no estudo anterior. O RIA para progesterona, também realizado na Universidade de Uppsala, foi realizado seguindo o procedimento descrito por Thorneycroft (Thorneycroft e cols, 1972). Todas as determinações foram feitas em um só lote.

Em cada ciclo de estudo determinou-se se o valor máximo de progesterona ultrapassava ou não os 3 ng/ml. Comparou-se, dividido em períodos de seis meses, a frequência de ciclos com valores de mais de 3 ng/ml, com os dois modelos de DIU-Ng. A significação estatística das diferenças observadas foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

4.1.3. Estudo do efeito sobre o endométrio.

Vinte e duas usuárias de DIU liberador de levonorgestrel, 11 com cada modelo, participaram neste estudo. Todas tinham solicitado a extração do DIU por razões pessoais e não apresentavam qualquer anormalidade, tanto no exame ginecológico quanto clínico geral. Oito mulheres, quatro com cada modelo, estavam no segundo ano de uso, e 14, sete com cada modelo, estavam no primeiro trimestre do oitavo ano de uso.

Imediatamente após a remoção do DIU, obteve-se uma amostra de endométrio, praticando uma curetagem parcial da cavidade uterina utilizando uma cureta de Kharman, sem utilizar anestesia e sem praticar dilatação cervical.

As amostras obtidas foram imediatamente fixadas em formol a 10% e processadas logo após, com a técnica habitual para estudo microscópico endometrial utilizada no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Foram comparadas as amostras obtidas de usuárias dos dois modelos de DIU-Ng.

4.1.4. Estudo do efeito sobre o transporte espermático no muco cervical.

Quarenta e três mulheres, usuárias de DIU por pelo menos 6 meses, participaram deste estudo.

O grupo de estudo ficou constituído por 28 usuárias de DIU-Ng 20 e o grupo controle por 15 usuárias de T-Cu-380 Ag.

As voluntárias deviam não apresentar sinais de infecção cervical ou vaginal e contar com a colaboração do parceiro para manter abstinência durante os três dias prévios ao teste e manter relações no dia do exame, sem usar lubrificantes.

A data ideal para a realização deste teste é o período pré-ovulatório no qual o muco cervical, devido à ação estrogénica, apresenta condições ótimas para a migração espermática. Nos controles, usando DIU com cobre, a data foi escolhida por avaliação periódica do muco cervical, marcando-se o teste para o dia seguinte aquele em que a filância alcançava 10 cm ou mais. Nas usuárias de DIU liberador de levonorgestrel com ciclo menstrual regular, o esquema foi fazer o teste 14 dias antes da menstruação esperada, porque as variações do muco cervical não permitiram decidir o dia mais apropriado utilizando o método descrito para o DIU com cobre. Quando a mulher estava em amenorréia, o dia foi escolhido ao acaso.

Técnica do teste pós-coital.

a) Instruções para a paciente.

- Manter abstinência sexual pelo menos três dias prévios à realização do teste.
- Praticar um coito normal na manhã do dia do teste sem utilizar nenhum lubrificante.
- Ficar em repouso deitada por 15 minutos depois do coito.
- Não realizar higiene perineal.
- Apresentar-se ao Ambulatório de Planejamento Familiar 2 a 4 horas depois do coito.

b) Coleta das amostras.

- Paciente em posição ginecológica.
- Introdução de um espéculo vaginal sem utilizar lubrificante
- Aspiração com uma seringa longa e fina do conteúdo do fundo de saco vaginal posterior (lago seminal).
- Prévia retirada do muco cervical do orifício cervical externo com uma gaze, aspira-se o muco cervical do canal cervical.
- O conteúdo de ambas seringas é colocado em lâminas separadas, cobertas por lamínula.

c) Observação microscópica e escore de avaliação.

- Observa-se em primeiro lugar a amostra do lago seminal para certificar-se da presença de espermatozóides.
- A amostra de muco cervical obtida do endocérvice é observada no microscópio com 400 aumentos.
- Contam-se os espermatozóides móveis e imóveis em 10 campos. O resultado é a média destas 10 contagens.

Escore. Considera só os espermatozóides móveis:

| | | | | |
|---------------------|---------------|--------|-----|--------|
| Nota 0.- Zero | espermatóides | móveis | por | campo. |
| Nota 1.- 1 a 5 | " | " | " | " |
| Nota 2.- 6 a 10 | " | " | " | " |
| Nota 3.- 11 a 15 | " | " | " | " |
| Nota 4.- 16 a 20 | " | " | " | " |
| Nota 5.- 21 ou mais | " | " | " | " |

Foram comparados os resultados nos dois grupos. A significação estatística dos resultados testou-se pelo teste de qui-quadrado.

4.2. ESTUDO DOS EFEITOS CLÍNICOS DA ADMINISTRAÇÃO INTRA-UTERINA DE LEVONORGESTREL COMO ANTICONCEPCIONAL.

Estes efeitos foram avaliados realizando-se um estudo clínico prospectivo, comparando a performance clínica do DIU-Ng 20 com a do T-Cu-380 Ag.

4.2.1. Pacientes.

Quatrocentas e duas pacientes que solicitaram atendimento no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, desde Novembro 1981 até Janeiro de 1983 participaram do estudo.

O processo de seleção para a admissão das voluntárias no estudo foi o seguinte:

A) Aceitação por parte da paciente:

Todas as mulheres que solicitaram um método anticoncepcional, no período assinalado e que escolheram usar um DIU, foram convidadas a participar do estudo, depois de uma explanação detalhada das suas características. Os conceitos fundamentais incluídos nesta explanação foram os seguintes:

- Que a participação era absolutamente voluntária. As mulheres que não aceitassem participar do estudo poderiam usar um dos modelos de DIU oferecidos rotineiramente no ambulatório.

- Que um dos modelos de DIU utilizados no estudo não está ainda aprovado para uso clínico, razão pela qual seriam submetidas a um acompanhamento clínico mais rigoroso.

- Que embora existam subsídios teóricos para pensar que o índice de gravidez seria muito baixo, caso esta eventualidade acontecesse a paciente deveria assumir a responsabilidade da gravidez e aceitar a retirada do DIU o mais precocemente possível após o diagnóstico da mesma.

- Que embora o objetivo do estudo fosse avaliar a performance destes DIUs pelo menos durante 12 meses, as voluntárias poderiam solicitar a extração do DIU em qualquer momento e que essa solicitação seria sempre atendida.

- Que a escolha do DIU a ser inserido em cada paciente seria completamente aleatória, devendo a paciente aceitar a inserção de qualquer um dos modelos e desconhecer esta escolha até o fim do primeiro ano de uso.

- Que não haveria qualquer compensação econômica pela participação no estudo. A única compensação seria um acompanhamento clínico muito cuidadoso e tratamento integral e gratuito das intercorrências que pudessem aparecer durante o uso do DIU.

- Que um dos modelos utilizados continha hormônios, razão pela qual as voluntárias poderiam apresentar alterações menstruais importantes, inclusive amenorréia.

B) Requisitos para participar do estudo:

Todas as mulheres que aceitaram participar do estudo foram submetidas a uma entrevista de seleção e, posteriormente, a um exame clínico e ginecológico completo para conferir se preenchia todos os requisitos necessários para participar do estudo, que eram os seguintes:

- Ter entre 18 e 38 anos de idade, ambos extremos inclusive.
- Estar disposta a utilizar qualquer um dos modelos de DIU oferecidos e a não usar nenhum outro método anticoncepcional concomitantemente.
- Ter pelo menos um filho vivo.
- Não estar grávida nem amamentando.
- Estar menstruando regularmente. Pelo menos três menstruações pós-parto ou duas pós-aborto.

- Não ter tomado anticoncepcionais orais, nem outros hormônios esteroidais, no ciclo anterior à inserção.
- Não ter tomado injeções hormonais de depósito nos 12 meses prévios à inserção.
- Estar mantendo atividade sexual regular.
- Não ter antecedentes pessoais de doenças tais como diabetes, hipertensão arterial, insuficiência renal, hepatite, outras icterícias e/ou epilepsia.
- Estar disposta a retornar à clínica frequentemente durante o primeiro ano de uso e duas vezes por ano até a retirada do DIU.
- Ser considerada normal após um exame clínico e ginecológico completo.

4.2.2. Designação do modelo de DIU.

Foi feita ao acaso seguindo uma tabela de permutação de números aleatórios, preparada com antecedência. Os DIUs foram numerados previamente de acordo com a tabela e a matrícula das pacientes regiu-se rigorosamente por essa ordem.

4.2.3. Acompanhamento clínico.

O acompanhamento clínico foi realizado seguindo a metodologia duplo cego, garantida pelo cumprimento das seguintes providências:

a.- A paciente não era informada sobre que modelo de DIU tinha recebido. No cartão de acompanhamento clínico e na ficha assistencial do Ambulatório de Planejamento Familiar, era anotado só o número da paciente no estudo, e no lugar em que habitualmente se identifica o modelo de DIU inserido, anotou-se apenas "DIU de Estudo"

b.- O formulário codificado de admissão no estudo, único lugar onde ficava especificado o modelo de DIU inserido, guardava-se separado da ficha de acompanhamento clínico, não podendo ser consultado nas visitas de retorno.

c.- Os filamentos transcervicais de nylon (caudas) eram iguais.

4.2.4. Normatização do Acompanhamento Clínico.

Esquema de acompanhamento.- As pacientes foram instruídas para retornar à clínica para revisão rotineira em 1, 3, 6 e 12 meses após a inserção, durante o primeiro ano de uso e a cada 6 meses daí em diante. Foram instruídas também de que podiam consultar quando elas julgassem necessário, além das consultas marcadas. As pacientes que não voltavam à suas consultas eram contactadas por correio, telefone ou visita domiciliar.

A conduta frente às intercorrências também foi normatizada para uniformizar os critérios de atenção. A seguir detalham-se as normas de conduta na ocorrência dos eventos mais importantes e/ou mais frequentes:

Gravidez acidental. Se comprovada uma gravidez durante o uso do DIU, este deve ser retirado imediatamente se os fios transcervicais estivessem visíveis ou intracervicais mas ao alcance de uma pinça fina. Caso contrário, não deve ser feita qualquer manobra intra-uterina que poderia desencadear um aborto. Esses casos deveriam ser encaminhados ao Ambulatório Perinatal Especializado para seu acompanhamento pré-natal.

Expulsão. Nos casos de expulsão total ou parcial, o caso era encerrado. Nas expulsões parciais o DIU era retirado. Eventualmente outro DIU poderia ser inserido mas a paciente não continuava no estudo.

Atraso menstrual e amenorréia. No momento da inserção as pacientes foram instruídas para voltar à clínica fora do esquema normal de retornos, cada vez que apresentassem um atraso menstrual de 15 dias ou mais. Nesses casos, além do exame clínico e ginecológico completo, era realizado um teste imunológico de gravidez (Pregnosticon Planotest (R)). Nos casos positivos deveria agir de acordo com as instruções para casos de gravidez. Nos casos de testes negativos e que continuavam em amenorréia, estes testes eram repetidos mensalmente mais duas vezes. Obviamente, as pacientes podiam decidir retirar o DIU em qualquer momento, se segundo elas a amenorréia constituía uma alteração insuportável.

Irregularidade menstrual. Nestes casos não era instituído nenhum tratamento complementar. Somente se dava apoio psicológico no sentido de garantir que esse sintoma não representava risco para a saúde. Da mesma maneira que para os casos de amenorréia, eram atendidas todas as solicitações de extração, quando a mulher considerava o sintoma intolerável.

Menorragia e metrorragia. A instrução nesses casos era de manter uma conduta expectante quando o nível de hemoglobina estivesse estável. Entretanto, quando existisse alteração do nível de hemoglobina ou a paciente considerasse o sintoma inconveniente, o DIU era retirado.

Doença inflamatória pélvica. Feito o diagnóstico de doença inflamatória pélvica, a conduta era retirar o DIU e tratar o quadro com antibióticos e/ou quimioterápicos.

Outras intercorrências. Outros problemas que poderiam aparecer com o uso do DIU foram deixados para serem resolvidos segundo critérios médicos comuns. Nos casos de solicitação de retirada do DIU por uma queixa evidentemente não relacionada com seu uso, a solicitação era atendida, prévia explanação detalhada da situação à paciente.

Pedido de retirada por causa pessoal. Todos foram atendidos, depois de uma conversação detalhada com algum membro estável do Ambulatório de Planejamento Familiar.

4.2.5. Coleta de dados.

Todos os dados para o estudo clínico foram coletados em uma ficha pré-codificada que foi especialmente preparada para este estudo.

Esta ficha pré-codificada consta de dois formulários: de admissão, preenchido na consulta na qual se inseria o DIU e de acompanhamento, preenchido em cada uma das visitas da mulher, fossem estas programadas ou eventuais (Anexo 2).

Todas as pacientes também foram registradas pelos procedimentos habituais do Ambulatório.

Esta dupla coleta foi realizada com o objetivo de evitar a possibilidade de perda de informação por extravio de algum formulário.

Todos os formulários de admissão foram preenchidos pelo médico que realizou a inserção. Os formulários de acompanhamento foram preenchidos pelo profissional que realizou a consulta.

Além das fichas clínicas, todas as pacientes do estudo foram registradas num livro de inscrição, contendo o nome, número da paciente no estudo, número da ficha do Hospital das Clínicas, data da inserção e as datas de cada consulta subsequente.

4.2.6. Processamento dos dados.

Correção Manual. Periodicamente, todos os formulários preenchidos foram revisados pela equipe de pesquisa. Os erros e omissões encontrados foram corrigidos recorrendo-se aos registros auxiliares. Quando isto não foi possível, consultou-se com a pessoa que tinha feito a consulta ou com a própria paciente.

Entrada de dados no computador. Uma vez corrigidos, os formulários foram gravados na memória de um micro-computador, utilizando um programa de entrada de dados em d-Base III. Todos os dados foram digitados duas vezes, por duas digitadoras diferentes.

Revisão e correção dos dados no computador. Em primeiro lugar compararam-se os arquivos gerados pelas duas digitadoras. Os registros que apresentavam diferenças eram comparados com os dados na ficha para definir qual era o correto. Posteriormente, definido o arquivo, aplicou-se um programa que detecta erros e inconsistências. Os erros detectados por este programa foram corrigidos e o programa aplicado outra vez. O processo de aplicação do programa revisor e correção foi repetido até a limpeza total do arquivo. Os dados já revisados foram estocados em disquetes, mantendo-se um original e duas cópias.

Processamento estatístico. A performance clínica foi avaliada pelo método de tabela de vida, usando as definições de Tietze e Lewitt (Tietze e cols, 1973). Foram calculadas as taxas de encerramento por causa e taxa de continuação até 60 meses de uso. Embora uma certa porcentagem de usuárias tenha ultrapassado o quinto ano de uso, as taxas depois dos 60 meses não têm a mesma validade porque o número de mulheres com mais de 60 meses de uso na data de corte é relativamente pequeno.

A evolução clínica foi avaliada através da comparação da incidência de alguns efeitos secundários e da evolução do peso, pressão arterial e nível de hemoglobina, durante o primeiro ano de uso, utilizando o Statistical Package for Social Sciences for Personal Computers (SPSSPC).

4.2.7. Análise estatística.

Análise da homogeneidade da amostra. A homogeneidade da amostra em relação à distribuição por idade e paridade foi testada pelo método qui-quadrado (Armitage, 1971). Estudaram-se estas duas variáveis por serem as que mais podem influenciar a evolução clínica dos DIUs.

Comparação da performance. As diferenças observadas nas taxas de eventos e as taxas de continuação com os diferentes DIUs foram testadas estatisticamente para definir a sua significação. Utilizaram-se dois métodos: limite de confiança das taxas brutas de eventos e qui-quadrado para tábua de vida com o método log rank modificado (Farley, 1979, Azen, 1984).

A significação estatística das diferenças observadas na evolução do peso, pressão arterial, nível de hemoglobina e a evolução dos efeitos secundários durante o uso do DIU foi testada pelo método de qui-quadrado e teste "t" de Student.

5. RESULTADOS.

5.1. EFEITOS SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO.

5.1.1. Concentração sérica de levonorgestrel.

A concentração sérica de levonorgestrel foi avaliada no sangue periférico e no sangue obtido do ovário.

A Tabela 1 mostra as médias dos níveis séricos periféricos de levonorgestrel em usuárias de DIU-Ng 20 e DIU-Ng 30, até 30 meses de uso em intervalos de seis meses.

TABELA 1 - NÍVEIS SANGUÍNEOS DE LEVONORGESTREL (ng/ml) EM USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU-Ng EM DIFERENTES INTERVALOS DE USO.

| PERÍODO DE USO | MODELO DE DIU | |
|-----------------|---------------|-----------|
| | DIU Ng 20 | DIU Ng 30 |
| 1 - 6 meses * | 0,15 (7) | 0,34 (6) |
| 7 - 12 meses * | 0,16 (22) | 0,36 (22) |
| 13 - 18 meses * | 0,16 (23) | 0,22 (57) |
| 19 - 24 meses | 0,14 (19) | 0,19 (29) |
| 24 - 30 meses | 0,11 (7) | 0,15 (7) |

* $p < 0,05$

Com DIU-Ng 20, os valores são praticamente iguais até 24 meses de uso, por volta de 0,15 ng/ml, e só no terceiro ano de observação os valores tendem a decrescer. Durante o primeiro ano, com o DIU-Ng 30, os valores flutuam por volta de 0,35 ng/ml e são muito uniformes. A contar do terceiro semestre, os níveis decrescem significativamente e a tendência se mantém até o quinto.

Em todos os intervalos estudados, a média dos valores foi superior no grupo com DIU-Ng 30. As diferenças foram estatisticamente significativas até 18 meses de uso.

Em nove usuárias de DIU-Ng 30 foi avaliado o nível sérico de levonorgestrel, em sangue periférico e ovariano, durante o primeiro mês de uso (Tabela 2). Em cinco casos o nível foi superior em sangue ovariano e nos quatro restantes, no sangue periférico. A pequena diferença observada na média dos valores não foi estatisticamente significativa.

TABELA 2 - NÍVEIS SANGUÍNEOS DE LEVONORGESTREL EM SANGUE PERIFÉRICO E OVARIANO EM USUÁRIAS DE DIU-Ng 30.

| Nº | Levonorgestrel ng/ml de soro | | | |
|--------|------------------------------|----------------------------------|----------|---------------------------------|
| | Pré operatório | Durante a cirurgia Periférico | Ovariano | Sete dias após retirar o DIU |
| 1 | 0,19 | 0,23 | 0,26 | <0,01 |
| 2 | 0,34 | 0,31 | 0,22 | <0,01 |
| 3 | 0,26 | 0,29 | 0,34 | <0,01 |
| 4 | 0,17 | 0,21 | 0,15 | <0,01 |
| 5 | 0,19 | 0,19 | 0,22 | <0,01 |
| 6 | 0,24 | 0,34 | 0,27 | <0,01 |
| 7 | 0,42 | 0,20 | 0,15 | <0,01 |
| 8 | 0,27 | 0,28 | 0,21 | <0,01 |
| 9 | 0,17 | 0,20 | 0,24 | <0,01 |
| Média | 0,25 | 0,25 | 0,23 | |
| E.P.M. | 0,03 | 0,02 | 0,02 | |

Diferenças não significativas.

5.1.2. Efeitos sobre a função endócrina ovariana.

A Tabela 3 mostra a frequência com que aparecem valores de progesterona acima de 3 ng/ml durante o primeiro ano de uso dos dois modelos de DIU liberador de levonorgestrel. No primeiro semestre, um dos oito períodos estudados no grupo com DIU-Ng 20, e um de 12 com DIU-Ng 30, mostraram níveis séricos de progesterona acima de 3ng/ml.

TABELA 3 - FREQUÊNCIA DE VALORES DE PROGESTERONA SUPERIORES A 3 ng/ml DURANTE O PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS MODELOS DE DIU LIBERADOR DE LEVONORGESTREL.

| TEMPO DE USO | MODELO DE DIU | |
|----------------|---------------|-----------|
| | DIU-Ng 20 | DIU-Ng 30 |
| Ciclo Controle | 05/06 | 05/06 |
| 1 a 6 meses | 01/08 | 01/12 |
| 7 a 12 meses | 04/10 | 01/09 |

Diferenças não significativas

No segundo semestre, quatro de 10 períodos de estudo com DIU-Ng 20 e um de nove com DIU-Ng 30, apresentaram valores acima de 3 ng/ml. A diferença entre os dois modelos, avaliada pelo teste exato de Fisher não foi estatisticamente significativa.

Os valores de progesterona foram mais baixos nos ciclos com DIU, ainda nos presumivelmente ovulatórios, que no ciclo controle. Nunca foi ultrapassado o nível de 8 ng/ml, nos ciclos com DIU, limite que foi ultrapassado por 5 de 6 usuárias de cada modelo no ciclo controle.

5.1.3. Efeito sobre o endométrio.

O efeito sobre o endométrio a curto prazo, foi estudado em quatro usuárias de DIU-Ng 20 (Tabela 4) e quatro usuárias de DIU-Ng 30 (Tabela 5).

TABELA 4 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS DE ENDOMÉTRIO REALIZADAS NO SEGUNDO ANO DE USO DE DIU-Ng 20.

| Nº DA PACIENTE | RESULTADO |
|----------------|---|
| 01 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. |
| 04 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. Decidualização do estroma. |
| 05 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular |
| 08 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. |

Os resultados foram muito homogêneos. Todas as usuárias de DIU-Ng 20 apresentaram endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular e em um caso havia também decidualização do estroma. Com DIU-Ng 30, três das quatro foram diagnosticadas como endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular, uma delas também tinha decidualização do estroma e a quarta foi informada como material insuficiente.

TABELA 5 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS DE ENDOMÉTRIO REALIZADAS NO SEGUNDO ANO DE USO DE DIU-Ng 30.

| Nº DA PACIENTE | RESULTADO |
|----------------|---|
| 02 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. |
| 03 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. Decidualização do estroma. |
| 06 | Endométrio atrófico com dissociação estroma-glandular. |
| 07 | Material insuficiente |

O efeito a longo prazo foi estudado em sete usuárias de cada modelo, nas que se realizou uma biópsia de endométrio no começo do oitavo ano de uso, momento em que o DIU era retirado.

Com DIU-Ng 20, (Tabela 6) houve um caso informado como material insuficiente, dois casos de endométrio hipotrófico, um deles com decidualização superficial, um caso de endometrite crônica com decidualização do estroma, dois com endométrio atrofíco, um deles com dissociação estroma-glandular e o outro com decidualização do estroma e um caso de endométrio menstrual normal.

TABELA 6 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS DE ENDOMÉTRIO REALIZADAS NO INÍCIO DO OITAVO ANO DE USO DE DIU-Ng 20.

| Nº DA PACIENTE | RESULTADO |
|----------------|--|
| 09 | Endométrio menstrual normal |
| 12 | Material insuficiente |
| 14 | Endométrio hipotrófico. Metaplasia eosinófila. |
| 15 | Endométrio hipotrófico. Superfície decidualizada |
| 16 | Endometrite crônica. Decidualização do estroma |
| 19 | Endométrio atrofíco com dissociação estroma-glandular |
| 21 | Endométrio atrofíco. Escassa decidualização do estroma |

Com DIU-Ng 30 os resultados, que se apresentam na Tabela 7, foram mais homogêneos. O resultado foi, material insuficiente em quatro casos, um caso de endométrio hipotrófico com decidualização do estroma, e dois casos de endométrio atrofíco, um deles com endometrite.

TABELA 7 - RESULTADOS DAS BIÓPSIAS DE ENDOMÉTRIO REALIZADAS NO INÍCIO DO QUINTAVO ANO DE USO DE DIU-Ng 30.

| Nº DA PACIENTE | RESULTADO |
|----------------|--|
| 10 | Material insuficiente |
| 11 | Material insuficiente |
| 13 | Endométrio hipotrófico. Decidua- lização do estroma |
| 17 | Material insuficiente |
| 18 | Material insuficiente |
| 20 | Endométrio atrófico com sinais de descamação recente. Endometrite |
| 22 | Endométrio atrófico |

5.1.4. Efeito sobre o transporte espermático no muco cervical.

A Tabela 8 lista os resultados dos testes pós-coito (TPC) nas 28 usuárias de DIU-Ng 20. Em cinco mulheres não se encontraram espermatozóides no lago seminal e, conseqüentemente, não foram consideradas na análise dos resultados. Das que foram consideradas, 10 mulheres estavam tendo ciclo menstrual e os testes foram realizados entre o dia 12º a 14º do ciclo. As restantes 13 mulheres estavam em amenorréia na ocasião do exame.

A Tabela 9 mostra os resultados dos TPC classificados como negativos e positivos nestes dois sub-grupos. Oito das 10 mulheres ciclando e 10 das 13 em amenorréia, tiveram resultado negativo. A proporção é praticamente igual nos dois grupos e a diferença não tem significação estatística ($p > 0,10$).

TABELA 8 - RESULTADOS DOS TESTES PÓS-COITO EM USUARIAS DE DIU-Ng 20 SEGUNDO TEMPO DE USO.

| Nº DA PACIENTE | MÊS DE USO | DIA DO CICLO | SCORE |
|----------------|------------|--------------|-------|
| 1 | 7º | 12º | 0 |
| 2 | 8º | Amenorréia | 0 |
| 3 | 8º | 14º | 0 |
| 4 | 8º | 13º | 2 |
| 5 | 8º | 13º | 0 |
| 6 | -- | --- | * |
| 7 | 8º | 12º | 0 |
| 8 | -- | --- | * |
| 9 | 10º | Amenorréia | 0 |
| 10 | 12º | Amenorréia | 1 |
| 11 | 12º | 11º | 0 |
| 12 | 13º | Amenorréia | 0 |
| 13 | 13º | 12º | 0 |
| 14 | 13º | 13º | 1 |
| 15 | 13º | 12º | 0 |
| 16 | --- | --- | * |
| 17 | 13º | Amenorréia | 1 |
| 18 | 13º | 13º | 0 |
| 19 | --- | --- | * |
| 20 | 13º | Amenorréia | 0 |
| 21 | 13º | Amenorréia | 0 |
| 22 | 14º | Amenorréia | 0 |
| 23 | 14º | Amenorréia | 0 |
| 24 | 19º | Amenorréia | 0 |
| 25 | --- | --- | * |
| 26 | 30º | Amenorréia | 0 |
| 27 | 31º | Amenorréia | 0 |
| 28 | 36º | Amenorréia | 4 |

* Sem espermatozoides no lago seminal (não foram considerados).

No grupo controle foram encontrados espermatozoides no lago seminal em 16 dos 18 testes. Todas as mulheres estavam ciclando e as amostras foram obtidas entre o dia 11º e 14º do ciclo (tabela 10) quatro dos dezesseis testes foram negativos.

TABELA 9 - TESTES PÓS-COITO POSITIVOS E NEGATIVOS EM USUÁRIAS DE DIU-Ng 20 SEGUNDO SE ESTAVAM CICLANDO OU AMENORREICAS

| Condição do ciclo | Resultado do TPC | | TOTAL |
|-------------------|------------------|----------|-------|
| | Negativo | Positivo | |
| Amenorreicas | 8 | 2 | 10 |
| Ciclando | 10 | 3 | 13 |

p>0,10

TABELA 10 - RESULTADOS DOS TESTES PÓS-COITO EM USUÁRIAS DE T-Cu 380Ag SEGUNDO TEMPO DE USO.

| Nº DA PACIENTE | MÊS DE USO | DIA DO CICLO | SCORE |
|----------------|------------|--------------|-------|
| 1 | 9º | 11º | 1 |
| 2 | 9º | 13º | 2 |
| 3 | -- | --- | * |
| 4 | 10º | 13º | 1 |
| 5 | 10º | 12º | 0 |
| 6 | 11º | 12º | 2 |
| 7 | 11º | 11º | 3 |
| 8 | 12º | 11º | 4 |
| 9 | --- | --- | * |
| 10 | 13º | 11º | 0 |
| 11 | 13º | 13º | 2 |
| 12 | 13º | 13º | 3 |
| 13 | 15º | 12º | 0 |
| 14 | 16º | 12º | 0 |
| 15 | 19º | 13º | 4 |
| 16 | 19º | 12º | 4 |
| 17 | 20º | 13º | 3 |
| 18 | 22º | 14º | 3 |

* Sem espermatozóide no lago seminal (não foram considerados).

Os resultados dos TPC nas usuárias de DIU-Ng 20 foram, na sua grande maioria muito pobres (18 casos com escore 0 e três com escore 1). Só dois casos tiveram escore 2 ou maior. Nas usuárias de T-Cu 380Ag, quatro tiveram escore 0, duas score 1 e 10 escore 2 ou maior. Não foram registrados TPC com escore 5 em nenhum dos dois grupos (Tabela 11).

TABELA 11 - RESULTADOS DOS TESTES PÓS COITO EM USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU.

| MODELO DE DIU | ESCORE TPC | | | | | | TOTAL DE CASOS |
|---------------|------------|---|---|---|---|---|----------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| DIU-Ng 20 | 18 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 23 |
| T-Cu 380Ag | 4 | 2 | 3 | 4 | 3 | 0 | 16 |

A tabela 12 resume os resultados dos TPC nos dois grupos, classificados só como negativos, escore 0, ou positivos, escore 1 ou maior. Nas usuárias do DIU-Ng 20, 78% foram negativos e 22% positivos. Nas usuárias de T-Cu 380Ag, 25% foram negativos e 75% positivos. A diferença é altamente significativa ($p < 0,001$).

TABELA 12 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DOS RESULTADOS DOS TESTES PÓS COITO CLASSIFICADOS COMO POSITIVOS OU NEGATIVOS

| MODELO DE DIU | ESCORE TPC | | TOTAL DE CASOS |
|---------------|------------|----------|-------------------|
| | Positivo | Negativo | |
| DIU-Ng 20 | 22 | 78 | 23 |
| T-Cu 380Ag | 75 | 25 | 16 |

Qui-quadrado=10,90 p<0,001

5.2. EFEITO CLÍNICO COMO ANTICONCEPCIONAL.

5.2.1. Descrição da amostra.

As Tabelas 13 e 14 mostram a distribuição percentual por idade e paridade das usuárias dos dois modelos de DIU.

Mais de 70% das usuárias de ambos os modelos estão na faixa etária de 20 a 29 anos. Menos de 10% tinham menos de 20 anos ou mais de 34. As diferenças entre os dois grupos foram pequenas e não têm significação estatística.

TABELA 13 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU SEGUNDO IDADE.

| IDADE EM ANOS | MODELO DE DIU | |
|----------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| Até 19 | 9,4 | 5,5 |
| 20-24 | 39,9 | 36,5 |
| 25-29 | 31,0 | 38,2 |
| 30-34 | 14,8 | 16,0 |
| 35 e mais | 4,9 | 3,5 |
| TOTAL DE CASOS | 202 | 200 |

Qui-quadrado = 4,33 NS

A distribuição por paridade é também muito semelhante nos dois grupos. As diferenças observadas não foram significativas. Mais do 70% das usuárias tinha o antecedente de um ou dois partos anteriores e menos de 10% tinha tido quatro ou mais partos. Por definição do protocolo não foram incluídas nulíparas.

TABELA 14 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU SEGUNDO PARIDADE

| PARIDADE | MODELO DE DIU | |
|----------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| 1 | 33,2 | 32,5 |
| 2 | 42,6 | 39,5 |
| 3 | 16,8 | 20,0 |
| 4 e mais | 7,4 | 8,0 |
| TOTAL DE CASOS | 202 | 200 |

Qui-quadrado = 0,90 NS

A Tabela 15 compara a frequência de outros antecedentes gineco-obstétricos. Aproximadamente 30% nos dois grupos tinham antecedente de aborto; 16,8% das usuárias de DIU-Ng 20 e 19,5% das que usaram T-Cu 380Ag referiram ter tido uma ou mais cesáreas, 2,0 e 3,5 respectivamente referiram ter tido natimortos. As diferenças não foram significativas.

TABELA 15 - PORCENTAGEM DE PRESENÇA DE ALGUNS ANTECEDENTES GINECO-OBSTÉTRICOS SELECIONADOS EM USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU.

| ANTECEDENTE | MODELO DE DIU | |
|-------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| ABORTOS | 33,2 | 29,5 |
| CESAREAS | 16,8 | 19,5 |
| NATIMORTOS | 2,0 | 3,5 |

Diferenças não significativas

A frequência relativa de uso prévio de métodos anticoncepcionais mostra valores muito semelhantes nos dois grupos. As pequenas diferenças observadas não foram estatisticamente significativas (Tabela 16).

TABELA 16 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU SEGUNDO USO PRÉVIO DE ANTICONCEPCIONAIS

| MÉTODOS | MODELO DE DIU | |
|------------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| NENHUM | 14,9 | 13,5 |
| PÍLULA | 57,4 | 59,0 |
| OUTROS HORMONAIS | 10,4 | 8,5 |
| DIU | 10,9 | 9,5 |
| Outros | 6,4 | 9,5 |

Qui-quadrado=1,93 N.S.

5.2.2. Performance clínica.

A) DIU-Ng 20: A Tabela 17 mostra a performance clínica do DIU-Ng 20, expressada em taxas líquidas de encerramento por 100 mulheres, por causa, e a taxa acumulada de continuação.

Taxas de encerramento por causas médicas:

Gravidez: não foi detectado nenhum caso de gravidez até o quinto ano de uso.

Expulsão: a taxa líquida de encerramento por esta causa foi de 5,1 no primeiro ano e 6,7 acumulada aos cinco anos. Dez das treze expulsões detectadas aconteceram no primeiro ano de uso. Nove casos foram expulsões parciais, detectadas no exame ginecológico rotineiro.

Sangramento Aumentado: a taxa de encerramento por essa causa, acumulada aos cinco anos, foi 1,6.

Amenorréia ou hipomenorréia severa: constituiu-se na principal causa individual de encerramento por causa médica. Mais da metade dos encerramentos por essa causa (63%) ocorreram no segundo ano de uso. A taxa acumulada aos cinco anos, de encerramento por esta causa foi 14,8.

TABELA 17 - TAXAS LÍQUIDAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSA E TAXA DE CONTINUAÇÃO EM USUÁRIAS DE DIU-Ng 20 ATÉ 5 ANOS DE USO

| CAUSA | A N O S | | | | |
|------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Gravidez | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Expulsão | 5,1 | 5,6 | 6,2 | 6,7 | 6,7 |
| Sangramento Aumentado | 0,5 | 0,5 | 1,6 | 1,6 | 1,6 |
| Hipo/Amenorréia | 1,6 | 10,5 | 14,2 | 14,2 | 14,8 |
| Dor | 2,1 | 3,1 | 5,3 | 5,8 | 6,9 |
| Infecção | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1,1 | 1,1 |
| Outras Causas Médicas | 3,1 | 7,3 | 8,9 | 11,0 | 11,6 |
| TOTAL MÉDICAS | 12,9 | 27,5 | 36,7 | 40,4 | 42,7 |
| Deseja Outro Filho | 1,5 | 5,7 | 11,0 | 14,3 | 18,3 |
| Outras Causas Pessoais | 2,0 | 2,6 | 3,1 | 4,7 | 6,4 |
| TOTAL PESSOAIS | 3,5 | 8,3 | 14,1 | 19,0 | 24,7 |
| Irrelevantes | 1,6 | 1,6 | 2,6 | 2,6 | 3,1 |
| TAXA DE CONTINUAÇÃO | 82,0 | 62,6 | 46,6 | 38,0 | 29,5 |
| Anos/mulher | 175,9 | 312,2 | 414,2 | 488,4 | 548,8 |
| Completam o Período | 159 | 122 | 88 | 69 | 53 |
| Perda de Seguimento | 4,0 | 4,0 | 5,9 | 7,4 | 7,9 |
| TOTAL INSERÇÕES | 202 | | | | |

Dor abdominal: este evento ocorreu com uma frequência baixa. A taxa acumulada de extrações foi de 6,9 aos cinco anos.

Infecção: só dois casos de extração foram originados por infecção. A taxa acumulada aos cinco anos foi de 1,1.

Outras causas médicas: esta classificação inclui os encerramentos originados em alguma queixa médica, relacionada ou não ao uso do DIU, diferente das já descritas. Entre elas as mais importantes em frequência foram a cefaléia e o nervosismo. A taxa acumulada de encerramento por essa causa foi 11,6 aos cinco anos.

A taxa acumulada do total das causas médicas foi 12,9 no primeiro ano e 42,7 por 100 mulheres aos cinco anos. As causas médicas são responsáveis por 71,7% dos encerramentos ao primeiro ano e 60,6 do total de encerramentos acumulados em cinco anos.

Taxas de encerramentos por causas pessoais: As causas pessoais de encerramento foram divididas em dois grupos; o desejo de ter outro filho e outras pessoais.

Desejo de outro filho: A taxa de encerramento por esta causa é muito baixa no primeiro ano (1,5) e chega a 18,3 no fim do quinto ano. A frequência de encerramento por esta causa é mais ou menos igual desde o segundo até o quinto ano de uso.

Outras causas pessoais: A maioria das extrações por esta causa originaram-se em conselhos de amigas, parentes ou médicos de outras instituições. A taxa acumulada por esta causa foi 6,4 aos cinco anos.

Taxa de encerramento por causas irrelevantes: incluem-se nesta categoria os encerramentos originados em razões que não têm relação ao uso do DIU. As razões mais importantes são as remoções por mudança para outra cidade, que impediria continuar o acompanhamento, e a suspensão temporária da atividade sexual por separação ou viuvez. A taxa acumulada de encerramento por estas causas foi 3,1 aos cinco anos.

Taxa acumulada de continuação: foi de 82 por 100 mulheres no primeiro ano, 64,6 ao terceiro ano e 29,5 no quinto ano. Consideradas individualmente, não há diferenças significativas entre as taxas anuais de continuação. A mais alta é do primeiro ano (82,0) e a mais baixa a do terceiro (74,4). A vida média deste modelo foi de 31 meses.

Perda de seguimento: A perda de seguimento foi muito baixa , 4% acumulada ao segundo ano e 7,9% aos cinco anos.

B) T-Cu 380Ag: A tabela 18 mostra a performance do T-Cu 380Ag, utilizando os mesmos parâmetros.

Taxas de encerramento por causas médicas.

Gravidez: a taxa líquida acumulada de gravidez foi 0,5 no primeiro, segundo e terceiro anos e 1,1 por 100 mulheres no quarto e quinto ano. Houve duas gravidezes, ambas tóxicas, uma no primeiro e a outra no quarto ano de uso.

Expulsão: A taxa acumulada de expulsão foi 5,1 para o primeiro ano e 6,2 para o quinto ano. Dez das 12 expulsões ocorreram no primeiro ano de uso.

Sangramento aumentado: a taxa de extrações por essa causa foi de 2,6 no primeiro ano e 6,2 acumulada em cinco anos.

Hipo/amenorréia: não houve nenhuma extração por essa causa.

Dor abdominal: a frequência das extrações por esta causa é praticamente igual à das por sangramento aumentado. Ainda mais, a maioria dos casos codificados como extração por dor, também apresentavam sangramento aumentado e vice-versa.

Infecção: a taxa de extração por infecção foi baixa, 1,6 no primeiro ano, 2,6 no segundo e 3,7 do terceiro ano em diante. Não houve extrações por infecção depois do terceiro ano.

Outras causas médicas: a taxa acumulada de extrações por esta razão foi de 6,9 por 100 mulheres aos cinco anos. Cefaléia e nervosismo foram as causas individuais mais frequentes incluídas nesta categoria.

A taxa acumulada do total de causas médicas foi 13,4 no primeiro ano a 29,6 no quinto. No primeiro ano, as extrações por causa médica representaram 89,9% de todas as extrações e 60,9% do total acumulado aos cinco anos.

TABELA 18 - TAXAS LIQUIDADAS ACUMULADAS DE ENCERRAMENTO POR CAUSA E TAXA DE CONTINUAÇÃO EM USUARIAS DE T-Cu 380Ag ATÉ 5 ANOS DE USO

| CAUSA | A N O S | | | | |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Gravidez | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 1,1 | 1,1 |
| Expulsão | 5,1 | 5,7 | 6,2 | 6,2 | 6,2 |
| Sangramento Aumentado | 2,6 | 3,1 | 4,7 | 5,8 | 5,8 |
| Hipo/Amenorréia | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Dor | 1,1 | 4,8 | 5,9 | 5,9 | 5,9 |
| Infecção | 1,6 | 2,6 | 3,7 | 3,7 | 3,7 |
| Outras Causas Médicas | 2,5 | 5,3 | 5,9 | 6,9 | 6,9 |
| TOTAL MÉDICAS | 13,4 | 22,0 | 26,9 | 29,6 | 29,6 |
| Deseja Outro Filho | 0,5 | 4,8 | 10,2 | 17,4 | 20,8 |
| Outras Causas Pessoais | 0,5 | 1,6 | 2,1 | 3,8 | 4,9 |
| TOTAL PESSOAIS | 1,0 | 6,4 | 12,3 | 21,2 | 25,7 |
| Inrelevantes | 0,5 | 0,5 | 1,1 | 2,7 | 3,3 |
| TAXA DE CONTINUAÇÃO | 85,1 | 71,1 | 59,7 | 46,5 | 41,4 |
| Anos/Mulher | 179,8 | 323,0 | 443,2 | 541,9 | 619,5 |
| Completam o período | 164 | 133 | 111 | 86 | 73 |
| Perda de Seguimento | 3,5 | 6,0 | 6,5 | 7,0 | 9,0 |
| TOTAL INSERÇÕES | 200 | | | | |

Taxas de encerramento por causas pessoais: o desejo de ter outro filho foi a principal causa de extração por causa pessoal. Esta causa é mais frequente a partir do segundo ano. Representa mais de 80% dos encerramentos por causa pessoal.

A taxa acumulada aos cinco anos de encerramento por outras causas pessoais foi 4,9.

A taxa de encerramento por causa irrelevante foi de 3,3 por 100 mulheres, acumulada em cinco anos.

A taxa acumulada de continuação foi 85,1% no primeiro ano, 59,7 ao terceiro ano e 41,4 no fim do quinto ano.

A vida média do uso deste modelo foi de 43 meses, a taxa de continuação por ano variou entre 89 por 100 mulheres para o quinto ano até 77,9 para o quarto.

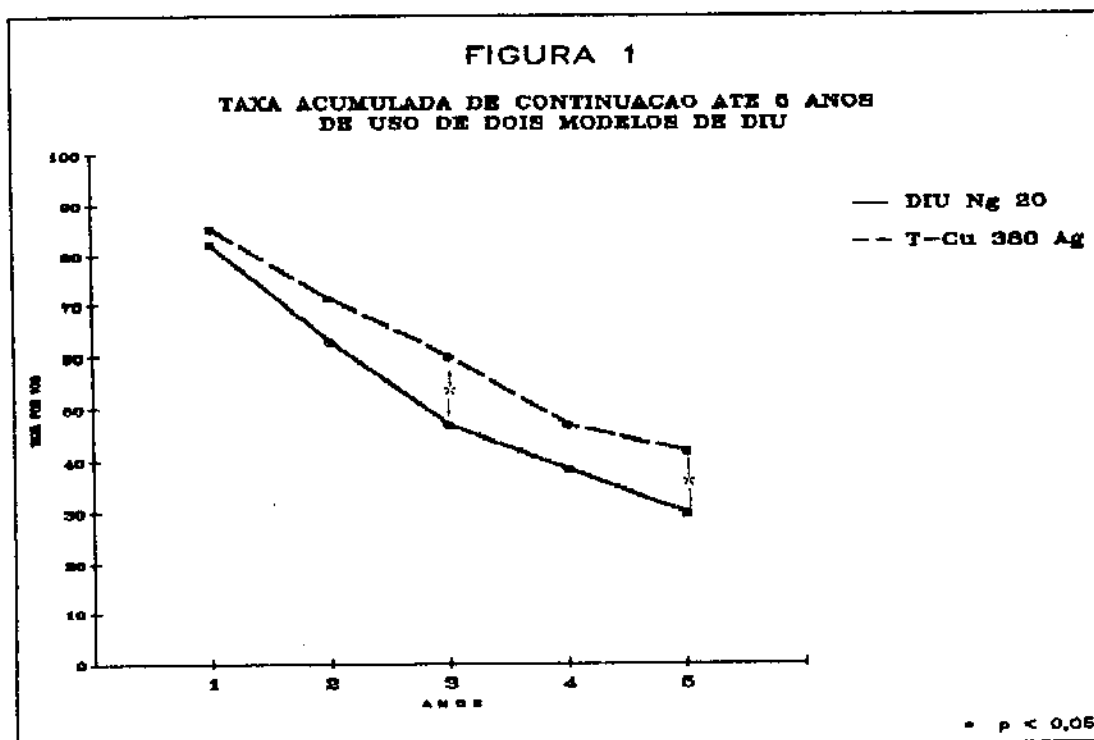
Perda de seguimento: neste grupo, a perda e seguimento também foi muito baixa, 3,5% no primeiro ano e 9,0% acumulado em cinco anos.

5.2.3. Comparação da performance dos dois modelos de DIU

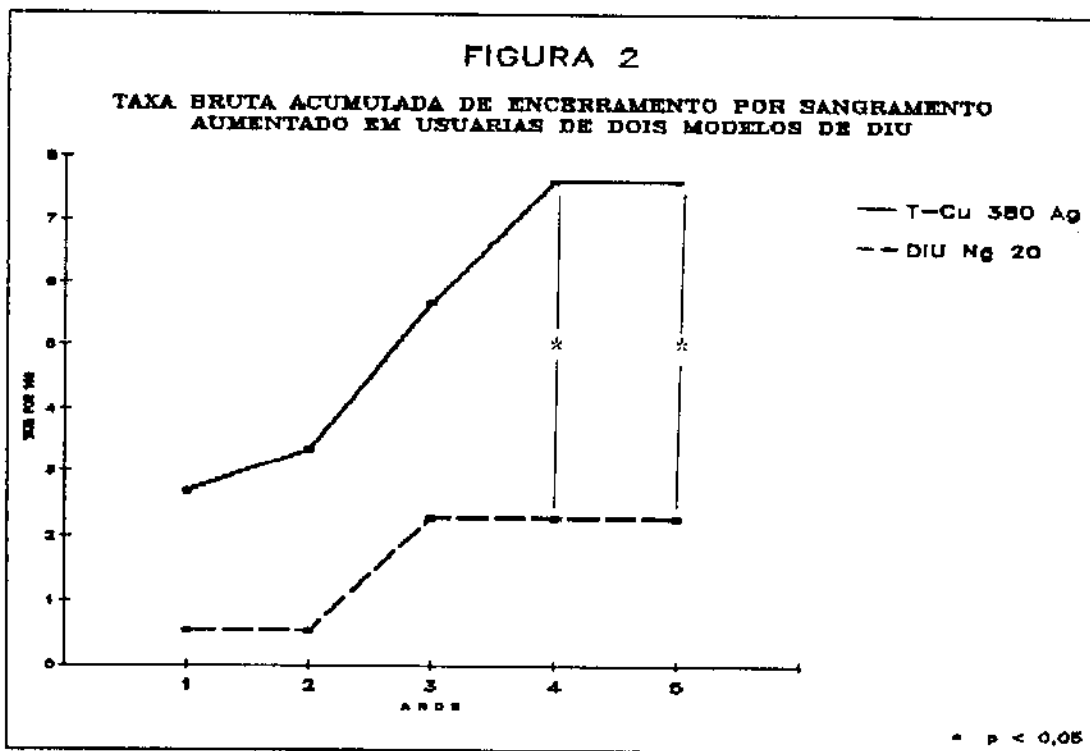
A Figura 1 mostra a curva da taxa acumulada de continuação até o quinto ano de uso.

Em todos os intervalos anuais, a taxa de continuação é maior para o T-Cu 380 Ag, mas estas diferenças são pequenas e, sem significação estatística nos primeiros dois anos. As diferenças são significativas só no terceiro e quinto anos.

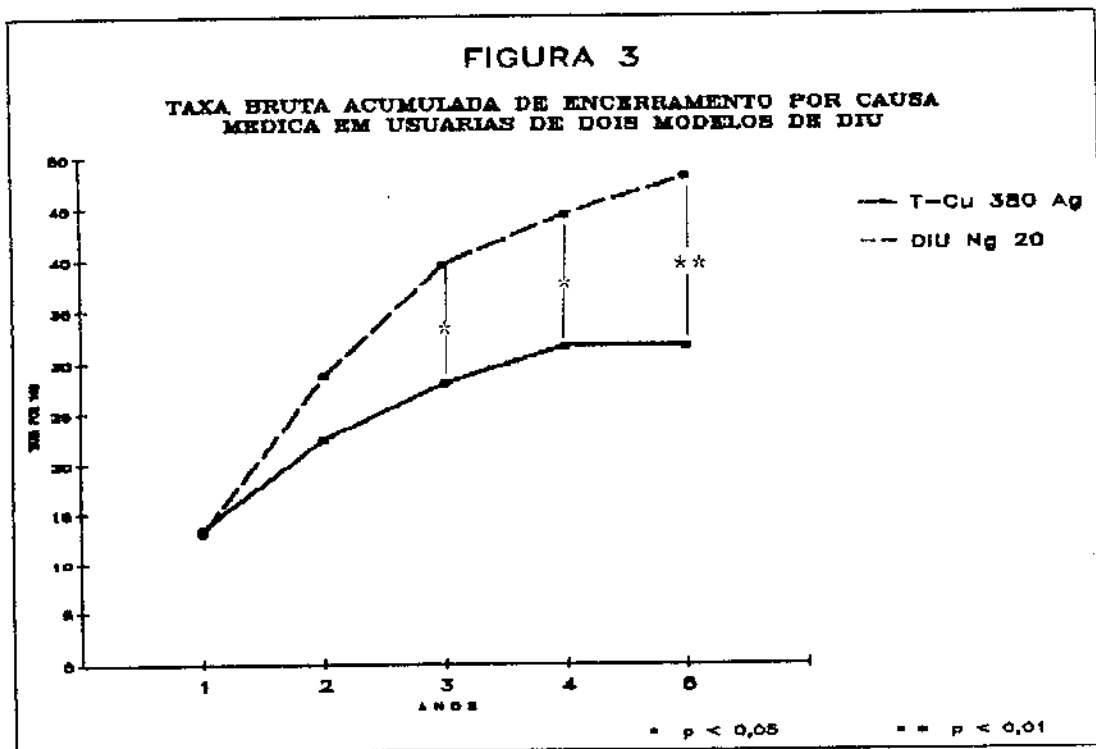
A diferença em taxa de continuação deve-se, fundamentalmente, às diferenças nas taxas de encerramento por algumas causas médicas, já que as taxas de encerramento por causas pessoais e irrelevantes são muito semelhantes.



A Figura 2 mostra a taxa bruta acumulada de encerramento por sangramento aumentado, dos dois modelos. O T-Cu 380 Ag apresenta taxas maiores mas as diferenças são significativas apenas a partir do quarto ano.



A Figura 3 mostra as taxas acumuladas de encerramento por todas as causas médicas. Até o primeiro ano, as taxas são praticamente, iguais nos dois modelos. A partir do segundo ano, a taxa é maior no DIU-Ng 20, mas as diferenças alcançam significação estatística só a partir do terceiro ano e no quinto ela é altamente significativa ($p < 0,01$).



Esta diferença se deve fundamentalmente aos encerramentos por hipo/amenorréia, que só ocorreram o com DIU Ng 20.

A comparação de outros parâmetros da performance clínica não mostram qualquer fato relevante.

5.2.4. Evolução do peso, nível de hemoglobina e pressão arterial.

A Tabela 19 mostra a evolução do peso corporal durante o uso dos dois modelos de DIU nas mulheres que completaram o primeiro ano de uso.

No grupo que usou o DIU-Ng 20 houve uma maior porcentagem de usuárias que aumentaram de peso. Entretanto, esta diferença, estatisticamente significativa, não teve qualquer importância clínica. Não houve casos de aumento nem de queda de peso importantes e não houve solicitações de remoção do DIU por esta causa.

TABELA 19 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA EVOLUÇÃO DO PESO CORPORAL NO PRIMEIRO ANO E USO DE DOIS MODELOS DE DIU

| MODELO DE DIU | PESO CORPORAL | | |
|---------------|---------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 28,9 | 49,7 | 21,4 |
| T-Cu 380Ag | 14,6 | 57,9 | 27,5 |

Qui-quadrado = 9,85 p<0,01

Em relação ao nível de hemoglobina plasmática, houve uma porcentagem significativamente maior de mulheres que teve queda de hemoglobina de 1,0 g% ou mais no grupo usando T-Cu 380Ag (Tabela 20) mas os níveis ficaram dentro dos valores normais.

TABELA 20 - DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA EVOLUÇÃO DO NÍVEL DE HEMOGLOBINA NO PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS MODELOS DE DIU

| MODELO DE DIU | NÍVEL DE HEMOGLOBINA | |
|---------------|----------------------|--------------|
| | DIMINUIU | NÃO DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 28,4 | 71,6 |
| T-Cu 380Ag | 46,0 | 54,0 |

Qui-quadrado = 5,21 p<0,05

Não houve qualquer mudança na pressão arterial, também medida antes da inserção e após o primeiro ano de uso do DIU, em nenhum dos dois grupos.

5.2.5. Evolução das características do ciclo menstrual durante o primeiro ano de uso dos dois modelos de DIU.

Todas as mulheres que completaram o primeiro ano de uso e que fizeram um controle clínico entre o mês 13º e 18º de uso, responderam um questionário em que foi solicitado qualificar a evolução das características do ciclo menstrual e dos fluxos durante esse período. Cento e vinte e seis usuárias de DIU-Ng 20 e 136 de T-Cu 380Ag o responderam.

A Tabela 21 mostra qual foi a evolução do comprimento do ciclo, nos dois grupos, medido pela duração do período livre de sangramento intermenstrual. Nas usuárias de DIU-Ng 20, 67,5% percebeu aumento da duração deste período e 10,3%, diminuição. No grupo com T-Cu 380Ag, 13,2% percebeu aumento e 19,1% encurtamento do ciclo. Estas diferenças foram significativas ($p < 0,0001$).

TABELA 21 - EVOLUÇÃO DA DURAÇÃO DO PERÍODO LIVRE DE SANGRAMENTO EM USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| MODELO DE DIU | E V O L U Ç Ã O | | |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 67,5 | 22,2 | 10,3 |
| T-Cu 380Ag | 13,2 | 67,6 | 19,1 |

Qui-quadrado=81,79 $p < 0,0001$

No grupo com DIU-Ng 20, 82,5% perceberam uma diminuição do fluxo menstrual e 7,9% aumento (Tabela 22). Nas usuárias de T-Cu 380Ag a situação foi a inversa. Aumento aconteceu em 60,3% e diminuição em 7,4% ($p < 0,0001$).

TABELA 22 - EVOLUÇÃO DA QUANTIDADE DE FLUXO MENSTRUAL NO PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| MODELO DE DIU | E V O L U Ç Ã O | | |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 7,9 | 9,5 | 82,5 |
| T-Cu 380Ag | 60,3 | 32,4 | 7,4 |

Qui-quadrado=151,98 $p < 0,0001$

A Tabela 23 mostra a evolução do número de dias de sangramento por mês nas usuárias dos dois modelos. A situação é praticamente a mesma que para quantidade de fluxo. Aumentou o número de dias em 11,9% das usuárias de DIU-Ng 20 e 44,1% com T-Cu 380Ag. Diminuiu em 72,2% com DIU-Ng 20 e 7,4% com T-Cu 380Ag ($p < 0,0001$).

TABELA 23 - EVOLUÇÃO DO NÚMERO DE DIAS DE SANGRAMENTO POR MÊS EM USUÁRIAS DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| MODELO DE DIU | E V O L U Ç Ã O | | |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 11,9 | 15,9 | 72,2 |
| T-Cu 380Ag | 44,1 | 48,5 | 7,4 |

Qui-quadrado=116,35 p<0,0001

O DIU-Ng 20 teve um leve efeito favorável sobre a evolução do sintoma dismenorréia. Praticamente 80% das usuárias não teve modificações deste sintoma, mas uma porcentagem maior (13,5) declarou melhora do sintoma, em comparação com 7,1% que teve piora. A situação inverte-se no grupo com T-Cu 380Ag, no qual 16,9% declara ter piorado e 5,9% ter melhorado (Tabela 24). Estas diferenças são estatisticamente significativas (p<0,05).

TABELA 24 - EVOLUÇÃO DO SINTOMA DISMENORRÉIA DURANTE O PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| MODELO DE DIU | E V O L U Ç Ã O | | |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 7,1 | 79,4 | 13,5 |
| T-Cu 380Ag | 16,9 | 77,2 | 5,9 |

Qui-quadrado=9,12 p<0,05

A Tabela 25 mostra a evolução do sintoma sangramento intermenstrual. Houve pouca modificação do sintoma com o uso destes DIUs. Aumentou em 7,2% com DIU-Ng 20 e 8,8% com T-Cu 380Ag e diminuiu em 4,0% com DIU-Ng 20 e 0,0% com T-Cu 380Ag. Estas diferenças não foram significativas.

TABELA 25 - EVOLUÇÃO DO SANGRAMENTO INTERMENSTRUAL NO PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| MODELO DE DIU | E V O L U Ç Ã O | | |
|---------------|-----------------|-------------|----------|
| | AUMENTOU | FICOU IGUAL | DIMINUIU |
| DIU-Ng 20 | 7,2 | 88,8 | 4,0 |
| T-Cu 380Ag | 8,8 | 91,2 | 0,0 |

Qui-quadrado=5,69 NS

5.2.6. Queixas espontâneas referidas durante o primeiro ano uso dos dois modelos de DIU.

A Tabela 26 mostra a frequência de queixas espontânea em relação às características do ciclo menstrual nos dois modelos de DIU.

A queixa de sangramento intermenstrual foi mais frequente nas usuárias de DIU-Ng 20 (13,3%) que no grupo com T-Cu 380Ag (3,9%). A queixa de amenorréia também teve uma frequência maior no grupo com DIU-Ng 20 (11,9 e 3,9 respectivamente). Pelo contrário a dismenorréia foi referida com maior frequência pelas usuárias de T-Cu 380Ag (11,7%) contra 3,5% com DIU-Ng 20. As diferenças são estatisticamente significativas.

TABELA 26 - FREQUÊNCIA DE QUEIXAS EM RELAÇÃO AO CICLO MENS-
TRUAL EM USUARIAS DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| QUEIXA (Espontânea) | MODELO DE DIU | |
|------------------------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| SANGRAMENTO AUMENTADO | 7,0 | 7,8 |
| SANGRAMENTO INTERMENSTRUAL * | 13,3 | 3,9 |
| AMENORRÉIA * | 11,9 | 3,9 |
| DISMENORRÉIA * | 3,5 | 11,7 |

* $p < 0,05$

A frequência da queixa sangramento aumentado foi muito semelhante nos dois grupos (7,0 e 7,8) e a diferença não é estatisticamente significativa.

A frequência de queixas não menstruais no primeiro ano de uso dos dois modelos está listada na Tabela 27. A frequência destas queixas em geral foi baixa e não há nenhuma diferença significativa entre os dois grupos. Destacam-se, por sua frequência, a leucorréia, cefaléia e as queixas dermatológicas. A frequência de queixas na área sexual foi, pelo contrário, muito baixa.

TABELA 27 - FREQUÊNCIA DE QUEIXAS NÃO MENSTRUAIS NO PRIMEIRO ANO DE USO DE DOIS MODELOS DE DIU (PORCENTAGEM)

| QUEIXA (Espontânea) | MODELO DE DIU | |
|-----------------------|---------------|------------|
| | DIU-Ng 20 | T-Cu 380Ag |
| CEFALÉIA | 7,7 | 3,2 |
| NERVOSISMO | 1,4 | 0,6 |
| ENJÔO | 1,4 | 0,0 |
| TONTURA | 1,4 | 0,0 |
| DEPRESSÃO | 0,0 | 0,0 |
| ACNE E OUTRAS DA PELE | 9,8 | 8,4 |
| DISPARÈUNIA | 1,4 | 1,3 |
| DIMINUIÇÃO DA LIBIDO | 0,0 | 0,6 |
| LEUCORRÉIA | 28,7 | 35,7 |
| OUTRAS QUEIXAS | 14,7 | 9,1 |

Diferenças não significativas

6. DISCUSSKO

6.1. EFEITOS SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO.

6.1.1. Concentração sérica de levonorgestrel.

Os valores encontrados, em nosso estudo (0,15 ng/ml com DIU-Ng 20 e 35 ng/ml com DIU-Ng 30), estão em concordância com os valores publicados por outros autores (Nilsson e cols, 1980), que acharam uma média de 0,26 ng/ml, com um DIU-Ng programado para liberar 25 mcg por dia e confirmam também os achados destes mesmos autores que encontraram uma relação direta entre a magnitude da liberação in vitro e os níveis séricos alcançados (Nilsson e cols, 1980). Em nosso estudo, os valores séricos foram sempre maiores com DIU-Ng 30 que com DIU Ng 20.

A via intra-uterina demonstrou ser tanto ou mais eficiente que a via vaginal para a absorção de levonorgestrel. Victor e Johansson (1976) acharam níveis semelhantes em mulheres com anel vaginal programado para liberar doses que variavam entre 10-30 mcg por dia, mas não acharam uma correlação muito estreita entre a quantidade liberada e os níveis plasmáticos.

Estudos com implantes sub-dérmicos mostram que a via subdérmica tem um comportamento semelhante à intra-uterina. Croxatto e cols acharam que os níveis de levonorgestrel, em usuárias de implantes subdérmicos, caíram de 0,35 ng/ml no primeiro ano,

no qual a liberação é de 40-50 mcg por dia a 0,29 no quinto ano, quando a liberação diária é mais ou menos 30 mcg por dia (Croxatto e cols, 1980).

A comprovação de valores muito constantes que descem muito lentamente, na medida em que a taxa de liberação diminui, confirma que o levonorgestrel não se acumula e que o nível sanguíneo mantido depende da liberação, já que a sua metabolização é rápida. Isto se confirma com a observação de que não há níveis séricos detectáveis do hormônio, sete dias após a retirada do DIU. Este fato também foi confirmado por outros autores que mediram os níveis de levonorgestrel, após a retirada de NORPLANT(R) (WHO, 1985).

A grande vantagem dos sistemas de liberação contínua em baixa dosagem, incluindo a via intra-uterina, reside na homogeneidade dos níveis durante as 24 horas do dia. Todos os estudos citados mostram que os níveis plasmáticos variam muito pouco na mesma mulher em diferentes períodos. Pelo contrário, a administração oral de 30 mcg/ por dia de levonorgestrel leva a variações do nível plasmático que vão de 0,9-2,0 ng/ml duas horas após a ingestão, até valores menores que 0,1 ng/ml após 24 horas (Weiner e cols, 1976).

O achado de Croxatto e cols (1980) de que os níveis de levonorgestrel, em usuárias de implantes sub-dérmicos, era constantemente mais alto quando o sangue era colhido no braço em que estavam colocados os implantes, foi o fato que nos estimulou a investigar se a concentração da droga no sangue ovariano era maior que a concentração em sangue periférico.

A absorção do levonorgestrel através do endométrio, poderia levar a uma concentração maior da droga no ovário, por difusão pelo sistema venoso portal útero-ovariano. Se isto fosse confirmado, parte dos efeitos sobre a fisiologia ovariana observados com o uso de levonorgestrel intra-uterino poderiam ser explicados pela maior concentração da droga que passaria diretamente a agir sobre o ovário. Isto poderia explicar a frequência relativamente alta de inibição da ovulação em usuárias de DIU-Ng que libera 25 mcg por dia encontrada por outros autores (Nilsson e cols, 1980). Estes autores acharam que nos primeiros 3 meses só duas de 7 mulheres ovularam. Em mulheres que usam NORPLANT(R), depois do primeiro ano de uso, quando a liberação diária é de aproximadamente 35 mcg por dia, mais ou menos a metade dos ciclos são ovulatórios (Croxatto e cols, 1985; Brache e cols, 1985).

Os nossos achados não sustentam a hipótese de que o levonorgestrel, quando administrado por via intra-uterina, alcança no ovário uma concentração do esteróide maior que na circulação geral.

Conseqüentemente, os efeitos observados na fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano não são produzidos por mecanismos diferentes dos observados quando doses semelhantes são administradas, também de forma contínua, por outras vias diferentes da oral.

6.1.2. Efeito sobre a função endócrina ovariana.

Nossos achados estão de acordo com os de outros autores que tem encontrado que a frequência com que acontece inibição da ovulação, indicado por níveis de progesterona abaixo de 3 ng/ml, quando se administra levonorgestrel em forma contínua, está relacionada com o nível sérico de levonorgestrel. Este efeito pode ser observado com o uso de anel vaginal, implantes subdérmicos ou DIU com levonorgestrel.

Croxatto e cols (1985) usando implantes que liberavam 70 e 105 mcg de levonorgestrel por dia, encontraram que a porcentagem de casos com níveis de progesterona acima de 9 nmol/l foi de 14% e 4,3% respectivamente.

Brache e cols (1985) encontraram em usuárias de NOR-PLANT(R), que mais de 40% dos ciclos eram presumivelmente ovulatórios depois do segundo ano de uso em diante, quando a taxa de liberação diária é aproximadamente 30mcg.

Nilsson e cols (1980) num grupo de 7 mulheres que usavam um DIU-Ng, liberando 25 mcg por dia, acharam que, nos primeiros 3 meses, quando o nível médio de levonorgestrel era de 0,26 ng/ml só duas de 7 mulheres ultrapassaram os 3 ng/ml de progesterona. Entre o 12º. e 15º mês, quando os níveis médios de levonorgestrel foram de 0,13 ng/ml, cinco das sete mulheres tiveram valores de progesterona compatíveis com ovulação.

Usando um DIU de menor taxa de liberação (12,5 mcg por dia), só duas de 10 mulheres não ovularam durante o período de observação que foi de 75 a 100 dias. Nas outras 8 foram detectados 18 ciclos ovulatórios, embora só 6 fossem absolutamente normais (Nilsson e cols, 1980).

Quarenta por cento dos ciclos estudados, com DIU-Ng 20, no segundo semestre de uso, apresentaram valores de progesterona acima de 3 ng/ml, porcentagem maior que a observada com Norplant(R) no mesmo período (Brache e cols, 1985, Population Council, dados não publicados). Embora em nosso estudo não temos um grupo controle, sem anticoncepcional hormonal, os nossos resultados sugerem que ainda os ciclos presumivelmente ovulatórios podem ter uma deficiência lútea. Não houve nenhum valor de progesterona acima de 8 ng/ml, valores que foram atingidos pelas mesmas mulheres no ciclo controle antes da inserção.

Este fenômeno também tem sido observado com usuárias de NORPLANT(R). Em ciclos presumivelmente ovulatórios, com progesterona acima de 3 ng/ml, os níveis são menores que em controles sem anticoncepção hormonal (Brache e cols, 1985).

Estes resultados, consistentes com os observados por outros autores, sugerem que o efeito da administração de levonorgestrel por via intra-uterina sobre a função ovariana, pelo menos na dose de 20 mcg/dia é produzido através de um mecanismo de inibição central. Em uma porcentagem importante, que decresce com o tempo de uso, o efeito é anovulatório e quando não há efeito anovulatório parece existir um certo efeito sobre a função lútea.

A análise destes dados permite afirmar que, o efeito anticoncepcional do DIU-Ng 20 deve-se, pelo menos no primeiro ano de uso, em grande parte, a uma interferência na função ovulatória e endócrina ovariana.

6.1.3. Efeito sobre o endométrio.

Os resultados das biópsias no segundo ano foram consistentes com os dados da literatura, tanto com o uso de levonorgestrel por via sub-dérmica (Croxatto, 1984) quanto pela via intrauterina (Nilsson e cols, 1977; Nilsson e cols, 1978).

Com os dois modelos liberadores de 20 e 30 mcg/mi encontramos praticamente sempre endométrio atrófico, que é equivalente ao endométrio suprimido, termo preferido pelos autores anglosaxones e escandinavos. São endométrios com pouca proliferação, decidualização do estroma e atrofia glandular.

Cabe assinalar que, no segundo ano, pelo menos as usuárias de DIU-Ng 20 estão tendo atividade cíclica ovariana com produção de estrógeno normal, entretanto o endométrio não experimenta as mesmas modificações cíclicas, demonstrando uma inibição da ação estrogênica sobre o tecido endometrial.

O efeito a longo prazo mantém as mesmas características, mas continua sendo homogêneo apenas com DIU-Ng 30. Com DIU-Ng 20 há sinais de recuperação da proliferação, enquanto que com DIU-Ng 30 persiste uma ação supressiva da proliferação mais intensa, o que se expressa na alta frequência em que não foi possível obter uma amostra suficiente.

Um dos problemas que tem sido levantado em relação ao uso de progestogênios puros por tempo prolongado é a possibilidade de produzir alterações hiperplásicas e/ou neoplásicas endometriais. Usando Depo Provera por tempo prolongado, (10 anos), em macacas, duas de 10 apresentaram câncer de endométrio (Fraser e cols, 1983).

Ainda aceitando que esse estudo tenha alguns problemas metodológicos sérios, tem tido uma repercussão negativa importante sobre o uso de progestogênios.

Nossos achados, pelo contrário, não mostram nenhum resultado que seja suspeito de estar provocando um processo proliferativo hiperplásico. O endométrio, em todos os casos, apresentou-se atrófico ou hipotrófico.

Este efeito sobre o endométrio poderia ser utilizado para tratamento de patologias uterinas, tais como hiperplasia endometrial e endometriose.

Existem poucos estudos a este respeito. Um deles é uma tese do Dr. Basbaum (1979) que demonstra um efeito terapêutico evidente da aplicação de progesterona intrauterina em pacientes com hiperplasia endometrial.

O papel dos progestogênios neste efeito parece ser decisivo. Os estrógenos estimulam o crescimento celular, ao passo que os progestogênios o inibem. É conhecido que a administração de pílulas sequenciais que contém estrógeno puro no início do ciclo, associam-se com aumento do risco de câncer de endométrio (Blythe e cols, 1979; Weiss e cols, 1980). O efeito é diferente quando se utilizam pílulas anticoncepcionais combinadas de predomínio progestacional que apresentam um claro efeito protetor contra o can-

cer de endométrio, efeito que aumenta proporcionalmente ao tempo de uso (Weiss e cols, 1980; Cole, 1980).

6.1.4. Efeito sobre o transporte espermático no muco cervical.

Vários autores têm demonstrado que os DIUs com cobre têm um efeito negativo sobre o transporte espermático a nível do muco cervical, por alterações físico-químicas neste e também por um efeito direto do cobre sobre os espermatozóides. Provavelmente este efeito é um dos principais mecanismos de ação dos DIU com cobre (Hagenfeldt e cols, 1972; Elstein, 1973).

A liberação local de um progestogênio na cavidade uterina, alcançando altas concentrações no fluido intra-uterino e muco cervical, deveria provocar alterações progestacionais no muco, fazendo-o hostil à penetração espermática.

Nossos resultados confirmam essa hipótese. O muco cervical, em qualquer período do ciclo, permanece hostil à penetração na quase totalidade dos casos. Só alguns casos apresentam algum grau de penetrabilidade, mas nunca se encontram testes absolutamente normais.

Os resultados com DIU-Ng 20 foram significativamente diferentes dos obtidos com T-Cu 380Ag, mostrando que o efeito local do levonorgestrel leva a uma interferência no transporte espermático, maior que a observada com o cobre.

A intensidade deste efeito permite supor que este fator deve ter a maior importância no efeito anticoncepcional da administração endo-uterina de progestogênio.

6.2. EFEITO CLÍNICO COMO ANTICONCEPCIONAL.

O comportamento do padrão menstrual foi o esperado. Sabe-se de estudos prévios que a administração contínua de progestogênio leva a alteração importante de padrão menstrual, qualquer que seja a via de administração (Nilsson e cols; WHO, 1978).

Nos casos de administração intra-uterina, esperava-se um efeito ainda mais marcante, porque o efeito sistêmico sobre a função ovariana mais o efeito local deveriam alterar profundamente o padrão de sangramento (Nilsson, 1977; Nilsson e cols, 1978).

Isto confirmou-se plenamente. Aproximadamente três de cada quatro usuárias de DIU-Ng 20 experimentaram períodos de sangramento de menor duração e quantidade e/ou períodos sem sangramento mais longos. Isto se torna ainda mais evidente quando comparado com o T-Cu 380Ag, em que as alterações seguem uma tendência totalmente oposta.

Devido à perda de periodicidade dos sangramentos, era esperado que as usuárias de DIU-Ng 20 tivessem uma percepção mais ou menos generalizada de aumento do número de dias de sangramento intermenstrual. Entretanto isto não aconteceu, sendo que só 7,2% das usuárias responderam que o sangramento intermenstrual tinha aumentado.

Isto parece entrar em contradição com os achados da tabela 23 que indicam que 13,3% das usuárias de DIU-Ng 20 queixou-se de sangramento intermenstrual. A explicação está na maneira de obter os dados nas duas tabelas. Na tabela 22 a usuária responde por uma impressão global de todo o período de uso. Desta forma, algumas mulheres que tiveram queixas de sangramento intermenstrual em alguma consulta, no fim do período responderam que não tiveram aumento deste problema durante o uso.

Como era de se esperar, a taxa de remoção por sangramento aumentado foi menor com DIU-Ng que com T-Cu 380Ag. A supressão da proliferação endometrial, por efeito anti-estrogênico a nível de endométrio, leva a que o volume de sangramento seja menor. Os casos de remoção por sangramento aumentado deveram-se sempre a sangramento escasso de longa duração e não a aumento real do fluxo. Entretanto com T-Cu 380 Ag, a maioria dos encerramentos por sangramento foram devidos a aumento da quantidade do fluxo menstrual.

A situação inverte-se quando analisamos a taxa de encerramento por amenorréia ou hipomenorréia severa que aconteceu só com o DIU-Ng. A maior frequência de extração por esta causa aconteceu no segundo ano. Isto se explica porque as mulheres eram muito bem orientadas no sentido de que isto poderia acontecer com relativa frequência nos primeiros meses, mas que tinha tendência a melhorar logo após. Por essa razão, uma porcentagem importante

das mulheres cuja hipo-amenorréia não melhorou no segundo ano, solicitou a remoção.

Este sangramento diminuído, observado com DIU-Ng, deve ter um efeito favorável nos níveis de hemoglobina e/ou nas reservas de ferro. Em nosso estudo, o nível de hemoglobina não se modificou com o uso de DIU-Ng e o nível de ferritina, que sabemos que é um melhor índice da reserva de ferro, não foi medido.

De qualquer maneira, o sintoma hipo-amenorréia é bem tolerado, já que só 14,8% das mulheres retiram o DIU por esta causa, em circunstâncias que mais de 60% das usuárias experimentaram redução de fluxo e aumento do período livre de sangramento.

O DIU-Ng 20 também apresentou, como era de se esperar, um efeito favorável com relação ao sintoma dismenorréia quando comparado com o T-Cu 380 Ag. Este efeito também tem sido referido com o uso de outros anticoncepcionais hormonais, especialmente com a pílula (Royal College of General Practitioners, 1974).

A frequência de queixas não menstruais mostra que não há diferenças entre os dois DIUs. Isto concorda com achados de outros autores em usuárias de pílula e DIU (Population Reports, 1983). Aparentemente, as queixas inespecíficas referidas pelas usuárias de anticoncepcionais têm um importante componente subjetivo e não dependem diretamente do efeito hormonal.

A maior frequência de cefaléia, embora não significativa, em usuárias de DIU-Ng 20 muito provavelmente está mais relacionada com a amenorréia que com efeito hormonal.

Isto fica ainda mais claro quando se compara a frequência de acne e outras alterações cutâneas, comumente atribuídas ao efeito androgênico do levonorgestrel. Em nosso estudo a frequência desta queixa é praticamente igual nos dois grupos.

A taxa de extração por infecção de menos de 1,5% por ano, com ambos os modelos de DIU, mostra que quando a seleção da usuária é cuidadosa, a técnica de inserção é correta e o acompanhamento adequado, o risco de infecção diminui de maneira importante. Confirma também resultados anteriores (Lee e cols, 1983; Westrom, 1980) que mostram que o risco de infecção concentra-se nos primeiros meses de uso.

Estudos epidemiológicos mostram que as usuárias de pílulas têm um risco menor de DSTs que as que não usam anticoncepcionais, sugerindo-se que este efeito protetor pode ser devido a um efeito sobre o muco cervical (Westrom, 1980; Eschenbach e cols, 1977). Os resultados do estudo clínico são consistentes com esta hipótese. A taxa de remoção por DIP foi extremamente baixa com DIU-Ng 20 (1,1% acumulado a 5 anos) Provavelmente o efeito endometrial também contribui a diminuir o risco.

Embora as usuárias tenham sido selecionadas segundo os mesmos critérios para ambos os DIUs e a designação do modelo tenha sido aleatória, a taxa de remoção por infecção foi maior com T-Cu 380 Ag embora a diferença não seja estatisticamente significativa.

A taxa de expulsão foi superior à esperada, embora dentro dos valores habitualmente reportados na literatura, com DIUs com cobre (Sivin e cols, 1979). Por ser um DIU com progestogênio, esperava-se inibição da motilidade uterina e, por esse mecanismo, diminuição da possibilidade de expulsão. Nosso estudo não confirma esta hipótese, já que a taxa de expulsão foi igual com DIU-Ng que com T-Cu 380 Ag.

Uma possível explicação para este fato poderia ser que a matriz plástica do DIU-Ng 20 é diferente das até esse momento usadas por nós e, portanto, não tínhamos uma grande experiência com sua técnica de inserção, isso, mais o fato de que o tubo inseridor também teve que ser improvisado poderia ter levado a deficiências técnicas na inserção.

Fica por responder a pergunta de como seria esta taxa, melhorando o inseridor e após maior treinamento com a técnica.

Outro aspecto importante a discutir é qual a importância clínica real da expulsão parcial de um DIU-Ng. O efeito deste DIU mantém-se inalterado quando o DIU está parcialmente expulso, ou

seja, com parte dele no canal cervical, tanto assim que dispositivos intracervicais com levonorgestrel têm sido testados com relativo êxito (El Maghhoub, 1982).

A taxa de continuação com os dois modelos foi muito semelhante nos dois primeiros anos de uso e seus valores são comparáveis aos encontrados em estudos clínicos publicados previamente (Sivin e cols, 1979; Sivin e cols, 1987).

A diferença observada a partir do segundo ano, que é significativa só no terceiro e quinto ano, deve-se fundamentalmente às extrações por hipo-amenorréia.

É importante destacar a baixa frequência de perda de seguimento observada neste estudo, que garante a validade dos resultados. Ainda que o comportamento clínico do DIU tivesse sido muito diferente no grupo que não voltou à revisão, o que não é muito provável, os resultados não variariam de maneira importante se essa informação fosse recuperada.

Em geral, as publicações internacionais mais prestigiosas exigem uma taxa de perda de seguimento menor de 10% aos 12 meses e de 20% aos 24 meses, em estudos prospectivos de anticoncepcionais. Nossas taxas de 7,9% com DIU-Ng 20 e 9,0% com T-Cu 380Ag, acumuladas em cinco anos, estão ao nível dos mais apurados estudos publicados na literatura, geralmente obtidos apenas em países norte-europeus.

A eficácia do DIU-Ng 20 foi altíssima, não foi detectada nenhuma gravidez em um total de 6586 meses/mulher de uso. No grupo controle, com T-Cu 380Ag, a taxa acumulada de gravidez aos cinco anos também foi muito baixa, fato esperado porque este DIU tem demonstrado ser o DIU com cobre de mais alta eficácia.

Taxas acumuladas de gravidez, aos 24 meses, menores que 1% só têm sido conseguidas previamente com injetáveis de depósito, implantes subdérmicos (Mc Daniel e cols, 1974; López e cols, 1986) e em estudos prévios com o T-Cu 380A e T-Cu 380Ag (Sivin e cols, 1979; Díaz e cols, 1982).

Obviamente, isto não significa que a eficácia do DIU com levonorgestrel sempre será de 100%, mas uma experiência de mais de 500 anos mulher sem nenhuma gravidez, concordante com resultados prévios de outros autores, permite prognosticar que sua taxa de fracasso estará em torno de $0,5 \times 100$ mulheres ano ou menos por um período de pelo menos cinco anos de uso.

Como se explica a excelente proteção oferecida pelo DIU Ng.

O fato mais marcante encontrado na avaliação clínica do DIU-Ng 20 é sua altíssima eficácia. Não ter nenhum fracasso anticoncepcional num grupo inicial de 200 usuárias, acompanhados até o fim do quinto ano, nunca antes foi obtido com outro anticoncepcional reversível. Isto nos obriga a refletir sobre o porque de tão alta eficácia.

No primeiro ano, e talvez no segundo, a eficácia se explica pelos seus efeitos sobre o ovário com uma porcentagem importante de anovulação e com deficiência lútea nos ciclos em que há ovulação.

Depois do segundo ano, o efeito sobre o ovário começa a ser menos importante e, desde esse momento, outros efeitos devem constituir-se no principal mecanismo anticoncepcional.

Não temos antecedentes para definir qual é o papel das alterações endometriais na determinação da eficácia. O papel relativo, negativo ou positivo sobre a implantação, da decidualização do endométrio e da supressão da proliferação, não está esclarecido. A incidência de gravidez ectópica com DIU-Ng tem sido bem menor que com T de Cobre. Este fato sugere que os mecanismos anticoncepcionais deste método agem antes da fertilização do óvulo.

O bloqueio da penetração espermática no muco cervical tem demonstrado ser um mecanismo muito importante da ação anticoncepcional de NORPLANT(R). Croxatto e cols, (1982) encontraram mínima penetração espermática, in vitro, em usuárias de NORPLANT(R) no segundo e terceiro anos de uso e Brache e cols, (1985), acharam testes pós-coitais muito alterados em usuárias de NORPLANT(R).

A eficácia de NORPLANT(R), depois do segundo ou terceiro ano de uso, parece ser menor que a do DIU-Ng 20. A razão da eficácia tão alta, do DIU-Ng 20, deve residir no fato de que o efeito local sobre o muco cervical persiste muito intenso e constante, porque a concentração de levonorgestrel a esse nível é muito alta.

Os resultados apresentados mostram que esta via de administração hormonal apresenta muitas características positivas que permitem supor que teria uma excelente aceitação quando utilizada como anticoncepcional.

As evidências de que seu efeito é preconcepcional também é um fator importante que poderia evitar que este sistema anticoncepcional seja rejeitado, por uma parte da classe médica e da população pela suspeita de ser microabortivo.

Antes de recomendar o uso clínico deste sistema, seria aconselhável realizar estudos com maior números de usuárias para confirmar estes achados. Também deveria ser encorajada a realização de estudos para testar as possíveis aplicações terapêuticas deste método, em casos em que um efeito progestacional e anti-estrogênico sobre o endométrio fosse desejável.

7. CONCLUSÕES

- 7.1. A administração contínua de levonorgestrel, por via intra-uterina, permite obter um efeito progestacional duradouro sobre o aparelho reprodutor feminino.
- 7.2. Os níveis séricos de levonorgestrel são muito estáveis. Não há diferença entre a concentração de levonorgestrel na circulação ovariana e na circulação geral.
- 7.3. Os níveis séricos alcançados têm um efeito importante sobre a fisiologia endócrina do ovário, predominantemente anovulatório nos primeiros meses. Os dados sugerem que, ainda quando há ovulação, há uma certa interferência na função lútea.
- 7.4. A ação sobre o endométrio é, basicamente, supressão endometrial, decidualização do estroma e atrofia glandular.
- 7.5. O efeito sobre o muco cervical é muito intenso, provocando uma grande alteração do transporte espermático no colo uterino.
- 7.6. O principal efeito secundário do seu uso em clínica é a alteração do padrão menstrual, predominantemente hipo-oligo-amenorréia.

- 7.7. A alteração da fisiologia ovariana e do transporte espermático no muco cervical parecem ser o principal mecanismo de ação anticoncepcional deste sistema de administração hormonal.
- 7.8. No uso clínico como anticoncepcional, a sua eficácia é altíssima e a taxa de continuação semelhante à obtida com um DIU comprovadamente eficiente.
- 7.9. O principal inconveniente do seu uso como anticoncepcional reside na não aceitação, por parte de uma certa proporção das usuárias, do efeito sobre o padrão menstrual.

8. RESUMO

Estudaram-se os efeitos da administração de levonorgestrel (L-Ng) por via intra-uterina sobre o sistema reprodutor feminino e seu efeito clínico como anticoncepcional. Para a administração utilizaram-se DIUs que liberavam 20 ou 30 mcg de L-Ng por dia por um período de até sete anos. Na avaliação clínica, o grupo controle recebeu um T-Cu 380Ag, reconhecidamente eficaz.

Os resultados mostraram que a via intra-uterina é eficiente para conseguir níveis sanguíneos estáveis de L-Ng e que a concentração do hormônio não é maior no ovário que na circulação geral. O efeito sobre o ovário é a anovulação em uma alta porcentagem, nos primeiros meses, depois persiste uma interferência na fase lútea. Sobre o endométrio há um claro efeito supressor de longa duração e há uma profunda alteração do muco cervical que deve ser um dos principais fatores do seu efeito anticoncepcional.

A avaliação clínica mostrou que este método é de altíssima eficácia, com taxa de continuação comparável ao T-Cu 380Ag. Seu principal efeito secundário é a alteração do padrão menstrual.

O autor conclui que esta via de administração de levonorgestrel poderá ter uma posição de destaque na anticoncepção hormonal e que os seus efeitos também poderiam ter aplicações terapêuticas, para tratamento local de patologias endometriais.

9. SUMMARY

The effects of the intrauterine administration of levonorgestrel (L-Ng) upon the female reproductive system and its performance as a contraceptive method were studied. Levonorgestrel was released from intrauterine devices (IUD) releasing 20 or 30 mcg/day for up to seven years. The clinic study was a comparative study with the T-Cu 380Ag.

The results showed that this approach is efficient to obtain stable serum levels and that the concentration of L-Ng is not greater in the ovary than in peripheric blood.

The effect in the ovary was mainly inhibition of ovulation during the first year, persisting an effect on luteal phase thereafter. The endometrium was uniformly suppressed during all the period of use. Sperm transport in cervical mucus was greatly affected. This effect should constitute one of the main factors of its mechanism of action as contraceptive.

The clinic study showed that this method is highly effective with continuation rate comparable to the T-Cu 380Ag. Its main side effect is the menstrual disturbance.

The author concludes that this system probably will have an important place among hormonal contraceptives and that could also be useful as a local treatment for endometrial diseases.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. ALVAREZ, F. et alii. Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long-term NORPLANT(R) use. *Contraception*, 33(2): 111-19, 1986.
2. ALVIOR, G.T.Jr. Pregnancy outcome with removal of intrauterine device. *Obstet Gynecol*, 41(6): 894-6, 1973.
3. ANDRADE, A.T.L.; Pizarro, E.P. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception*, 36(1): 129-44, 1987.
4. AREF, I. et alii. Effects of non medicated and copper IUDs on sperm migration. *Contraceptive Delivery Systems*, 4: 203-6, 1983
5. ARMITAGE, P. *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.
6. AZEN, S.P.; ROY, S.; PIKE, M.C. A new procedure for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol*, 128(3): 329-35, 1977.

7. BABCOCK, J.C. et alii. Six methyl seven hydroxyprogesterone seventeen acylates: a new class of potent progestins. *Journal of the American Chemistry Society*, 80: 2904-6, 1958.
8. BASBAUM, C. Efeito tóxico de progesterona sobre o endométrio. Aspectos histológicos. Tese de Doutorado apresentada na UNICAMP, 1979.
9. BENAGIANO, A. Long-acting systemic contraceptives. In: Regulation of human fertility. Proceedings of a World Health Organisation Symposium, Diczfalusy, E. ed, Scriptor. Copenhagen, p.323, 1977.
10. BERGQUIST, C.; NILLIUS, S.J.; WIDE, L. Effect of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on luteal function in women. *Contraception*, 22: 287-93, 1980.
11. BILIAN, X.; XUELING, Z.; DANDAN, F. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of vaginal rings releasing low dose levonorgestrel. *Contraception*, 32(5): 455-71, 1985.

12. BLYTHE, J.G.; ALI, Z. Endometrial adenocarcinoma in estrogen, oral contraceptive and nonhormone users. *Gynecol Oncol*, 7(2): 199-205, 1979.
13. BRACHE, V. et alii. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of NORPLANT(R) implants. *Contraception*, 31(3): 261-72, 1985.
14. BURKMAN, R.T.; WOMEN'S HEALTH STUDY. Association between intrauterine device and pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol*, 57(3): 269-76, 1981.
15. CEKAN, S.Z. et alii. The interaction between sex hormone binding globulin and levonorgestrel released from vaginal rings in women. *Contraception*, 31(5): 431-9, 1985.
16. CHANG, C.C.; TATUM, H.J. A study of the antifertility effect of intrauterine copper. *Contraception*, 1(4): 265-70, 1970.
17. CHANG, C.C.; TATUM, H.J.; KINCL, F.A. The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters. *Fertil Steril*, 21: 274-8, 1970.

18. COLE, P. Oral contraceptives and endometrial cancer. *New England Journal of Medicine*, 30(10): 575-6, 1980.
19. COLE, L.P. et alii. An evaluation of the T-Cu 380Ag and the Multiload Cu 375. *Fertil Steril*, 43(2): 214-7, 1985.
20. COUTINHO, E.M.; DE SOUZA, J.C. Conception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspension and a long-acting estrogen. *J Reprod Fertil*, 15: 209-14, 1966.
21. COUTINHO, E.B.; DA SILVA, A.R. One year contraception with norgestrienone subdermal silastic implants. *Fertil Steril*, 25: 170-4, 1974.
22. CROXATTO, H.B. et alii. Fertility control in women with a progestin released in microquantities from subcutaneous capsules. *Am J Obstet Gynecol*, 105: 1135-9, 1969.
23. CROXATTO, H.B. et alii. Contraceptive action of megestrol acetate implants in women. *Contraception*, 4: 155-9, 1971.

24. CROXATTO, H.B. et alii. Clinical assessment of subdermal implants of megestrol acetate, d-norgestrel, and norethindrone as a long-term contraceptive in women. *Contraception*, 12: 615-9, 1975.
25. CROXATTO, H.B. et alii. Plasma levels of levonorgestrel in women during long-term use of Norplant. *Contraception*, 23: 197-209, 1981.
26. CROXATTO, H.B. et alii. Plasma progesterone levels during long-term treatment with levonorgestrel silastic implants. *Acta Endocrinol*, 101: 307-11, 1982.
27. CROXATTO, H.B. A mode of action of IUDs. *Fertil Steril*, 39: 114, 1983.
28. CROXATTO, H.B. et alii. Plasma levonorgestrel and progesterone levels in women treated with silastic covered rods containing levonorgestrel. *Contraception*, 31(6): 643-54, 1985.
29. CROXATTO, H.D. et alii. Histopathology of the endometrium during continuous use of levonorgestrel. In: Zatzuchni, G.L. et al., ed., *Long-acting contraceptive delivery systems*, Philadelphia. Harper and Row, p. 290-5, 1984.

30. CSAPO, A.; DE SOUZA-FILHO, M.B.; DE SOUZA, O. The effects of massive progestational hormone treatment on the human uterus. *Fertil Steril*, 17: 621-8, 1966.
31. CUADROS, A.; HIRSCH, J.G. Copper on intrauterine devices stimulates leukocyte exudation. *Science*, 175: 175-6, 1972.
32. DÍAZ, J. et alii. Randomized Clinical Study of the T-Cu 380A and the Lippes Loop C, in Campinas, Brazil. *Contraception*, 26(3): 221-8, 1982.
33. DÍAZ, J. et alii. Histología endometrial y función estrogénica en usuarias de acetato de medroxiprogesterona (AMP) en dosis de 150mg cada tres meses por tiempo prolongado. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 10: 8-11, 1985.
34. DÍAZ, S. et alii. A five-year clinical trial of levonorgestrel silastic implants (Norplant). *Contraception*, 25(5): 447-56, 1982.
35. DÍAZ, S. et alii. Ectopic pregnancies associated with low dose progestagen releasing IUDs. *Contraception*, 22: 259-69, 1980.

36. DOYLE, L.L.; CLEWE, T.H.. Preliminary studies on the effect of hormones releasing intrauterine devices. **Am J Obstet Gynecol**, 101: 564-8, 1968.
37. DZIUK, P.J.; COOK, B. Passage of steroids through silicone rubber. **Endocrinology**, 78: 208-11, 1966.
38. EDELMAN, D.A.; BERGER, G.S.; KEITH, L.S. Intrauterine Devices and their Complications. **Medical Publications Division, Boston, Massachusetts**, 1979.
39. EDELMAN, D.A. et alii. The Use effectiveness of Copper IUDs. **I.P.P.F. Medical Bulletin**, 11: 2-4, 1977.
40. EL MAKZANGY, M.N. et alii. Sex hormone binding globulin capacity as an index of estrogenicity or androgenicity in women on oral contraceptive steroids. **Clinic Endocrinol**, 10: 39-45, 1979.
41. EL MAGHOUB, S. Long-term intracervical contraception with a levonorgestrel device. **Contraception**, 25(4): 357-74, 1982.
42. ELSTEIN, M.; FERRER, K. The effect of a copper releasing intrauterine device on sperm penetration in human cervical mucus in vitro. **J Reprod Fertil**, 32: 109-11, 1973

43. ESCHENBACH, D.A.; HARNISCH, J.P.; HOLMES, K.K. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. *Am J Obstet Gynecol*, 128(8): 838-50, 1977.
44. FARLEY, T.M.M. Life-table methods for contraceptive research. *Stat Med*, 5: 475-89, 1986.
45. FAUNDES, A. et alii. The role of the levonorgestrel intrauterine device in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. *Int J Gynaecol Obstet*, 26: 429-33, 1988.
46. FINCH, B.E.; GREEN, H.S. Contraception through the ages. Springfield, Illinois, Charles, C. Thomas, 1963.
47. FOLKMAN, J.; LONG, D.M. The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J Surg Res*, 4: 139-42, 1964.
48. FRASER, I. et alii. A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on Depot Medroxyprogesterone acetate. *Med J Aust Spec Suppl*, 1: 1-20, 1981.

49. FRASER, I.; HOLCK, S. Depot Medroxyprogesterone acetate. In: Long-acting Steroidal Contraception. Mishell D Jr, Editor. Raven press, New York, 1983.
50. FYLLING, P.; FAGERHOL, M. Experience with two different medicated intrauterine devices: a comparative study of the Progestasert and Nova T. *Fertil Steril*, 31(2): 138-41, 1979.
51. GAMA DA SILVA, JC. Avaliação Clínico - Laboratorial da Administração de Esteróides Anticoncepcionais em Anéis Vaginais de Silastic. Tese de Doutorado Apresentada a UNICAMP, 1989.
52. GOH, T.H.; HERIHARAN, M.; TAN, C.H. A longitudinal study of serum iron indices and haemoglobin concentration following copper-IUD insertion. *Contraception*, 22(4): 389-95, 1980.
53. GOLDZIEHER, J.W. An assessment of the hazards and metabolic alterations attributed to oral contraceptives. *Contraception*, 1(6): 409-45, 1970.
54. GUILLEBAUD, J. et alii. Menstrual blood loss with intrauterine devices. *Lancet*, 1(7956): 387-90, 1976.

55. HAGENFELDT, K. Intrauterine Contraception with the copper T device. 1. Effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Contraception*, 6(1): 37-54, 1972.
56. HAGENFELDT, K. Intrauterine Contraception with the copper T device. 4. Influence on protein and copper concentrations and enzymatic activities in uterine washings. *Contraception*, 6(3): 219-30, 1972.
57. HAGENFELDT, K.; JOHANNISSON, F. The effect of intrauterine copper on the DNA content in isolated human endometrial cells. *Acta Cytol*, 16(5): 472-7, 1972.
58. HALLER, J. A review of the long-term effects of hormonal contraceptives. *Contraception*, 1(4): 233-51, 1970.
59. HEFNAWI, F. et alii. Influence of the copper IUD and the Lippes Loop on sperm migration in the human cervical mucus. *Contraception*, 11(5): 541-47, 1975
60. HEIKKILA, M. Puerperal insertion of a copper-releasing and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception*, 25(6): 561-72, 1982.

61. HEIKKILA, M.; HAUKAMAA, M.; LUUKKAINEN, T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*, 25(1): 41-9, 1982.
62. HEIKKILA, M.; LUUKKAINEN, T. Duration of breast-feeding and development of children after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception*, 25: 279-92, 1982.
63. HEIKKILA, M.; LAHTENMAKI, P.; LUUKKAINEN, T. Immediate post abortal insertion of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*, 26(3): 245-59, 1982.
64. HEIKKILA, M.; NYLANDER, P.; LUUKKAINEN, T. Body iron stores and patterns of bleeding after insertion of a levonorgestrel or a copper-releasing intrauterine contraceptive device. *Contraception*, 26(5): 465-74, 1982.
65. JAIN, A.K. Comparative Performance of three types of IUDs in the United States. In: *Analysis of Intrauterine Contraception*. Hefnawi, F. and Segal, S.J. eds. Amsterdam, North Holland, 1975.

66. JECHT, E.; BERNSTEIN, G.S. The influence of copper on the motility of human spermatozoa. *Contraception*, 7(5): 381-401, 1973.
67. KENNEDY, B.J.. Progestagens in the treatment of carcinoma of the endometrium. *Surg Gynecol and Obstet*, 127: 103-14, 1968.
68. KIM-FARLEY, R.J. et alii. Febrile spontaneous abortion and the IUD. *Contraception*, 18(6): 561-70, 1978.
69. KISTNER, R.W. et alii. Effect of progestins on induced endometrial cancer in the rabbit. *Surg Forum*, 13: 410-2, 1962.
70. KURUNMAKI, H. et alii. Intracervical release of levonorgestrel for contraception. *Contraception*, 23: 473-85, 1981.
71. LANDGREN, B.M. et alii. A clinical pharmacological study of a new type of vaginal delivery system for levonorgestrel. *Contraception*, 32(6): 581-601, 1985.
72. LARSEN, S. et alii. Comparison between two IUDs: Progestasert and T-Cu 200. *Contraceptive Delivery Systems*, 2(4): 281-6, 1981.

73. LARSSON, B.; HAMBERGER, L. The concentration of copper in human uterine secretion during four years after insertion of a copper containing Intrauterine Device. *Fertil Steril*, 28(6): 624-6, 1977.
74. LEIDHOLM, P. et alii. Copper IUD: influence on menstrual blood loss and iron deficiency. *Contraception*, 12(3): 317-25, 1975.
75. LUBIS, F. et alii. One year experience with NORPLANT implants in Indonesia. *Stud Fam Plann*, 14: 181-84, 1983.
76. LUUKKAINEN, T.; NILSSON, C.G. Sustained intrauterine release of d-Norgestrel. *Contraception*, 18: 451-8, 1978.
77. LUUKKAINEN, T. et alii. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception*, 33(2): 139-48, 1986.
78. MARANGONI, P. et alii. Norplant implants and the T-Cu 200 IUD: a comparative study in Ecuador. *Stud Fam Plann*, 14(6-7): 177-80, 1983.

79. MARTÍNEZ-MANAUTOU, J. et alii. Low dose of progestogens as an approach to fertility control. *Fertil Steril*, 17(1): 49-56, 1966.
80. MARTÍNEZ-MANAUTOU, J.; GINER-VELASQUEZ, J.; RUDEL, H.W. Continuous progestogen contraception: a dose relationship study with chlormadinone acetate. *Fertil Steril*, 18(1): 57-63, 1967.
81. MEDEL, M. et alii. Comparative IUD study: Lippes Loop D, Dalkon-Shield and T-Cu 200. *Int J Gynaecol Obstet*, 16(2): 157-61, 1978.
82. MISHALL, D.R.Jr. et alii. Clinical performance and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing a combination of estradiol and levonorgestrel. *Am J Obstet Gynecol*, 130: 55-62, 1978.
83. NASH, H. Depo-Provera: a review. *Contraception*, 12: 377-89, 1975.
84. NILSSON, C.G.; JOHANSSON, E.D.B.; LUUKKAINEN, T. A d-Norgestrel-releasing IUD. *Contraception*, 13: 503-14, 1976.

85. NILSSON, C.G. Comparative quantitation of menstrual blood loss with a d-Norgestrel-releasing IUD and a Nova T-Copper device. *Contraception*, 15: 379-87, 1977.
86. NILSSON, C.G.; LUUKKAINEN, T. Improvement of a d-Norgestrel-releasing IUD. *Contraception*, 15: 295-306, 1977.
87. NILSSON, C.G.; LAHTENMAKI, P. Recovery of ovarian function after the use of a d-Norgestrel-releasing IUD. *Contraception*, 15: 389-400, 1977.
88. NILSSON, C.G.; LUUKKAINEN, T.; ARKOO, H. Endometrial morphology of women using a d-Norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*, 29: 397-401, 1978.
89. NILSSON, C.G.; LAHTENMAKI, P.; LUUKKAINEN, T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel IUD. *Contraception*, 21: 225-33, 1980.

90. NILSSON, C.G. Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated IUDs. *Acta Endocrinol*, 93: 380-4, 1980.
91. NILSSON, C.G.; LAHTENMAKI, P.; LUUKKAINEN, T. Pattern of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*, 21: 155-64, 1980.
92. NILSSON, C.G. et alii. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomised clinical performance study. *Lancet*, 1: 577-80, 1981.
93. NILSSON, C.G. et alii. Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomised comparison with a Nova-T Copper device. *Contraception*, 25: 345-56, 1982.
94. NOYES, R.W. et alii. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril*, 1: 3-25, 1950.
95. OPPENHEIMER, W. Prevention of Pregnancy by the Grafenberg Ring Method. A Re-evaluation after 28 Years Experience. *Am J Obstet Gynecol*, 78: 446-54, 1959.

96. ORTIZ, M.E.; CROXATTO, H.B. The Mode of Action of IUDs. *Contraception*, 36(1): 37-54, 1987.
97. PIZARRO, E. et alii. Comparative study of the progesterone T (65 mcg daily) and Copper 7 IUD. *Contraception*, 16(3): 313-23, 1980.
98. POPULATION REPORTS. Os anticoncepcionais hormonais: Novos métodos de ação prolongada. Serie K, Nº 3, 1987.
99. PREMA, K. Haemoglobin levels in contraceptive users. *Indian J Med Res*, 69: 756-60, 1979.
100. ROBERTSON, D.N. et alii. Release rates of levonorgestrel from silastic(R) capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. *Contraception*, 27: 483-95, 1983.
101. ROBLES, F. et alii. Alpha-amylase, glycogen syntetase and phosporylase in the human endometrium: influence of the cycle and of the Cu T device. *Contraception*, 6(5): 373-84, 1972.
102. ROWE, P. WHO randomized multicentre comparative trials of copper IUDs. *Population Reports, Series B, Nº 5: 5*, 1988.

103. SCOMMEGNA et alii. Intrauterine administration of progesterone by a slow release device. *Fertil Steril*, 21: 201-10, 1970.
104. SCOMMEGNA, A. et alii. Fertility control by intrauterine release of progesterone. *Obstet Gynecol*, 43(5): 769-79, 1974.
105. SEGAL, S.J.; CROXATTO, H.B. Single administration of hormones for long-term control of reproductive function. Presented at the 23rd. Meeting of the American Fertility Society. Washington D.C., 1967.
106. SHAW, S.T., Jr. et alii. Quantitative menstrual and intermenstrual blood loss in women using Lippes Loop and Copper T intrauterine devices. *Contraception*, 21(4): 343-52, 1980.
107. SHEPPARD, B.L. Endometrial morphological changes in IUD users: a review. *Contraception*, 36(1): 1-10, 1987.
108. SIVIN, I. A comparison of the Copper T-200 and the Lippes Loop in four countries. *Stud Fam Plann*, 7(4): 115-23, 1976.

109. SIVIN, I.; STERN, J. Long-acting, more effective Copper T IUDs: a summary of U.S. experience, 1970-75. *Stud Fam Plann*, 10(10): 263-81, 1979.
110. SIVIN, I. et alii. A multicenter study of levonorgestrel-estradiol contraceptive vaginal rings. I. Use-effectiveness. An international comparative trial. *Contraception*, 24: 341-58, 1981.
111. SIVIN, I. et alii. A four year clinical study of NORPLANT(R) implants. *Stud Fam Plann*, 14: 159-69, 1983.
112. SIVIN, I. 5 year clinical studies of Norplant implants. In: Shaaban, M.M. ed. The Norplant subdermal contraceptive system. Assiut, Egypt. Assiut University, 1984.
113. SIVIN, I. et alii. Intrauterine contraception with copper and with levonorgestrel: a randomized study of the T-Cu 380Ag and Levonorgestrel 20 mcg/day devices. *Contraception*, 30(5): 443-56, 1984.
114. SIVIN, I. et alii. Two years of intrauterine contraception with levonorgestrel and copper: a randomized comparison of the T-Cu 380Ag and Levonorgestrel 20 mcg/day devices. *Contraception*, 35(3): 245-55, 1987.

115. SIVIN, I.; SCHMIDT, F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception*, 36(1): 55-84, 1987.
116. SNOWDEN, R. Copper IUCDs and the Pregnancy Rate. *British Journal of Family Planning*, 6: 104-8, 1981.
117. SOUTHAM, A.L. Historical Review of Intrauterine Devices. In: *Intrauterine Contraception* (Proceedings of the Second International Conference, Segal, S.J., Southam, A.L. and Shaffer, K.O. Eds, New York, 1964.
118. SUNG, S.; QIAN, L.J.; LIU, X. Comparative clinical experience with 3 IUDs, T-Cu 380Ag, T-Cu 220C and Ma-hua Ring, in Tianjin, People's Republic of China. *Contraception*, 29(3): 229-39, 1984.
119. TACLA, X.; BAEZA, R. La T de cobre y el Lippes Loop, cuál es mejor para la mujer chilena? Una muestra seleccionada. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 29(5): 230-34, 1978.
120. TATUM, H.J. Intrauterine Contraception. *Am J Obstet Gynecol*, 112(7): 1001-23, 1972.

121. TATUM, H.J. Comparative experience with newer models of the Copper T in the United States. In: Hefnawi, F. and Segal, S.J., eds. Analysis of intrauterine contraception. Amsterdam, North Holland, 1975. p.155.
122. THORNEYCROFT, I.H.; STONE, S.C. Radioimmunoassay of serum progesterone in women receiving oral contraceptive steroids. *Contraception*, 5: 129-46, 1972.
123. TIETZE, C.; LEWIT, S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Stud Fam Plann*, 4: 35-42, 1973.
124. VESSEY, M.P. et alii. Outcome of pregnancy in women using different methods of contraception. *Br J Obstet Gynaecol*, 86(7): 548-56, 1979.
125. VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. Plasma levels of d-Norgestrel and ovarian function in women using intra-vaginal rings impregnated with d-l-Norgestrel for several cycles. *Contraception*, 14(2): 215-26, 1976.
126. WEINER, E.; Victor, A.; JOHANSSON, E.D.B. Plasma levels of d-Norgestrel after oral administration. *Contraception*, 14(5): 563-70, 1976.

127. WEISS, N.S.; SAYVETZ, T.A. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *New England Journal of Medicine*, 302(10): 551-4, 1980.
128. WENTZ, W.B. Treatment of persistent endometrial hyperphasia with progestins. *Am J Obstet Gynecol*, 96: 999-1004, 1966.
129. WESTROM, L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol*, 138: 880-92, 1980.
130. WESTROM, L. Pelvic inflammatory disease and the IUD. *Int J Gynaecol Obstet*, 17(5): 509-11, 1980.
131. WORLD HEALTH ORGANIZATION EXPANDED PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: norethisterone enanthate given in two dosage regimens and medroxyprogesterone acetate. 1.U-se.effectiveness. *Contraception*, 15: 513-33, 1977.

132. WORLD HEALTH ORGANIZATION, SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. TASK FORCE ON INTRAUTERINE DEVICES FOR FERTILITY REGULATION. Interval IUD insertion in parous women: a randomized multicentre comparative trial of the Lippes Loop D, T-Cu 220C and the Copper-7. *Contraception*, 26(1): 1-22, 1982.
133. WORLD HEALTH ORGANIZATION, SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. *12th Annual Report*, p.63, Geneva, 1983.
134. WORLD HEALTH ORGANIZATION, SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION. Facts about an implantable contraceptive. *Bull WHO*, 63(3): 485-94, 1985.
135. WORLD HEALTH ORGANIZATION, (WHO). Mechanism of action, safety and efficacy of intrauterine devices. *Technical Report*, Series № 753. 91p. 1987.
136. ZANARTU, J.; ONETTO, E. Long-acting injectable progestogens in fertility control. In: *Proceedings of the Sixth Pan-American Congress of Endocrinology*, Mexico City, International Congress Series, 112:134, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966.

137. ZIPPER, J.A.; MEDEL, M.; PRAGER, R. Supression of fertility by intrauterine copper and zinc in rabbits. *Am J Obstet Gynecol*, 105: 529-34, 1969.

ANEXO 1.

DESCRIÇÃO DOS DIUS E DAS RESPECTIVAS TÉCNICAS DE INSERÇÃO.

A. Dispositivos intrauterinos.

Dispositivo liberador de levonorgestrel.

Foram utilizados dois modelos, um deles que libera 20 mcg do hormônio por dia que será designado DIU-Ng 20 e outro que libera 30 mcg/dia que será designado DIU-Ng 30.

Ambos os modelos utilizam como estrutura básica a matriz plástica da Nova-T-Cu 200-Ag. Este dispositivo, fabricado pela Leiras Médica, Turku, Finlândia, já obteve sua licença para uso clínico em vários países europeus onde já é comercializado. É um dispositivo moldado por injeção de polietileno, com adição de sulfato de bário para fins de radio opacidade, com um formato em "T" com seus extremos arredondados. Mede 34 mm. no sentido vertical e 32 mm. no transversal. No extremo da haste vertical foram adicionados dois fios de nylon monofilamento de 30 cm. de comprimento. O objetivo destes fios é de servir como elemento de tração para introduzir o DIU no inseridor, e posteriormente, seu extremo que fica na vagina serve como testemunho da presença do DIU na cavidade uterina e como elemento de tração no procedimento de extração. Na sua haste vertical, tem enrolado um arame de cobre com um núcleo de prata que apresenta uma superfície de 200 mm².

Nos modelos que liberam levonorgestrel, o arame de cobre da haste vertical foi substituído por um cilindro de silastic impregnado de levonorgestrel ao 50%, recoberto por uma fina membrana do mesmo material, que recobre parte dela. No modelo DIU-Ng 20 o cilindro mede 12 mm de comprimento e oferece uma superfície de liberação de 82 mm². No modelo que libera 30 mcg a cápsula mede 18 mm de comprimento, com uma superfície de liberação de 123 mm².

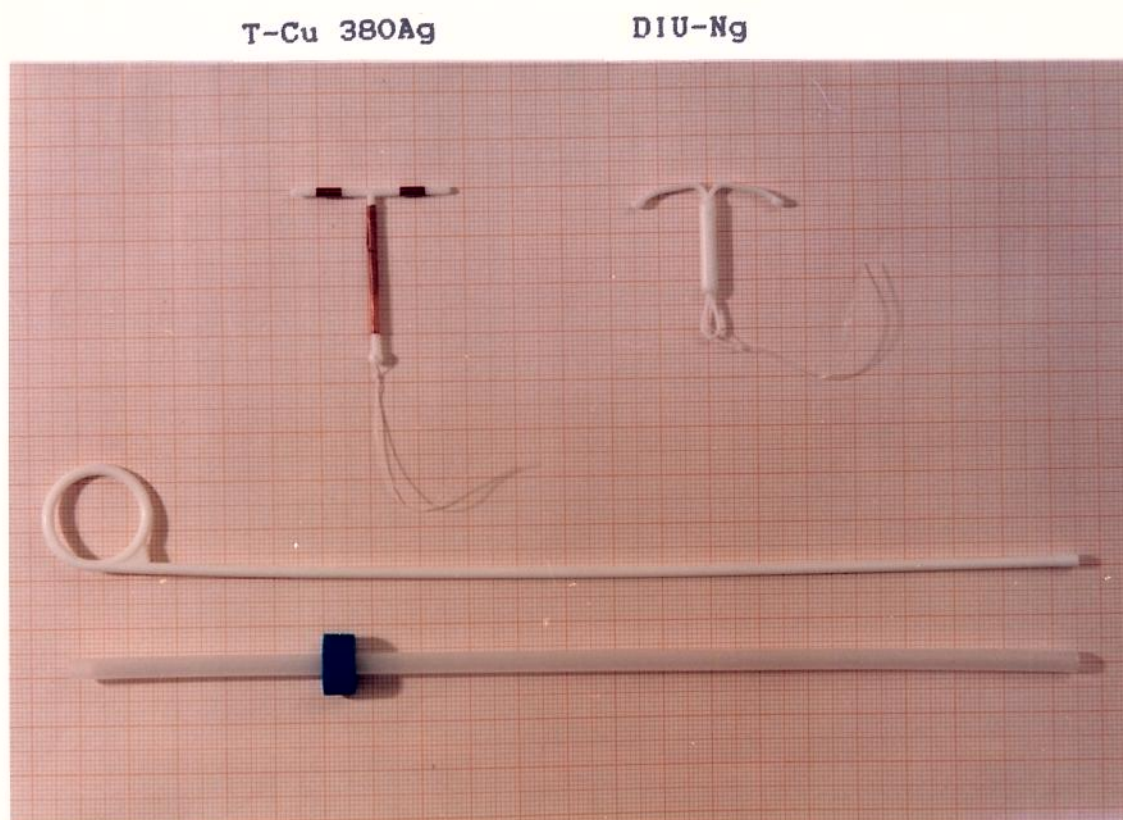
A haste vertical aumenta de diâmetro com a adição do cilindro de silastic o que faz este DIU incompatível com o inseridor original da Nova-T-Cu 200-Ag, que mede 3,6 mm de diâmetro, razão pela qual utilizou-se o sistema inseridor do T-Cu 380Ag.

T-Cu 380Ag

O T-Cu-380 Ag fabricado pela Leiras Médica, Turku, Finlândia, sob licença do Population Council, New York, consiste numa matriz de polietileno em forma de "T", de 36 mm no sentido vertical e 32 mm no sentido horizontal. Na sua haste vertical, tem enroliado um arame de cobre com um núcleo de prata, que apresenta uma superfície de 320mm². Em cada um dos dois braços apresenta um tubinho de cobre com 30mm² de superfície. O inseridor, fornecido junto com o DIU em pacotes individuais pré-esterilizados, tem um diâmetro de 4,4 mm.

A Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos aprovou seu uso, recomendando a troca a cada quatro anos. Entretanto há estudos clínicos que confirmaram que a sua eficácia dura pelo menos seis anos (Population Council, 1980).

Na figura estão representados o DIU Ng, o T-Cu 380Ag e o inseridor.



B. Técnica de inserção

DIU liberador de levonorgestrel.

Os dois modelos de DIU liberador de levonorgestrel se inserem utilizando-se a técnica denominada "por recolhimento em dois tempos"

Descrição da técnica:

- a) Prévio toque ginecológico bi-manual, fundamental para determinar o tamanho e posição do útero e para afastar patologias inflamatórias que contraindicariam o uso do DIU, coloca-se um espécúlo vaginal para expor o colo uterino.
- b) Limpeza cuidadosa do colo uterino e fornix vaginal e antissepsia com iodo.
- c) Pinçamento do lábio anterior do colo uterino com uma pinça modelo Pozzi.
- d) Histerometria.
- e) Colocação do DIU dentro do inseridor, puxando os fios de nylon.
- f) Regulação do flange do tubo inseridor de acordo com o dado da histerometria.

- g) Introdução do sistema inseridor carregado até encostar no fundo da cavidade uterina, momento que deve coincidir com o contato do flange do inseridor com o orifício cervical externo. Nesta etapa do procedimento, o extremo do êmbolo do sistema inseridor deve permanecer encostado no extremo da haste vertical do DIU.
- h) Mantendo o êmbolo fixo, puxa-se o tubo inseridor, deslizando-o sobre o êmbolo por dois cm., para liberar as ramas horizontais do "T".
- i) Reintroduz-se o sistema inseridor completo até reencostar no fundo da cavidade uterina, momento em que a flange indicador deve reencostar no colo uterino.
- j) Mantendo fixo o êmbolo, puxa-se o tubo inseridor, deslizando-o sobre o êmbolo até o fim do curso.
- k) Mantendo fixo o tubo, retira-se o êmbolo.
- l) Retira-se o tubo muito cuidadosamente para evitar que possa puxar o DIU pelos fios de nylon, levando a que o DIU seja expulso ou fique numa posição inadequada.
- m) Finalmente, cortam-se os fios de nylon deixando-os emergindo através do orifício cervical aproximadamente três cm e retira-se a pinça e o espécuro.

T-Cu 380Ag

A técnica de inserção da T-Cu 380Ag é uma técnica denominada "por recolhimento" e detalha-se a seguir:

- a) Os procedimentos preliminares são os mesmos descritos para o DIU com levonorgestrel de a) até d).
- b) Introduz-se o DIU no tubo inseridor dobrando as ramas horizontais sobre a haste vertical.
- c) Ajusta-se a flange regulável à medição da histerometria.
- d) Introduz-se o inseridor com o DIU até que este encoste com o fundo da cavidade uterina, momento no qual a flange encostará no colo uterino.
- e) Mantendo o êmbolo do sistema inseridor fixo, traciona-se o tubo do inseridor deslizando-o sobre o êmbolo até o final do curso. Em este momento liberam-se os braços do "T".
- f) Mantendo o tubo fixo, retira-se o êmbolo.
- g) Retira-se cuidadosamente o tubo inseridor, evitando tracionar-se as caudas do DIU.
- h) Cortam-se as caudas do DIU mais ou menos a três cm do orifício cervical externo.

ANEXO 2.

REGISTRO DE ADMISSAO

NOME: _____ Numero da Clinica _____
 ENDereco: _____ Telefone _____
 NOME DE PARENTE/AMIGO _____ Telefone _____
 ENDereco _____

ANTECEDENTES

1. Numero do Estudo
2. Numero da Clinica e da Paciente
3. Numero da Visita
4. Data da Insercao
5. Numero do Lote _____
(ANEXE O ENVELOPE DO DISPOSITIVO)
6. Idade (anos completo)
7. Numero de filhos nascidos vivos
(8 = 8 ou mais)
8. Quer ter mais filhos ?
 1 sim 2 nao 3 nao sei
9. A ultima gravidez terminou em.
 1 Vaginal 2 Cesarea
 3 Aborto Eletivo 4 Aborto espontaneo
 5 Ectopica (rejeitar)
10. Data da ultima gravidez:
11. Data ultima menstruacao:
12. Esta menstruada hoje ?
 1 nao 2 sangramento 3 manchas
13. Duracao do sangramento (dias):
(8 = 8 ou mais)
14. Sangramento intermenstrual:
 Frequencia: 1 nunca 2 algumas vezes
 3 frequentemente
15. Dismenorreia
 Frequencia: 1 nunca 2 algumas vezes
 3 frequentemente
 Intensidade: 1 nenhuma 2 Pouca
 3 moderada 4 severa
16. Acne
 1 nenhum 2 ocasionalmente
 3 continuo, medio 4 continuo, severo
17. Hirsutismo
 1 nenhum 2 pouco 3 severo (rejeitar)
18. Ja usou DIU ?
 1 sim 2 nao
19. Alguma vez teve DIP ?
 1 nunca 2 nao desde a ultima gravidez
 3 outro (Rejeitar)

EXAME E INSERCAO

20. Altura (Cm):
 21. Peso (Kg) 98=98 ou mais
 22. Pressao Arterial:
 Sistolica (mmHg)
 Diastolica (mmHg)
 23. Hemoglobina:
 24. Citologia Oncotica
 1 Colhida na admissao
 2 Colhida ate 6 meses antes
 3 Nao colhida
 25. Resultado:
 1 Normal 2 Atipia
 3 Displasia 4 Ca in situ
 5 Cancer invasivo
 8 Nao feito
 9 Resultado nao disponivel
 26. Histerometria:
 27. Insercao:
 1 Facil 2 Dificil
 28. Dor na insercao
(opinioao da paciente)
 1 Nenhuma 2 Leve
 3 Moderada 4 Severa
 29. Perfuracao
 1 Sim 2 Nao
 30. Data da proxima visita
- Observacoes: _____

- Assinatura _____
 Data _____

Estudo Comparativo DIU Levonorgestrel / Tou 380 Ag
REGISTRO DE ACOMPANHAMENTO

Nome: _____

Mudou de endereço ? Sim Não Coloque o novo endereço aqui e no registro de admissoes

Endereço : _____

ANTECEDENTES:

1. Numero do Estudo
 2. Numero da Clinica e da Paciente
 3. Numero da Visita
 4. Data desta visita
 5. Data da visita anterior
 6. Como tem se sentido desde a ultima visita
- | | |
|---------------------|------------------------|
| 0. SEM PROBLEMAS | 5. DEPRESSAO |
| 1. DOR NAS COSTAS | 6. PROBLEMAS MESTRUAIS |
| 2. DOR BAIXO VENTRE | 7. ACNE OU ALT. PELE |
| 3. DOR DE CABECA | 8. MASTALGIA |
| 4. ENJOO | 9. OUTRA |

Detalhe problemas aqui. No maximo tres:

Informacao sobre gravidez.

7. Data da ultima menstruacao
 8. Atualmente esta gravida ? 1=sim 2=nao
 9. Bases para diagnostico
- | | |
|----------------------|------------------------------|
| 1. TESTE LATEX | 4. QUALQUER |
| 2. TESTE HEMAGLUTIN | 5. TODAS AS TRIS |
| 3. AVALIACAO CLINICA | 6. OUTRAS, ESPECIFICAR _____ |
10. Duracao estimada da gravidez (Semanas)
 11. DIU in situ quando engravidou ?
 - 1 = Sim 2 = Nao
 12. DIU retirado durante a gravidez ?
 - 1 = Sim 2 = Nao
 13. Resultado da gravidez
- | | |
|------------------|----------------------|
| 1. AINDA GRAVIDA | 4. ABORTO PROVOCADO |
| 2. NASCIDO VIVO | 5. ABORTO ESPONTANEO |
| 3. NASCIDO MORTO | 6. ECTOPICA |

EXAME MEDICO:

14. Peso Kg (98 = 98 ou mais)
 15. Pressao Arterial: Sistolica (mmHg)
 - Diastolica (mmHg)
 16. Hemoglobina: g/100 ml (ESCREVER SE SE NAO REALIZADA)
 17. Citologia oocitica
- | | | |
|---------------|--------------------|----------------|
| 1. NORMAL | 2. ATIPIA | 3. DISPLASIA |
| 4. CA IN SITU | 5. CANCER INVASIVO | 6. NAO COLHIDO |

18. Baseado no exame medico, teve alguma das seguintes alteracoes desde a ultima visita ?
- 0 nao 1 nao realizado; especifique alteracoes abaixo

- | | |
|-------------------|--------------------------|
| a. Cardiovascular | <input type="checkbox"/> |
| b. Pele | <input type="checkbox"/> |
| c. Mamas | <input type="checkbox"/> |
| d. Figado | <input type="checkbox"/> |
| e. Abdomen | <input type="checkbox"/> |
| f. Pelvis | <input type="checkbox"/> |
- Alteracoes: _____

19. Evidencias de DIP ? 1=sim 2=nao

20. Evidencias de perfuracao ? 1=sim 2=nao

21. Algum outro problema diagnosticado nesta visita ?
- _____
- _____
- _____

INFORMACOES SOBRE O USO:

22. Desde a ultima visita usou outro metodo alem do DIU ?
- 1 sim (Metodo _____) 2 nao
23. Alguma indicacao de expulsao ? 1 sim 2 nao
- b. Ultima data conhecida do DIU estar in situ
- c. Expulsao: 1 completa 2 parcial 3 sem expulsao
24. Deixou de usar o metodo ? 0 nao 1 sim (gravidez desde a admissao e encerramento)
25. Causa principal do encerramento (VEJA OS CODIGOS)
26. Segunda causa do encerramento (99 SE NAO HOUVE RAZAO SECUNDBARIA)

CAUSA DO ENCERRAMENTO:

- | | |
|----------------------------|--------------------------------|
| 01. GRAVIDEZ | 50. ACNE |
| 11. IRRIS. MENSTRUAL EXEG. | 51. FURUTISMO |
| 12. SANGRAMENTO ABUNDANTE | 52. OUTROS PROBL. PILE |
| 13. SANGRAMENTO PROLONGADO | 53. ALTERACAO NO FISIO |
| 14. DISMENORREIA | 54. NAUSEIA |
| 15. AMENORREIA | 55. DOR DE CABECA |
| 16. MANCHAS | 56. DEPRESSAO |
| 17. OUTROS PROBL. MENSTR. | 57. OUTRA ALTERACAO... |
| 18. DOR NAS COSTAS | 59. OUTRA MEDICA (ESPECIFIQUE) |
| 20. EXPULSAO | |

OUTRA RELACIONADA COM O METODO:

60. USOU OUTRO CONTRACEPTIVO PESSOAL:

- | | |
|--------------------------|-------------------------|
| 31. PERFURACAO UTERINA | 70. DESEJA FILHO |
| 32. PERFURACAO CERVICAL | 71. OBJECCAO FAMILIAR |
| 33. DIU INCORSTRADO | 72. SEM PARCEIRO |
| 34. OUTROS (ESPECIFIQUE) | 73. MUDANCA DE ENDEREÇO |

OUTRAS MEDICAS:

- | |
|---------------------------|
| 10. PID/SALPINGITE |
| 41. ENDOMETRITE |
| 42. VAGINITE |
| 43. INFECçAO URINARIA |
| 44. CERVICITE |
| 45. DISCONFORTO P/ MARIDO |

OUTRAS RETIRADAS:

- | |
|-------------------------------|
| 80. DIAG. ERRONHO DE GRAVIDEZ |
| 81. INSERçAO COM GRAVIDEZ |

OUTRAS:

- | |
|------------------|
| 90. MUDANCA, PDS |
| 91. OUTROS, PDS |

27. Data do encerramento

FAÇA ESTA PERGUNTA NO ENCERRAMENTO OU APOS UM ANO DE USO:

28. Teve alguma das seguintes alteracoes desde a admissao (Faça uma pergunta para cada um dos sintomas abaixo relacionados)
 - 1= aumentou; 2=sem alt.; 3=diminiu
- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| A. DOR DE CABECA | <input type="checkbox"/> |
| B. NERVOSISMO | <input type="checkbox"/> |
| C. ENJOO | <input type="checkbox"/> |
| D. TONTURA | <input type="checkbox"/> |
| E. DEPRESSAO | <input type="checkbox"/> |
| F. ACNE | <input type="checkbox"/> |
| G. OUTRAS ALT. PELE | <input type="checkbox"/> |
| H. DISMENORREIA | <input type="checkbox"/> |
| 1. FREQUENCIA | <input type="checkbox"/> |
| 2. INTENSIDADE | <input type="checkbox"/> |
| I. QUANTIDADE DE FLUXO MENSTRUAL | <input type="checkbox"/> |
| J. DIAS SANGRAMENTO | <input type="checkbox"/> |
| K. DURACAO DO CICLO | <input type="checkbox"/> |
| L. SANGRAMENTO INTERMENSTRUAL | <input type="checkbox"/> |

29. Data agendada para proxima visita

Obs: _____

Assinatura: _____ Data: _____