

**Trícia Albuquerque Rocha Lessard**

---

---

**Avaliação citológica e da flora vaginal em usuárias de sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) por longo período de tempo**

---

---

**Dissertação de Mestrado**

**ORIENTADOR: Prof. Dr. José Antonio Simões  
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Bahamondes**

**Unicamp  
2007**

**Trícia Albuquerque Rocha Lessard**

---

**Avaliação citológica e da flora vaginal em usuárias de sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) por longo período de tempo**

---

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. José Antonio Simões**  
**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Bahamondes**

**Unicamp**  
**2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

L566a ***Lessard, Trícia Albuquerque Rocha***  
Avaliação citológica e da flora vaginal em usuárias de sistema  
intra – uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) por longo  
período de tempo / Trícia Albuquerque Rocha Lessard. Campinas,  
SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : José Antonio Simões, Luis Guilherme  
Bahamondes. Dissertação ( Mestrado ) Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Levonorgestrel. 2. Dispositivos intra-uterino. 3. Citologia. 4.  
Cândida sp. 5. Papanicolaou. I. Simões, José Antonio. II.  
Bahamondes, Luis Guilherme. III. Universidade Estadual de  
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: Trícia Albuquerque Rocha Lessard**

**Orientador: Prof. Dr. José Antonio Simões**

**Co-Orientador: Prof. Dr. Luis Guilherme Bahamondes**

**Membros:**

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data: 27/08/2007**

200752758

## ***Dedico este trabalho...***

*Aos meus pais Walter e Simone, cuja união é sinônimo de amor, dedicação e apoio refletidos na criação das filhas. Ao meu pai, por ser modelo de caráter e pelo incentivo a mim creditado ao longo da vida. À minha mãe, por seus conselhos preciosos e por ser um exemplo de garra e êxito profissional a ser almejado.*

*Ao meu marido Roger, pelo seu amor, alegria e apoio nos momentos cruciais do desenvolvimento deste trabalho. E por ser exemplo de determinação, disciplina e sucesso profissional.*

*As minhas irmãs Jeruza e Naíla pela felicidade que me trazem constantemente e por compartilharem tantos momentos significativos, sempre cheias de amor, carinho e bons conselhos.*

# Agradecimentos

---

*Ao meu orientador, Prof. Dr. José Antonio Simões, agradeço pelos inestimáveis ensinamentos na realização deste estudo e também pelo incentivo e paciência dispensados em todos os passos desta jornada.*

*Ao Dr Luis Bahamondes, meu co-orientador, agradeço pelas valiosas idéias para o desenvolvimento deste estudo e por primorosamente delinear o artigo científico.*

*À Prof Dra Sophie Derchain agradeço pela preciosa contribuição para o melhoramento deste trabalho e pelo exemplo de sucesso profissional e acadêmico.*

*Ao Prof Dr José Roberto Gabiatti agradeço por contribuir na “lapidação” deste trabalho.*

*À Dra Cássia Raquel Teatin Juliatto agradeço pela amizade, disponibilidade e apoio durante a realização deste trabalho e diariamente.*

*À citologista do CAISM Michelle Garcia Discacciatti de Carvalho, agradeço pela revisão das lâminas e pela ajuda imprescindível na elaboração desta Dissertação.*

*À Profa. Dra Maria Cristina do Amaral Westin agradeço por disponibilizar a ajuda da equipe do Laboratório de Citologia do CAISM, pela revisão das lâminas deste estudo e por seus ensinamentos.*

*À equipe do Ambulatório de Planejamento Familiar, agradeço pela facilitação dispensada no decorrer da coleta de dados, em especial à enfermeira Margareth Hidalgo por sua contribuição na realização deste estudo e disponibilidade .*

*À microbiologista Eliane Brolazo agradeço pela atenção dispensada às minhas dúvidas e por estar sempre disposta a ajudar.*

*À bibliotecária Vanda do CAISM agradeço pelas constantes e incansáveis buscas por referências bibliográficas*

*Aos colegas de plantão do Hospital Municipal de Paulínia que “seguraram a barra” enquanto este trabalho estava sendo desenvolvido, em especial ao Dr João Hobeika, Dra Sandra Feitoza, Dr Marcos Caetano, Dr Luis Marinho, Dra Magda Ricci, Dra Sandra Cosentino, Dra Andréia Kalaff.*

*Ao estatístico José Vilton pela análise dos dados.*

*Às secretárias Verônica do CEMICAMP e Márcia do Departamento de Ginecologia agradeço pela ajuda dispensada durante a realização deste trabalho.*

# Sumário

---

<b>SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>viii</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>x</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>xii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
2.1. OBJETIVO GERAL.....	20
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
<b>3. PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>44</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>45</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....</b>	<b>50</b>
<b>8. ANEXOS .....</b>	<b>51</b>
8.1. ANEXO 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS .....	51
8.2. ANEXO 2 – CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO.....	57

# **Símbolos, Siglas e Abreviaturas**

---

<b>ACO</b>	Anticoncepcional oral
<b>ACG</b>	Células Glandulares Atípicas
<b>AGC</b>	Atypical Glandular Cells
<b>AMPD</b>	Acetato de Medroxiprogesterona de depósito
<b>ASC</b>	Células escamosas Atípicas Atypical Squamous cells
<b>ASC - US</b>	Células Escamosas de significado Indeterminado Atypical Squamous Cells of indetermined significance
<b>ASC - H</b>	Células Escamosas Atípicas que não se exclui lesão de alto grau Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL
<b>BV</b>	Bacterial Vaginosis
<b>CIN I</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade I
<b>CIN II</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade II
<b>CIN III</b>	Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III
<b>CO</b>	Citologia Oncológica
<b>COC</b>	Combined Oral Contraceptive
<b>DIU</b>	Dispositivo Intra-uterino
<b>DIP</b>	Doença Inflamatória Pélvica
<b>DMPA</b>	Depot Medroxiprogesterone Acetate
<b>HPV</b>	Human Papiloma Virus

<b>HSIL</b>	High-grade Squamous intraepithelial Lesion
<b>IUD</b>	Intrauterine device
<b>LIE</b>	Lesão Intraepitelial
<b>LieAG</b>	Lesão Intraepitelial de Alto Grau
<b>LieBG</b>	Lesão Intraepitelial de Baixo Grau
<b>LNG</b>	Levonorgestrel
<b>LNG-IUS</b>	Levonorgestrel Intrauterine System
<b>LSIL</b>	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion
<b>mg</b>	Miligramas
<b>mm</b>	Milímetros
<b>NIC</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>PID</b>	Pelvic Inflammatory Disease
<b>SIL</b>	Squamous Intraepithelial Lesion
<b>SIU-LNG</b>	Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel
<b>UNICAMP</b>	Universidade Estadual de Campinas
<b>VB</b>	Vaginose Bacteriana
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>µg</b>	Microgramas

# *Resumo*

---

**Objetivo:** Estudar as alterações citológicas e a flora vaginal nos esfregaços cérvico-vaginais de usuárias de sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), por um período de até sete anos. **Métodos:** O estudo foi realizado no Ambulatório de Planejamento Familiar da Universidade Estadual de Campinas, onde 187 mulheres tiveram o SIU-LNG inserido entre abril e setembro de 1998, ininterruptamente por sete anos consecutivos. Todas as mulheres incluídas faziam parte de um outro estudo para avaliar a eficácia do DIU por esse período de tempo e assinaram um termo de consentimento pós-informado. A cada consulta ginecológica, foram colhidos esfregaços endocervicais e ectocervicais, que foram enviados ao Laboratório de Citopatologia e classificados segundo Bethesda 2001. Todas as mulheres incluídas na análise tinham citologia oncológica prévia negativa denominada citologia oncológica (CO) zero e pelo menos uma citologia pós-inserção. Foram designadas CO1 as citologias colhidas entre seis meses e um ano pós-inserção, CO2 aquelas colhidas entre um ano a dois anos pós-inserção e assim, sucessivamente, até CO7 para as citologias com mais de seis anos pós-inserção. Para a avaliação microbiológica deste estudo, todas as lâminas foram revisadas utilizando como critério diagnóstico a classificação de Bethesda 2001,

exceto para a avaliação de vaginose bacteriana que foi considerada a presença de 20% ou mais de clue cells no Papanicolaou. Nos casos inconclusivos, os esfregaços foram enviados para uma médica citopatologista designar o diagnóstico final. A incidência das alterações citológicas e a flora vaginal ao longo dos sete anos de uso do SIU-LNG, foram analisadas através do teste de tendência Cochran-Armitage. **Resultados:** Durante os sete anos de seguimento do SIU-LNG, houve maior frequência de infecção por *Candida* sp nestas usuárias. Não foram encontradas diferenças significativas em relação a qualquer outra alteração microbiológica ao longo dos sete anos de uso. Em relação à presença de alterações citológicas, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos, apesar de ter sido observado um aumento na frequência de alterações citológicas no sexto ano de uso do SIU-LNG. **Conclusão:** O uso prolongado do SIU-LNG esteve associado a uma maior frequência de *Candida* sp. Entretanto, há a necessidade de se considerar que as queixas clínicas de *Candida* sp vaginal não foram referidas pelas usuárias, mas sim observadas em seus esfregaços cérvico-vaginais. Em relação a patologia cervical o SIU-LNG mostrou-se seguro, pois não se observou, no Papanicolaou, desenvolvimento de lesões intra-epiteliais de alto grau ou neoplasia cervical ao longo dos sete anos de uso.

# Summary

---

**Objective:** To evaluate the cytopathological abnormalities and vaginal flora in cervical smears samples women using the Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-SIU) for a period of up to seven years. **Methods:** The study was carried out at the Family Planning Out-patient of the Universidade Estadual de Campinas where 187 women who had an LNG-IUS inserted between April and September of 1998, without exchange. At each gynecological consultation the endocervical and ectocervical samples was collected for smears and sent to the Cytopatology Laboratory where they were stained according to the Papanicolaou technique. Cytopathological evaluation was carried out using 2001 Bethesda System classification. All 187 subjects had normal Pap-smears preinsertion that was nominated Pap-smear (C.O.) zero and, at least, one postinsertion Pap-smear. The postinsertion Pap-smear collected between six months to one year was defined CO1; another one collected between one to two years was defined CO2 and thus, successively, until CO7 for postinsertion Pap-smears collected with more than six years. For this study, all the slides were submitted to a second analysis by a cytologist who considered the presence of 20% or more clue cells as the diagnostic criteria for bacterial vaginosis (BV). In the cases in witch this evaluation did not agree with the initial diagnosis, either with respect to microbiological flora or to cytopathological abnormalities, the

smears were then examined by another cytopathologist, who gave the final diagnosis of the smear. The frequency of the cytopathological abnormalities and vaginal flora versus long term use of LNG-SIU was analyzed using Cochran-Armitage trend test. **Results:** The cytopathological abnormalities found over the 7 years of follow-up showed no variation in the incidence of any cytopathological lesion or of low-grade or high-grade squamous intraepithelial lesions. With respect a cervicovaginal infections the frequency over the 7 year follow-up period remained constant with respect to any kind of microbiological alteration for every year post-insertion. However, a significant increase incurred in the percentage of cases positive for *cândida* sp after 4 years of use, which reverted in the 7<sup>th</sup> year **Conclusion:** The results of this study have shown that the LNG-SIU may be associated, in some users and after long periods of use with a greater predisposition for *cândida* sp. Nevertheless, it should be taken into consideration that the clinical complaints of *cândida* sp were not reported by the users, but were observed in their cervicovaginal smears. These findings also confirm the safety of the LNG-IUS as a contraceptive method throughout 7 years of use, since, according to cervical smear test results, the device was not associated with any increase in intraepithelial lesions that could evolve to cervical cancer, no significant cytopathological alterations being detected over this long period of use.

# *1.Introdução*

---

Os contraceptivos hormonais em geral, são os mais populares e efetivos métodos não-cirúrgicos utilizados para o controle da fertilidade no mundo (WHO, 1996). Nas últimas duas décadas, houve aumento do uso de progestogênios sendo utilizados como componente exclusivo de alguns contraceptivos. O levonorgestrel (LNG) é o mais difundido entre eles e pode ser disponibilizado, em pílula, sistema subdérmico e constituindo um dispositivo intra-uterino (DIU), conhecido como sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (Misra et al., 2003).

O SIU-LNG foi desenvolvido em 1970 na Finlândia e licenciado primeiramente em 1995 no Reino Unido (Sturridge e Guillebaud, 1997). Desde então, já foi aprovado em mais de 100 países como contraceptivo por cinco anos (Shulman et al., 2004). Entretanto, foram realizados estudos que o mantiveram por sete anos, sem haver aumento na taxa cumulativa de gravidez neste período (Sivin et al., 1991; Diaz et al.,1993).

Este contraceptivo tem apresentado grande aceitabilidade em países Europeus e também no Brasil (Mansour e Guillebaud, 1998; Diaz et al., 2000). Até 2004 mais de dois milhões de européias já o utilizaram como método

anticoncepcional (Shulman et al., 2004). Para alguns autores, esta satisfação é resultado do eficaz controle da fertilidade, sendo a taxa de gravidez comparável a da esterilização cirúrgica (Chick et al., 1985) e por se tratar de um método reversível com rápido retorno à fertilidade (Nilsson et al., 1980; Luukkainen et al., 1990).

O SIU-LNG consiste em uma estrutura de polietileno em forma de “T” com 32mm, cujo corpo vertical, apresenta um cilindro que contém 52mg de polidimetilsiloxano e levonorgestel. Este cilindro é revestido por uma membrana de polidimetilsiloxano que regula a liberação do levonorgestrel. Inicialmente, 20µg do esteróide são liberadas em 24 horas, sendo que no final do 5º ano esta taxa cai para 14µg (Andersson, 2001). A estrutura está impregnada com sulfato de bário o qual o torna radiograficamente visível (Mirena®, Bayer Schering Pharma Ou, Turku, Finlândia).

Dentre outros métodos contraceptivos progestogênicos, semelhantes estudos mostraram que as concentrações plasmáticas de LNG obtidas com o SIU-LNG são mais baixas que aquelas detectadas em usuárias de implante Norplant® (Diaz et al., 1987), e de anticoncepcionais combinados orais de baixa dose (Kuhnx et al., 1992).

O efeito contraceptivo do SIU-LNG baseia-se nos efeitos locais do LNG na cavidade uterina. A ação do LNG suprime o crescimento endometrial (Silverberg et al., 1986; Barbosa et al., 1990). Como resultado desta potente supressão, o endométrio torna-se insensível ao estrogênio e a descamação e

sangramento são escassos ou ausentes (Luukkainen et al., 1986). Apesar da oligomenorréia ou amenorréia, na maioria das mulheres a função ovariana mantém-se normal (Nilsson et al., 1980; Luukkainen et al., 1990), pois para a completa supressão da ovulação seria necessária liberação diária de 50µg de LNG na cavidade uterina (Luukkainen et al., 1990). Relata-se que após remoção do SIU-LNG, as alterações morfológicas do endométrio voltam a normalidade, e a menstruação retorna no primeiro mês (Nilsson, 1977). O SIU-LNG também pode atuar sobre o muco cervical, levando a redução e/ou aumento na sua espessura impedindo ou dificultando a passagem dos espermatozoides (Barbosa et al., 1990; Jonsson et al., 1991).

Além da anticoncepção, estudos recentes têm mostrado outros benefícios do SIU-LNG. O LNG por sua função progestogênica tem sido utilizado para tratamento da menorragia, dismenorréia e controle da dor na endometriose (Hidalgo et al., 2002; Lockhat et al., 2004). Alguns autores relatam seu uso para proteger o endométrio nos casos de terapia hormonal na pós-menopausa e nas usuárias de tamoxifeno durante o tratamento de câncer de mama (Chi et al., 1994; Shulman et al, 2004)

Entretanto, existe pouca informação em relação as alterações citológicas e uso prolongado de contraceptivos de progestogênio. Powell e Seymour (1971) verificaram um aumento da taxa de citologia anormal e de carcinoma *in situ* em 51 usuárias durante quatro anos de uso. Entretanto, um estudo caso-controle, multicêntrico, conduzido pela Organização Mundial da

Saúde (WHO, 1986) contradisse o estudo anterior referindo que o mesmo não considerou variáveis confundidoras e que após incluí-las o risco relativo de câncer cervical invasivo foi reduzido a não significativo.

Misra et al. (1995), compararam usuárias de implante Norplant® e do SIU-LNG e, mostraram que em 686 mulheres que os usaram por cinco anos, não houve nenhum caso de neoplasia cervical, embora a taxa de displasia nas usuárias do SIU-LNG tenha sido maior. Estudo caso-controle realizado por Valente e colaboradores (1998), com usuárias e não usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) em amenorréia observaram que o uso crônico deste contraceptivo estava associado a citologia oncológica cervical inconclusiva ou de difícil diagnóstico. Isto porque notavam um padrão celular atrófico com vários níveis de atipias nucleares, também observado nas citologias cervicais puerperais nas quais a ação progestativa é semelhante. Alteração citológica indefinida também foi descrita por Hughes e Woods (2005) que identificaram uma reação pseudo-decidual inespecífica em uma usuária do SIU-LNG acarretando resultado citopatológico falso-positivo para lesão intra-epitelial de alto grau (LieAG) .

Darwish e colaboradores (2004) comparando 325 usuárias que usavam pílula só de progestogênio, AMPD ou implantes Norplant® por três anos ou mais, também não mostraram diferenças significativas na citologia cervical dessas mulheres, apesar do grupo estudado apresentar discreto aumento na prevalência de lesões intra-epiteliais em relação ao grupo controle.

Também são controversas as alterações microbiológicas cérvico-vaginais relacionadas ao uso prolongado de progestogênios. Alguns autores mostraram associação entre o uso do DIU liberador de cobre e a presença de infecções genitais. Um estudo comparativo entre usuárias de ACO e de DIU, verificou ocorrência maior de vaginose bacteriana (VB) para as usuárias do DIU ao longo de 24 meses de seguimento (Avonts et al., 1990). Outros autores corroboraram este estudo, mostrando que entre as usuárias de DIU a infecção vaginal mais prevalente foi a VB (Calzolari et al., 2000; Joseef et al., 2001; Lago et al., 2003). Todavia, alguns autores descrevem que não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de VB, *cândida sp* ou *trichomonas sp* entre pacientes usuárias e não usuárias de DIU (Agarwal et al., 2004; Discacciati et al., 2005).

Ao avaliarmos a relação entre alterações microbiológicas e SIU-LNG há poucos dados sobre o tema. Alguns estudos mostraram taxa menor de doença inflamatória pélvica (DIP) em usuárias de SIU-LNG em relação a usuárias de DIU com cobre, com idade inferior a 25 anos (Toivonen et al., 1991; Andersson et al., 1994). Houve um aumento, porém não significativo, do risco relativo de DIP em usuárias de DIU com cobre em relação ao SIU-LNG, independente da idade (Buchan et al., 1990). Isto se explica pelo fato do LNG apresentar efeito protetor contra DIP através do espessamento do muco cervical e supressão endometrial (Toivonen et al., 1991).

Outros autores analisaram a relação entre o uso de DIU e a actinomicose pélvica, que se trata de uma doença severa, que pode evoluir para importante infecção abdominal. É causada pelo *Actinomyces israeli* e está associada ao uso de DIU ou presença de corpo estranho local (Lippes, 1999). Estudo comparando esfregaços cérvico vaginais observou uma incidência maior de actinomyces nas usuárias de DIU com cobre do que naquelas que usavam SIU-LNG. Segundo os autores, isto ocorre porque as usuárias de DIU com cobre possuem ciclos menstruais prolongados, causando mudanças na flora vaginal que podem contribuir para infecções (Merki-Feld et al., 2000).

Conforme foi relatado, a relação entre alterações citológicas, a microbiologia vaginal e uso de contraceptivos de progestágenos de longa duração é controversa. Analisar essa correlação é essencial para programar sua utilização por um longo período.

## ***2. Objetivos***

---

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar as alterações citológicas e a flora vaginal nos esfregaços cérvico-vaginais de mulheres usuárias de SIU-LNG, levando-se em consideração o seu tempo de uso.

### **2.2. *Objetivos específicos***

- Avaliar a citopatologia das usuárias de SIU-LNG ao longo de sete anos;
- Avaliar a flora vaginal das usuárias de SIU-LNG ao longo dos sete anos;

## *3. Publicação*

---

- **Artigo - Cytological evaluation and vaginal flora of users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for long periods of time.**

Artigo submetido à revista *Contraception* (julho 2007)

- Manuscript and Letter to the Editor  
De: **Shirley Davenport** (dmishell@yahoo.com)  
Enviados: segunda-feira, 16 de julho de 2007 23:13:05  
Para: **Trícia Lessard** (triciaroc@hotmail.com)

I have downloaded your manuscript. I will confirm it officially when the editor names a reviewer.

**Shirley Davenport**  
***Contraception* Editorial Office**

**Cytological evaluation and vaginal flora of users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for long periods of time**

**Name of the authors:** Trícia Lessard, Luis Bahamondes\*, Michelle G.

Discacciati, Margarete Hidalgo, José A. Simões

**Affiliations:** Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 13084-971, Campinas, SP, Brazil

**Running head:** Cytology and vaginal flora of users of the LNG-IUS

**\*Corresponding author:** Dr. Luis Bahamondes, Caixa Postal 6181

13084-971, Campinas, SP, Brazil, Telephone: +55-19-3289-2856

Fax: + 55-19-3289-2440, E-mail: [bahamond@caism.unicamp.br](mailto:bahamond@caism.unicamp.br)

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the cytopathological abnormalities and vaginal flora in cervical smear samples from women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for a period of up to 7 years. **Materials & Methods:** The post-insertion cytology examinations of 187 women who had an LNG-IUS inserted between April and September 1998 in the family planning clinic of the *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*. **Results:** During the 7 years of follow-up, a greater frequency of *cândida sp* was found in these patients. No significant results were found with respect to cytopathological abnormalities or other microbiological alterations following insertion of the LNG-IUS. **Conclusion:** Use of the LNG-IUS had no effect on cervical smears over the 7-year follow-up period; however, an increase occurred in the frequency of *cândida sp*.

**Key words:** *cândida sp*; microbiological abnormalities, cytopathological abnormalities; Papanicolaou; LNG-IUS; vaginal flora.

## Introduction

The use of progestogen-only contraceptives has increased over the past twenty years<sup>1,2</sup>. Of these steroids, levonorgestrel (LNG) has been used in subdermal implants, combined oral contraceptives (COC) and in an LNG-releasing intrauterine system (LNG-IUS)<sup>2</sup>. The LNG-IUS offers high contraceptive efficacy, comparable to that of surgical sterilization<sup>3,4</sup>, is reversible and may be used without requiring renewal for up to five years<sup>5</sup>. The LNG-IUS also offers non-contraceptive benefits since LNG induces endometrial atrophy and has been used for the treatment of menorrhagia, dysmenorrhea and for the control of endometriosis-related pain<sup>6,7</sup>.

Nevertheless, little data exists with respect to cytopathological alterations during the extended use of progestogen-only contraceptives. In a case-controlled study on amenorrhea in patients using depot medroxyprogesterone acetate (DMPA), Philip et al.<sup>8</sup> observed that the chronic use of this contraceptive was associated with cervical cytology that was inconclusive or of difficult diagnosis. These investigators reported an atrophic cell pattern with various grades of nuclear atypia, a finding also reported in cervical cytology examinations carried out in the puerperal period in which the action of progesterone is similar<sup>8</sup>.

With respect to the use of DMPA, Powell and Seymour<sup>9</sup> reported an increase in the rate of abnormal cytology results and of carcinoma *in situ* in 51 users during 4 years of use. Nevertheless, results of a multicenter, case-controlled study

carried out by the World Health Organization (WHO)<sup>10</sup> contradicted the former study, commenting that it failed to consider confounding variables that, following their inclusion, revealed that the relative risk of invasive cervical cancer was not significant. Misra et al. compared users of the Norplant<sup>®</sup> implant system with users of the LNG-IUS and reported no development of cervical neoplasia in 686 women who had used these methods for 5 years, although there was a higher rate of dysplasia in users of the LNG-IUS<sup>11</sup>.

The association of microbiological cervicovaginal abnormalities with the prolonged use of the LNG-IUS is also controversial. Some investigators have shown an association between the use of the copper-bearing intrauterine device (IUD) and the presence of microbiological agents. A comparative study between users of COC and the IUD found a greater occurrence of bacterial vaginosis (BV) in users of the IUD over 24 months of use<sup>12</sup>. Other investigators have confirmed the findings of this study, showing that among users of IUDs, the most prevalent vaginal infection was BV<sup>13,15</sup>.

Few data have been published, however, on the relationship between cervicovaginal microbiological abnormalities and the LNG-IUS. Some studies have shown a lower rate of pelvic inflammatory disease (PID) in users of the LNG-IUS compared to users of the copper-bearing IUD under 25 years of age<sup>16,17</sup>. The explanation for this is that LNG exerts a protective effect against PID through thickening of the cervical mucus and endometrial suppression<sup>16</sup>.

In view of the sparse information available on cervical cytopathology and cervicovaginal microbiology during use of the LNG-IUS, the objectives of this study were to evaluate the cytopathology and microbiological flora of the cervicovaginal smears of women using the LNG-IUS for extended periods of time.

## **Materials and Methods**

The study was carried out in the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas* (UNICAMP), São Paulo, Brazil. The study protocol was approved by the Institutional Review Board and all the women signed an informed consent form prior to enrollment.

The cytology results of 187 women who had an LNG-IUS (Mirena®, Bayer Schering Pharma Ou, Turku, Finland) inserted between April and September 1998 and who had used the device for 7 years with no change in contraceptive method, were analyzed. During use of the LNG-IUS, the participants attended follow-up consultations annually at which time material was collected for cervical smear testing. All the women included in the analysis had a negative cytology examination prior to insertion of the device and at least one cytology performed post-insertion. At each gynecological consultation, endocervical and ectocervical samples were collected for smears, which were fixed in 75% alcohol. The smears were analyzed routinely at the cytopathology laboratory of the Center for

Women's Integrated Healthcare (CAISM) at UNICAMP and classified according to the Bethesda system<sup>18</sup>.

For this study, all the slides were submitted to a second analysis by a cytologist who considered the presence of 20% or more clue cells as diagnostic criteria for BV<sup>19</sup>. In cases in which this evaluation did not agree with the initial diagnosis, either with respect to microbiological flora or to cytopathological abnormalities, the smears were then examined by another cytopathologist, who gave the final diagnosis of the smear.

In this study, cases of low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), undefined cases (ASC-US, ASC-H or AGC) and cases of adenocarcinoma or squamous cell carcinoma were classified as positive. Samples within the normal limits and/or with benign cell alterations were classified as negative.

## **Results**

With respect to age and parity, at the moment of LNG-IUS insertion, more than 80% of the users were between 20 and 39 years of age and had 0-3 children (Table 1). The cytopathological abnormalities found over the 7 years of follow-up showed no variation in the incidence of any cytopathological lesion or LSIL or HSIL (Table 2). There were 14 cases of intraepithelial lesions, 9 of them low-grade and 5 high-grade.

The frequency of cervicovaginal infections over the 7 year follow-up period remained constant with respect to any kind of microbiological alteration for every year post-insertion. However, a significant increase incurred in the percentage of cases positive for *cândida* sp after 4 years of use, which reverted in the 7<sup>th</sup> year (Table 3). Varying data was found with respect to BV and *trichomonas vaginalis* over the years; however, none of the alterations were statistically significant.

## **Discussion**

With respect to the detection of cytopathological abnormalities over the 7 years of use, no statistically significant differences were found, except for an increase in frequency in the 6<sup>th</sup> year post-insertion, which, although evident, failed to reach statistical significance. This finding occurred due to the cumulative rate of positive alterations originating in the 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> years of follow-up, which remained positive in the 6<sup>th</sup> year. The significant decrease in the number of cases and of cervical smears in the 6<sup>th</sup> year of follow-up also contributed to this fact. Recent studies on the prolonged use of LNG-containing contraceptives corroborate the results of the present study. Misra et al. evaluated 686 women using LNG-containing contraceptives for 5 years and also found no significant differences in the frequency of intraepithelial lesions despite the fact that the users of the LNG-IUS had a 2-fold greater incidence of intraepithelial lesions compared to users of the Norplant implants<sup>11</sup>.

Another study carried out in 325 women using progestogen-only pills, DMPA or Norplant® implants for 3 years or more also failed to find any significant differences during use except for the fact that there was a slight increase in the prevalence of intraepithelial lesions in women in the study group compared to the control group<sup>20</sup>.

No statistically significant differences were found with respect to any microbiological change over the 7 years of use, although an increase in *Candida* sp occurred at each year of follow-up, principally in the 4<sup>th</sup> year post-insertion. This probably occurred because, as the years of use progressed, the women began to ovulate more often and the relative increase in circulating estrogen in the presence of constant levels of LNG<sup>21</sup> led to relative systemic hyperestrogenism with a slight increase in glycogen in the vaginal epithelium, probably encouraging the growth of fungi. Likewise, a previous study showed that DMPA led to a state of systemic hyperestrogenism associated with a reduction in vaginal colonization by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-producing lactobacilli, which act as local defenses against cervicovaginal infections.<sup>22</sup> Studies have shown that LNG levels remain constant during the 7 years of use of the device, the cumulative pregnancy rate remaining unchanged throughout this entire period<sup>23,25</sup>.

Studies that have evaluated the vaginal flora of users of the copper-bearing IUD have reported an increase in the frequency of BV with no increase in other microbiological agents, among them *Candida* sp<sup>13,15</sup>. Nevertheless, to the best

of our knowledge, no other similar studies have been carried out to evaluate microbiological changes or alterations in vaginal flora in users of the LNG-IUS.

In conclusion, the results of this study have shown that the LNG-IUS may be associated, in some users and after long periods of use, with a greater predisposition for *cândida* sp. Nevertheless, it should be taken into consideration that the clinical complaints of *cândida* sp were not reported by the users, but were observed in their cervicovaginal smears. These findings also confirm the safety of the LNG-IUS as a contraceptive method throughout 7 years of use, since, according to cervical smear test results, the device was not associated with any increase in intraepithelial lesions that could evolve to cervical cancer, no significant cytopathological alterations being detected over this long period of use.

## References

1. World Health Organization. Cervical cancer control in developing countries: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1996; 74(4):345-51.
2. Misra JS, Tandon P, Srivastava A, Das K, C C, Saxena NC. Cervical cytological studies in women inserted with Norplant-I contraceptive. Diagn Cytopathol 2003; 29:136-9.

3. Sturridge F, Guillebaud J. Gynecological aspects of the Levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Br J Obstet Gynecol* 1997; 104:285-89
4. Chick PH, Frances M, Paterson PJ. A comprehensive review of female sterilization - tubal occlusion methods. *Clin Reprod Fertil* 1985; 3:81-97.
5. Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.
6. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65:129-32.
7. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19:179-84.
8. Valente PT, Schantz HD, Trabal JF. Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate. *Cancer* 1998; 84:328-34.
9. Powell LC, Seymour RJ. Effects of depo-medroxyprogesterone acetate as a comparative agent. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:36-41.
10. World Health Organization. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1986; 64:375-82.
11. Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* 1995; 39:45-9.

12. Avonts D, Sercu M, Heyerick P, Vandermeeren I, Meheus A, Piot P. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. *Sex Transm Dis* 1990; 17:23-9.
13. Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:341-6.
14. Joesoef MR, Karundeng A, Runtupalit C, Moran JS, Lewis JS, Ryan CA. High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. *Contraception* 2001; 64:169-72.
15. Ferraz do Lago R, Simões JA, Bahamondes L, Camargo RP, Perrotti M, Monteiro I. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other cervicovaginal infections. *Contraception* 2003; 68:105-9.
16. Toivonen J, Luukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience of levonorgestrel- and cooper-releasing intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 1991; 77:261-4\*.
17. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and cooper-releasing (Nova-T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
18. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114-9.

19. Discacciati MG, Simoes JA, Amaral RG, et al. Presence of 20% or more clue cells: an accurate criterion for the diagnosis of bacterial vaginosis in Papanicolaou cervical smears. *Diagn Cytophatol* 2006; 34:272-6.
20. Darwish A, Labeeb S, Galal M, Rashad H, Hassan S. Cervical changes associated with progestagen-only contraceptives: a team approach. *Contraception* 2004; 69:121-7.
21. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Semin Reprod Med* 2001; 19:355-63.
22. Miller L, Patton DL, Meier A, Thwin SS, Hooton TM, Eschenbach DA. Depomedroxyprogesterone-induced hypoestrogenism and changes in vaginal flora and epithelium. *Obstet Gynecol* 2000; 96:431-9.
23. Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000; 62:59-61.
24. Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20µg/day (LNg20) and the cooper T380 Ag IUDs. *Contraception* 1991; 44:473-80.
25. Diaz J, Faúndes A, Diaz M, Marchi N. Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception* 1993; 47:169-75.

**Table 1.** Age and parity of women at the time of insertion of the LNG-IUS  
(n=187)

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Age-group (years)</b>		
≤ 19	16	8.6
20-29	111	59.4
30-39	46	24.6
> 40	8	4.2
Not available	6	3.2
<b>Parity</b>		
0-1	62	33.2
2-3	96	51.3
4 or more	23	12.3
Not available	6	3.2
Total	187	100%

**Table 2.** Percentage distribution of the cytological alterations over 7 years of follow-up of users of the LNG-IUS

Variable	Follow-up (years)							p-value
	≤ 1	2	3	4	5	6	7	
<b>cytological alterations</b>								
<b>n</b>	<b>96</b>	<b>49</b>	<b>70</b>	<b>48</b>	<b>56</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	
<i>Positive</i> *	4.2	-	4.3	4.2	1.8	10.7	5.7	0.297
<i>Negative</i>	95.8	100	95.7	95.8	98.2	89.3	94.3	
<b>Squamous intraepithelial lesions (SIL)</b>								0.5926
<b>n</b>	<b>4</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	
<i>ASC</i> <sup>a</sup>	25.0	-		50.0	50.0	33.3	66.7	
<i>LSIL</i> <sup>b</sup>	25.0	-	33.3	50.0	-	33.3		
<i>HSIL</i> <sup>c</sup>	50.0	-	66.7	-	-	33.3	33.3	

\* cases of LSIL, HSIL, ASC-US, ASC-H, AGC ( specify endocervical, endometrial, or not otherwise specified and favor neoplastic) and cases of squamous cell carcinoma, Endocervical carcinoma in situ or adenocarcinoma;

<sup>a</sup> ASC-US, ASC-H; <sup>b</sup> CIN-I; <sup>c</sup> CIN-II, CIN-III

**Table 3.** Percentage distribution of the microbiological alterations over 7 years of use of the LNG-IUS

Variable	Follow-up (years)							p-value
	≤1	2	3	4	5	6	7	
<b>Microbiological alteration*</b>								
<b>n</b>	<b>96</b>	<b>49</b>	<b>70</b>	<b>48</b>	<b>56</b>	<b>28</b>	<b>53</b>	
<i>Positive</i>	20.8	4.1	27.1	20.8	25.0	28.6	20.8	0.2597
<i>Negative</i>	79.2	95.9	72.9	79.2	75.0	71.4	79.2	
<b>Bacterial vaginosis</b>								
<i>Positive</i>	17.7	4.1	21.4	12.5	14.3	17.9	11.3	0.6569
<i>Negative</i>	82.3	95.9	78.6	87.5	85.7	82.1	88.7	
<b>Cândida sp</b>								
<i>Positive</i>	2.1	-	4.3	6.2	8.9	7.1	5.7	0.0455
<i>Negative</i>	97.9	100	95.7	93.8	91.1	92.9	94.3	
<b>Trichomonas vaginalis</b>								
<i>Positive</i>	1.0	-	2.9	-	-	3.6	1.9	0.6706
<i>Negative</i>	99.0	100	97.1	100	100	96.4	98.1	

\**Bacterial vaginosis, cândida sp, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Herpes virus.*

## 4. Resultados

### *Tabelas gerais dos resultados, não apresentadas na publicação do Artigo*

**Tabela 1:** Características sociodemográficas e obstétricas nas usuárias de SIU-LNG

	n	%
<b>Faixa etária</b>		
< 35 anos	154	82,4
≥ 35 anos	27	14,4
Não informado	6	3,2
<b>Estado marital</b>		
União estável	143	76,5
Não estável	19	10,1
Não informado	25	13,4
<b>Escolaridade</b>		
≤ 8 anos	118	63,1
> 8 anos	38	20,3
Não informado	31	16,6
<b>Início atividade sexual</b>		
≤ 15 anos	48	25,7
> 15 anos	133	71,1
Não informado	6	3,2
<b>Gravidez</b>		
≤ 2	129	69,0
> 2	52	27,9
Não informado	6	3,1
<b>Partos normais</b>		
≤ 2	142	75,9
> 2	29	15,5
Não informado	16	8,6
<b>Abortos</b>		
0	151	80,7
≥ 1	20	10,7
Não informado	16	8,6
<b>Total</b>	<b>187</b>	<b>100%</b>

**Tabela 2:** Alterações na flora vaginal e alterações citológicas positivas nas mulheres com pelo menos um seguimento usando SIU-LNG por cinco anos ou mais

<b>Variável</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Flora vaginal</b>		
Com alteração	24	29,3
Sem alteração	58	70,7
<b>Citologia</b>		
Positiva	6	7,3
Negativa	76	92,7
<b>VB</b>		
Sim	14	17,1
Nao	68	82,9
<b>Cândida sp</b>		
Sim	8	9,8
Nao	74	90,2
<b>Trichomonas</b>		
Sim	2	2,4
Nao	80	97,6
<b>Total</b>	<b>82</b>	<b>100</b>

**Tabela 3:** Distribuição dos tipos de lesões intraepiteliais citológicas em relação ao tempo de seguimento

Variável	Seguimento (anos)						
	≤ 1	2	3	4	5	6	7
ASC <sup>1</sup>	1	0	0	1	1	1	2
ASC-US <sup>a</sup>	1	-	-	1	1	1	2
ASC-H <sup>b</sup>							
LSIL <sup>2</sup>	1	0	1	1	0	1	0
NIC I	1	-	1	1	-	1	-
HSIL <sup>3</sup>	2	0	2	0	0	1	1
NIC II	1	-	1	-	-	-	-
NIC III	1	-	1	-	-	1	1
Carcinoma escamoso	0	0	0	0	0	0	0
AGC <sup>4</sup>	0	0	0	0	0	0	0
AIS <sup>5</sup>	0	0	0	0	0	0	0
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> Células escamosas atípicas; <sup>a</sup> "de significado indeterminado"; <sup>b</sup> "não se pode excluir HSIL";

<sup>2</sup> Lesão intraepitelial de baixo grau;

<sup>3</sup> Lesão Intraepitelial de alto grau;

<sup>4</sup> Células glandulares atípicas incluindo "endocervicais, endometriais ou não-especificadas" e "provavelmente neoplásicas";

<sup>5</sup> Adenocarcinoma in situ endocervical

**Tabela 4:** Relação entre presença de cândida sp, características sociodemográficas e obstétricas em relação ao tempo de seguimento

Variável	Seguimento (anos)							Valor de p*
	≤1	2	3	4	5	6	7	
<b>Número de casos</b>	2	-	3	3	5	2	3	
<b>Faixa etária</b>								
< 35 anos (%)	-	-	66,7	66,7	80,0	50,0	100	0,0846
≥ 35 anos (%)	100	-	33,3	33,3	20,0	50,0	-	
<b>Estado marital</b>								
União estável (%)	100	-	100	100	100	100	100	NV
Não estável (%)	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Escolaridade</b>								
≤ 8 anos (%)	50,0	-	100	66,7	80,0	50,0	100	0,7015
> 8 anos (%)	50,0	-	-	33,3	20,0	50,0	-	
<b>Início da atividade sexual</b>								
≤ 15 anos (%)	-	-	-	33,3	20,0	-	33,3	0,5074
> 15 anos (%)	100	-	100	66,7	80,0	100	66,7	
<b>Gravidez</b>								
≤ 2 (%)	50,0	-	100	66,7	80,0	100	100	0,2926
> 2 (%)	50,0	-	-	33,3	20,0	-	-	

\* *Teste de tendência Cochran-Armitage*

**Tabela 5:** Relação entre alteração citológica positiva, características sociodemográficas e obstétricas em relação ao tempo de seguimento

Variável	Seguimento (anos)							Valor de p*
	≤1	2	3	4	5	6	7	
<b>Número de casos</b>	4	0	3	2	1	3	3	
<b>Faixa etária</b>								
< 35 anos	-	-	-	100	100	66,7	100	0,002
≥ 35 anos	100	-	100	-	-	33,3	-	
<b>Estado marital</b>								
União estável	100	-	33,3	100	100	66,7	100	1,000
Não estável	-	-	66,7	-	-	33,3	-	
<b>Escolaridade</b>								
≤ 8 anos	75,0	-	100	100	100	66,7	100	0,762
> 8 anos	25,0	-	-	-	-	33,3	-	
<b>Início da atividade sexual</b>								
≤ 15 anos	75,0	-	66,7	50,0	-	33,3	33,3	0,197
> 15 anos	25,0	-	33,3	50,0	100	66,7	66,7	
<b>Gravidez</b>								
≤ 2	75,0	-	33,3	-	-	33,3	66,7	0,671
> 2	25,0	-	66,7	100	100	66,7	33,3	

\* *Teste de tendência Cochran-Armitage*

**Tabela 6:** Relação entre alterações da flora vaginal, características sociodemográficas e obstétricas em relação ao tempo de seguimento

Variável	Seguimento (anos)							Valor de p*
	≤1	2	3	4	5	6	7	
<b>Número de casos</b>	20	2	19	10	14	8	11	
<b>Faixa etária</b>								
< 35 anos	40,0	50,0	47,4	60,0	64,8	37,5	63,7	0,1789
≥ 35 anos	60,0	50,0	52,6	40,0	35,2	62,5	36,3	
<b>Estado marital</b>								
União estável	75,0	100	84,2	100	100	100	100	0,0348
Não estável	15,0	-	5,8	-	-	-	-	
<b>Escolaridade</b>								
≤ 8 anos	60,0	50,0	63,1	50,0	85,7	75,0	90,9	0,2529
> 8 anos	40,0	50,0	36,9	50,0	14,3	25,0	9,1	
<b>Início da atividade sexual</b>								
≤ 15 anos	30,0	50,0	42,1	40,0	14,3	12,5	27,3	0,4384
> 15 anos	70,0	50,0	57,9	60,0	85,7	87,5	72,7	
<b>Gravidez</b>								
≤ 2	65,0	100	50,0	80,0	64,3	37,5	81,8	1
> 2	25,0	-	50,0	20,0	35,7	62,5	18,2	

\* *Teste de tendência Cochran-Armitage*

**Tabela 7:** Relação entre Vaginose bacteriana, características sociodemográficas e obstétricas em relação ao tempo de seguimento

Variável	Seguimento (anos)							Valor de p*
	≤1	2	3	4	5	6	7	
<b>Número de casos</b>	17	2	15	6	8	5	6	
<b>Faixa etária</b>								
< 35 anos	52,9	50,0	46,7	33,3	62,5	40,0	83,3	0,3299
≥ 35 anos	47,1	50,0	53,3	66,7	37,5	60,0	16,7	
<b>Estado marital</b>								
União estável	92,3	100	80,0	100	100	100	100	0,0849
Não estável	17,7	-	20,0	-	-	-	-	
<b>Escolaridade</b>								
≤ 8 anos	53,0	50,0	60,0	50,0	87,5	80,0	83,3	0,2754
> 8 anos	47,0	50,0	40,0	50,0	12,5	20,0	16,7	
<b>Início da atividade sexual</b>								
≤ 15 anos	23,5	50,0	46,7	50,0	12,5	20,0	33,3	0,6109
> 15 anos	76,5	50,0	53,3	50,0	87,5	80,0	66,7	
<b>Gravidez</b>								
≤ 2	64,7	100	40,0	100	62,5	20,0	83,3	0,4058
> 2	35,3	-	60,0	-	37,5	80,0	16,7	

\**Teste de tendência Cochran-Armitage*

## *5. Conclusões*

---

- Não foram detectadas alterações citológicas estatisticamente significativas nas usuárias de SIU-LNG durante seu uso por até sete anos.
  
- A *Candida sp* foi o único agente microbiológico que esteve associado com o uso prolongado do SIU-LNG, principalmente após o quarto ano pós-inserção.

## 6. Referências Bibliográficas

---

Agarwal K, Sharman U, Veena A. Microbial and cytopathological study of intrauterine device users. *Indian J Med Sci* 2004; 58:394-9.

Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova-T) IUD's during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.

Andersson K. The Levonorgestrel intrauterine system: more than a contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001; 6:15-22.

Avonts D, Sercu M, Heyerick P, Vandermeeren I, Meheus A, Piot P. Incidence of uncomplicated genital infections in women using oral contraception or an intrauterine device: a prospective study. *Sex Transm Dis* 1990; 17:23-9.

Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a Levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42:51-66.

Buchan H, Villard-Mackintosh L, Vessey M, Yeates D, McPherson K. Epidemiology of pelvic inflammatory disease in parous women with special reference to the intrauterine device. *Br Obstet Gynecol* 1990; 97:780-8.

Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70:341-6.

Chi I-C, Farr G. The non contraceptive effects of the Levonorgestrel-releasing device. **Adv Contraception** 1994; 10:271-85.

Chick PM, Frances M, Paterson PJ. A comprehensive review of female sterilization-tubal occlusion methods. **Clin Reprod Fertil** 1985; 3:81-97.

Darwish A, Labeeb S, Galal M, Rashad H, Hassan S. Cervical changes associated with progestagen-only contraceptives: a team approach. **Contraception** 2004; 69:121-7.

Diaz S, Pavez M, Miranda P. Long-term follow-up of women treated with Norplant implants. **Contraception** 1987; 35:551-67.

Diaz J, Faúndes A, Diaz M, Marchi N. Evaluation of clinical performance of a levonorgestrel releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. **Contraception** 1993; 47:169-75.

Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) in Campinas, Brazil. **Contraception** 2000; 62:59-61.

Discacciati MG, Simões JA, Montemor EBL, Portugal PM, Balys ALC, Montiz DM. Avaliação microbiológica e citopatológica dos esfregaços de Papanicolaou em usuárias de dispositivo intra-uterino. **J bras Doenças Sex Transm** 2005; 17:28-31.

Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta CA. Bleeding patterns and clinical performance of levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. **Contraception** 2002; 65:129-32.

Hugues C, Woods L, Turner L, Gibbons D. Pseudo-decidual reaction to Mirena coil in a cervical smear: a potential diagnostic pitfall for false-positive cervical cytology. **Cytopathology** 2005; 16:268-9.

Jonsson B, Landgren B-M, Eneroth P. Effects of various IUD on the composition of cervical mucus. **Contraception** 1991; 43:447-58.

Josoef MR, Karundeng A, Runtupalit C, Moran JS, Lewis JS, Ryan CA. High rate of bacterial vaginosis among women with intrauterine devices in Manado, Indonesia. **Contraception** 2001; 64:169-72.

Kuhnx W, Al Yacoub G, Fuhrmeister A. Pharmacokinetics of Levonorgestrel and ethinylestradiol in 9 women who received a low-dose oral contraceptive over a treatment period of 3 months and, after a washout phase, a single oral administration of the same contraceptive formulation. **Contraception** 1992; 46:455-69.

Lago RF, Simões JA, Bahamondes L, Camargo PSR, Perrotti M. Follow-up of users of intrauterine device with and without bacterial vaginosis and other infections. **Contraception** 2003; 68:105-9.

Lippes J. Pelvic actinomycosis: a review and preliminary look at prevalence. **Am J Obstet Gynecol** 1999; 180:265-9

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. **Hum Reprod** 2004; 19:179-84.

Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lähteenmäki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel releasing IUDs. **Contraception** 1986; 33:139-48.

Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. **Ann Med** 1990; 22:85-90.

Mansour D, Guillebaud J. Data support extended use of levonorgestrel intrauterine systems. **BMJ** 1998; 316:1671.

Merki-Feld GS, Lebeda E, Hogg B, Keller P. The incidence of actinomyces-like organisms in Papanicolaou-stained smears of Cooper and Levonorgestrel releasing intrauterine devices. **Contraception** 2000; 61:365-8.

Mirena Product Monograph, 1995. Turku, Finland: Leiras Oy, 1995.

Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cervical cytology associated with Levonorgestrel contraception. **Acta Cytol** 1995; 39:45-9.

Misra JS, Tandon P, Srivastava A, Das K, Chandrawati, Saxena NC. Cervical cytological studies in women inserted with Norplant-I contraceptive. **Diagn Cytopathol** 2003; 29:136-9.

Nilsson CG, Lähteenmäki P. Recovery of ovarian function after the use of a d-norgestrel-releasing IUD. **Contraception** 1977; 15:389-400.

Nilsson CG, Lähteenmäki P, Luukkainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low Levonorgestrel-releasing intrauterine device. **Contraception** 1980; 21:155-64.

Powell LC, Seymour RG. Effects of depo-medroxyprogesterone acetate as a comparative agent. **Am J Obstet Gynecol** 1971;110:36-41.

Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery systems. **Am J Obstet Gynaecol** 2004; 190:39-48.

Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of Levonorgestrel-releasing intrauterine devices. **Int J Gynecol Pathol** 1986; 5:235-41.

Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorelrel 20µg/day (LNg20) and cooper T380 Ag IUDs. **Contraception** 1991; 44:473-80.

Sturridge F, Guillebaud J. Gynecological aspects of the levonorgestrel- releasing intrauterine system. **Br J Obstet Gynaecol** 1997; 104:285-9.

Toivonen J, Lukkainen T, Allonen H. Protective effect of intrauterine release of levonorgestrel on pelvic infection: three years' comparative experience on Levonorgestrel and cooper-releasing intrauterine devices. **Obstet Gynecol** 1991; 77:261-4.

Valente PT, Schantz HD, Trabal JF. Cytologic changes in cervical smears associated with prolonged use of depot-medroxyprogesterone acetate. **Cancer Cytophatol** 1998; 84:328-34.

WHO. World Health Organization. Cervical cancer control in developing countries: memorandum from WHO meeting. Bull WHO 1996; 74:351.

WHO. World Health Organization. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and cancer: memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1986; 64:375-82.

## ***7. Bibliografia de Normatizações***

---

França JL, Borges SM, Vasconcellos AC, Magalhães MHA. **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4<sup>a</sup> ed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

# 8. Anexos

---

## 1.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados

Caso nº: \_\_\_\_\_

Iniciais: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_ (PF)

1. Idade no último aniversário: \_\_\_\_\_ 2. Escolaridade (anos de estudo): \_\_\_\_\_

3. Estado Marital:  solteira  
 casada  
 vive junto  
 separada  
 divorciada  
 viúva

4. Cor:  branca  
 negra  
 parda  
 amarela

5. Tabagismo:  Sim  Não 6. Paridade: G \_\_ P \_\_ C \_\_ A \_\_ FV \_\_

7. Idade na primeira relação sexual: \_\_ 8. Número de parceiros sexuais: \_\_

9. Data da Inserção do Mirena : \_\_/\_\_/\_\_

## 10. Papanicolaou antes da Inserção do Mirena (CO zero):

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Fonte: \_\_\_\_\_ Nº CO: \_\_\_\_\_

### a) Diagnosticos microbiológico:

- Flora mista: [ ] Sim [ ] Não - HPV: [ ] Sim [ ] Não  
- VB: [ ] Sim [ ] Não - Cândida sp: [ ] Sim [ ] Não  
- Trichomonas: [ ] Sim [ ] Não - Chlamydia: [ ] Sim [ ] Não  
- Leptotrix sp: [ ] Sim [ ] Não - Herpes virus: [ ] Sim [ ] Não  
- Outros: \_\_\_\_\_

Conclusão microbiologia: [ ] com infecção [ ] sem infecção

### b) Diagnóstico citopatológico:

[ ] dentro do limite da normalidade [ ] alteração celular benigna  
[ ] vírus do papiloma humano (HPV) [ ] ASCUS  
[ ] NIC I [ ] AGUS  
[ ] NIC II [ ] adenocarcinoma  
[ ] NIC III [ ] carcinoma escamoso

Conclusão citopatológico: [ ] positivo [ ] negativo

## 11. CO 1 (6 meses a 1 ano pós-inserção):

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Fonte: \_\_\_\_\_ Nº CO: \_\_\_\_\_

### a) Diagnosticos microbiológico:

- Flora mista: [ ] Sim [ ] Não - HPV: [ ] Sim [ ] Não  
- VB: [ ] Sim [ ] Não - Cândida sp: [ ] Sim [ ] Não  
- Trichomonas: [ ] Sim [ ] Não - Chlamydia: [ ] Sim [ ] Não  
- Leptotrix sp: [ ] Sim [ ] Não - Herpes virus: [ ] Sim [ ] Não  
- Outros: \_\_\_\_\_

Conclusão microbiologia: [ ] com infecção [ ] sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

## 12. CO 2 (1 ano a 2 anos pós-inserção):

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

## 13. CO 3 (2 anos a 3 anos pós-inserção):

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

#### 14. CO 4 (3 anos a 4 anos pós-inserção):

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

#### 15. CO 5 (4 anos a 5 anos pós-inserção):

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

**16. CO 6 (5 anos a 6 anos pós-inserção):**

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

**17. CO 7 (> 6 anos pós-inserção):**

a) Diagnosticos microbiológico:

- |                 |   |                 |   |
|-----------------|---|-----------------|---|
| - Flora mista:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - HPV:          | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - VB:           | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Cândida sp:   | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Trichomonas:  | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Chlamydia:    | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Leptotrix sp: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | - Herpes virus: | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| - Outros:       | _____   |                 |   |

Conclusão microbiologia:  com infecção  sem infecção

b) Diagnóstico citopatológico:

- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> dentro do limite da normalidade | <input type="checkbox"/> alteração celular benigna |
| <input type="checkbox"/> vírus do papiloma humano (HPV)  | <input type="checkbox"/> ASCUS                     |
| <input type="checkbox"/> NIC I                           | <input type="checkbox"/> AGUS                      |
| <input type="checkbox"/> NIC II                          | <input type="checkbox"/> adenocarcinoma            |
| <input type="checkbox"/> NIC III                         | <input type="checkbox"/> carcinoma escamoso        |

Conclusão citopatológico:  positivo  negativo

## 1.2. Anexo 2 – Consentimento pós-Informado

### CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, \_\_\_\_\_ abaixo assinado, fui informada pelo Dr. \_\_\_\_\_, que participei voluntariamente de um projeto de pesquisa a ser realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do CAISM, UNICAMP. O estudo tem como objetivos: a) observar se mulheres que tem menstruações volumosas e pretendem usar um método anticoncepcional, apresentam uma boa adaptação ao DIU-LNg, como tem sido verificado em outros países, b) verificar se substituindo o DIU com cobre a mulheres que tem problemas de sangramento exagerado resolverão este problema com o DIU com LNg, e c) conhecer qual é a aceitação deste tipo de DIU quando oferecido junto com os outros métodos anticoncepcionais. Fui informada que, não receberei nenhum benefício pela minha participação, além da possibilidade de usar um DIU da mais alta eficácia e a satisfação de contribuir com o progresso da ciência.

Se eu decidir usar o LNg-DIU, fui informada que muito provavelmente terei uma diminuição da quantidade de sangramento menstrual e inclusive falta total de menstruação por longos períodos.

Fui informada que, este DIU já foi estudado em vários países e inclusive já está registrado em vários países europeus, mas no Brasil ainda não foi registrado. Existem suficientes dados de estudos clínicos que permitem afirmar que este DIU é muito seguro.

Fui informada também que, apesar deste DIU ser muito efetivo, com uma taxa de fracasso de 0,2% por ano, existe a possibilidade de que eu fique grávida durante o seu uso. Nesse caso, o DIU será extraído e eu deverei procurar atendimento pré-natal.

Eu tenho o direito de solicitar a extração do DIU, ou me retirar do estudo em qualquer momento sem perder nenhum direito na clínica.

---

Pesquisador

---

Paciente

---

Testemunha

---

Testemunha

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_