

ALESSANDRA C. PELOGGIA PINTO

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE SANGRAMENTO
EM USUÁRIAS DE IMPLANTE LIBERADOR DE
NESTORONE ATÉ UM ANO DE USO**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

**UNICAMP
2002**

ALESSANDRA C. PELOGGIA PINTO

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE SANGRAMENTO
EM USUÁRIAS DE IMPLANTE LIBERADOR DE
NESTORONE ATÉ UM ANO DE USO**

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. CARLOS ALBERTO PETTA

**UNICAMP
2002**

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

P658a Pinto, Alessandra Cachuté Peloggia
Avaliação do padrão de sangramento em usuárias de
implante liberador de nesterone até 1 ano de uso /
Alessandra Cachuté Peloggia Pinto. Campinas, SP :
[s.n.], 2002.

Orientador: Carlos Alberto Petta
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hormônios. 2. Planejamento Familiar. 3.
Anticoncepção. I. Carlos Alberto Petta. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ALESSANDRA C. PELOGGIA PINTO

Orientador: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 28/08/2002

Dedico este trabalho ...

*Aos meus pais Elenilce e Nestor,
a quem devo a vida, pelo exemplo de caráter e dignidade.*

*Ao Rovilson,
alma gêmea e grande incentivador.*

*Ao Guilherme,
razão da minha vida, poema ao qual dei à luz.*

*À Camila,
companheira de todas as horas.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Petta, pelo exemplo como pesquisador e pelo apoio recebido desde os tempos de residência.

Ao Prof. Dr. José Guilherme Cecatti, pelo incentivo ao início das atividades científicas.

Ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, pelo contínuo estímulo e desinteressada ajuda.

Às secretárias Verônica Barros e Margareth Donadon pela paciência e dedicação em todas as fases deste trabalho.

À estatística Maria Helena de Sousa, pela ajuda pacienciosa na análise dos resultados.

Ao analista de sistema Linardo Snicker, pelo trabalho realizado.

Ao meu sogro, sogra, cunhados e cunhadas pela paciência e compreensão durante a minha ausência.

À amiga Eliane Regina pelo apoio sempre presente e exemplo de amizade.

Aos amigos Délio, Simiran e Júlio pelo companheirismo e principalmente cumplicidade desde os tempos de residência.

À Assessoria Técnica/CAISM, pela revisão gramatical e confecção dos slides.

*Aos amigos do CEMICAMP, enfermeiras do Ambulatório de Planejamento Familiar,
CAISM e ASTEC, pelo apoio e incentivo.*

Aos alunos e residentes, que devem ser o objetivo de todo professor.

*Às mulheres que participaram deste estudo, que a contribuição delas possa reverter
numa melhoria da qualidade de vida de nossa população.*

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	11
1.1. Implantes	13
1.2. Anormalidades nos vasos endometriais	23
1.2.1. Redução na integridade vascular	23
1.2.2. Alteração na angiogênese	24
1.3. Alteração no ambiente endometrial	25
1.3.1. Alterações na hemostasia endometrial	25
2. Objetivos	28
2.1. Objetivo geral	28
2.2. Objetivos específicos	28
3. Sujeitos e Métodos	29
3.1. Desenho do estudo	29
3.2. Tamanho da Amostra	29
3.3. Seleção de sujeitos	30
3.4. Critérios de inclusão	30
3.5. Critérios de exclusão	30
3.6. Variáveis estudadas	31
3.6.1. Variável independente	31
3.6.2. Variável dependente	31
3.6.3. Variáveis de controle	32
3.7. Instrumento para coleta de dados	32
3.8. Processamento de Dados	33
3.9. Análise dos Dados	33
4. Resultados	34
5. Discussão	40
6. Conclusões	53
7. Referências Bibliográficas	54
8. Bibliografia de Normatizações	63

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona de depósito
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FSH	Hormônio folículo-estimulante
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LH	Hormônio luteinizante
MAC	Método anticoncepcional
SHBG	Globulina carreadora de hormônio sexual
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

Resumo

As alterações no padrão de sangramento são praticamente universais em usuárias de métodos contraceptivos contendo somente progestógenos, sendo uma importante causa de descontinuação destes métodos. Este estudo foi desenvolvido com o intuito de se avaliar o padrão de sangramento em 96 usuárias do implante liberador de Nestorone durante um ano de uso. O padrão mais freqüente apresentado pelas usuárias foi o *spotting*, representando cerca de 61%, seguido de amenorréia em torno de 16%, metrorragia 7% e oligomenorréia 6%. Somente 10% das pacientes mantiveram o padrão regular de sangramento. A maioria das mulheres apresentava-se entre 25 e 29 anos, não havendo correlação significativa entre a idade, paridade ou índice de massa corpórea com o padrão de sangramento. Não foi observada nenhuma gravidez durante o período estudado. A maior razão de descontinuação do método esteve relacionada com o desejo de gestação, representando 6,5%, sendo que a taxa de continuação esteve em torno de 87,4%. Os resultados deste estudo evidenciaram a necessidade de se realizar um aconselhamento adequado, dirigindo o enfoque para as possíveis alterações no padrão de sangramento que essas mulheres possam apresentar, para assim obter uma melhor aceitabilidade do método.

Summary

Nestorone progestin, a potent 19-nor-progesterone derivative, is being tested as a contraceptive agent because of its favorable pharmacological profile when compared to other contraceptive steroids currently available in the market. It is not effective when administered by the oral route because of its low bioavailability. However, Nestorone is effective in inhibiting fertility at low doses when administered by implants, vaginal rings and transdermal gel. Changes in the bleeding pattern are almost universal in women using progestin-only methods of contraception, and are a frequent cause of discontinuation of these methods. The present study was designed to explore the changes in the bleeding patterns of 96 users of Nestorone implant during one year of use. The most common bleeding pattern observed was spotting (60%), followed by amenorrhea (16%), metrohrragia (7%) and oligomenorrhea (6%), only 10% of users had regular bleeding. The great majority of women were between 25 and 29 years old. No pregnancies occurred during the study period of one year. The major reason for discontinuation was desire of pregnancy (6.5%) and the continuation rate at one year was 87.4%. Women contemplating use of a progestogen-only contraceptive method need to be counseled about alterations to the bleeding pattern but can be reassured that total blood loss will usually be less than with normal cycles.

1. Introdução

Controlar os nascimentos não é privilégio das sociedades modernas contemporâneas. Desde muitos anos atrás, o homem tem prestado atenção significativa à regulação da fecundidade, desde as receitas dos gregos antigos aos métodos hormonais modernos e, assim, as sociedades humanas procuram buscar em um momento ou outro, limitar o número de descendentes.

Acompanhando a evolução dos métodos contraceptivos, desde a introdução do primeiro contraceptivo hormonal em meados dos anos 50 até hoje, várias pesquisas buscam uma melhora das propriedades bioquímicas dos hormônios, incluindo a diminuição das doses.

Nos últimos 30 anos foram realizados muitos estudos com anticoncepcionais contendo somente progestógeno, e estima-se que cerca de 20 milhões de mulheres estejam fazendo uso destes métodos no mundo (D'ARCANGUES, 2000). Em continuidade à pesquisa por métodos melhores em planejamento familiar, os progestógenos surgem como promessa por poderem ser usados em pessoas de risco para o uso de estrogênio, porém ainda não sem efeitos

colaterais. Os progestógenos, que são hormônios sintéticos que atuam de maneira similar ao hormônio natural feminino que é a progesterona, estão disponíveis pelo menos de quatro diferentes maneiras por diversos períodos de tempo:

- contraceptivos injetáveis
- sistemas intra-uterinos liberadores de hormônio
- anéis vaginais
- implantes

Diferentes progestógenos acabam sendo eficazes por vários períodos de tempo, dependendo da via de administração. Progestógenos em contraceptivos orais são eficazes somente por 24 horas, requerendo da usuária um controle rigoroso do horário em que ingere os comprimidos. A eficácia de alguns progestógenos pode ser prolongada através da sua incorporação em uma solução injetável ou em um carregador que promove a liberação gradual do hormônio; assim, eles podem ter a sua duração aumentada para um mês ou até vários anos.

Dentre as vantagens de se usar um progestógeno de longa duração está o fato de se poder eliminar a ingestão diária de pílula anticoncepcional e evitar os efeitos colaterais dos estrogênios. Por outro lado, a maior causa de descontinuação é a desestruturação do ciclo menstrual habitual, o que provoca irregularidade menstrual, períodos de ausência de menstruação ou ocasionalmente sangramento uterino aumentado (D'ARCANGUES, 2000). Porém, não existe

nenhuma evidência que essas alterações menstruais possam colocar em risco a saúde da paciente; pelo contrário, ao reduzir na maioria das vezes a perda sanguínea, estará reduzindo também o risco de anemia.

Uma das perspectivas atuais em relação ao uso dos progestógenos é a utilização destes métodos como opção terapêutica de algumas doenças ou distúrbios, evidenciando seu uso em mulheres com hemorragia uterina disfuncional, com dismenorréia severa (PUOLAKKA, NILSSON, HAUKKAA, 1996), e com endometriose. No caso da endometriose, cita-se o estudo de FEDELE et al. (2001), onde se utilizou o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel com boa resposta ao tratamento da endometriose do septo retovaginal, ou o estudo-piloto de VERCELLINI et al. (1999), com o mesmo sistema intra-uterino utilizado com resultado positivo no tratamento da dismenorréia associada à endometriose.

1.1. Implantes

Os implantes contendo somente progestógenos representam um aumento das opções de métodos anticoncepcionais de alta eficácia. Podem ainda ser uma importante opção anticoncepcional para mulheres que apresentam contra-indicações para outros tipos de contraceptivos, como pílulas e dispositivos intra-uterinos, podendo ser utilizados em mulheres que amamentam ou com algum risco cardiovascular. Ao contrário do acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), os implantes, à medida que seu uso se prolonga, não promovem uma diminuição da massa óssea (CROMER et al., 1996).

Em 1967 foi realizado o primeiro estudo clínico com cápsulas de elastômero polidimetilsiloxano (Silastic) liberadoras de progestógenos (CROXATTO, 2000), e, desde então, vários implantes vêm sendo desenvolvidos como métodos contraceptivos. A maioria dos implantes é composta de Silastic, geralmente em duas formas:

- cápsulas completas com hormônio
- moldados em hastes sólidas impregnadas de hormônio

Os implantes devem ser inseridos logo abaixo da pele, com anestesia local, sendo que o procedimento demora cerca de dez a 15 minutos. Para sua remoção também se utiliza anestesia local, sendo importante ressaltar que todo esse procedimento requer uma pessoa treinada.

A quantidade de hormônio liberada pelo implante pode variar, dependendo de algumas características em relação ao tipo de hormônio usado, sendo que alguns hormônios se difundem mais rapidamente que outros, diminuindo o tempo de uso, ao passo que aqueles que se difundem mais lentamente duram mais. Em todos os hormônios a quantidade liberada diminui com o tempo; porém, em alguns, a taxa estabiliza-se após os primeiros meses de uso (NASH, ROBERTSON, JACKANICZ, 1978). À medida que a área de superfície do implante aumenta, a taxa do hormônio liberada também aumenta. Os implantes na forma de haste permitem que o hormônio atinja a superfície de forma mais rápida, liberando maior quantidade de esteróide que os implantes na forma de

cápsula. Algumas cápsulas e hastes não devem ser esterilizadas por irradiação, visto que esse procedimento tende a reduzir a taxa de droga liberada.

Os implantes liberadores de levonorgestrel -Norplant e Jadelle- ambos desenvolvidos pelo *Population Council*, são praticamente idênticos na performance clínica. São implantes subdérmicos, inseridos sob anestesia local, liberando levonorgestrel de forma contínua imediatamente após a inserção. O Norplant, produzido desde 1985, consiste em um sistema de seis cápsulas contendo 36mg de levonorgestrel cada, totalizando 216mg. Cerca de 2/3 da droga permanecem na cápsula após o período estipulado de cinco anos de uso. Cada cápsula de Norplant é constituída por um pedaço de borracha de silicone macia com 34mm de comprimento e 2,4mm de diâmetro, sendo fechada nas duas extremidades com adesivo de silicone (CROXATTO, 2002).

Estudos realizados por DIAZ et al., (1982) e ROBERTSON et al. (1983), demonstraram que o Levonorgestrel é liberado em maior quantidade durante o primeiro ano de uso quando comparado aos outros anos subseqüentes. Durante o primeiro ano, a taxa de liberação encontra-se acima de 100µg/dia e diminui para cerca de 60µg/dia ao final do ano. A média de liberação no segundo e nos anos subseqüentes até o sexto ano é constante, terminando com 30µg/dia. Após 60 meses, existem ainda 69% da dose inicial do esteróide nas cápsulas (NASH et al.,1978; DIAZ et al.,1982).

O Jadelle, inicialmente chamado de Norplant II, foi designado para realizar a mesma performance do Norplant, porém com um menor número de

unidades, tornando a sua inserção e remoção procedimentos mais fáceis de serem executados. Consiste em um sistema de duas hastes liberando a mesma quantidade de levonorgestrel que as seis cápsulas de Norplant. Cada haste contém 75mg de cristais de levonorgestrel embebidos em dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano. Este núcleo central é coberto por uma fina camada de borracha de silicone medindo 43mm de comprimento, com um diâmetro externo de 2,4mm. Como consequência disso, a taxa de difusão de unidade por área de superfície é muito maior, e assim, duas hastes podem liberar *in vivo* a mesma dose diária de levonorgestrel que as seis cápsulas durante os primeiros quatro anos de uso (ROBERTSON et al., 1983).

O levonorgestrel possui um importante efeito antiestrogênico que torna o muco cervical praticamente impenetrável ao espermatozóide, prevenindo assim a fertilização (BRACHE et al., 1985; CROXATTO, DIAZ, SALVATIERRA, 1987).

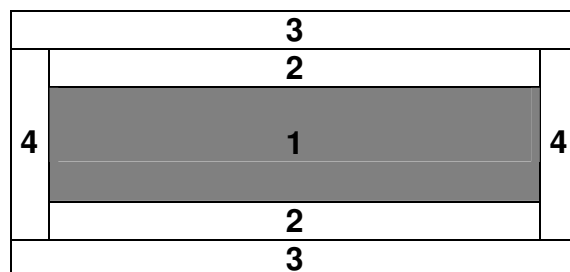
Recentemente lançado no país, o Implanon apresenta-se como um implante de haste única, contendo 68mg de etonogestrel preparado para um efeito contraceptivo de no máximo três anos, sendo menos androgênico e com atividade progestacional maior que o levonorgestrel. Desenvolvido pela Organon-Holanda, é de fácil inserção e remoção, seu modo de ação é baseado na inibição da ovulação, o que ocorre em aproximadamente 100% dos ciclos de todas as mulheres (CROXATTO & MÄKÄRÄINEN, 1998).

A liberação *in vivo* foi determinada em oito mulheres jovens e saudáveis que receberam três injeções intravenosas em bolo de etonogestrel: uma antes

da inserção do implante, outra um ano após a inserção do implante e a última após a remoção do implante (WENZL et al., 1998). A concentração sérica do etonogestrel foi determinada por radioimunoensaio com o objetivo de se estabelecer os parâmetros farmacocinéticos. Após três meses, a taxa de liberação calculada foi de 60µg/dia, declinando lentamente para 30µg/dia ao final de dois anos. Após a inserção do implante, a média máxima dos níveis séricos de etanogestrel foi atingida no quarto dia, representando 813pg/ml. Ao final do primeiro ano a concentração estava em torno de 196pg/ml, seguida por um lento declínio para 156pg/ml ao final do terceiro ano (HUBER, 1998).

Acompanhando a tendência dos avanços em anticoncepção, surge novamente o Nestorone. O Nestorone possui como ingrediente ativo um progestógeno sintético derivado da 19-nor progesterona, previamente conhecido como ST1435, tendo sido sintetizado inicialmente por E. Merck, em Darmstadt, Alemanha. Porém, ficou esquecido por mais de 20 anos por ser inativo por via oral (LAURIKKA-ROUTTI, HAUKKAMAA, LÄHTEENMÄKI, 1992).

O implante contém uma haste central de 4,5cm de comprimento com 1,98mm de diâmetro, com cerca de 80mg ou 120mg do progestógeno, liberando *in vitro* 50µg e 37,5µg ao dia, respectivamente. A haste é composta de 60% de Nestorone uniformemente disperso em 40% de uma base de silicone, sendo coberta com uma membrana de celulose. Ambos são então envoltos por um tubo de silicone fechado em cada extremidade, com um adesivo caracterizado por silicone tipo A. Com isso, as dimensões finais do Nestorone passam a ser 4,9cm em comprimento e 2,5mm em diâmetro (Figura 1).



1. Haste central: 60% da droga / 40% base de silicone
2. Membrana limitante de celulose
3. Tubo de silicone
4. Adesivo de silicone tipo A

Figura 1 – Diagrama esquemático do implante de Nestorone

No Brasil, o mesmo progestógeno foi registrado com o nome de Elcometrine, porém apresentando-se morfológicamente diferente do Nestorone. O Elcometrine consiste de uma cápsula simples de silicone completa por 50mg do esteróide na forma cristalina. Foi desenvolvido com eficácia para seis meses, tendo sido registrado no Brasil como contraceptivo em 1998. (COUTINHO & MONTGOMERY,1999).

O Nestorone foi usado como contraceptivo pelas suas propriedades farmacológicas favoráveis, quando comparadas com outros contraceptivos esteróides disponíveis. É muito eficaz em inibir a fertilidade em baixas doses quando administrado de forma parenteral por implantes (COUTINHO, SILVA,

KRAFT, 1976), através de gel tansdémico ou anéis vaginais (LAURIKKA-ROUTTI, HAUKKAMAA, HEIKENHEIMO, 1990; ALVAREZ et al., 1992). Teoricamente, o ST1435 é um excelente candidato para contracepção pós-parto, durante a amamentação, visto que não é biologicamente ativo por via oral e a pequena quantidade do esteróide presente no leite materno, que é transferida ao bebê, é rapidamente metabolizada (LAHTEENMAKI et al., 1990)

LÄTEENMÄKI & LÄTEENMÄKI em 1985, mostraram que em mulheres que estavam usando o derivado da 19-nor-progesterona, como o ST1435, mesmo as baixas concentrações plasmáticas do esteróide foram capazes de causar uma supressão efetiva na foliculogênese, evidenciada através de baixa concentração plasmática de estradiol, acompanhada da supressão da concentração plasmática de hormônio luteinizante (LH) e aumento na concentração plasmática de hormônio folículo-estimulante (FSH).

A biopotencialidade de um esteróide é geralmente dependente da sua afinidade pelos seus receptores. A intensa atividade dos progestógenos sintéticos como o Nestorone é decorrente, em parte, de sua grande afinidade com os receptores de progesterona. Outros fatores que podem influenciar esta potencialidade são a suscetibilidade ao metabolismo enzimático e à extensão com a qual se liga às proteínas plasmáticas circulantes (KUMAR et al., 1999). Segundo os autores, o Nestorone não se liga aos receptores androgênicos, não possuindo atividade androgênica nem estrogênica. Como a progesterona, e diferentemente de outros progestógenos que são estruturalmente relacionados aos andrógenos, este esteróide não tem efeito nos padrões de lipoproteínas e

proteínas hepáticas como a Globulina Carreadora de Hormônio Sexual (SHBG), e nem afeta o metabolismo de carboidratos.

Estudos determinaram uma correlação entre doença cardiovascular e algumas lipoproteínas. Uma baixa concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL) está associada com o aumento do risco de infarto do miocárdio, e alguns contraceptivos orais têm mostrado ser um fator de risco para doença coronariana (KURUNMAKI et al.,1985).

O uso de progestógenos derivados da 19 nortestosterona está associado com um decréscimo nos níveis de HDL. Porém, ODLIND et al. (1985), procuraram mostrar que não existe diferença após medir os níveis de HDL antes, com um mês e com seis meses de tratamento em mulheres fazendo uso de 30 μ g, 60 μ g e 120 μ g de Nestorone/dia. Também foram realizados testes de tolerância à glicose, incluindo determinação insulínica, em mulheres recebendo 120 μ g de Nestorone/dia. Os níveis de glicose e concentração de insulina permaneceram inalteráveis durante o período, indicando que o Nestorone não influencia o metabolismo dos carboidratos.

Experimentos em humanos com o Nestorone têm crescido ao longo dos anos, sendo que os primeiros resultados com este implante resultam de ensaios clínicos conduzidos no Chile, República Dominicana e Finlândia: HAUKKAMAA et al. em 1992 relataram um estudo com 11 mulheres em uso do implante liberador de Nestorone de 4cm, contendo aproximadamente 80mg do progestógeno. Neste estudo, a ovulação foi efetivamente bloqueada, havendo

uma alteração no padrão menstrual mais aceitável do que em pacientes que receberam a dose dobrada do Nestorone através da inserção de dois implantes de 4cm.

Em 1995, em uma clínica chilena, DIAZ et al. investigaram a performance clínica e a média de liberação *in vivo* do implante de 4cm. Foram observadas 70 mulheres saudáveis e com fertilidade comprovada. Não foi observada nenhuma gravidez, sendo que a média dos níveis de Nestorone declinou de 112 ± 8 para 86 ± 3 pmol/L do primeiro ao 24^o. mês de uso. Não foram observadas alterações nas lipoproteínas plasmáticas ou em outros parâmetros bioquímicos. A principal queixa resumiu-se no sangramento uterino anormal. Baseado na quantidade de esteróide perdido dos implantes estimou-se que a média diária de liberação de Nestorone *in vivo* foi de 45/50 μ g/dia, chegando-se à conclusão que o implante de 4cm liberador de Nestorone pode proporcionar uma contracepção efetiva por até dois anos de uso.

Como mencionado anteriormente, esse implante apresenta poucos efeitos colaterais, sendo o efeito mais significativo o distúrbio no sangramento menstrual, variando desde amenorréia a *spotting* e sangramento irregular (COUTINHO, 1978; LAURIKKA et al., 1992). Outros efeitos colaterais incluem manifestações menores, como cefaléia e náuseas, podendo ocorrer aumento ovariano que usualmente desaparece de forma espontânea. A gravidez acidental também pode acontecer; contudo, essa possibilidade tem sido

bastante remota, com uma chance de ocorrência menor que 1% (LAURIKKA-ROUTTI & HAUKKAMAA, 1992).

Como se pode observar, tanto os métodos injetáveis como os implantes contendo progestógenos possuem características em comum: são extremamente eficientes e as suas propriedades a longo prazo facilitam o seu uso. Por outro lado, um importante efeito colateral destes métodos contraceptivos é o distúrbio menstrual por eles induzidos. Raramente ocorrem episódios de sangramento abundante, sendo que a grande maioria das mulheres apresenta um volume de sangramento menor que nos ciclos menstruais habituais (BELSEY & PEREGOUDOV 1988).

Os mecanismos relacionando o uso de implantes aos distúrbios menstruais ainda não estão totalmente esclarecidos. Nos últimos 20 anos foram realizadas várias pesquisas para se estudar os aspectos clínicos relacionados e as reações no endométrio que poderiam causar esses distúrbios. Como a ruptura epitelial e vascular do endométrio ocorre antes do sangramento vaginal, as investigações mais recentes têm-se centralizado nos vasos sanguíneos endometriais e no controle local do seu crescimento, ruptura e tempo de reparação.

HICKEY, DWARTE, FRASER em 1996, através de exame histeroscópico observaram que o sangramento endometrial é focal, seguido tanto da exposição a baixas ou a altas doses de progestógeno. Porém, ainda não existe informação suficiente sobre o padrão de ruptura dos vasos em ciclos

menstruais normais. Portanto, não se sabe se o sangramento focal geralmente ocorre ou se é específico nos casos de sangramento de ruptura.

Atualmente o que se sabe é que esse sangramento de ruptura surge em um endométrio com vasos anormais, situados em um ambiente endometrial também anormal (HICKEY, DWARTE, FRASER, 2000). A natureza dessas alterações endometriais e as razões que predispõem a esse sangramento irregular serão discutidas a seguir.

1.2. Anormalidades nos vasos endometriais

1.2.1. Redução na integridade vascular

Baseado nos primeiros estudos de avaliação endometrial, o sangramento menstrual normal surge primariamente das arteríolas espiraladas, parecendo ser controladas inicialmente por vasoconstrição (MARKE, 1940). Por outro lado, as avaliações histeroscópicas e estudos imuno-histoquímicos sugerem que o sangramento de ruptura surge de pequenos capilares e veias localizados na superfície endometrial (HICKEY et al., 1996; HICKEY et al., 2000). Esses pequenos vasos são compostos somente por células endoteliais circundadas por uma membrana basal, existindo evidências de que a sua integridade fica prejudicada durante o uso de implantes contraceptivos. Durante os primeiros meses de exposição ao Norplant, o número de vasos endometriais circundados pelos componentes da membrana basal (laminina, colágeno IV) encontra-se

reduzido (HICKEY et al., 1999). Isto parece tornar esses vasos mais frágeis, sendo que os meses iniciais do uso do implante são os mais comuns de se acontecer o sangramento de ruptura.

1.2.2. Alteração na angiogênese

A aparência microvascular endometrial encontra-se alterada com a exposição ao progestógeno. Uma dilatação vascular superficial (HICKEY et al., 1998) e as formações neovasculares (HICKEY et al., 1996) sugerem que os implantes contraceptivos podem interferir na angiogênese endometrial. Além do mais, os progestógenos de baixa dosagem estão associados com o aumento relativo na densidade vascular endometrial; este aumento na densidade, associado a uma redução estromal, pode contribuir com a fragilidade vascular (ROGERS, ALI, AFFANDI, 1993; HICKEY et al., 1999).

LAU, AFFANDI, ROGERS em 1999 relataram um aumento na atividade do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) em pacientes usuárias do Norplant, sendo que este fator contribui com a permeabilidade vascular, promove dilatação e angiogênese. A regulação deste fator e de outros fatores angiogênicos pode também estar alterada, podendo contribuir com uma morfologia vascular anormal do endométrio.

1.3. Alteração no ambiente endometrial

1.3.1. Alterações na hemostasia endometrial

Sabe-se que a constrição das arteríolas espiraladas no endométrio é essencial no mecanismo precoce da hemostasia menstrual (MARKE, 1940). O desenvolvimento das arteríolas espiraladas é bloqueado pelos progestógenos (JOHANNISSON, 1990), e o sangramento que surge de outros vasos pode resultar no comprometimento da hemostasia e, conseqüentemente, em um sangramento prolongado. O óxido nítrico é um grande mediador de várias funções vasculares e de processos inflamatórios. CHWALISZ & GARFIELD em 2000 relataram um estudo em primatas, onde o óxido nítrico poderia estar envolvido na iniciação e manutenção do sangramento menstrual, através da quebra tecidual e relaxamento muscular, bem como através da inibição da agregação plaquetária.

Apesar de não haver nenhum estudo sistemático que investigue a ação do óxido nítrico no endométrio de mulheres com sangramento uterino anormal, é bem possível que este possa desempenhar um papel central na iniciação e manutenção do sangramento de ruptura endometrial. O óxido nítrico é um potente vasodilatador, e endométrios expostos a progestógenos comumente demonstram vasos dilatados na sua superfície (HICKEY et al., 1998). Além

disso, podem causar uma destruição tecidual através da ativação das metaloproteinases, induzindo apoptose.

Mais recentemente, SALAMONSEN et al. em 2000, mostraram haver consideráveis evidências da participação das metaloproteinases na menstruação. As metaloproteinases são proteases zinco-dependentes que degradam componentes específicos da matriz extracelular, levando à perda tecidual endometrial e fragilidade vascular, tentando assim explicar o sangramento menstrual. A regulação das metaloproteinases é complexa e ocorre em múltiplos níveis, incluindo a transcrição genética. Os autores demonstraram que as metaloproteinases estão presentes no endométrio, apresentando variações espacial e temporal com um aumento no período perimenstrual, sendo responsáveis pela degradação do endométrio durante a menstruação.

A menstruação é caracterizada por um grande número de feitos, incluindo as respostas inflamatórias com infiltração, proliferação e ativação leucocitárias ocorrendo no endométrio primariamente à menstruação. SALAMONSEN & LATHBURY em 2000, propuseram então que os leucócitos não só liberam as metaloproteinases, mas também que a interação entre esses leucócitos e as células epiteliais e estromais do endométrio possam ativá-las. Nesse mesmo estudo os autores analisaram mulheres em uso de contraceptivos contendo somente progestógenos e observaram que a extensão endometrial das metaloproteinases e a imunolocalização dos neutrófilos e eosinófilos era semelhante ou maior do que nas mulheres do controle. Com esses resultados, os autores sugeriram que as metaloproteinases e os leucócitos podem estar

envolvidos na ruptura endometrial das mulheres que usam método contraceptivo somente com progestógeno.

Por fim, um estudo-piloto em usuárias de Norplant, realizado por HICKEY et al., 2000 mostrou uma perfusão endometrial reduzida, sendo que essa redução na perfusão pode levar a uma hipóxia endometrial e, esta, por ser um potente desestabilizador vascular, acaba por comprometer a integridade endotelial (ALI et al.,1998), induzindo uma ruptura vascular com estimulação da angiogênese através da liberação do VEGF.

Apesar de não se conseguir caracterizar por completo a real origem do distúrbio menstrual em usuárias de contraceptivos, a realidade é que as usuárias de método contraceptivo somente com progestógeno apresentam como principal efeito colateral uma desestruturação no ciclo menstrual normal. A maior significância desta desestruturação do ciclo menstrual é o desagrado por parte das mulheres, sendo esta a razão primordial para se rejeitar ou descontinuar o método.

Por esse motivo, procurou-se avaliar como se caracteriza o padrão menstrual em usuárias do implante subdérmico liberador de Nestorone, para que se possa orientar e aconselhar melhor as pacientes com relação a esse efeito indesejado.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Descrever o padrão de sangramento em usuárias de implante subdérmico liberador de Nestorone.

2.2. Objetivos específicos

1. Relacionar o padrão de sangramento com as características pessoais da paciente (idade, paridade, índice de massa corpórea).
2. Relacionar o padrão de sangramento com a descontinuação do método.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo retrospectivo descritivo.

3.2. Tamanho da Amostra

Este estudo é parte de uma pesquisa multicêntrica que avalia a eficácia contraceptiva do método em 300 mulheres admitidas em clínicas no Brasil, República Dominicana e Chile, sendo 100 acompanhadas na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

O presente estudo avaliou as mulheres atendidas no centro brasileiro, que usaram o implante subdérmico contendo 120mg de Nestorone, liberando 125µg/dia do esteróide.

3.3. Seleção de sujeitos

Foram selecionadas mulheres no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) - UNICAMP que estivessem fazendo uso do método há um ano. Foram avaliados os calendários menstruais que as pacientes receberam na data da inserção do método, observando-se o padrão de sangramento mensal.

3.4. Critérios de inclusão

- Mulheres saudáveis com idade entre 18 e 35 anos
- Peso menor ou igual a 80kg
- Ciclos menstruais regulares
- Mulheres que não usaram contraceptivos injetáveis por pelo menos três meses antes do início do estudo
- Mulheres sem contra-indicação ao uso de progestógenos
- Mulheres que não desejem engravidar

3.5. Critérios de exclusão

- Mulheres que não estivessem grávidas ou amamentando
- História de câncer, hiperprolactinemia, trombose, tromboflebite, problemas cardiovasculares, alterações endócrinas, epilepsia e hipertensão

- Uso de qualquer método contraceptivo durante o estudo, com exceção ao uso ocasional do condom. Se fosse usado o condom, a ocasião deveria estar registrada no diário menstrual.
- História de gravidez ectópica
- Sangramento genital persistente

Observação: Os critérios de inclusão e exclusão apresentados faziam parte do estudo multicêntrico, sendo que, para esta análise, todas as participantes eram elegíveis para o estudo e não havia critérios de exclusão.

3.6. Variáveis estudadas

3.6.1. Variável independente

- Uso do implante subdérmico liberador de Nestorone.

3.6.2. Variável dependente

Padrão de sangramento caracterizado da seguinte forma:

- Amenorréia: ausência de menstruação por um prazo de tempo equivalente a pelo menos três dos intervalos de ciclos precedentes.
- *Spotting*: qualquer sangramento vaginal que não fosse necessária proteção com absorvente.

- Eumenorréia: ciclos menstruais com intervalo entre 21 a 35 dias, duração do sangramento em torno de três a sete dias e uso de três absorventes ao dia.
- Metrorragia: intervalos irregulares, com duração e quantidade de fluxo excessivo.
- Oligomenorréia: presença de sangramento escasso em um intervalo maior que 45 dias.

Observação: Os padrões de sangramento foram agrupados para se poder realizar uma análise estatística adequada, já que o tamanho amostral não permitia esta análise com os padrões de forma individual.

3.6.3. Variáveis de controle

- Idade: anos completos no momento da entrada no estudo, verificada no prontuário.
- Paridade: número total de partos, normal ou operatório, com feto pesando 500g ou mais.
- Índice de massa corpórea (IMC): calculado através do peso em quilograma (kg) dividido pela altura em metro elevada ao quadrado.

3.7. Instrumento para coleta de dados

Os dados foram coletados através da análise do calendário menstrual trazido pela paciente em cada consulta de retorno. Caso ocorresse a

descontinuação do método, as pacientes respondiam a um questionário com as principais razões.

3.8. Processamento de Dados

Inicialmente foi realizada a revisão manual dos calendários menstruais para conferir a legibilidade e corrigir eventuais erros. Posteriormente, para se determinar a consistência dos dados, estes foram digitados por duas pessoas diferentes e armazenados utilizando-se o sistema SPSS e *Data Entry*.

3.9. Análise dos Dados

Foi realizada análise descritiva do padrão menstrual predominante expressa em porcentagem. Para a avaliação estatística da distribuição das mulheres segundo o padrão de sangramento e idade foi utilizado o teste qui-quadrado de Pearson.

Para avaliação da distribuição das mulheres segundo o padrão de sangramento com paridade e índice de massa corpórea, foi utilizado o teste qui-quadrado de Yates. Por fim, para se realizar a análise estatística das taxas de descontinuação do método, utilizou-se o teste de Wilcoxon-Gehan.

4. Resultados

Das 100 pacientes inicialmente selecionadas para o estudo, quatro deixaram de ser incluídas por não preencherem corretamente os critérios de inclusão do estudo principal. Das 96 restantes, 14 deixaram de usar o método durante o ano de estudo.

Ao se analisar as características pessoais, observou-se que a maioria das usuárias apresentava-se concentrada entre 25 e 29 anos. Ao se analisar o número de filhos vivos, observou-se que a grande maioria das mulheres tinha apenas um filho. Quando se avaliou a distribuição percentual do índice de massa corpórea das usuárias, observou-se uma maior porcentagem nas pacientes consideradas não obesas (Tabela 1).

TABELA 1**Características pessoais das usuárias do implante liberador de Nestorone**

	n	%
Idade (anos)		
Até 24	35	36,5
25-29	36	37,5
≥ 30	25	26
Paridade		
Até 1	55	57,3
≥ 2	41	42,7
Índice de Massa Corpórea		
Até 24,99	60	62,5
≥ 25,00	36	37,5

Com relação à distribuição do padrão menstrual predominante, a porcentagem de *spotting* foi maior, seguida por amenorréia. Somente uma porcentagem mínima manteve o padrão de sangramento regular do início do estudo (Tabela 2).

TABELA 2**Distribuição percentual das mulheres segundo o padrão de sangramento predominante até 1 ano de uso**

Padrão menstrual Predominante	n	%
Amenorréia	15	16
Eumenorréia	10	10
<i>Spotting</i>	58	61
Metrorragia	7	7
Oligomenorréia	6	6
(n)	(96)	(100)

Ao se relacionar as faixas etárias com o padrão de sangramento, observou-se que em todas as faixas etárias houve uma distribuição percentual maior de eumenorréia, amenorréia e oligomenorréia (Tabela 3).

TABELA 3
Distribuição percentual das mulheres segundo o padrão menstrual predominante e idade

	Padrão menstrual		n	p
	(1) %	(2) %		
Idade em anos				0,29 *
Até 24	54	46	(35)	
25-29	69	31	(36)	
≥ 30	52	48	(25)	

(1) Amenorréia + eumenorréia + oligomenorréia

(2) *Spotting* +metrorragia

* Teste qui-quadrado de Pearson

Ao se relacionar o padrão menstrual com o número de filhos vivos, tanto as primíparas como as múltíparas apresentavam uma porcentagem maior envolvendo os padrões de oligomenorréia e amenorréia (Tabela 4).

TABELA 4
Distribuição percentual das mulheres segundo o padrão menstrual predominante e paridade

	Padrão menstrual		n	p
	(1) %	(2) %		
Número de filhos				>0,99 #
Até 1	60	40	(55)	
≥ 2	59	41	(41)	

(1) Amenorréia + eumenorréia + oligomenorréia

(2) *Spotting* +metrorragia

Teste qui-quadrado de Yates

Ao se avaliar o índice de massa corpórea com padrão de sangramento as diferenças não foram significativas, sendo as freqüências maiores nos padrões amenorréia, eumenorréia e oligomenorréia.

TABELA 5
Distribuição percentual das mulheres segundo o padrão de sangramento predominante e IMC (kg/m²)

	Padrão menstrual		n	p
	(1) %	(2) %		
IMC (kg/m²)				0,18
Até 24,99	53	47	(60)	
≥ 25,00	69	31	(36)	

(1) Amenorréia + eumenorréia + oligomenorréia

(2) *Spotting* +metrorragia

Teste qui-quadrado de Yates

A principal razão de descontinuação esteve relacionada com desejo de gravidez, entretanto, a taxa de continuação foi elevada.

TABELA 6
Taxas brutas acumuladas de descontinuação por causas específicas e de continuação ao uso do Nestorone, aos 12 meses

Causas	Taxa (%)	EP
Desejo de gravidez	6,5	[2,6]
Sangramento irregular	2,3	[1,6]
Outra *	4,3	[2,1]
Continuação	87,4	[3,4]

* Inclui uma mulher que referiu ganho de peso, uma que referiu desistência por desejar outro MAC e 2 mulheres que referiam cefaléia.

EP: Erro-padrão da taxa acumulada de sobrevivência
(n = 96)

Das mulheres que descontinuaram o uso do implante de Nestorone por alteração no padrão de sangramento, a maior taxa relacionava-se com os padrões *spotting* e metrorragia.

TABELA 7
Taxas brutas acumuladas de descontinuação ao uso do Nestorone, segundo padrão de sangramento predominante, em 12 meses

Padrão menstrual	Taxa (%)	EP	n	p*
Amenorréia + eumenorréia + oligomenorréia	10,6	[4,1]	(57)	
<i>Spotting</i> + metrorragia	15,5	[5,8]	(39)	0,32

EP: Erro-padrão da taxa acumulada de sobrevivência

(n): Número de mulheres no início

* teste de Wilcoxon-Gehan

O padrão de sangramento entre as usuárias do implante liberador de Nestorone mostrou uma variação mensal considerável. Após seis meses de uso, cerca de 35% das pacientes referiram *spotting*, seguida de decréscimo desta taxa ao redor do nono mês, apresentando novamente aumento de 61% ao final de um ano. O padrão eumenorréia ficou mais estável, com apenas um ligeiro aumento de sua taxa ao redor do nono mês. O restante dos padrões permaneceram inalterados (Gráfico 1).

Ao se analisar a distribuição dos dias de sangramento, observou-se que ao longo de um ano de uso houve uma diminuição na porcentagem dos dias com maior sangramento (Gráfico 2).

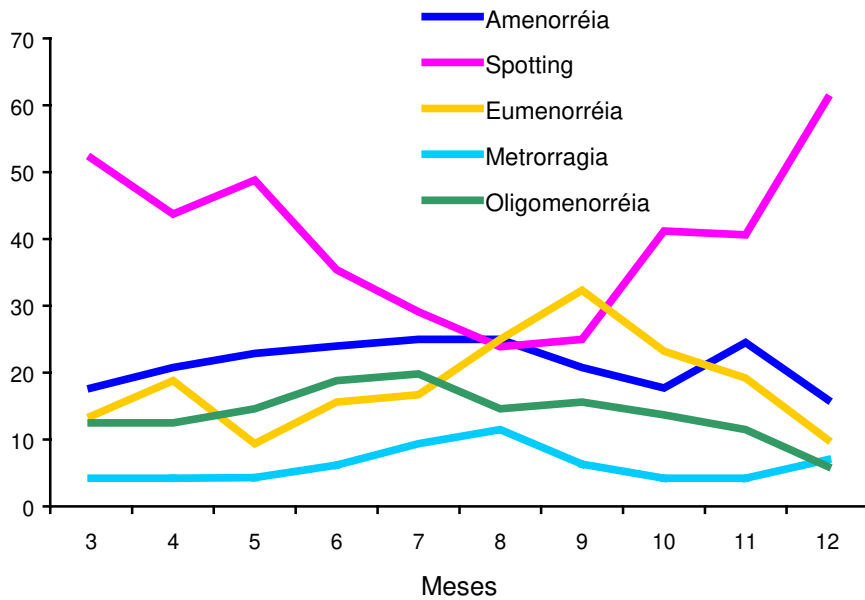


Gráfico 1. Avaliação mensal do padrão de sangramento das pacientes após um ano de uso do implante liberador de Nestorone

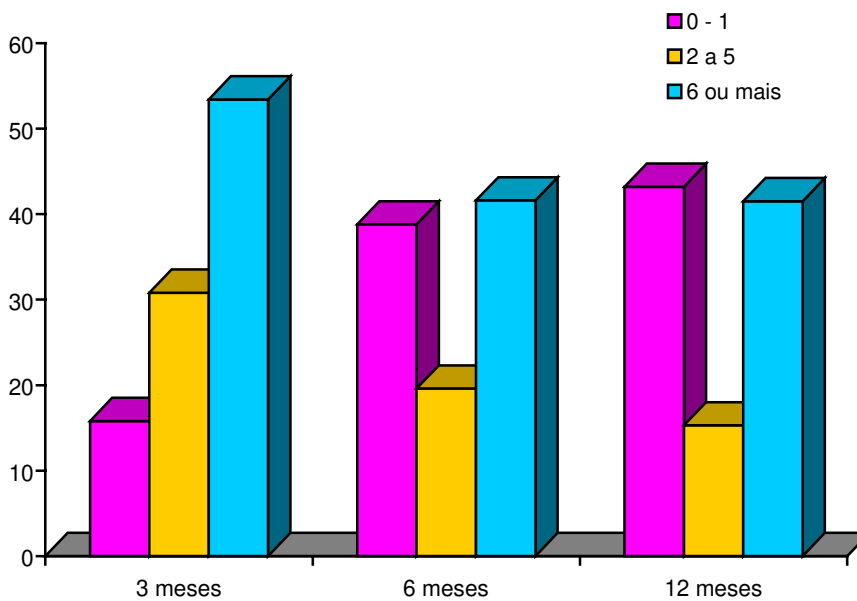


Gráfico 2. Avaliação dos dias de sangramento nas usuárias do implante liberador de Nestorone ao final de 3, 6 e 12 meses.

5. Discussão

Este estudo mostrou que a grande maioria das mulheres apresentava uma redução no volume total de sangramento após um ano de tratamento, com uma proporção maior de mulheres apresentando *spotting*. Os resultados são concordantes com os de outros estudos que avaliaram o padrão de sangramento em usuárias de Nestorone, liberando 120mg do esteróide. LAURIKKA et al. (1992) relataram padrão semelhante ao estudar um grupo de nove mulheres durante 21 ciclos menstruais, que faziam uso do Nestorone em forma de gel transdérmico. O tratamento teve início no quinto dia do ciclo, tendo sido testadas três doses diárias diferentes (0,5mg, 0,8mg e 1,0mg). Durante o primeiro ciclo de tratamento, duas das nove mulheres apresentaram *spotting*, porém quando a dose de 0,8mg foi usada por três meses, quatro mulheres relataram *spotting* e sangramento irregular por poucos dias. Somente cinco voluntárias relataram sangramento mais intenso por três dias na metade do estudo; porém, não foi necessário nenhum tratamento.

Em outro estudo com 26 mulheres, que preenchiam os mesmos critérios de inclusão deste estudo, LAURIKKA et al. em 1992, observaram os efeitos colaterais com o uso do implante liberador de Nestorone, sendo que o principal efeito colateral do uso deste método contraceptivo foi o sangramento uterino anormal, onde cerca de metade das mulheres apresentaram sangramento irregular e *spotting*, sendo que em 25% das pacientes observou-se amenorréia após um ano de uso. A casuística deste trabalho mostrou que 16% das voluntárias estavam em amenorréia ao final de um ano do uso do implante.

KURUNMAKKI et al. em 1985 estudaram os efeitos colaterais do implante liberador de Nestorone em 28 mulheres voluntárias. Foram utilizadas cápsulas de 15mm, 20mm e 30mm de comprimento. O implante foi inserido até o sétimo dia do ciclo menstrual e seis meses após a inserção do primeiro, foi inserido novo implante com o intuito de se manter uma contracepção efetiva, já que a distribuição do hormônio ocorria de maneira muito rápida. Os dois implantes eram retirados ao final de um ano. Cerca de 45% das mulheres apresentaram amenorréia, sendo que a inserção de uma nova cápsula não alterou o padrão menstrual. Não houve diferença nos efeitos colaterais hormonais entre as pacientes que utilizaram cápsulas de 30mm, 20mm ou 15mm, porém mulheres que usaram cápsulas de 20mm ou 15mm apresentaram sangramento significativamente maior na sua duração, bem como períodos de *spotting*.

Na análise do padrão menstrual das pacientes deste estudo, observou-se que cerca de $\frac{1}{4}$ apresentavam-se com uma diminuição ou ausência do fluxo menstrual, sendo que apenas 10% das pacientes mantiveram o padrão de

sangramento regular do início do estudo. FRASER et al. em 2000, analisando 76 mulheres, procuraram avaliar o padrão menstrual comparando quatro métodos contraceptivos diferentes contendo progestógenos, incluindo o implante subdérmico liberador de 36mg de Levonorgestrel (Norplant), o implante subdérmico liberador de Nestorone de 4cm, o implante subdérmico liberador de Nestorone de 6cm liberando 100µg ou 150µg diariamente e o anel vaginal também liberador de 100µg de Nestorone. Os resultados obtidos evidenciaram uma taxa de amenorréia em torno de 16% e uma taxa de oligomenorréia em torno de 6% nas usuárias do implante liberador de Nestorone de 4cm, o mesmo utilizado no presente estudo.

DIAZ et al em 1995, com o intuito de avaliar a performance clínica e os principais efeitos colaterais do implante liberador de Nestorone, estudaram 70 mulheres usuárias do implante e um grupo controle com 19 usuárias do dispositivo intra-uterino (T de cobre). Os autores observaram que no grupo das usuárias de Nestorone, a proporção de mulheres com mais de dez dias de sangramento associado a *spotting* flutuaram entre 10% e 36% dentro dos dois anos de estudo, sem nenhuma tendência de melhora deste padrão no período.

Como pudemos observar, nos diversos estudos analisados em vários países com populações diferentes, a ocorrência de sangramentos tipo *spotting* é bastante freqüente nas usuárias de Nestorone. ODLIND et al. em 1984, relataram que o sangramento uterino freqüente esteve associado com flutuações

nas concentrações de estradiol plasmático; ao passo que a amenorréia esteve freqüentemente associada com baixa ou não flutuação nos níveis de estradiol.

FAUNDES et al. em 1999, realizaram um estudo com 29 mulheres voluntárias que utilizaram um implante único de 4cm contendo 80mg de Nestorone e dois implantes de 3cm contendo cada um 60mg de Nestorone, liberando 50 e 75µg/dia respectivamente. Os autores observaram que a secreção ovariana de estradiol e progesterona durante o uso do implante liberador de Nestorone, alterou o padrão menstrual das usuárias através da influência no endométrio com alterações na fisiologia vascular, e nos seus mecanismos de controle do sangramento. Os resultados também indicaram que a relação entre os hormônios sexuais endógenos e o sangramento não estava presente em todos os casos, e que o sangramento pode iniciar ou parar sem alterações claras nas concentrações de estradiol. Baixas concentrações persistentes de estradiol podem coincidir com longos episódios de amenorréia, ciclos curtos e período de sangramento prolongado. Os resultados apresentados neste estudo, bem como os resultados apresentados por outros autores (LANDGREN, JOHANISSON, MASIRONI,1982), confirmam que a secreção endógena de progesterona está associada com a curta duração do sangramento durante o uso de métodos contraceptivos com progestógenos.

DARNEY et al. em 1996 e FRASER, HICKEY, SONG, em 1996, relataram que os achados nas variações do padrão menstrual com a mesma baixa concentração de estradiol significam a razão para se desconsiderar a

relação entre a secreção de hormônios sexuais endógenos e padrões de sangramento durante o uso prolongado de outros progestógenos.

A grande preocupação e importância que se dá para as alterações menstruais são porque tanto neste estudo como nos de outros autores, estas alterações são a principal razão de descontinuação não só deste método, mas em qualquer método anticoncepcional contendo somente progestógenos.

Neste estudo observou-se uma taxa de descontinuação precoce, o que não pode ser parcialmente explicada pela demanda natural das alterações menstruais, visto que a maior taxa de descontinuação, cerca de 13,5%, esteve relacionada com o desejo de gravidez. Somente 2,5% estavam relacionados com sangramento uterino anormal.

Esses dados são curiosos, pois ao se analisar individualmente os calendários observou-se que a grande maioria das pacientes encontrava-se com irregularidade menstrual, quando comparada com o padrão menstrual do início do estudo. Talvez as pacientes tenham ficado constrangidas em dizer que estavam descontinuando o método ou até mesmo constrangidas em solicitar a retirada do implante, por se tratar de um estudo realizado no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM e tenham alegado desejo de gravidez para descontinuar o estudo.

No estudo de FRASER et al. (2000), a principal razão de descontinuação do uso do implante de 4cm liberador de Nestorone resumia-se em alterações menstruais relacionadas com *spotting*. Por sua vez, as pacientes que usavam

os anéis vaginais apresentavam uma taxa elevada de amenorréia, sendo esta a principal razão de descontinuação. Já no estudo de KURUNMAKI et al. (1985) a principal razão de descontinuação esteve relacionada com o padrão de amenorréia.

GOLD & COUPEY, em 1998 realizaram um estudo onde entrevistaram 328 mulheres jovens em três diferentes clínicas dos Estados Unidos com o intuito de se avaliar a opinião das pacientes que faziam uso de métodos contraceptivos na forma de implantes ou injetáveis. Relacionando com alterações no padrão menstrual, 74% das pacientes indicaram que parariam um método que causasse alteração menstrual e 66% das pacientes parariam um método se este causasse amenorréia. Todas essas razões de descontinuação do método por alteração no padrão menstrual estiveram relacionadas principalmente com fatores socioculturais das pacientes envolvidas nos estudos.

Em 1983, SNOWDEN & CHRISTIAN publicaram um estudo comparativo em dez países relatando os padrões e percepções da menstruação. O que eles observaram foi que as mulheres são muito conscientes em relação ao seu padrão menstrual e que elas relatam ser o aumento ou decréscimo nos dias de sangramento muito mais importantes do que a mudança nos dias sem sangramento. Eles também observaram que mais de 2/3 das mulheres expressaram preferência por sangramento mensal único e que a grande maioria não estava preparada para aceitar um padrão de amenorréia induzido. Este estudo mostra claramente que a menstruação não é encarada somente como

um processo fisiológico, mas sim uma associação de variáveis psicológicas, sociais e culturais.

Em muitas sociedades ao mesmo tempo em que a menstruação é tida como sinônimo de feminilidade, fertilidade e pureza, é também uma associação de vulnerabilidade, poluição e vergonha. A mulher apresenta duas percepções do sangramento: uma da sua experiência atual e a outra da sua posição como membro de uma sociedade que já rotulou alguns significados para o termo menstruação.

As mulheres consideram o seu padrão menstrual como um marco de sua saúde reprodutiva e de sua saúde em geral. Além do mais, o processo natural de menstruação recebeu dimensões socioculturais e religiosas de grande impacto na vida dessas mulheres. Portanto, não é surpresa alguma que as mulheres não tolerem muito as alterações no sangramento induzidas por métodos contraceptivos contendo somente progestógenos, criando uma expectativa muito grande para o médico.

Apesar dessas razões citadas anteriormente para a descontinuação do método, observamos que uma minoria das usuárias referiu outras causas totalizando 4,3% incluindo ganho de peso, cefaléia e desejo de outro método anticoncepcional.

Não ocorreu nenhuma gravidez durante o período estudado, e mesmo com todas as razões relatadas pelas mulheres para se abandonar o uso do método, observamos uma taxa de continuação de 87,4%, condizendo com os

resultados encontrados na literatura onde KURUNMAKI et al. (1985) obtiveram uma taxa de continuação de 71%.

Torna-se importante ressaltar que existe diferença no padrão de sangramento de acordo com as regiões, independente do método utilizado. Mulheres européias tendem a ter mais dias com *spotting* do que mulheres em outras regiões. As mulheres na América Latina tendem a apresentar episódios curtos com intervalos longos (BELSEY & PEREGOUDOV, 1988).

Na análise isolada das características pessoais e padrão menstrual predominante, pôde-se observar algumas particularidades. Primeiro, a maioria das mulheres estudadas apresentava uma distribuição não significativa com relação à idade, ocorrendo uma distribuição maior abaixo dos 30 anos. A grande maioria das pacientes com amenorréia e oligomenorréia concentrou-se na faixa etária de 25 a 29 anos, ao passo que as pacientes que mais apresentaram *spotting* ou metrorragia encontravam-se na faixa etária acima de 30 anos.

O efeito da idade na menstruação é conhecido há muito tempo; com o avanço da idade, os ciclos vão se tornando mais curtos. A grande variabilidade na duração dos ciclos é observada antes dos 20 e depois dos 40 anos (VOLLMAN, 1956), sendo que neste estudo foram observadas mulheres entre 18 e 35 anos, não havendo correlação significativa entre idade e padrão de sangramento.

Em um estudo com usuárias de métodos anticoncepcionais contendo somente progestógenos realizado por BELSEY & PEREGOUDOV em 1988, as mulheres européias mais velhas apresentavam ciclos mais regulares, em contraste com as mulheres mais velhas da Índia e Paquistão, as quais apresentavam uma grande freqüência de episódios de *spotting*. Estudos analisando as variações regionais indicaram que os dias de *spotting* eram mais comuns em mulheres Paquistanesas e Indianas do que nas européias, independentemente da idade. Com isso torna-se possível concluir que as variações observadas dentro de cada grupo podem refletir as mudanças no metabolismo das drogas de cada método, de acordo com a idade.

A paridade também não esteve associada ao padrão menstrual, visto que primíparas apresentaram 60% do padrão de amenorréia e oligomenorréia e as multíparas apresentaram cerca de 59% do mesmo padrão. Sabe-se que existe uma forte associação com o tempo de término da última gravidez; pois quanto maior esse tempo, mais regular será o padrão menstrual. Isto é facilmente explicado pelo tempo necessário para se reestabelecer ciclos ovulatórios regulares e menstruação pós-parto. No mesmo estudo realizado por BELSEY & PEREGOUDOV em 1988, observou-se que as mulheres multíparas na Índia e Paquistão que faziam uso de contraceptivos somente com progestógeno apresentavam menos *spotting*.

Quando analisamos a relação do índice de massa corpórea com o padrão menstrual observou-se que não houve diferença significativa. Mulheres com índice de massa corpórea maior que 25 apresentaram uma taxa de 69%

de amenorréia e oligomenorréia. Apesar de se conhecer a influência das células de gordura no metabolismo hormonal, os poucos estudos que investigaram os efeitos da obesidade na menstruação, retirando-se os extremos de anorexia nervosa e bulimia, não encontraram nenhuma relação entre os índices de gordura e duração do ciclo (BERNSTEIN et al., 1987).

Uma das críticas que pode ser feita ao estudo realizado, é o fato de não termos quantificado o volume de sangue perdido em cada episódio de sangramento. Além disso, é improvável que a qualidade de preenchimento dos calendários tenha sido a mesma em todas as mulheres. Apesar de as voluntárias terem sido orientadas quanto ao preenchimento correto no início do estudo, deve-se levar em conta que a habilidade de cada uma é fortemente determinada pelo seu nível de entendimento.

Mesmo assim, com embasamento em muitos estudos clínicos publicados, foi adotado o método de calendário para avaliar as alterações no padrão menstrual por se tratar de um método simples, não requerendo grandes gastos financeiros e que permite, quando necessário, uma melhor avaliação da razão de descontinuação do método decorrente do distúrbio menstrual por ele induzido.

Mesmo com todas as alterações descritas anteriormente, principalmente com relação ao distúrbio menstrual induzido pelos métodos anticoncepcionais contendo somente progestógenos, existe uma tendência recente de se usar esses métodos para não mais menstruar ou como tratamento para sangramento uterino aumentado.

São descritos na literatura estudos com implantes e sistema liberador intra-uterino. Em estudo realizado por AFFANDI em 1998, observou-se o padrão menstrual em usuárias do implante liberador de etanogestrel, o Implanon, após dois anos de uso. Cerca de 35% das pacientes apresentavam-se sem qualquer alteração no padrão menstrual, menstruando regularmente. O sangramento infreqüente esteve presente em 25% das pacientes e 22% delas encontravam-se em amenorréia.

HIDALGO et al. (2002), descrevem um estudo realizado em 256 mulheres usuárias do sistema intra-uterino liberador de Levonorgestrel – Mirena[®], onde se analisou o padrão menstrual durante o período de dois anos. Os resultados observados evidenciaram que ao final de seis meses 44% das mulheres encontravam-se em amenorréia, mantendo essa taxa em torno de 50% ao final de um e dois anos. O padrão *spotting* esteve presente em 25% das usuárias ao final de seis meses, declinando para 8% e 11% com 18 e 24 meses de uso, respectivamente.

Já para o tratamento de sangramento uterino anormal, não existe nenhuma experiência com implantes, somente com o sistema intra-uterino liberador de Levonorgestrel. Estudos preliminares realizados por FAUNDES, ALVAREZ, DIAZ em 1993 e por LUUKKAINEN & TOIWONEN em 1995, mostraram que esse sistema liberador de levonorgestrel conduz a uma supressão do endométrio, com diminuição significativa no volume de sangramento menstrual.

Justamente por essa capacidade de atrofiar o endométrio e reduzir o sangramento uterino, tem sido proposto o uso deste método como terapêutica para diferentes situações clínicas, além de seu uso como anticoncepcional. O uso do Mirena[®] tem sido utilizado como tratamento alternativo à histerectomia em pacientes com hemorragia uterina disfuncional (PUOLAKKA et al.,1996) e em pacientes com hiperplasia endometrial (PERINO et al.,1987; SCARSELLI et al., 1988; STURRIDGE & GUILLEBAUD, 1997).

MONTEIRO et al. (2002) em um estudo com 44 mulheres com menorragia, nas quais outras terapias já haviam sido utilizadas, procuraram avaliar a eficácia do sistema intra-uterino liberador de Levonorgestrel como uma opção de tratamento. Os resultados observados evidenciaram que, ao final de um ano, a grande maioria das mulheres apresentava-se com amenorréia ou oligomenorréia.

Fica difícil prever se o implante de Nestorone algum dia vai ser usado para o controle de sangramento como descrito nos estudos acima. O que pudemos observar neste estudo foi a ocorrência de padrões menstruais que tendem a levar à redução no volume total de sangramento em usuárias do implante liberador de Nestorone, o que possibilitaria o uso do implante com outros fins que não apenas anticoncepção.

No intuito de atender às necessidades de todas essas mulheres, com um melhor entendimento dos mecanismos que podem levar a essas alterações, bem como a compreensão de suas atitudes, o médico deve estar preparado

para fazer aconselhamento dirigido, estando assim preparado para agir e intervir no momento adequado.

Este aconselhamento deve basicamente concentrar-se na orientação desde o momento da inserção do método, no caso dos implantes, englobando os sintomas que essas mulheres venham ocasionalmente a sentir e, principalmente, relatando os principais efeitos colaterais. Com isso, elas se sentirão mais seguras e aptas a relatar a sua satisfação com o novo método.

6. Conclusões

- As usuárias do implante liberador de Nestorone apresentaram *spotting* como o principal padrão de sangramento ao fim do primeiro ano de uso.
- Não houve correlação significativa entre idade, paridade e índice de massa corpórea e o padrão de sangramento apresentado pelas usuárias.
- A maior taxa de descontinuação foi de 6,5%, correspondendo ao desejo de gravidez e não por sangramento irregular, como seria esperado de acordo com a experiência internacional.
- Os resultados deste estudo evidenciam a necessidade de se realizar um aconselhamento melhor dirigido a essas mulheres, abordando o padrão de sangramento provável, para assim obtermos uma melhor aceitabilidade do método.

7. Referências Bibliográficas

ALI M.H. ; SCHLIDT S. A.; HYNES K.L; MARCUS B.C; GEWERTZ B. –
Prolonged hypoxia alters endothelial barrier function. *Surgery*, **124**:491-7,
1998.

AFFANDI B. – An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials
of Implanon. *Contraception*, **58** (suppl): 995-1075, 1998.

ALVAREZ-SANCHEZ F.; BRACHE V.; JACKANICZ T.; FAUNDES A. –
Evaluation of four different contraceptive vaginal rings: Steroid serum
levels, luteal activity, bleeding control and lipid profiles. *Contraception*,
46:387-98, 1992.

BELSEY, E.M. & PEREGOUDOV, S. - Determinants of menstrual bleeding
patterns among women using natural and hormonal methods of
contraception. *Contraception*, **38**:227-42, 1988.

BERNSTEIN, L.; ROSS, R.K.; LOBO, R.A; HANISH, R.; KRAILO, M.D. AND
HENDERSON, B. E. – The effects of moderate physical activity on
menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer
prevention. *Br. J. Cancer*, **55**:681-5, 1987.

- BRACHE, V.; FAUNDES, A.; JOHANSSON, E. ALVAREZ, F. – Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of norplant implants. **Contraception**, **31**:261-73, 1985.
- CHWALISZ, C. & GARFIELD, R.E. Role of nitric oxide in implantation and menstruation. **Hum. Reprod.**, **15** (suppl 3):96-111, 2000.
- COUTINHO, E.M.; DA SILVA, A.R.; KRAFT H.G. – Fertility control with subdermal Silastic capsules containing a new progestin (ST1435). **Int. J. Fertil.**, **21**:103-8, 1976.
- COUTINHO E.M. – Clinical experience with implant contraception. **Contraception**, **18**:411-27, 1978.
- COUTINHO E.M. & MONTGOMERY, M. - Elcometrine for long-term contraception and clinical management of endometriosis. In: COUTINHO, E.M. & SPINOLA, P. (eds.). - **Reproductive medicine: a millenium review**. New York, The Pathernon Publishing Group, 1999. p.87-91.
- CROMER, B. A.; BLAIR, J.M.; MAHAN, J.D.; ZIBNERS, L.;NAUMOVSKI,Z. – A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. **J. Pediatr.**, **129**:671-6, 1996.
- CROXATTO, H.B.; DIAZ, S.; SALVATIERRA, A.M. – Treatment with Norplant subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. **Contraception**,**36**:193-201,1987.

CROXATTO, H.B. & MÄKÄRÄINEN, L. - The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*, **58**:91S-7S, 1998.

CROXATTO, H.B. – Progestin implants. *Steroids*, **65**:681-5, 2000.

CROXATTO, H.B. - Progestin implants for female contraception. *Contraception*, **65**:15-9, 2002.

D'ARCANGUES, C. – Management of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. *Hum. Reprod.*, **15**(suppl 3):24-9, 2000.

DARNEY, P.D.; TAYLOR, R.N.; KLAISLE, C.; BOTTLES, K.; ZALOUDEK, C. - Serum concentrations of oestradiol, progesterone and levonorgestrel are not determinants of endometrial histology or abnormal bleeding in long-term Norplant implant users. *Contraception*, **53**:97-100, 1996.

DIAZ, S; PAVEZ, M; MIRANDA, P.; ROBERTSON, D.N.; SIVIN, I.; CROXATTO, H.B. - A five-year clinical trial of levonorgestrel Silastic implants (Norplant). *Contraception*, **25**:447-56, 1982.

DIAZ, S.; SCHIAPPACASSE, V.; PAVEZ, M.; ZEPEDA, A.; MOO-YOUNG, A.J.; BRANDEIS, A.; LÄHTEENMÄKI, P.; CROXATTO H.B. - Clinical trial with Nestorone Subdermal Contraceptive Implants. *Contraception*, **51**:33-8, 1995.

FAUNDES, A.; ALVAREZ, F.; DIAZ, J. - A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann. Med.*, **25**:149-53, 1993.

FAUNDES, A.; ALVAREZ, F.; BRACHE, V.; COCHON, L.; TEJADA, A.S.; MOO-YOUNG A. – Correlation of endocrine profiles with bleeding patterns during use of Nestorone contraceptive implants. *Hum. Reprod.*, **14**:3013-7, 1999.

- FRASER, I.S.; HICKEY, M.; SONG, J. - A comparison of mechanisms underlying disturbances of bleeding caused by spontaneous dysfunctional uterine bleeding or hormonal contraception. *Hum. Reprod.*, **11**:165-78, 1996.
- FRASER, I.S.; WEISBERG, E.; MINEHAN, E.; JOHANSSON E.D.B. – A detailed analysis of menstrual blood loss in women using Norplant, and Nestorone progestogen-only contraceptive implants and vaginal rings. *Contraception*, **61**:241-51, 2000.
- FEDELE, L.; BIANCHI, S.; ZANCONATO G.; PORTUESE A.; RAFFAELLI R. – Use of a levonorgestrel releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil. Steril.*, **75**:485-8, 2001.
- GOLD, M.A. & COUPEY, S.M. – Young women's attitudes toward injectable and implantable contraceptives. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, **11**:17-24, 1998.
- HAUKKAMAA, M.; LAURIKKA-ROUTI M.; HEIKENHEIMO, O.; MOO-YOUNG, A.J. - Contraception with subdermal implants releasing the progestin ST1435. A dose finding study. *Contraception*, **45**:49-55, 1992.
- JOHANNISSON, E. - Endometrial morphology during the normal cycle and under the influence of contraceptive steroids. In: D'ARCANGUES, C.; FRASER, I.S.; NEWTON, J.R.; ODLIND, V. (eds.). **Contraception and mechanisms of endometrial bleeding**. Cambridge: WHO, Cambridge University Press, 1990. p.53-81.
- HICKEY, M.; DWARTE, D.; FRASER, I.S. –The endometrial vascular appearance in Norplant users: preliminary results from an hysteroscopic study. *Hum. Reprod.*, **11**:35-44, 1996.

- HICKEY, M. DWARTE, D, FRASER, I.S. – Precise measurements of intrauterine vascular structures at hysteroscopy in menorrhagia and during Norplant use. ***Hum. Reprod.***,**13**: 3190-6,1998.
- HICKEY, M.; SIMBAR, M.; MARKHAM, R.; RUSSEL, P; YOUNG, L.; FRASER, I.S. – Changes in endothelial cell basement membrane in Norplant users. ***Hum. Reprod.***,**14**:716-21, 1999.
- HICKEY, M.; DWARTE, D.; FRASER, I.S. – Superficial endometrial vascular fragility in Norplant users and in women with ovulatory dysfunctional uterine bleeding. ***Hum. Reprod.***,**15**:1509-14, 2000.
- HIDALGO, M.; BAHAMONDES, L.; PERROTTI, M.; DIAZ, J.; MONTEIRO, C.D.; PETTA, C. – Bleeding patterns and clinical performance of levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. ***Contraception***,**65**:129-32, 2002.
- HUBER, J. - Pharmacokinetics of Implanon: an integrated analysis. ***Contraception***, **58**:85S-90S, 1998.
- KUMAR, K.; TSONG, Y-Y; KOIDE, S.S.; SUNDARAM, K. - Nestorone progestin. A highly selective 19-nor-progesterone derivative lacking androgenic and estrogenic activity. (Unpublished data, population Council File, 1999).
- KURUNMAKI, H.; TOIVONEN; LAHTEENMAKI, P.: LUUKKAINEN, T. – Contraception with subdermal ST1435 capsules: side effects, endocrine profiles and liver function related to different lengths of capsules. ***Contraception***,**31**:305-18, 1985.

- LÄHTEENMAKI P.L.A. & LÄHTEENMAKI, P. – Concentration dependent mechanisms of ovulation inhibition by the progestin ST1435. *Fertil. Steril.*, **44**:20-4, 1985.
- LÄHTEENMAKI, P.L.A.; DIAZ, S.; MIRANDA,P.;CROXATTO, H.,
LAHTEENMAKI,P. – Milk and plasma concentrations of the progestin ST1435 in women treated parenterally with ST1435. *Contraception*, **42**:555-62, 1990.
- LANDGREN, B.M.; JOHANISSON, E.; MASIRONI, B. – Phamacokinetic and pharmacodynamic investigations with vaginal devices releasing levonorgestrel at a constant, near zero order rate. *Contraception*, **26**:567-85, 1982.
- LAU, T.M.; AFFANDI, B.; ROGERS, P.A. – The effects of levonorgestrel implants on vascular endothelial growth factor statement in the endometrium. *Mol. Hum. Reprod.*, **5**:57-63, 1999.
- LAURIKA-ROUTTI, M.; HAUKKAMAA, M.; HEIKENHEIMO, O. – A contraceptive vaginal ring releasing ethynyl estradiol and the progestin ST1435: Bleeding control, serum steroid concentration, serum lipids and serum chemistry. *Contraception*, **42**:111-120, 1990.
- LAURIKKA-ROUTTI,M. & HAUKKAMAA, M. - A contraceptive subdermal implant releasing the progestin ST1435: Ovarian function, bleeding patterns, and side effects. *Fertil. Steril.*, **58**:1142-7, 1992.
- LAURIKKA-ROUTTI, M.; HAUKKAMAA, M.; LÄHTEENMÄKI, P.- Supression of ovarian function with the trnsdermally given synthetic progestin ST1435. *Fertil.Steril*,**58**:680-4, 1992.

LUUKKAINEN, T, & TOIVONEN, J. - Levonorgestrel releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception*, **52**:269-76, 1995.

MARKKE, J.E. - Menstruation in intraocular endometrial transplants in the rhesus monkey. In: Contributions to embryology. Washington: Carnegie Institute of Washington, 1940. Publication N° 518, 28:219-308.

MONTEIRO, I.; BAHAMONDES, L.; DIAZ, J.; PERROTTI, M.; PETTA, C.- Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study. *Contraception*, **65**:325-8, 2002.

NASH, H.A.; ROBERTSON, D.N.; JACKANICZ, T.M. - Steroid release from silastic capsules and rods. *Contraception*, **18**:367-94, 1978.

ODLIND, V.; LITHELL, H.; KURUNMÄKI, H.; LÄHTEENMÄKI, P.L.A.; TOIVONEN, J.; LUUKKAINEN, T.; JOHANSSON, E.D.B. – ST1435: Development of an implant. In: ZATUCHINI, A. GOLDSMITH, J.D. SHELTON, J. J. SCIARRA, S.) - **Long acting contraceptive delivery systems**. 1984. p.441-9.

ODLIND, V.; LITHELL, H.; SELINUS, I.; VESSBY, B. – Unaltered lipoprotein and carbohydrate metabolism during treatment with contraceptive subdermal implants containing ST1435. *Contraception*, **31**:123-30, 1985.

PERINO, A.; QUARTARARO, P.; CATINELLA, E.; GENOVA, G.; CITTADINI, E. – Treatment of endometrial hyperplasia with levonorgestrel releasing intrauterine devices. *Acta Eur. Fertil.*, **18**:137-40, 1987.

- PUOLAKKA, J.; NILSSON, C.; HAUKKAMAA, M. – Conservative treatment of excessive uterine bleeding and dysmenorrhoea with levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, 75:82(suppl), 1996.
- ROBERTSON, D.N.; SIVIN I; NASH, H.A.; BRAUN, J; DINH, J.- Release rates of levonorgestrel from Silastic capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. **Contraception**, 27:483-95, 1983.
- ROGERS, P.A.W.; ALI, C. L.; AFFANDI, B. – Endometrial microvascular density during the normal menstrual cycle and following exposure to long term levonorgestrel. **Hum. Reprod.**,8:1396-404, 1993.
- SALAMONSEN, L.A. & LATHBURY, L. - Endometrial leucocytes and menstruation. **Hum. Reprod. Update**, 6:16-27, 2000.
- SALAMONSEN, L.A.; ZHANG, J; HAMPTON A.; LATHBURY, L. – Regulation of matrix metalloproteinases in human endometrium. **Hum.Reprod.**, 15(suppl 3):112-9, 2000.
- SCARSELLI, G.; TANTINI,C.; COLANFRANCESCHI, M.; TADDEI,G.L.; BARGELLI, G.; VENTURINI, N.; BRANCONI, F. – Levonorgestrel nova T and precancerous lesions of the endometrium. **Eur. J. Gynaecol. Oncol**, 9:284-6, 1988.
- SNOWDEN, R. & CHRISTIAN, B. - Patterns and perceptions of menstruation. St Martin's press, New york, 339p.

- STURRIDGE, F. & GUILLEBAUD, J. – Gynaecological aspects of the levonorgestrel releasing intrauterine system. *Brit. J. Obstet. Gynaecol*, **104**:285-9, 1997.
- VERCELLINI,P.; AIMI, G.; PANAZZA, S.; DE GIORGI, O.; PESOLE,A.; CROSEGANI,P.G. – A levonorgestrel- releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil. Steril.*, **72**:505-8, 1999.
- VOLLMAN, R.F. – The degree of variability of the length of the menstrual cycle in correlation with age of women. *Gynaecologia*, **142**:310-4, 1956.
- WENZL, R.; VAN BEEK, A.; SCHNABEL, P.; HUBER, J. - Pharmacokinetics of Etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception*, **58**:283-8, 1998.

8. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

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