

MARIA MARGARETE HIDALGO

**CISTOS OVARIANOS FUNCIONAIS EM USUÁRIAS
DE IMPLANTES CONTRACEPTIVOS LIBERADORES
DE ETONOGESTREL OU LEVONORGESTREL**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2005**

MARIA MARGARETE HIDALGO

**CISTOS OVARIANOS FUNCIONAIS EM USUÁRIAS
DE IMPLANTES CONTRACEPTIVOS LIBERADORES
DE ETONOGESTREL OU LEVONORGESTREL**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas.

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2005**

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

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

H53c Hidalgo, Maria Margarete
 Cistos ovarianos funcionais em usuárias de
 implantes contraceptivos liberadores de etonogestrel
 ou levonorgestrel . / Maria Margarete Hidalgo.
 Campinas, SP: [s.n.], 2005.

 Orientador: Luis Guillermo Bahamondes
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Ovários. 2. Hormônios. 3. Anticoncepção.
 4. Ultra -sonografia. I. Bahamondes, Luis Guillermo .
 II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
 Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MARIA MARGARETE HIDALGO

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 13/12/2005

Dedico este trabalho...

*...aos meus pais Manoel e Anna,
pelo carinho e amor incondicionais.*

*...ao meu marido Pedro,
pelo incentivo e apoio em todas as horas.*

Agradecimentos

Meu agradecimento especial ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, meu querido orientador, pessoa que admiro não só por ser um exemplo de competência profissional, mas principalmente pelo seu caráter e generosidade. Sempre presente em todos os momentos, dando incentivo e estímulo - das mais diferentes formas - à minha vida profissional nos últimos anos.

À Profa. Dra. Ilza Monteiro Urbano por suas orientações e seu incentivo, tornando mais fácil o término deste estudo.

Às colegas e amigas do Ambulatório de Reprodução Humana, as enfermeiras Creusa, Cecília, Ximena, Marina, Nádia e Sara, pela agradável convivência diária, pelo apoio e compreensão.

Às técnicas de enfermagem Laís, Edite e Eliane e aos funcionários do setor administrativo do ambulatório de Reprodução Humana, Fátima, Rose, Oziel pela contribuição significativa neste trabalho.

A toda equipe médica do ambulatório de Reprodução Humana, pela ajuda, estímulo e compreensão.

À secretária Veronica Barros, pela paciência e apoio no decorrer da realização do estudo.

Aos funcionários do CEMICAMP – Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas, especialmente à Maria Helena, pela contribuição no processamento e análise dos dados.

À competente equipe do Laboratório de Fisiologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, e em especial à Laurione, pela realização das dosagens hormonais.

À Margarete Donadon, pela atenção e apoio durante todo o decorrer da pós-graduação.

À equipe da ASTEC, pela contribuição para a correção do trabalho.

Às mulheres que participaram voluntariamente deste estudo, sem as quais nada disso seria possível.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	viii
Summary	x
1. Introdução	12
1.1. Implantes	14
2. Objetivos	27
2.1. Objetivo geral	27
2.2. Objetivos específicos	27
3. Sujeitos e Métodos	29
3.1. Desenho do estudo	29
3.2. Tamanho da amostra	29
3.3. Seleção dos sujeitos	30
3.4. Critérios de inclusão	31
3.5. Critérios de exclusão	31
3.6. Alocação dos sujeitos	32
3.7. Descrição dos medicamentos e dispositivos	33
3.8. Descrição das visitas	35
3.9. Variáveis estudadas	37
3.10. Instrumento para coleta de dados	38
3.11. Critérios para descontinuação	39
3.12. Processamento de dados	39
3.13. Análise dos dados	39
3.14. Aspectos éticos	40
4. Publicação	42
5. Conclusões	63
6. Referências Bibliográficas	65
7. Bibliografia de Normatizações	71
8. Anexos	72
8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
8.2. Anexo 2 – Ficha de Admissão	74
8.3. Anexo 3 – Ficha de Seguimento	75
8.4. Anexo 4 – Calendário menstrual	76
8.5. Anexo 5 – Tabelas e gráficos adicionais (Publicação)	77

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CEMICAMP	Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas
CV	<i>Coefficient Variation</i> (Coeficiente de variação)
DIU	Dispositivo intra-uterino
E₂	Estradiol
ENG	Etonogestrel
EVA	Acetato de etileno vinil
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
LNG	Levonorgestrel
LH	Hormônio Luteinizante
MHz	Megahertz
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Progesterona
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência de cistos ovarianos funcionais em usuárias de implantes contraceptivos liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel no primeiro ano de uso e compará-la com a de usuárias de dispositivo intra-uterino (DIU). Foram admitidas 344 mulheres, sendo 116 usuárias de implante liberador de levonorgestrel (Jadelle[®]), 123 usuárias de implante liberador de etonogestrel (Implanon[®]) e outras 105 usuárias de DIU TCU 380. Todas as mulheres foram submetidas a exames clínico e ginecológico na visita de admissão e à ultra-sonografia transvaginal nos retornos após 3, 6 e 12 meses do início do uso do método. Aquelas que apresentaram cistos ovarianos funcionais (ou folículos ovarianos com diâmetro $\geq 25\text{mm}$) foram avaliadas semanalmente, através de ultra-sonografia e dosagens hormonais (medição de estradiol e progesterona séricos), até que o folículo desaparecesse ou reduzisse seu tamanho para abaixo de 20mm de diâmetro. Cistos ovarianos funcionais foram detectados em 5,1%, 13,0% e 1,9% das usuárias de Implanon[®], Jadelle[®] e DIU, respectivamente, aos três meses de uso. Aos seis meses as prevalências foram de 7,2%, 7,8% e 1,1%,

enquanto que aos 12 meses foram encontrados 25,7%, 14,7% e 1,2% de cistos ovarianos funcionais nos três grupos, respectivamente. Os níveis séricos de E₂ foram significativamente mais altos nas mulheres que apresentaram cistos ovarianos funcionais em relação aos controles. O tempo decorrido até a regressão do cisto ovariano foi similar nos três grupos de usuárias. Observou-se maior frequência de metrorragia em usuárias de implantes que apresentaram cistos ovarianos funcionais quando comparadas usuárias sem cistos funcionais. Os resultados deste estudo mostraram que cistos ovarianos funcionais são freqüentes durante o primeiro ano de uso dos implantes Implanon® e Jadelle®. Entretanto, trata-se de alteração transitória e intervenções médicas são desnecessárias.

Summary

The objective of this study were to evaluate the prevalence of functional ovarian cysts in users of two contraceptive implants compared to users of intrauterine device (IUD) during the first year of use. A total of 344 women were enrolled at 3 months of use of the etonogestrel-releasing implant (Implanon®), the levonorgestrel-releasing implant (Jadelle®), or the TCU380A IUD. Bimanual pelvic examination and vaginal ultrasound were performed during routine 3, 6 and 12-month visits of asymptomatic women. Women with functional ovarian cysts (or enlarged ovarian follicles $\geq 25\text{mm}$), were assessed weekly until disappearance or reduction of the image (including estradiol (E₂) and progesterone measurement) and women with no ovarian enlargement underwent the same evaluation for the same period of time. Functional ovarian cysts were detected in 5.1%, 13.0%, and 1.9% of users of Implanon®, Jadelle®, and IUD, respectively, at 3 months. At the 6th month of use, prevalence was 7.1%, 7.8%, and 1.1%, whereas at 12 months rates were 25.7%, 14.7%, and 1.2% in the 3 groups, respectively. E₂ levels were significantly higher among users with ovarian cysts than controls. The time until disappearance of the ovarian cyst was similar in all 3 groups. There were more cases of

menorrhagia in users of implants who had ovarian cysts than in those with no ovarian enlargement. The finding of functional ovarian cysts or enlarged ovarian follicles during the first year of use of Implanon® and Jadelle® implants is common and transient and should not be interpreted as a pathologic ovarian cyst. No further medical interventions are necessary.

1. Introdução

Há várias décadas a anticoncepção tem sido motivo relevante para o empenho de muitos profissionais de saúde. Neste tempo observou-se que, quanto maior a opção de métodos anticoncepcionais para uma determinada população, menor a taxa de gravidez indesejada neste grupo (Kessler e Standley, 1977).

Quanto maior o leque de possibilidades maior a chance de o casal, em especial a mulher, escolher um método que seja efetivo e seguro, que respeite sua crença e cultura, e permita-lhe melhor tolerar os efeitos colaterais, caso eles ocorram (WHO, 1990). Neste sentido, a indústria farmacêutica e a Organização Mundial da Saúde (OMS) têm promovido estudos e desenvolvido tecnologias contraceptivas para diminuir o número de gestações indesejadas.

Desde o aparecimento da pílula anticoncepcional têm sido descritos efeitos colaterais relacionados principalmente ao uso dos estrógenos sintéticos. Estes consistem principalmente de efeitos tromboembólicos, que podem se manifestar através de infarto do miocárdio, tromboembolismo venoso ou até mesmo acidente vascular cerebral.

A partir da década de 70, anticoncepcionais contendo somente progestógenos são utilizados com eficácia e segurança e atualmente eles estão disponíveis em pelo menos quatro formas: injetáveis de depósito, sistemas intra-uterinos liberadores de hormônio, anéis vaginais e implantes subdérmicos.

Os contraceptivos contendo somente progestógenos pertencem a dois grandes grupos: os derivados da 17-hidroxiprogesterona (acetato de medroxiprogesterona) e os da 19-norprogesterona. Os compostos da 19-norprogesterona são constituídos dos derivados de progesterona (acetato de nomegestrol) e de testosterona (levonorgestrel, etonogestrel e a norestisterona) (Hague et al., 2002).

Diferentes tipos de progestógenos são eficazes por diversos períodos de tempo, dependendo da via de administração. Progestógenos utilizados por via oral são eficazes durante cerca de 24 horas, sendo necessário o controle rigoroso da ingestão da pílula pela usuária. Entretanto, é possível prolongar a eficácia destes esteróides através de sua incorporação a uma solução injetável ou a um sistema que promova a liberação gradual do hormônio; assim eles podem ter a sua duração aumentada em alguns meses ou até vários anos.

O mais antigo progestógeno em uso é o acetato de medroxiprogesterona na forma de depósito, reconhecido como um potente contraceptivo em 1968 (Coutinho e Souza, 1968) e utilizado desde então em mais de uma centena de países (Population Reports, 1995).

Existe uma tendência a ampliar-se o uso dos progestógenos, que passaram a ser utilizados como opção terapêutica no tratamento de algumas doenças ou distúrbios, entre eles: hemorragia uterina disfuncional, dismenorréia severa (Fedele et al., 2001) e a endometriose. Como exemplo, o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel está sendo utilizado no tratamento da endometriose, observando-se resultados positivos e boa resposta ao tratamento (Lockhat et al., 2004; Petta et al., 2005).

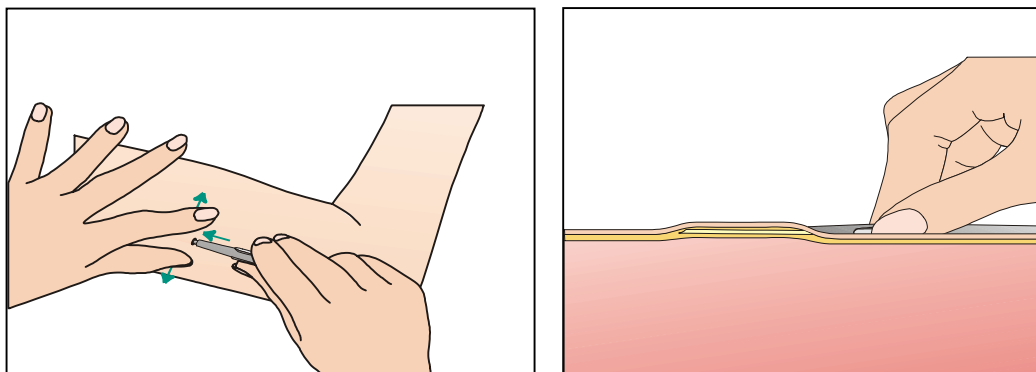
1.1. Implantes

Atualmente estima-se que implantes contraceptivos subdérmicos sejam utilizados por mais de 11 milhões de mulheres em todo o mundo e encontram-se aprovados para uso em mais de 60 países. Estes métodos apresentam uma alta eficácia contraceptiva, com longa duração e alta reversibilidade, contando ainda com a vantagem adicional de suprimir os efeitos colaterais e riscos associados ao uso do estrogênio (Meirik, 2002).

Os primeiros estudos com implantes anticoncepcionais foram realizados na década de 60, e desenvolvidos a partir de pesquisas primárias em duas linhas: estudos sobre administração de substâncias biologicamente ativas, e posteriormente esteróides, por difusão através de uma membrana de polidimetilsiloxano (Silastic) e estudos clínicos que avaliaram o uso de progestógenos com baixas doses, utilizados por via oral no controle da fertilidade (Croxatto, 2000).

Com a união destes dois princípios, em 1967 realizou-se o primeiro estudo clínico com cápsulas de Silastic que liberavam progestógenos (Croxatto e Díaz, 1973) e desde então, vários implantes vêm sendo desenvolvidos como métodos contraceptivos. A maioria é composta de Silastic, geralmente em duas formas: cápsulas preenchidas com hormônio e bastonetes moldados em hastes sólidas impregnadas de hormônio.

A inserção dos implantes deve ser realizada por um profissional capacitado, que utiliza anestesia local para a introdução do implante logo abaixo da pele. Geralmente, a colocação é feita na face interna do braço não-dominante, cerca de 6cm a 8cm acima do cotovelo e o procedimento demora aproximadamente entre cinco e 15 minutos (Mascarenhas, 1998).



A quantidade de hormônio liberada pelo implante depende do tipo de hormônio utilizado e do modelo do sistema no qual ele é inserido. Alguns hormônios se difundem mais rapidamente que outros, diminuindo o tempo de uso, enquanto

aqueles que se difundem mais lentamente duram mais. Em todos os casos, a quantidade de esteróide liberada diminui gradativamente com o tempo, mas em alguns, a taxa estabiliza-se após os primeiros meses de uso (Nash et al., 1978). Quanto maior a área de superfície do implante, maior a taxa de liberação do esteróide. Os implantes na forma de haste permitem que o hormônio atinja a superfície mais rapidamente, liberando maior quantidade de esteróide que os implantes em forma de cápsula.

Após diversos estudos clínicos, o *Population Council* de Nova Iorque desenvolveu um implante liberador de levonorgestrel (LNG), o Norplant[®], que é constituído de um sistema de seis cápsulas contendo, cada uma, 36mg de levonorgestrel, o que totalizava 216mg. Cada cápsula mede 34mm de comprimento e 2,4mm de diâmetro e é constituída de uma matriz de silicone macio, vedada nas duas extremidades com adesivo de silicone.

A liberação da droga ocorre imediatamente após a inserção, sendo maior no início do uso. Estudos mostraram que durante o primeiro ano de uso a taxa de liberação de LNG encontra-se acima de 100µg/dia e diminui para cerca de 60µg/dia ao final do primeiro ano. A liberação do esteróide se estabiliza e permanece praticamente constante até o quinto ano de uso, terminando com 30µg/dia. Ao final de 60 meses, existem ainda mais de dois terços da dose inicial de LNG nas cápsulas (Díaz et al., 1982; Robertson et al., 1983).

O Norplant[®] foi aprovado para uso na Finlândia em 1983 e é atualmente o implante contraceptivo mais utilizado no mundo. Apesar disto, por ser constituído

de seis cápsulas, sua remoção pode ocorrer com dificuldade em alguns casos. Por isso, com o avanço da tecnologia de implantes nos anos 80 foram desenvolvidos tipos com menor número de cápsulas.

O *Population Council* desenvolveu e lançou o Jadelle[®], inicialmente chamado de Norplant II, implante que foi designado para ter o mesmo desempenho clínico do Norplant[®] e tornar os procedimentos de inserção e remoção mais fáceis de serem executados (Sivin et al., 1998). Jadelle[®] consiste de um implante com duas hastes que liberam a mesma quantidade de LNG que as seis cápsulas de Norplant[®]. Cada haste contém 75mg de cristais de LNG embebidos em dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano, sendo este núcleo central revestido por uma membrana de silicone. O implante mede 43mm de comprimento, com diâmetro de 2,4mm. Como consequência disso, a taxa de difusão de unidade por área de superfície é maior, e assim podem liberar a mesma dose diária de LNG que as seis cápsulas do Norplant[®] durante os quatro primeiros anos de uso (Robertson et al., 1983).

A eficácia contraceptiva do Norplant[®] é alta, sendo comparável à esterilização cirúrgica, apresentando taxas acumuladas de gravidez de 1,14 por 100 mulheres/ano ao final de cinco anos de uso. A mesma eficácia é esperada com o Jadelle[®] no mesmo período de tempo (Sivin et al., 1998).

O mecanismo de ação destes implantes é complexo, causando alterações em vários níveis do processo reprodutivo. O LNG, princípio ativo dos dois implantes, possui uma potente ação anti-estrogênica e torna o muco cervical hostil à penetração espermática. Além disso, provoca alterações no processo

ovulatório, levando às mais variadas disfunções. A supressão da ação cíclica do estradiol (E_2) também causa mudanças na histologia e espessura endometrial, com supressão parcial e assincrônica do desenvolvimento do endométrio (Shaaban et al., 1993).

No primeiro ano de uso do Norplant[®], somente 14% dos ciclos apresentaram atividade lútea, esta porcentagem aumentou com o decorrer do tempo, atingindo 54% no quinto ano. Esta ocorrência coincidiu com a diminuição gradual dos níveis séricos de LNG, ao longo do tempo de uso do implante (Croxatto, 2002). Entretanto, os níveis médios de progesterona entre as usuárias de implante com atividade lútea foram significativamente mais baixos (29nmol/l), que em não usuárias (40nmol/l). Isso seria indicativo da ocorrência de fase lútea insuficiente em uma proporção significativa dos ciclos nas usuárias de Norplant[®] (Brache et al., 1990).

Outro tipo de implante contendo somente progestógeno foi desenvolvido pela companhia farmacêutica Organon entre os anos de 1982 e 1996. O Implanon[®], é constituído de um bastonete de acetato de etileno vinil (EVA) que mede 40mm de comprimento por 2,0mm de diâmetro. Este sistema é impregnado com etonogestrel (ENG) ou 3-ketodesogestrel, produto biologicamente ativo do desogestrel, um progestógeno de terceira geração. O bastonete encontra-se revestido por uma membrana de EVA, que regula a liberação do esteróide (Croxatto, 2000). O implante contém 68mg de etonogestrel (ENG) e foi desenvolvido para um efeito contraceptivo de no máximo três anos. Atualmente está aprovado para uso em muitos países da União Européia, Indonésia, Canadá e Brasil, contudo sem aprovação final nos EUA.

Após a inserção do Implanon[®], a concentração sérica de ENG aumenta rapidamente e alcança níveis suficientes para inibição da ovulação em 8 horas. A quantidade calculada de liberação do hormônio é de 60µg/dia após três meses, dose esta que diminui lentamente até 30µg/dia ao final de dois anos (Wenzl et al., 1998). O nível sérico máximo de ENG foi atingido no quarto dia após a inserção, chegando a 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). Este tipo de progestógeno apresenta ação androgênica menor e atividade progestacional maior que o LNG (Croxatto e Mäkäräinen, 1998).

A alta eficácia do Implanon[®] (Índice de Pearl de 0,0 em 53.530 ciclos) pode ser explicada por um mecanismo primário, que inibe efetivamente a ovulação, em combinação com o fato de não depender da usuária para ser usado corretamente (Croxatto e Mäkäräinen, 1998). Entretanto, um estudo recente realizado na Austrália relatou a ocorrência de 218 gravidezes em pouco mais de 250.000 implantes vendidos (Woolrych e Hill, 2005). As gestações foram notificadas a um Comitê que registra efeitos adversos a medicamentos e os relatos foram realizados por profissionais de saúde, pela indústria farmacêutica ou por usuárias do implante. Embora os dados não permitam calcular a real taxa de gravidez, é necessário estar ciente de que isto pode ocorrer.

Estudos sugerem que o ENG exerce um *feedback* negativo no eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em uma secreção deficiente de hormônio luteinizante (LH), o que determina a anovulação. Embora a ovulação seja inibida, a

atividade ovariana está presente, sendo possível observar crescimento folicular e síntese endógena de E_2 (Croxatto, 2002).

Os níveis séricos de E_2 mostraram acentuadas variações individuais. Eles tendem a diminuir inicialmente após a inserção do implante e começam a elevar-se gradualmente durante os três primeiros anos de uso. Este fato foi observado com usuárias dos dois modelos de implantes, Implanon[®] ou Jadelle[®] (Croxatto, 2002). No entanto, observou-se maior atividade folicular com o Jadelle[®] do que com o Implanon[®], especialmente no primeiro ano de uso. Aos seis meses após a inserção, 43% das usuárias de Implanon[®] apresentaram folículos ovarianos com diâmetro acima de 15mm, enquanto que esta taxa foi de 71% entre usuárias de Jadelle[®]. Após o primeiro ano de uso, folículos pré-ovulatórios foram observados com os dois tipos de implantes na maioria dos casos (Croxatto e Mäkäräinen, 1998).

O efeito adverso mais freqüentemente reportado em estudos clínicos com implantes contendo progestógenos é a desestruturação do ciclo menstrual habitual, podendo ocorrer irregularidade menstrual, períodos de ausência de menstruação ou, ocasionalmente, sangramento uterino aumentado (d'Arcangues, 2000). Após a inserção do implante, o padrão de sangramento torna-se imprevisível, sendo que as alterações menstruais costumam ser a principal causa de descontinuação deste método.

O exato mecanismo das alterações menstruais, induzidas por progestógenos, não está completamente esclarecido. Existem hipóteses de que ocorram

alterações da histologia e espessura endometrial, induzindo a modificações na vascularização do endométrio e receptores hormonais, ocasionando o sangramento anormal (Van Den Bosh et al., 2002). Durante o primeiro ano de uso muitas mulheres apresentaram sangramento prolongado, irregular ou ambos, porém nos anos subseqüentes o sangramento tendeu a diminuir.

Em uma análise integrada de 13 diferentes estudos clínicos, onde se avaliou o padrão de sangramento de 1.716 usuárias de Implanon® e 689 usuárias de Norplant® observou-se que a amenorréia era mais freqüente com o primeiro (17,9% – 24,8%) quando comparado com usuárias de Norplant® (2% - 7%). Também foram significativamente menores o número de dias de sangramento e o *spotting* em usuárias de Implanon® (7,5% - 10% vs. 11,% – 13,1% $p < 0,0001$). O padrão de sangramento com o Implanon®, entretanto, apresentou maiores variações do que o observado com o Norplant®, além de haver maior proporção de amenorréia e sangramento infreqüente. Por outro lado, o Implanon® esteve associado a uma maior incidência de sangramento freqüente e/ ou prolongado (Affandi, 1998).

Apesar de não ser possível prever-se o padrão de sangramento individual durante o uso de implantes, mulheres que apresentaram inicialmente amenorréia ou sangramento infreqüente tiveram uma chance pequena de passar a ter sangramento freqüente e vice-e-versa (Affandi, 1998).

Em estudos longitudinais observou-se que mulheres usuárias de implantes contraceptivos, com níveis hormonais similares, poderiam apresentar diferentes padrões de sangramento. Por exemplo: níveis baixos de E_2 e ausência de

atividade lútea foram compatíveis tanto com amenorréia como com sangramento freqüente ou prolongado. Por outro lado, mulheres com ciclos regulares poderiam ter ovulação normal, folículos luteinizados sem ruptura, folículos persistentes ou ausência de desenvolvimento folicular (Kaewrudee e Taneepanichskul, 2000). Contudo, em dois estudos, um com usuárias de Norplant® e outro com mulheres utilizando implante de Nestorone, verificou-se que flutuações nos níveis de E₂ influenciaram o padrão de sangramento. A menstruação freqüentemente iniciava-se após uma elevação e queda dos níveis de E₂ ou nas concentrações de E₂ e progesterona. Períodos de sangramento prolongado começavam concomitantemente com a queda dos níveis de E₂ e terminavam com sua elevação. Baseado nestes dados, os autores concluíram que apesar do efeito do progestógeno do implante sobre os receptores hormonais, a produção endógena de hormônios influenciava o padrão de sangramento das usuárias destes contraceptivos (Faúndes et al., 1991; 1999).

Alguns autores observaram uma correlação positiva entre o tamanho da espessura endometrial, níveis de E₂ e número de dias de sangramento em usuárias de Implanon. De maneira geral o endométrio apresentou uma significativa diminuição, tornando-se fino, sendo que na maior parte dos casos, a linha endometrial não excedeu 4mm (Varma e Mascarenhas, 2001; Van Den Bosh et al., 2002).

Em alguns estudos com Norplant® também se notou associação positiva entre a espessura endometrial, níveis periféricos de E₂ e número de dias de sangramento em um período de referência de 90 dias (Hadisputra et al., 1996). Entretanto, a respeito deste fato não existe um consenso, pois em vários outros

estudos com o mesmo implante não foi observada relação entre a espessura endometrial, o padrão de sangramento e os níveis de E₂ e progesterona (Davies et al., 1993; Faúndes et al., 1998; Kaewrudee e Taneepanichskul, 2000).

Dentre os outros efeitos adversos dos implantes de progestógenos os mais freqüentemente relatados foram: cefaléia (presente em 10% a 30% das usuárias), acne, queda de cabelo e hirsutismo. Estes sintomas podem ser atribuídos ao efeito androgênico dos progestogênios em uso. Acne esteve presente em 22% das usuárias de Norplant[®] e 18% das usuárias de Implanon[®]. Hirsutismo e queda de cabelo foram menos freqüentes, sendo referidos por menos de 5% das mulheres (Brache et al., 2002).

Também foram relatados: ganho de peso, vertigem, alterações de humor (nervosismo ou depressão), efeitos estes que possivelmente estariam relacionados ao uso do progestogéno. Em menor proporção também foram mencionadas náusea, mastalgia, diminuição da libido e fadiga (Hickey e d' Archangues, 2002; Urbancsek, 1998).

Um aumento na incidência de “cistos ovarianos” vem sendo reportado desde o início do desenvolvimento da contracepção com implantes. Em um estudo na década de 70, observaram-se anexos espessados (interpretados como cistos ovarianos) durante o exame ginecológico de usuárias de implantes contraceptivos (Díaz et al., 1979). Entretanto, no decorrer dos anos, utilizando-se exames mais específicos como a ultra-sonografia, foi possível verificar que se tratavam de folículos persistentes (Brache et al., 2002).

A observação do perfil endócrino de mulheres em uso de doses baixas e contínuas de progestógenos revelou que praticamente qualquer disfunção ovariana pode ocorrer, desde ovários quiescentes (ausência de folículos com diâmetro maior que 10mm) e níveis baixos de E_2 até ovulação com fase lútea deficiente (Faúndes et al., 1996).

Entre estes dois extremos, vários autores relataram alta incidência de desenvolvimento folicular anormal. Folículos dominantes desenvolvem-se em resposta à secreção de gonadotrofinas, porém o processo ovulatório é freqüentemente interrompido e a ruptura não ocorre, gerando com isso a formação de folículos luteinizados não rotos, cistos foliculares e cistos de retenção (Brache et al., 2002; Bahamondes et al., 2003).

Folículos ovarianos normais podem eventualmente medir mais que 25mm de diâmetro, mas existe um consenso na literatura de que esse é o limite superior do folículo ovariano. A ultra-sonografia não pode diferenciar cistos ovarianos foliculares de folículos normais ou luteinizados (Borgfeldt e Andolf, 1999). Entretanto, quando se avalia concomitantemente a ultra-sonografia com os níveis séricos de E_2 e progesterona, torna-se possível a diferenciação entre folículos ovarianos não rotos (LUFs) e folículos persistentes. Na presença de folículos luteinizados observa-se desenvolvimento folicular, sem ruptura, e elevação nos níveis de progesterona. Enquanto que, quando se trata de folículos persistentes, a estrutura folicular permanece funcionalmente ativa em média por 22 dias, produzindo elevação dos níveis de E_2 , enquanto os níveis de progesterona permanecem baixos (Faúndes et al., 1996; Croxatto, 2002).

Diversos estudos onde foram realizadas ultra-sonografias seriadas por períodos de 4 a 6 semanas consecutivas mostraram a ocorrência de folículos persistentes em 56%-63% dos ciclos com todos os quatro sistemas de implantes com progestogênios disponíveis. Em dois estudos, onde uma única ultra-sonografia foi realizada em uma visita regular à clínica de planejamento familiar, foram detectados 17,6% de folículos acima de 25mm de diâmetro entre usuárias de Norplant® e 10% em usuárias de outro implante com o progestógeno Nestorone®. Estes estudos tiveram como grupo de controle usuárias de dispositivo intra-uterino (DIU) TCU-380A, sendo que folículos ovarianos aumentados foram observados em apenas 4% e 5% das mulheres respectivamente (Alvarez-Sanchez et al., 2000; Bahamondes et al., 2003).

Acredita-se que muitos dos cistos funcionais sejam assintomáticos e são detectados incidentalmente durante o exame pélvico, entretanto algumas mulheres podem apresentar dor pélvica ou dispareunia (Tayob et al., 1985). A ocorrência de dor pélvica foi reportada por 7% a 23% de usuárias de Norplant®, Jadelle® e Implanon®, entretanto, em estudos clínicos com Norplant®, que tiveram como grupo de controle usuárias de métodos não hormonais, a incidência de dor pélvica foi mais alta em usuárias de DIU com cobre do que em usuárias de implantes ou mulheres laqueadas (Urbancsek, 1998; Ba et al., 1999).

Outro sintoma que pode estar associado à presença de cistos ovarianos funcionais é a ocorrência de sangramento uterino aumentado. Em usuárias de implantes de ENG observou-se uma correlação positiva entre sangramento

aumentado e folículos persistentes, assim como uma maior espessura do endométrio, sugerindo inibição ovariana incompleta e estimulação estrogênica do endométrio (Van Den Bosh et al., 2002).

De maneira geral, o acompanhamento de cistos ovarianos é importante por duas razões: o risco de torção ovariana e a possibilidade de malignidade. Entretanto, observou-se que o risco de malignidade em cistos ovarianos simples é muito baixo, variando entre 0% a 0,8%, enquanto que em 17% a 46% dos cistos ovarianos com partes sólidas encontram-se tumores malignos. Além disso, verificou-se também que tumores malignos só ocorreram em cistos com diâmetro igual ou superior a 40mm (Christensen et al., 2002). Em usuárias de implantes contraceptivos os cistos ovarianos funcionais raramente atingiram tamanho superior a 50mm, e mais de 90% deles regrediram espontaneamente no período de seis semanas de seguimento (Osmers et al., 1996; Christensen et al., 1997).

A ultra-sonografia vaginal começa a fazer parte da rotina na avaliação ginecológica e cada vez mais poderão ser diagnosticados cistos ovarianos funcionais, sobretudo em usuárias de métodos anticoncepcionais apenas com progestógenos. Desta forma, torna-se importante estudar a frequência com que isso ocorre e suas possíveis repercussões clínicas, para que se possa orientar melhor a usuária e evitar intervenções médicas desnecessárias.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar e comparar a prevalência de cistos ovarianos funcionais em usuárias de implantes liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel e em um grupo de controle de usuárias de DIU TCu 380A no primeiro ano de uso de cada método.

2.2. Objetivos específicos

1. Comparar a prevalência de cistos ovarianos funcionais aos três, seis e 12 meses de uso nos três grupos de usuárias de contraceptivos.
2. Comparar o padrão menstrual das usuárias de implantes nos grupos com e sem cistos ovarianos funcionais.
3. Comparar a espessura endometrial das usuárias de implantes nos grupos com e sem cistos ovarianos funcionais.

4. Comparar os níveis séricos de estradiol e progesterona nos três grupos de contraceptivos e no grupo com e sem cistos ovarianos funcionais.
5. Comparar o tempo necessário para a regressão dos cistos ovarianos funcionais nos três grupos de usuárias.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Realizou-se um estudo de coorte prospectivo, no qual foram acompanhadas usuárias de dois modelos de implantes liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel (Implanon® e Jadelle® respectivamente) e DIU TCU-380A, desde o momento da inserção até um ano de uso ou até a descontinuação, se anterior a um ano.

3.2. Tamanho da amostra

Este estudo derivou de uma pesquisa multicêntrica realizada pela OMS, "Projeto multicêntrico aleatório de dois modelos de implantes contraceptivos para mulheres, Jadelle® e Implanon®", que compara a eficácia e efeitos adversos de dois implantes contraceptivos (Implanon® e Jadelle®), contando com um grupo de controle de usuárias de um método não-hormonal. O presente estudo avaliou mulheres atendidas no centro brasileiro que utilizavam os implantes subdérmicos liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel e usuárias de DIU T de cobre. O

tamanho da amostra foi baseado em dados da pesquisa “Prevalence of enlarged ovarian follicles among users of levonorgestrel subdermal contraceptive (Norplant)” (Alvarez-Sanchez et al., 2000). Verificou-se que o tamanho mínimo da amostra deveria ser de 50 mulheres em cada grupo de usuárias de contraceptivos. Os valores foram calculados pré-fixando α em 0,05 e β em 0,20.

Participaram do estudo 344 mulheres, sendo que 116 eram usuárias de Implanon[®], 123 usavam Jadelle[®] e 105 usuárias de DIU T Cu 380.

3.3. Seleção dos sujeitos

As mulheres admitidas para a pesquisa vieram da população atendida no Ambulatório de Reprodução Humana da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e que solicitaram um método contraceptivo reversível. As mulheres que escolheram usar implantes e aceitaram participar do estudo foram randomizadas para usar Implanon[®] ou Jadelle[®]. Para cada usuária de implante alocada com número par, pareou-se uma usuária de DIU com a mesma idade. O recrutamento das voluntárias ocorreu no período entre agosto de 2003 e março de 2004. Os critérios para admissão encontram-se listados a seguir, e todas as usuárias participantes do estudo multicêntrico foram convidadas a participar do presente estudo, que teve a recusa da mulher como critério de exclusão adicional.

3.4. Critérios de inclusão

- Estar em boas condições de saúde;
- Ter entre 18 e 44 anos de idade, inclusive;
- Não estar grávida;
- Solicitar um método contraceptivo reversível e de longa duração;
- Menstruar regularmente, ou se estiver amamentando, estar com seis ou mais semanas após o parto;
- Ser informada sobre o estudo;
- Ser capaz de entender as informações recebidas e ter a capacidade de decidir sua participação no estudo;
- Consentir a participação, e assinar ao termo de consentimento livre e esclarecido;
- Ser capaz de manter um registro de sua menstruação;
- Estar disposta a retornar à clínica de planejamento familiar para visitas de seguimento pelo período de um ano.

3.5. Critérios de exclusão

- Estar amamentando um bebê com menos de seis semanas;
- Apresentar pressão arterial sistólica >159 mmHg ou diastólica >99mmHg;
- Ter antecedente de tromboembolismo venoso;
- Ter antecedente de doença cardíaca isquêmica;

- Estar com sangramento vaginal sem diagnóstico;
- História pessoal de câncer de mama;
- Apresentar cirrose hepática severa (ou descompensada);
- Apresentar tumor benigno ou maligno de fígado;
- Estar fazendo uso de rifampicina, griseofulvina ou medicamento anticonvulsivante;
- Apresentar dor pélvica no momento da visita do estudo.

3.6. Alocação dos sujeitos

As mulheres que preencheram os critérios de elegibilidade, e concordaram em participar do estudo após receberem informações sobre a pesquisa e esclarecimento de possíveis dúvidas, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Foi preenchida a ficha de admissão (Anexo 2) para cada usuária admitida com dados da anamnese e exame ginecológico.

Os implantes e dispositivos intra-uterinos foram inseridos dentro dos cinco primeiros dias do ciclo menstrual. Após a inserção do implante, a mulher recebeu um calendário para anotar as ocorrências menstruais (dias de sangramento e manchas) e foi orientada a iniciar as anotações a partir da data da inserção do implante (Anexo 4).

3.7. Descrição dos medicamentos e dispositivos

3.7.1. Jadelle®

Consiste em dois bastonetes de silicone que medem 43mm de comprimento por 2,4mm de diâmetro. Cada bastonete contém 75mg de cristais de levonorgestrel, progestógeno sintético, extensivamente usado em anticoncepcionais orais combinados. Este sistema é manufactured pela Schering, Finlândia, e comercializado pela Schering AG, Berlim, Alemanha. Encontra-se atualmente aprovado por cinco anos de uso em muitos países europeus. Nos Estados Unidos ele está atualmente aprovado para três anos e encontra-se pendente a aprovação para cinco anos. No Brasil, este implante ainda não é comercializado (os implantes utilizados no estudo foram importados com autorização da ANVISA).

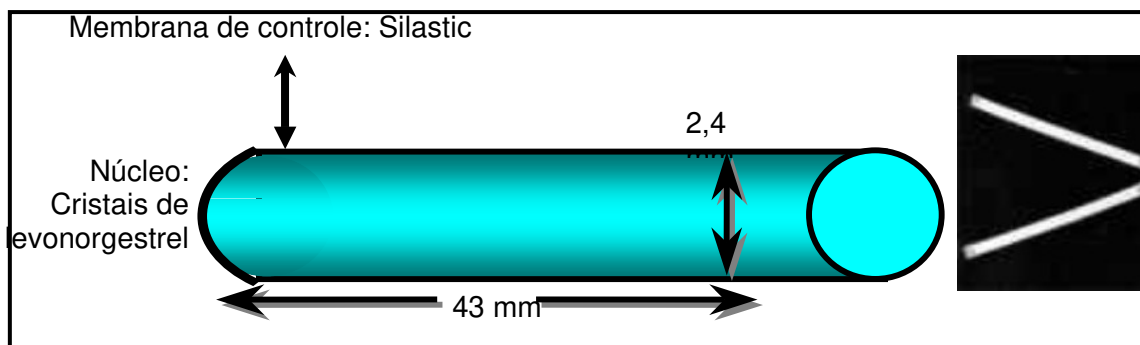


Figura 1 – Diagrama esquemático do implante de levonorgestrel Jadelle®

3.7.2. Implanon®

Consiste de um bastonete de acetato de etileno vinil (EVA) que mede 40mm de comprimento por 2 mm de diâmetro. Este implante contém 68mg de etonogestrel, também conhecido como 3-keto-desogestrel, metabólito biologicamente ativo do desogestrel.

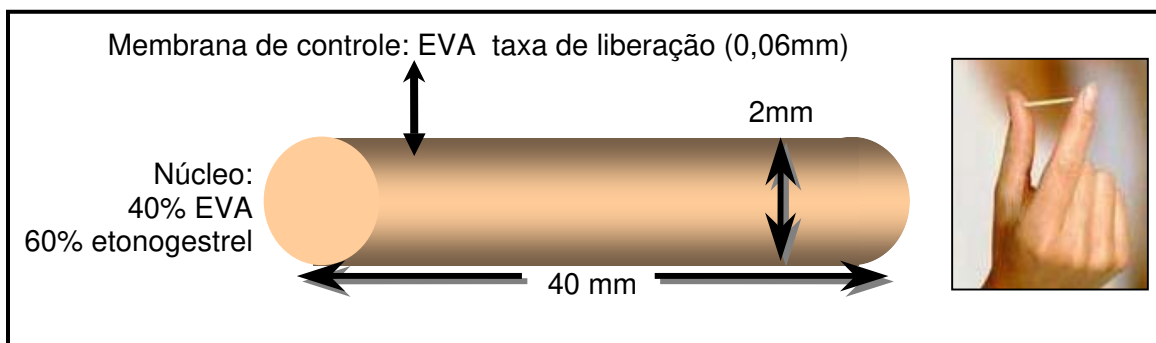


Figura 2 – Diagrama esquemático do implante de etonogestrel Implanon®

3.7.3. Dispositivos intra-uterinos com cobre

Aprovados pelas autoridades nacionais que regulamentam os medicamentos e são utilizados em clínicas de planejamento familiar. O dispositivo usado no estudo foi o TCU 380-A, método este que é amplamente conhecido em programas nacionais de planejamento familiar e está aprovado para uso no Brasil, sendo inclusive distribuído pelo Ministério da Saúde.

3.8. Descrição das visitas

Nos retornos da cliente para revisão do método anticoncepcional utilizado, aos três, seis e 12 meses, o calendário de registro menstrual foi revisado juntamente com a usuária e o ritmo menstrual anotado na ficha de seguimento respectiva àquela consulta (Anexo 3). Qualquer tratamento para transtornos menstruais foi anotado. Após a realização dos exames protocolares do estudo da OMS, que incluíram: aferição da pressão arterial, peso, altura; coleta de citologia oncológica e exame de mamas e ginecológico, a voluntária foi encaminhada para o exame de ecografia transvaginal.

As ultra-sonografias foram sempre realizadas pelo mesmo profissional. O exame foi feito com a mulher em posição ginecológica e com a bexiga vazia. O transdutor vaginal lubrificado com aproximadamente três milímetros de gel foi recoberto com um preservativo sem lubrificante e novamente coberto por gel para melhorar a qualidade da imagem e facilitar a entrada do mesmo na vagina.

As medidas foram obtidas através da imagem realizada com um aparelho de ultra-sonografia Toshiba Just Vision 400, com transdutor vaginal de 6.0MHz. Para cada usuária escolheu-se a melhor imagem ultra-sonográfica de um corte longitudinal do útero para a medida da espessura endometrial.

Nas usuárias de DIU a espessura endometrial foi medida desde a face posterior da imagem da haste principal do DIU até a fronteira ultra-sonográfica

entre miométrio e endométrio. A avaliação nestas usuárias foi realizada preferencialmente na segunda fase do ciclo menstrual.

Os ovários foram avaliados utilizando-se um corte ecográfico transversal, e quando se detectaram folículos ou cistos ovarianos funcionais (definidos como uma imagem hipoeecóica ou anecóica com contornos regulares) com diâmetro igual ou superior a 25mm, estes foram medidos em três direções (longitudinal, transversal e antero-posterior), sendo calculada a média das três medidas.

Em seguida foi coletada amostra de sangue periférico (8ml) para dosagem sérica de estradiol e progesterona. Após a coagulação da amostra, o soro foi separado e congelado em freezer a -20°C. O estradiol (E₂) e a progesterona foram medidos pela técnica de imunoensaio por eletroquimioluminescência utilizando-se *kits* comerciais (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), tendo como valores de detecção para o E₂ entre 5.0 – 4.300pg/ml e coeficiente de variabilidade interensaio de 4.9%. Os valores de detecção para a progesterona foram de 0,030 – 60,0ng/ml com coeficiente de variabilidade de 2,4%. Todas as amostras foram medidas em duplicata.

As usuárias que apresentaram cistos ovarianos funcionais maiores que 25mm de diâmetro pela ultra-sonografia foram orientadas a retornar semanalmente para repetir a ecografia e as dosagens hormonais, até que o cisto desaparecesse ou diminuísse seu tamanho para uma medida inferior a 20mm de diâmetro.

3.9. Variáveis estudadas

3.9.1. Variável independente

- Uso dos métodos anticoncepcionais: Implantes subdérmicos liberadores de etonogestrel e levonorgestrel (Implanon[®] e Jadelle[®]) e DIU TCu 380.

3.9.2. Variáveis dependentes

- Cistos ovarianos funcionais: imagem ultra-sonográfica hipoecóica ou anecóica com contornos regulares e diâmetro $\geq 25\text{mm}$.
- Padrão de sangramento: ritmo do sangramento menstrual inferido das anotações do calendário preenchido pela usuária. O padrão de sangramento foi classificado utilizando-se um período de referência de 90 dias e seguindo a definição revisada da OMS para padrões de sangramento menstrual (Belsey et al., 1988):
 - *Amenorréia*: ausência de qualquer tipo de sangramento menstrual durante um período ≥ 90 dias.
 - *Spotting* (sangramento vaginal em que não fosse necessária proteção com absorvente): Um ou mais dias de manchas seguido por um período de dois dias livres de sangramento.
 - *Sangramento infreqüente*: Menos de dois episódios de sangramento/*spotting* no período de 90 dias.
 - *Sangramento freqüente*: Mais que quatro episódios de sangramento/*spotting* no período de 90 dias.
 - *Sangramento prolongado*: um ou mais episódios de sangramento ou *spotting* com duração maior que dez dias no período de 90 dias.

- Espessura endometrial: medida em milímetros (mm) de um extremo a outro da fronteira ultra-sonográfica entre miométrio e endométrio.
- Níveis séricos de estradiol e progesterona: medidos pela técnica de Eletroquimioluminescência. Considerou-se ovulação dosagem sérica de progesterona com valor acima de 3ng/ml.
- Tempo em dias até a regressão do cisto ovariano funcional.

3.9.3. Variáveis de controle

- Idade: tempo de vida em anos, no momento de início do método anticoncepcional em estudo.
- Paridade: números totais de partos, incluindo partos vaginais e cesáreas.
- Índice de massa corpórea (IMC): calculado através do peso em quilograma (kg) dividido pela altura em metro elevada ao quadrado. Foi categorizado em IMC < 20, entre 20 e 24,9, entre 25 e 29,9 e maior que 30.

3.10. Instrumento para coleta de dados

Utilizou-se a ficha de admissão da mulher no estudo, de onde foram coletadas as seguintes informações: idade, paridade, peso, altura, método contraceptivo para o qual foi alocada e padrão menstrual prévio (Anexo 2). Também foi elaborada uma ficha para as anotações dos resultados da ultra-sonografia transvaginal, dosagens hormonais e seguimento da usuária (Anexo 3). Os dados do padrão de sangramento foram coletados através da análise dos calendários menstruais trazidos pelas mulheres em cada consulta de retorno.

3.11. Critérios para descontinuação

Considerou-se descontinuação a interrupção do método anticoncepcional, por qualquer motivo, antes da usuária haver completado o primeiro ano de seguimento. Também foram descontinuadas as mulheres que não retornaram para as visitas de seguimento na clínica e aquelas que por qualquer motivo desistiram de sua participação no estudo.

3.12. Processamento de dados

As fichas de admissão, seguimento e os calendários menstruais foram revisados manualmente para verificação do preenchimento e correção de eventuais erros. Posteriormente, para se determinar a consistência dos dados, estes foram digitados por duas pessoas diferentes e armazenados utilizando-se o sistema Excell SPPS e *Data entry*.

3.13. Análise dos dados

Para avaliar a prevalência de cistos ovarianos funcionais entre os três grupos de usuárias foram realizados o teste *t* de Student e o Teste U de Mann-Whitney quando necessário. Para a comparação do padrão menstrual com a ocorrência de cistos ovarianos funcionais utilizou-se o teste qui-quadrado (Douglas, 1991).

3.14. Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios da *Declaración de Helsinki* (2000), emendada em Edimburgo, Escócia, que estabelece os procedimentos adequados para pesquisa em seres humanos, assim como de acordo com os princípios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 1996).

Todas as mulheres foram informadas sobre os objetivos do estudo, a coleta de dados e os exames a serem realizados (ultra-sonografia transvaginal e coleta de sangue). Ficou claro, para estas usuárias, que sua participação constituiria um ato voluntário e que não haveria benefício próprio. E também que, no caso de não concordar com o estudo ou de descontinuarem a qualquer momento, não haveria qualquer prejuízo em seu atendimento no Ambulatório de Reprodução Humana.

A frequência às visitas de seguimento foi a mesma do estudo da OMS no qual a mulher já participava, exceto para aquelas usuárias que apresentaram cistos ovarianos funcionais iguais ou maiores que 25mm de diâmetro. Neste caso elas foram orientadas a retornar semanalmente até que o cisto desaparecesse ou diminuísse de tamanho para medida inferior a 20 mm de diâmetro. Para evitar gastos financeiros extras para a mulher devido à necessidade de visitas frequentes à clínica, elas receberam reembolso de suas despesas com transporte.

As voluntárias que aceitaram participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, após receberem informações completas sobre as características do trabalho (Anexo 1).

Todos os possíveis riscos e desconfortos foram informados, tais como: dor e/ou hematoma no local da punção para coletar o sangue, desconforto ou dor durante a realização da ultra-sonografia.

Toda informação pessoal fornecida para este estudo foi mantida em caráter confidencial e com acesso restrito aos pesquisadores envolvidos na pesquisa. Os formulários de estudo não foram identificados com o nome da mulher, apenas por número.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM da Unicamp e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

4. Publicação

Página 1 de 1

Luis Bahamondes

De: "Luis Bahamondes" <bahamond@caism.unicamp.br>
Para: "Shirley Davenport" <dmishell@yahoo.com>
Enviada em: quinta-feira, 17 de novembro de 2005 09:46
Assunto: Re: Manuscript 05-311

Dear Shirley:

Thank you very much for the information.

Best regards, Luis

----- Original Message -----

From: "Shirley Davenport" <dmishell@yahoo.com>
To: "Luis Bahamondes" <bahamond@caism.unicamp.br>
Sent: Thursday, November 17, 2005 9:29 AM
Subject: Re: Manuscript 05-311

> The reviewer for this manuscript is always late. I
> sent him an e-mail on Nov. 11 and asked him if he
> could get me the review, but I have had no response.
> I will contact him again today. I am sorry he is late
> - but I will try to get the review as soon as
> possible. I will contact you as soon as I get it.
>
> Shirley
>
> --- Luis Bahamondes <bahamond@caism.unicamp.br> wrote:
>
>> Dear Shirley:
>> Do you have any news about the manuscript 05-311
>> "Functional ovarian cysts in users of Implanon and
>> Jadelle subdermal contraceptive implants" that we
>> submitted on September 30, 2005
>> With my kindly regards, Luis
>
>

Functional ovarian cysts in users of Implanon® and Jadelle® subdermal contraceptive implants

Maria Margarete Hidalgo, Claudio Lisondo, Cássia Teatin Juliato, Ximena Espejo-Arce, Ilza Monteiro Urbano, Luis Bahamondes*

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

Running Title: Functional ovarian cysts and contraceptive implants

*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

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of functional ovarian cysts in users of two contraceptive implants compared to users of intrauterine device (IUD). **Materials and Methods:** A total of 344 women were enrolled at 3 months of use of the etonogestrel-releasing implant (Implanon®), the levonorgestrel-releasing implant (Jadelle®), or the TCU380A IUD. Bimanual pelvic examination and vaginal ultrasound were performed during routine 3, 6 and 12-month visits of asymptomatic women. Women with functional ovarian cysts (or enlarged ovarian follicles $\geq 25\text{mm}$), were assessed weekly until disappearance or reduction of the image (including estradiol (E_2) and progesterone measurement) and women with no ovarian enlargement underwent the same evaluation for the same period of time. **Results:** Functional ovarian cysts were detected in 5.1%, 13.0%, and 1.9% of users of Implanon®, Jadelle®, and IUD, respectively, at 3 months. At the 6th month of use, prevalence was 7.1%, 7.8%, and 1.1%, whereas at 12 months rates were 25.7%, 14.7%, and 1.2% in the 3 groups, respectively. E_2 levels were significantly higher among users with ovarian cysts than controls. The time until disappearance of the ovarian cyst was similar in all 3 groups. There were more cases of menorrhagia in users of implants who had ovarian cysts than in those with no ovarian enlargement. **Conclusions:** The finding of functional ovarian cysts or enlarged ovarian follicles during the first year of use of Implanon® and Jadelle® implants is common and transient and should not be interpreted as a pathologic ovarian cyst. No further medical interventions are necessary.

Key words: Contraceptive implants, Implanon®, Jadelle®, ovarian follicles.

Introduction

Progestin-releasing subdermal contraceptive implants are growing in popularity worldwide, principally because they offer high contraceptive efficacy, long-term contraception following a single intervention, and few adverse events that represent no risk to the health of users [1-3]. The most widely-used contraceptive implants are the levonorgestrel-releasing implants (Norplant and Jadelle) and the etonogestrel-releasing implant (Implanon).

Both types of implant interfere with the penetration of spermatozoa in the cervical mucus, preventing fertilization and interfering with the ovulatory process. Anovulation rates are, however, a controversial issue with respect to both types of implant [4- 9], with higher anovulation rates in Implanon® users than in Norplant users [10]. In Norplant users, anovulation is rare and menstrual bleeding tends to assume a regular pattern over time.

Progestin-only (p-only) contraceptives have been associated with the occurrence of ovarian cysts in women complaining of abdominal pain and have even been reported in asymptomatic users, in users of contraceptive implants [3] and of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) [11, 12]. It has been suggested that when luteal activity is detected, this may be due to luteinized unruptured follicles (LUF) rather than ovulation [13]. Although enlarged ovaries or persistent ovarian follicles are a transient condition, physicians and users may interpret this finding as being harmful or dangerous to the patient's health.

The objective of this study was to assess the prevalence of functional ovarian cysts (or persistent ovarian follicles) in users of two types of progestin-releasing

subdermal contraceptive implants compared to users of the TCu380A intrauterine device (IUD).

2. Materials and methods

This prospective study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The IRB approved the study protocol and all women signed an informed consent before being admitted to the study.

A total of 344 women were enrolled, including users of the single rod, etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®, NV Organon, Oss, The Netherlands), users of the two-silicone rod, levonorgestrel-releasing implant (Jadelle®, Schering Oy, Turku, Finland), and users of the TCu380A IUD, who served as a control group. All implant and IUD insertions were performed within the first 5 days of a menstrual cycle. During the routine 3-month check-up, we evaluated 116 users of Implanon®, 123 users of Jadelle®, and 105 users of the TCu380A IUD. At the 6-month follow-up visit, we evaluated 111 Implanon® users, 113 Jadelle® users and 93 IUD users, and at the 12-month visit the number of women evaluated was 104, 103, and 79 in the Implanon®, Jadelle®, and IUD groups, respectively.

Users of the 3 contraceptive methods were recruited consecutively at the routine 3-month follow-up visit. The principal criterion for inclusion in this study was that the woman should have no complaints of lower abdominal pain.

Following enrollment, each woman underwent pelvic examination, followed by an ultrasound scan of the ovaries using a 6.0MHz vaginal probe (Justavision 400, Toshiba, Toshigi-Ken, Japan). Functional ovarian cyst or enlarged ovarian follicle was defined as an ovarian structure with an average size $\geq 25\text{mm}$, based on the diameter being greater than that of a normal preovulatory follicle and on a previous reports that evaluated follicle size in users of Norplant implants [11, 14].

The primary objective was to assess the prevalence of functional ovarian cysts or persistent ovarian follicles at the 3, 6, and 12-month follow-up visits of patients using one of the 3 contraceptive methods, to evaluate the endocrine profile of women with and without functional ovarian cysts, and whenever a functional ovarian cyst was identified, to measure the time required until its disappearance. The endocrine profile included measurement of estradiol (E_2) and progesterone (P) concentration in women with and without a functional ovarian cyst. The women who were found to have a functional ovarian cyst were then scheduled to return every 7 days to repeat the ultrasound scan and blood sampling until complete disappearance of the cyst or until it had reduced to a diameter $< 20\text{mm}$. When the follicle was measured in 3 diameters, the mean of the measurements was used [11]. Functional ovarian cysts or persistent ovarian follicles were defined as a hypoechoic or anechoic image with regular contours. Women with cysts suspected of being persistent corpus luteum or hemorrhagic corpus luteum cysts were excluded.

E_2 and P measurements were performed by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), using commercial kits, with a measurement range of 5.0 to 4,300 pg/mL and 0.030 to

60.0, and CV interassay of 4.9% and 2.4, respectively. All samples were measured in duplicate. Sample size was determined by a previous study carried out by Alvarez et al. [14]. For statistical analysis, the Mann-Whitney and Student *t* test was used for the comparison of the prevalence of functional ovarian cysts among the 3 groups of users and the values of hormonal determinations.

3. Results

The mean age of subjects in this study was approximately 27 years and there was no significant difference between the users of the 3 contraceptive methods or between women with and without functional ovarian cysts ($\geq 25\text{mm}$). Mean parity was also similar in all 3 groups. Body mass index (BMI, kg/m^2) ranged from 23.4 to 26.4 and there were no significant differences between the 3 contraceptive groups or between those women with functional ovarian cysts and those without (Table 1). Functional ovarian cysts were detected in 5.2 ($n = 6$), 13.0% ($n = 16$), and 1.9% ($n = 2$) of users of Implanon®, Jadelle®, and IUD, respectively, at the 3rd month of use. The prevalence of functional ovarian cysts was 7.2% ($n = 8$), 8.0% ($n = 15$), and 2.1% ($n = 1$) at 6 months of use and 26.7% ($n = 27$), 14.6% ($n = 15$), and 1.3% ($n = 1$) at 12 months of use for Implanon®, Jadelle®, and IUD users, respectively ($p < 0.005$ and < 0.001 at 3 and 12 months, respectively). The mean size of the functional ovarian cysts ranged from 27.2 to 35.2 mm in the 3 groups at the 3 time points of evaluation. Only 8 women had ovarian cysts $> 40\text{mm}$ (7 Jadelle® users and 1 user of Implanon®). In addition, of the 22 women who had ovarian cysts at the 3-month follow-up visit, 9 and 10 of these women, respectively, also had functional ovarian cysts at the 6 and 12-month visits.

E₂ levels were significantly higher in women with functional ovarian cysts than in women without ovarian cysts ($p < 0.001$ at the three times of evaluation). According to P levels, all users of Implanon® and all but one (at 12 months of use) of the Jadelle® users were anovulatory at the time of evaluation, and all IUD users (with the exception of one) presented P levels compatible with ovulation ($> 3 \text{ ng/mL}$) [15] (Tables 2 and 3). Analysis of the endocrine profile, carried out during a one-week follow-up of users of the 3 contraceptive methods who had functional ovarian cysts, showed the same pattern observed at the original ultrasound scan carried out at the 3 time points of evaluation (data not shown). The time until disappearance of the functional ovarian cysts ranged from 7 to 72 days, from 7 to 62 days, and from 7 to 53 days in Implanon®, Jadelle® and IUD users, respectively, similar at the 3 time points of evaluation (Table 4).

The only difference between the bleeding patterns of Implanon® and Jadelle® users with functional ovarian cysts and those with no ovarian cysts was that there were twice as many cases of metrorrhagia in the latter group compared to the other group [16], while IUD users had normal cycles (data not shown). Bleeding patterns were evaluated for the 90-day segment preceding each evaluation [16]. There were no significant differences in endometrial thickness between the 3 groups of users at the 3 times of evaluation, or between users with and without ovarian cysts (data not shown).

4. Discussion

The main finding of this study was that functional ovarian cysts or persistent ovarian follicles were detected in a significantly higher proportion of Jadelle® users than in the other two groups at 3 months of use. In addition, prevalence was lower at 6 months of evaluation compared to the 3-month data, albeit similar in both groups of contraceptive implant users and significantly lower in IUD users. At 12 months of use, functional ovarian cysts were detected in almost twice the number of Implanon® users as compared to Jadelle® users, and users of both types of implant had a significantly higher prevalence than IUD users.

It should be taken into account that at the 12-month evaluation, 21% and 33% of Implanon® and Jadelle® users, respectively, had intermediate follicles ranging from 15.0 to 24.9 mm in diameter. This finding means that follicular activity was significant by this time of use and may explain the E₂ levels in the implant users [3] and the higher values observed in women with functional ovarian cysts in our study. Our data may be biased because we elected to use a mean diameter ≥ 25 mm in this study, and in only a few cases ($n = 8$) was the diameter > 40 mm. However, we chose this diameter to be consistent with the study carried out by Alvarez-Sanchez et al. [14], who established this criterion to define women with or without persistent ovarian follicles among Norplant users.

Makarainen et al. [17] reported follicular cysts (persistent follicles with a mean diameter > 30 mm) in 1 out of 16 Implanon® users (15.2%) both at 6 and 12 months of use, and in 3 out of 16 Norplant users (18.7%) at 6 and 12 months of use, respectively. At 6 months of use, these figures are twice those found in the present study although data for Norplant users are similar to our data for

Jadelle® users. However, our findings at 12 months of use showed a greater frequency in Implanon® users. Moreover, in another study carried out in Norplant users [9], a large number of women with persistent follicles ($> 15\text{mm}$) (57.9%) was observed, but this may be explained by the small sample size (19 users), the parameter established for diagnosis, or because the participants were long-term users. Data from Norplant® and Jadelle® users are comparable because both implants release the same amount of LNG [3]. It is probable that the difference between the findings of our study and data from those studies cited above was due to the large number of cases evaluated in our study and the different parameters established in the various studies for the definition of ovarian follicular cysts.

In addition, the study carried out by Shaaban et al. [18] during 59 menstrual cycles in 50 women who used Norplant implants for more than one year, reported excessive follicular enlargement (diameter $> 30\text{mm}$) in 45.7% of women; however, the authors stated that these enlarged follicles rarely attained diameters $> 50\text{ mm}$, as occurred in our study in which the maximum diameter was 65.3mm and 58.0mm in Implanon® and Jadelle® users, respectively, and it was $> 40\text{mm}$ only in 8 women. These authors [18] defined this ovarian finding as a “carry-over phenomenon” from one cycle to another. We cannot endorse this statement because our evaluation was not performed over sequential cycles; however, it is clear from our findings that the phenomenon was quite similar at both 3 and 6 months of use, but significantly higher at 12 months of use.

The fact that we evaluated the same women 3 times during the first year of use allowed us to observe how many women presented the same phenomenon at different times of use. As far as we know, this finding has only been previously

described in one other study in which women were observed from 4 weeks of use through 33 months [17]. In our study, at the third month of use, 22 women had functional ovarian cysts, and 9 and 10 of these women, respectively, were found to have the same phenomenon at the 6-month and 12-month evaluation times. Makarainen et al. [17] observed that 2/4 Implanon® users and 4/7 Norplant users were also found to have an ovarian cyst > 30mm at more than one evaluation time.

Although E_2 levels were significantly higher in women with functional ovarian cysts, the levels were compatible in both groups and in users of the two implants. This data was in agreement with previous findings in Norplant users [9, 17, 19] and in Implanon® users [17]. However, although we evaluated the women up to 12 months of use, only one subject showed P levels compatible with ovulation [15] and this difference may be due to the fact that a previous study only reported ovulatory cycles at 18 and 30 months of use in Norplant and Implanon® users, respectively [9, 17]. In addition, we carried out only one assessment at each evaluation time and, although women with functional ovarian cysts were followed-up, evaluation was performed at one week intervals.

The time observed until disappearance of the functional ovarian cyst ranged from 7 to 72 days, from 7 to 62 days, and from 7 to 53 days in Implanon®, Jadelle®, and IUD users, respectively. Serum E_2 levels fell at the same time as the ovarian cysts reduced in size and many of the women started a bleeding episode [19]. These results must, however, be interpreted with caution, since we performed an ultrasound scan in women with functional cyst only once a week and, consequently, the results could be inaccurate. Nevertheless, functional cysts regressed in all women within 10 weeks of the first ultrasound and these

findings are in agreement with previously published data on Norplant, LNG-IUS, and Nestorone®-releasing implant users [11, 14].

With respect to endometrial thickness, we observed no differences between women who had or did not have functional ovarian cysts at the 3 evaluation times, and the mean endometrial thickness of 3.0 and 4.0mm in both groups of implant users was consistent with previous findings in users of Implanon® and Norplant measured at different years of use, showing endometrial thickness ranging from 3.2mm in Implanon® users at year 2 to 5.5mm in Norplant users during the first year of use [17, 20].

Finally, our finding of almost 1.0% of functional ovarian cysts in IUD users was in agreement with data from previous studies in which a similar methodology was used and which reported a prevalence of enlarged ovarian follicles of 4% among TCu380A IUD users [12]. This prevalence was lower than the rate reported by Christensen et al. [21] who observed the finding in 7% of asymptomatic women at a family planning clinic, whereas IUD use was unrelated to the occurrence of functional ovarian cysts. In addition, our results were lower than those reported in a previous study carried out at our clinic in which this phenomenon was observed in 5% of women [11], and data from the study of Borgfeldt et al. [22] that reported a 6% rate among 335 women not using hormonal contraceptives. However, our results may be biased because the ultrasound scans were performed during the luteal phase of the cycle in all women except one.

The most important finding of this study was the observation that all the functional ovarian cysts in users of p-only contraceptive implants disappeared during the first 10 weeks of follow-up after the initial ultrasound scan. This means

that physicians should be aware of this phenomenon, principally in view of the increasing use of ultrasonography. If an ovarian cyst is observed in women using contraceptive implants, it may not be a real cyst but may be only a functional or persistent follicle [12] therefore requiring no further treatment. In conclusion, this study showed that the occurrence of functional ovarian cysts or persistent ovarian follicles in users of Implanon® and Jadelle® contraceptive implants is a common finding, becoming more frequent with time of use. This phenomenon regresses spontaneously within a short period of time and requires no further treatment.

Acknowledgments: This study received partial financial support from the Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil under award #03/083917. The contraceptive implants were donated by the UNDP/UNFPA/World Bank/WHO Special Programme in Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland, as part of study #A15229.

References

- [1] Meirik O, Farley TM, Sivin I. Safety and efficacy of levonorgestrel implant, intrauterine device, and sterilization. *Obstet Gynecol* 2001;97:539-47.
- [2] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 3rd ed. Geneva, WHO, 2004.
- [3] Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids* 2000;65:681-685.

- [4] Brache V, Faúndes A, Johansson E, Alvarez F. Anovulation, inadequate luteal phase and poor sperm penetration in cervical mucus during prolonged use of Norplant® implants. *Contraception* 1985;31:261-73.
- [5] Croxatto HB, Diaz S, Salvatierra AM, Morales P, Ebensperger C, Brandeis A. Treatment with Norplant® subdermal implants inhibits sperm penetration through cervical mucus in vitro. *Contraception* 1987;36:193-201.
- [6] Alvarez F, Brache V, Tejada AS, Faúndes A. Abnormal endocrine profile among women with confirmed or presumed ovulation during long-term Norplant® use. *Contraception* 1986;33:111-9.
- [7] Brache V, Alvarez-Sanchez F, Faúndes A, Tejada AS, Cochon L. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant® subdermal contraceptive implants. *Contraception* 1990;41:169-77.
- [8] Croxatto HB, Diaz S, Pavez M, Miranda P, Brandeis A. Plasma progesterone levels during long-term treatment with levonorgestrel silastic implants. *Acta Endocrinol* 1982;101:307-11.
- [9] Shoupe D, Horenstein H, Mishell DR Jr, Lacarra M, Medearis A. Characteristics of ovarian follicular development in Norplant® users. *Fertil Steril* 1991;55:766-70.
- [10] Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon®: an overview of the data. *Contraception* 1998;58:91S-97S.
- [11] Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med* 2003;48:637-40.

- [12] Inki P, Hurskainen R, Palo P, et al. Comparison of ovarian cyst formation in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:381-5.
- [13] Alvarez F, Brache V, Faundes A, Tejada AS, Thevenin F. Ultrasonographic and endocrine evaluation of ovarian function among Norplant® implants users with regular menses. *Contraception* 1996;54:275-9.
- [14] Alvarez-Sanchez F, Brache V, Montes de Oca V, Cochon L, Faundes A: Prevalence of enlarged ovarian follicles among users of levonorgestrel subdermal contraceptive implants (Norplant). *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:535-9.
- [15] Israel R, Mishell DR Jr, Stone SC, Thorneycroft IH, Moyer DL. Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:1043-6.
- [16] Belsey EM, Machin D, D'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *Contraception* 1986;34:253–60.
- [17] Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Bennink HC. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69:714-21.
- [18] Shaaban MM, Segal S, Salem H, Ghaneimah SA, Khalifa EA, Ahmed AG. Sonographic assessment of ovarian and endometrial changes during long-term Norplant use and their correlation with hormonal levels. *Fertil Steril* 1993;59:998-1002.
- [19] Faundes A, Alvarez F, Brache V, Cochon L. Endometrial thickness and oestradiol concentration in women with bleeding complaints during use of Norplant® implants. *Hum Reprod* 1998;13:188-91.

- [20] Mascarenhas L, van Beek A, Bennink HC, Newton JA. A two-year comparative study of endometrial histology and cervical cytology of contraceptive implant users in Birmingham, UK. *Hum Reprod* 1998;13:3057-60.
- [21] Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153-7.
- [22] Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:345-50.

Table 1 Characteristics of the three groups of users at the 3rd month visit

	Users with functional ovarian cysts			Users without functional ovarian cysts		
	Implanon	Jadelle	TCu380A	Implanon	Jadelle	TCu380A
Age (years)	27.3 ± 4.6	26.0 ± 4.0	26.8 ± 5.9	27.0 ± 5.5	27.0 ± 4.8	26.8 ± 5.1
Parity	1.6 ± 1.1	1.1 ± 0.7	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.9	1.0 ± 0.8	1.5 ± 0.8
BMI (kg/m ²)#	24.0 ± 4.0	26.0 ± 4.4	26.4 ± 3.7	23.8 ± 3.5	23.4 ± 3.7	25.9 ± 4.1
N	6	16	2	110	107	103

BMI: Body mass index , Data are mean ± SD

Table 2 Diameter of ovarian cysts, and estradiol and progesterone serum levels in the three groups of users at the three time points of evaluation*

Group of users	Month 3				Month 6				Month 12			
	N	Ov (mm)	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)	N	Ov (mm)	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)	N	Ov (mm)	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)
Implanon®	6	29.7 ± 1.1	118.6 ± 44.4	0.5 ± 0.1	8	32.8 ± 0.9	122.4 ± 29.2	0.7 ± 0.4	27	32.1 ± 1.4	156.2 ± 35.5	0.3 ± 0.04
Jadelle®	16	30.5 ± 1.4	77.9 ± 15.9	0.4 ± 0.05	9	30.5 ± 2.0	156.4 ± 47	0.3 ± 0.07	15	35.2 ± 2.61	125.1 ± 29.5	0.4 ± 0.08
IUD	2	27.2 ± 01	92.5 ± 1.9	6.4 ± 0.23	1	30.7	172	2.3	1	27.8	70.1	9.6

All values are Mean ± SEM; *All values were not significant different between Implanon and Jadelle users; Ov: Follicular diameter;

P: Progesterone; E₂: Estradiol

Table 3 Serum levels of estradiol and progesterone in users of the three contraceptive methods who had no ovarian cysts at the three time points of evaluation*

Group of users	Month 3			Month 6			Month 12		
	N	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)	N	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)	N	E ₂ (pg/mL)	P (ng/mL)
Implanon [®]	110	47.2 ± 11.6	1.8 ± 0.15	103	38.7 ± 13.8	1.3 ± 0.26	77	44.7 ± 8.5	0.4 ± 0.05
Jadelle [®]	107	58.9 ± 24.4	1.7 ± 0.12	104	33.2 ± 3.32	1.4 ± 0.11	88	67.6 ± 20.7	0.7 ± 0.19
IUD	103	63.4 ± 13.3	3.8 ± 1.27	92	106.4 ± 30.5	3.1 ± 1.42	79	141.3 ± 13.8	3.0 ± 1.06

All values are Mean ± SEM; *All values were not significant different; Ov: Follicular diameter; P: Progesterone; E₂: Estradiol

Table 4 Time until disappearance of the functional ovarian cysts according to study visit and contraceptive use

Group of users	Month 3			Month 6			Month 12		
	N	Days	Range	N	Days	Range	N	Days	Range
Implanon®	6	22.3 ± 4.3	10 - 37	8	15.6 ± 3.2	10-31	27	18.4 ± 3.4	7-72
Jadelle®	16	19.1 ± 2.9	7- 46	9	18.8 ± 3.2	7-35	15	23.7 ± 4.5	7-62
IUD	2	8.0 ± 1.0	7- 9	1	53		1	7.0	7

All values are Mean ± SEM; N: Number of cases in each group

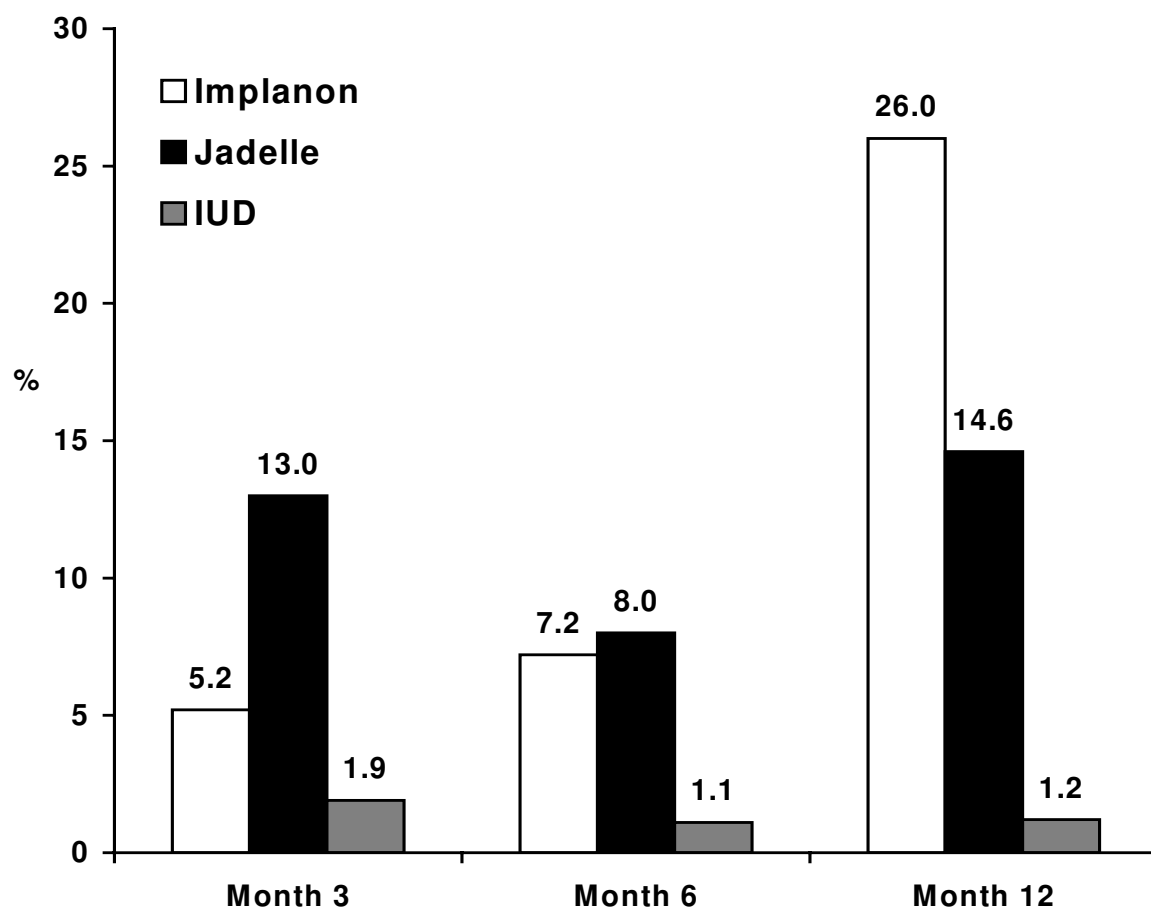


Figure 1. Percentage of women with functional ovarian cysts in the three groups of contraceptive users at the three times of evaluation

5. Conclusões

1. Cistos ovarianos funcionais foram detectados em 5,1%, 13% e 1,9% das usuárias de Implanon[®], Jadelle[®] e DIU, respectivamente, aos três meses de uso. Aos seis meses, a prevalência foi de 7,1%, 7,8% e 1,1%, enquanto que aos 12 meses foi de 25,7%, 14,7% e 1,2% nos três grupos respectivamente.
2. O padrão menstrual foi similar em usuárias de Implanon[®] e Jadelle[®], sendo que a única diferença observada foi a maior frequência de metrorragia nas mulheres que apresentaram cistos ovarianos funcionais em relação às usuárias sem cistos.
3. Não houve diferença significativa na espessura endometrial das usuárias de implantes, no grupo com e sem cistos ovarianos funcionais.
4. Os níveis séricos de estradiol foram significativamente mais altos entre usuárias com cistos ovarianos funcionais ($p < 0,001$) nos três momentos de controle. Os níveis séricos de progesterona foram compatíveis com anovulação em todas as usuárias de implantes, com exceção de uma usuária de Jadelle[®].

Todas as usuárias de DIU, exceto uma, apresentaram níveis hormonais compatíveis com ovulação.

5. O tempo necessário até a regressão dos cistos ovarianos funcionais foi similar nos três grupos de usuárias. A variação foi de 7 a 72 dias, 7 a 62 dias e 7 a 53 dias, em usuárias de Implanon[®], Jadelle[®] e DIU, respectivamente.

6. Referências Bibliográficas

Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon®. **Contraception** 1998; 58:99-107.

Alvarez-Sanchez F, Brache V, Montes de Oca V. Prevalence of enlarged ovarian follicles among users of levonorgestrel subdermal contraceptive (Norplant). **Am J Obstet Gynecol** 2000; 182:535-9.

Ba MG, Moreau JC, Sokal D. A 5-year clinical evaluation of Norplant implants en Senegal. **Contraception** 1999; 59:377-81.

Bahamondes L, Hidalgo MM, Petta C, Díaz J, Espejo-Arce X, Dantas M. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. **J Repr Med** 2003; 48:637-40.

Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. **Contraception** 1986; 34:253-60.

Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old. **Ultrasound Obstet Gynecol** 1999;13:345-50.

Brache V, Alvarez-Sanchez F, Faúndes A, Tejada AS, Cochon L. Ovarian endocrine function through five years of continuous treatment with Norplant subdermal contraceptive implants. **Contraception** 1990; 41:169-77.

Brache V, Faúndes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. **Contraception** 2002; 65:63-74.

Brasil. Ministério de Saúde – Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo os seres humanos. *Inf. Epidemi. SUS – Brasil*, 2, 1996.

Coutinho EM, Souza JC. Conception control by monthly injections of medroxyprogesterone suspension and long-acting oestrogen. **J Reprod Fertil** 1968; 15:209-14.

Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1997; 76:784-9.

Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. **Contraception** 2002; 66:153-7.

Croxatto HB, Díaz S. Effect of subdermal capsules containing pure progestogens upon reproductive function in women. In: Hasegawa T, Hayashi M, Ebling FJG, Henderson IW, editors. **Proceeding** of 7th World Congress. Excerpta Medica, 1973; p.268-70.

Croxatto HB, Mäkräinen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon®. **Contraception** 1998; 58:91-7.

Croxatto HB. Progestin implants. **Steroids** 2000; 65:681-5.

Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. **Contraception** 2002; 65:21-7.

D' Arcangues C. Management of vaginal bleeding irregularities induced by progestin-only contraceptives. ***Hum Reprod*** 2000; 15:24-9.

Davies GC, Feng LX, Newton, JR. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. ***Contraception*** 1993; 47:251-61.

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, 2000. Disponible em: http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html

Díaz S, Pavez M, Robertson DN, Croxatto HB. A three-year clinical trial with levonorgestrel silastic implants. ***Contraception*** 1979; 19:557-73.

Díaz S, Pavez M, Miranda P, Robertson DN, Sivin I, Croxatto HB. A five-year clinical trial of levonorgestrel Silastic implants (Norplant). ***Contraception*** 1982; 25:447-56.

Douglas GA. **Practical statistics for medical research**. London:Ed Chapman & Hall, 1991; p. 611.

Faúndes A, Brache V, Tejada AS, Cochon L, Alvarez-Sanchez F. Ovulatory dysfunction during continuous administration of low-dose levonorgestrel by subdermal implants. ***Fertil Steril*** 1991; 56:27-31.

Faúndes A, Brache V, Alvarez F. Functional life-span of the dominant follicle in pharmacologically induced anovulatory cycles. ***Hum Reprod*** 1996; 11:114-6.

Faúndes A, Alvarez F, Brache V, Cochon L. Endometrial thickness and oestradiol concentration in women with bleeding complaints during use of Norplant implants. ***Hum Reprod*** 1998;13:188-91.

Faúndes A, Alvarez F, Brache V, Cochon L, Tejada AS, Moo-Yong A. Correlation of endocrine profiles with bleeding patterns during use of Nestorone contraceptive implants. ***Hum Reprod*** 1999; 14:3013-7.

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*** 2001; 75:485-8.

Hadisputra W, Affandi B, Witjaksono J, Rogers PAW. Endometrial biopsy collection from women receiving Norplant. ***Hum Reprod*** 1996; 11:31-4.

Hague S, Mackenzie IZ, Bicknell R, Rees C. In-vivo angiogenesis and progestogens. ***Hum Reprod*** 2002; 17:786-93.

Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. ***Contraception*** 2002; 65:75-84.

Huber J. Pharmacokinetics of Implanon: an integrad analysis. ***Contraception*** 1998; 58:85S-90S.

Kaewrudee S, Taneepanichskul S. Norplant users with irregular bleeding. Ultrasonographic assessment and evaluation of serum concentrations of estradiol and progesterone. ***J Repr Med*** 2000; 45:983-6.

Kessler A, Standley CC. Fertility-regulating methods. Recent progress in the WHO programme of research in human reproduction. ***WHO Chron*** 1977; 31:182-93.

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.

- Mascarenhas L. Insertion and removal of Implanon®. **Contraception** 1998; 58:79S-83S.
- Meirik O. Implantable contraceptive for women. **Contraception** 2002; 65:1-2.
- Nash HA, Robertson DN, Jackanicz TM. Steroid release from silastic capsules and rods. **Contraception** 1978; 18:367-94.
- Osmers RGW, Osmers M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Gynecology: preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginasonography. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175:428-34.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgae S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. **Hum Reprod** 2005; 20:1993-8.
- Population Reports. Injectables and Implants. New era for injectables 1995; series K, n°5.
- Robertson DN, Sivin I, Nash HA, Braun J, Dinh J. Release rates of levonorgestrel from Silastic capsules, homogeneous rods and covered rods in humans. **Contraception** 1983; 27:483-95.
- Shaaban MM, Segal S, Salem HT, Ghaneimah SA, Khalifa EAM, Ahmed AG. Sonographic assesment of ovarian and endometrial changes during long-term Norplant use and their correlation with hormonal levels. **Fertil Steril** 1993; 59:998-1002.
- Sivin I, Campodonico I, Kirwat O, Holma P, Diaz S, Wan L, et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant® contraceptive implants: a 5 year randomized study. **Hum Reprod** 1998; 13: 3371-8.

Tayob Y, Adams J, Jacobs HS, Guillebaud J. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception. **Br J Obst Gynaecol** 1985; 92:1003-9.

Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. **Contraception** 1998; 58:109S-15S.

Van Den Bosh T. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. **Ultrasound Obstet Gynecol** 2002; 20:377-80.

Varma R, Mascarenhas L. Endometrial effects of etonogestrel (Implanon) contraceptive implant. **Curr Op Obst Gynecol** 2001; 13:335-41.

Wenzl R, Van Beek A, Schinabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. **Contraception** 1998; 58:283-8.

Woolrych MH, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. **Contraception** 2005; 71:306-8.

WHO. World Health Organization. Injectable contraceptives: their role in family planning, Monograph. Geneva: 1990.

7. 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.

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

8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, _____, fui
informada por _____ que:

Este trabalho tem como objetivo avaliar a ocorrência de cistos ovarianos (folículos) aumentados em usuárias de implantes anticoncepcionais, já que a possibilidade disto ocorrer em mulheres que usam métodos anticoncepcionais apenas com um tipo de hormônio (progesterona) é um pouco maior que nas outras mulheres. O estudo terá como grupo de comparação mulheres que utilizam o dispositivo intra-uterino (DIU) com cobre.

Minha participação neste estudo ajudará a conhecer melhor a forma de ação e alguns efeitos colaterais decorrentes do uso destes métodos anticoncepcionais, podendo desta forma melhorar o atendimento dos profissionais de saúde às mulheres que os utilizam.

No caso de aceitar participar do estudo, serei submetida a uma ultra-sonografia pela vagina para avaliação de meus ovários e útero e será colhida uma amostra de sangue (8ml) para dosar hormônios (estrógeno e progesterona). Estes exames serão realizados em meus retornos para revisão do implante (aos 3, 6 e 12 meses após o início do uso do implante). No caso de se detectar um cisto no ovário, os exames de ultra-sonografia pela vagina e a dosagem hormonal serão repetidos semanalmente até que o cisto diminua ou desapareça. No caso do cisto persistir por mais de dois meses,

serei encaminhada ao Ambulatório de Ginecologia Geral do Hospital das Clínicas para seguimento e tratamento, se necessário.

Estou ciente que poderei ter algum desconforto durante a realização da ultrasonografia e que poderei sentir dor e/ou hematoma no local da punção para coleta de sangue. Cuidados serão tomados, para que estes problemas não ocorram.

Fui informada de que qualquer complicação que ocorra, receberei cuidados médicos adequados nos hospitais da UNICAMP e não haverá nenhuma despesa para mim.

Fui informada de que minha participação no estudo é totalmente livre e, caso não queira participar, não sofrerei nenhum prejuízo em meu atendimento nas dependências do complexo hospitalar da UNICAMP. Também sei que receberei uma ajuda de custo no valor de R\$30,00 para cobrir minhas despesas com transporte e alimentação nos dias de consulta agendada.

Sei que tenho o direito de me retirar da pesquisa, a qualquer momento, sem prejuízo do meu atendimento na clínica. Também tenho o direito de saber todas informações e resultados referentes ao estudo.

No caso de qualquer problema ou dúvida, durante o período do estudo, poderei me dirigir à Enf. Margarete Hidalgo e aos Drs. Ilza Monteiro ou Luis Bahamondes, ou telefonar para o Ambulatório (fone: 19 3788-7176). Também sei que, caso haja necessidade, a equipe do estudo poderá entrar em contato comigo por carta, telefone ou telegrama.

Assinatura da Voluntária

Assinatura do Pesquisador

Campinas, ____/____/____

8.2. Anexo 2 – Ficha de Admissão

Visita inicial	. .	INICIAIS		PF	
IDADE	anos	N EST	-		
IMPLANON		JADELLE		TCu380	
INSERÇÃO	. .	G	P	A	C
DUM	. .				
PESO	kg	ALTURA	cm	IMC	
DOR PÉLVICA: PRESENTE ☐		AUSENTE ☐			

PADRÃO MENSTRUAL – Sem uso MAC hormonal

DIAS DE SANGRAMENTO		INTERVALO ENTRE OS CICLOS	
FLUXO:	ESCASSO ☐	MODERADO ☐	INTENSO ☐

EXAME GINECOLÓGICO

EXAME ESPECULAR: _____

TOQUE BIMANUAL: _____

8.3. Anexo 3 – Ficha de Seguimento

MESES ___/___/___
--

INICIAIS PF IDADE anos N EST -
IMPLANON JADELLE T Cu 380
INSERÇÃO .. DUM .. PESO kg

PADRÃO MENSTRUAL DESDE A ÚLTIMA CONSULTA
--

Eumenorréia ☐ Infreqüente ☐ Freqüente ☐
Irregular ☐ Spotting ☐ Amenorréia ☐
ALGUM TRATAMENTO FOI REALIZADO? Não ☐ Sim ☐ Qual? _____

ULTRA-SONOGRAFIA

OVÁRIO DIREITO xx mm VOL.. cm³
OVÁRIO ESQUERDO xx mm VOL. cm³
ENDOMÉTRIO mm

DOSAGENS HORMONAIS: E2 _____ pg/ml P _____ ng/ml

CISTO MAIOR QUE 25mm:

1^a semana _____ E2 _____ pg/ml P _____ ng/ml
2^a semana _____ E2 _____ pg/ml P _____ ng/ml
3^a semana _____ E2 _____ pg/ml P _____ ng/ml
4^a semana _____ E2 _____ pg/ml P _____ ng/ml

8.4. Anexo 4 – Calendário menstrual

Número centro

Número da usuária

Número visita

CALENDÁRIO MENSTRUAL

1º dia da menstruação no momento do início do método ⇒

dia	mês	ano

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Mês/Ano

Dia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31

Instruções:

- Marque omês referente ao início do registro menstrual
- Para o dia com sangramento menstrual marque "S"
- Para os dias que apresentar sangramento mais fraco, tipo "mancha" marque "M"
- Para os dias que não apresentar nem manchas e nem sangramento marque " - "

8.5. Anexo 5 – Tabelas e gráficos adicionais (Publicação)

Tabela 1. Características dos três grupos de usuárias – Mês 6

	Usuárias COM cistos ovarianos funcionais			Usuárias SEM cistos ovarianos funcionais		
	Implanon®	Jadelle®	TCu 380A	Implanon®	Jadelle®	TCu 380A
Idade (anos)	25,3 ± 2,1	25,1 ± 3,7	20	27,2 ± 5,3	26,7 ± 4,7	26,8 ± 5,0
Paridade	1,4 ± 1,2	1,1 ± 0,8	2	1,3 ± 1,0	1,1 ± 0,8	1,5 ± 0,7
IMC (kg/m ²)	25,1 ± 4,6	25,7 ± 6,6	21,8	23,7 ± 3,5	23,8 ± 3,7	25,7 ± 4,0
N	8	9	1	103	104	92

IMC : Índice de Massa Corpórea, Os dados são média ± DP

Tabela 2. Características dos três grupos de usuárias - Mês 12

	Usuárias COM cistos ovarianos funcionais			Usuárias SEM cistos ovarianos funcionais		
	Implanon®	Jadelle®	TCu 380A	Implanon®	Jadelle®	TCu 380A
Idade (anos)	27,9 ± 5,2	26,3 ± 3,9	25	26,9 ± 5,5	26,4 ± 4,4	26,8 ± 5,1
Paridade	1,8 ± 1,0	1,3 ± 0,6	1	1,2 ± 1,0	1,0 ± 0,8	1,6 ± 0,8
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 4,2	27,0 ± 3,9	27,7	23,7 ± 3,6	23,1 ± 3,5	26,2 ± 3,8
N	27	15	1	77	88	78

IMC : Índice de Massa Corpórea, Os dados são média ± DP

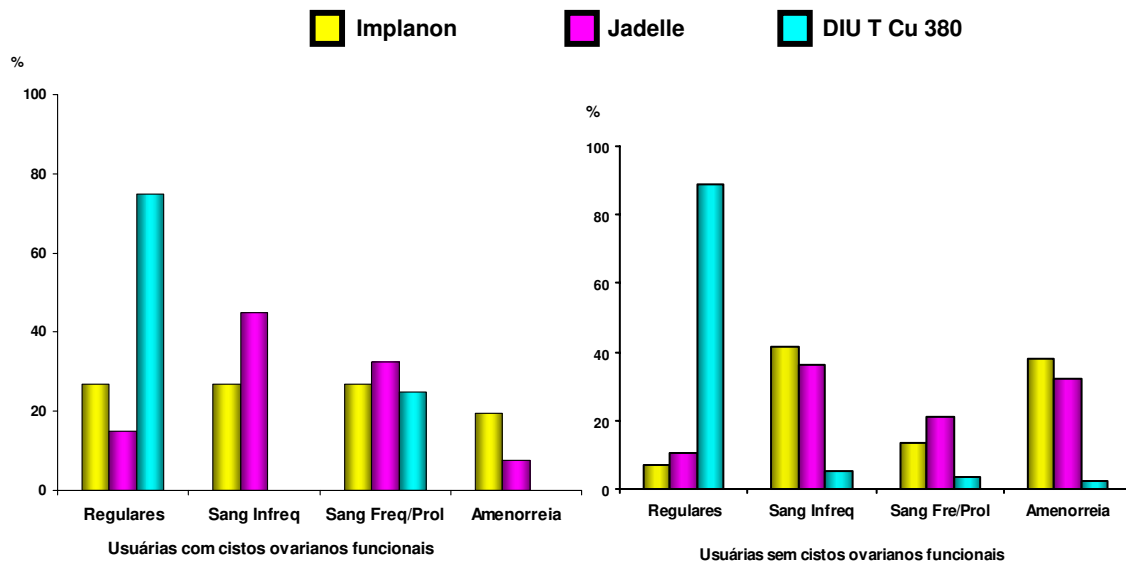


Gráfico 1. Padrão menstrual nos três grupos de usuárias

Tabela 3. Espessura endometrial nos três grupos de usuárias

Grupo de usuárias	Usuárias COM cistos ovarianos funcionais			Usuárias SEM cistos ovarianos funcionais		
	Mês 3	Mês 6	Mês 12	Mês 3	Mês 6	Mês12
Implanon®	3,5 ± 1,2	3,4 ± 0,7	4,5 ± 2,0	3,3 ± 1,5	3,3 ± 1,5	4,1 ± 1,5
Jadelle®	3,5 ± 1,3	3,5 ± 1,7	4,1 ± 1,2	3,2 ± 1,3	3,1 ± 1,4	4,0 ± 1,7
TCu 380A	2,5 ± 0,7	9,0	10,0	6,5 ± 2,1	5,2 ± 2,3	5,6 ± 2,1

Dados são espessura endometrial em mm ± DP