**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LILIAN SHEILA DE MELO PEREIRA DO CARMO

**Estudo randomizado sobre o efeito da inserção no pós-parto imediato do
implante liberador de etonogestrel no crescimento infantil**

Ribeirão Preto

2017

LILIAN SHEILA DE MELO PEREIRA DO CARMO

**Estudo randomizado sobre o efeito da inserção no pós-parto imediato do
implante liberador de etonogestrel no crescimento infantil**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título em Doutor em Biologia da
Reprodução

Orientador: Prof^a Dra. Carolina Sales Vieira

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Ribeirão Preto

2017

Nome: Lilian Sheila de Melo Pereira do Carmo

Título: Estudo randomizado sobre o efeito da inserção no pós-parto imediato do implante liberador de etonogestrel no crescimento infantil

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título em Doutor em Biologia da
Reprodução

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu filho, Arthur, por tentar compreender minha falta de tempo para brincarmos e ficarmos juntos e ao meu marido, José Maria Pereira do Carmo, pelo amor, amizade, incentivo, companheirismo e paciência. Amo vocês!!!

AGRADECIMENTOS

A Deus que permitiu que tudo isso acontecesse e por ter me dado forças para superar as dificuldades.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP) pela oportunidade que me deram para a realização de um sonho.

A minha orientadora Prof^a Dra. Carolina Sales Vieira Macedo, pela orientação, apoio, confiança, carinho e incentivo. Obrigada por me carregar no colo por várias vezes.

A Banca Examinadora, por aceitar participar neste momento importante da minha vida.

A Prof^a Dra Silvana Maria Quintana por aceitar presidir a banca.

Aos meus pais, Marcos e Luzia, que muito renunciaram dos seus sonhos para priorizar a educação dos filhos. Sou eternamente grata a vocês!

A Dra Giordana Campos Braga, pela ajuda no decorrer do estudo.

Aos médicos Rebecca Pontelo Barboza, Fernando Passador Valério, Ana Carina Vieira e Sabrine Vilán Leão pela ajuda durante a inclusão das pacientes, na inserção dos implantes.

Ao Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto, por autorizar que o estudo lá acontecesse.

As mulheres que aceitaram participar do estudo com seus filhos, sem elas o estudo não teria acontecido.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de doutorado.

A todos que ajudaram direta ou indiretamente.

Muito Obrigada!!!!

“ Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir.”

Cora Coralina

CARMO, LSMP. **Estudo randomizado sobre o efeito da inserção no pós-parto imediato do implante liberador de etonogestrel no crescimento infantil.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Objetivos: Avaliar o crescimento de crianças amamentadas cujas mães haviam inserido um implante de liberação de etonogestrel no pós-parto imediato.

Métodos: Ensaio clínico aberto, randomizado, controlado e paralelo de mulheres pós-parto que foram randomizadas em blocos para inserção precoce (até 48 horas pós-parto antes da alta) ou convencional (6 semanas após o parto) de um implante etonogestrel. O desfecho primário foi o peso médio do bebê aos 12 meses (360 dias), e uma diferença de $\geq 10\%$ entre os grupos foi considerada clinicamente significativa. Os desfechos secundários foram o comprimento da criança, o perímetro cefálico e a circunferência braquial. Estas variáveis foram medidas no início e aos 14 e 40, 90, 180, 270 e 360 dias pós-parto. O modelo de regressão linear de efeitos mistos foi utilizado para avaliar os desfechos, com um poder de 80%, e um nível de significância de 1% para o desfecho primário e 0,3% para os desfechos secundários, devido à correção para múltiplas hipóteses. **Resultados:** De junho a agosto de 2015, um total de 100 mulheres foram randomizadas para inserção precoce ou convencional do implante de etonogestrel no pós-parto. As características sociodemográficas foram semelhantes entre os grupos, exceto no nível de escolaridade, que foi maior no grupo de inserção convencional (88% vs. 70% no grupo de inserção precoce, $p = 0,02$). Não houve diferença no peso do bebê em 360 dias entre os grupos [precoce: (média $\pm$ desvio padrão) $10060,3 \pm 1156,0$ g vs convencional: $9812,1 \pm 1270,3$ g, estimativa da diferença de média 321,6g, intervalo de confiança 95% (IC): -183,5 A 495,7]. As curvas de crescimento do comprimento e as curvas dos perímetros cefálico e braquial também não diferiram entre os grupos. **Conclusões:** Não há diferença no crescimento das crianças amamentadas, em 12 meses, cujas mães receberam a inserção do implante liberador de etonogestrel precocemente comparado com a inserção pós-parto convencional.

Palavras-chave: Contracepção. Etonogestrel. Amamentação. Crescimento Infantil.

CARMO, LSMP. **Randomized study on the effect of the immediate postpartum insertion of the etonogestrel-releasing implant on infant growth.** Thesis – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017.

Objective: To evaluate the growth of breastfed children whose mothers had inserted an etonogestrel-releasing implant in the immediate postpartum period.

Methods: An open, randomized, controlled, and parallel trial of postpartum women who were block randomized to early (up to 48 hours postpartum before discharge) or conventional (at 6 weeks postpartum) insertion of a etonogestrel implant. The primary outcome was average infant weight at 12 months (360 days), and a difference of $\geq 10\%$ between groups was considered clinically significant. The secondary outcomes were infant's length, head and arm circumferences. These variables were measured at baseline and at 14 and 40, 90, 180, 270, and 360 days postpartum. The mixed-effects linear regression model was used to evaluate the outcomes, with a power of 80%, and a significance level of 1% for primary outcome and 0.3% for secondary outcomes, due to correction for multiple hypothesis testing.

Results: From June to August of 2015, a total of 100 women were randomized to either early or conventional postpartum etonogestrel insertion. Sociodemographic characteristics were similar between the groups, except for educational attainment, which was higher in the conventional insertion group (88% vs. 70% in the early insertion group, $p=.02$). There was no difference in infant weight at 360 days between the groups [early: (mean $\pm$ standard deviation) 10060.3 ± 1156.0 g vs conventional: 9812.1 ± 1270.3 g, mean difference estimate 321.6g, 95% confidence interval (CI): -183.5 to 495.7]. The growth curves of the length and the curves of the head and arm circumferences did not differ between the groups. **Conclusion:** There is no difference in growth at 12 months among breastfed infants whose mothers underwent early compared with conventional postpartum insertion of the etonogestrel implant.

Key-words: Contraception. Etonogestrel. Breastfeeding. Infant Growth.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Critérios de elegibilidade médica para métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial da Saúde.....	16
Tabela 2 –	Contracepção no pós-parto em mulheres que amamentam, segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS, 2015.....	17
Tabela 3 –	Risco de falha dos métodos contraceptivos em 1 ano, segundo o tipo de uso.....	18
Tabela 4 –	Características clínicas e demográficas das puérperas incluídas no estudo.....	32
Tabela 5 –	Efeito da inserção precoce do implante liberador de etonogestrel sobre as variáveis de crescimento infantil em 12 meses.....	33
Tabela 6 –	Efeito da inserção precoce do implante liberador de ENG sobre a frequência de aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses após o parto.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Protocolo de seguimento das pacientes e das crianças incluídas no estudo.....	26
Figura 2 -	Fluxograma do estudo.....	31
Figura 3 -	Efeito do momento da inserção do implante liberador de etonogestrel sobre as curvas de crescimento infantil durante o primeiro ano de vida.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
LARC	Contraceptivo Reversível de Longa Duração
RN	Recém nascido
POCs	Contraceptivos de Progestagênio Isolado
ENG	Etonogestrel
AME	Aleitamento Materno Exclusivo
DIU	Dispositivo Intrauterino
AHC	Anticoncepcional Hormonal Combinado
COC	Contraceptivo Oral Combinado
SIU-LNG	Sistema Intrauterino Liberador de Levonogestrel
PC	Perímetro Cefálico
CB	Circunferência Braquial

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 Métodos Hormonais Combinados	17
2.2 Métodos Hormonais apenas de Progestagênio.....	19
2.2.1 Implantes.....	20
2.3 Crescimento Humano.....	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo Geral	24
3.2 Objetivos Específicos	24
4. MÉTODOS.....	25
4.1 Desenho do Estudo	25
4.2 Participantes	25
4.3 Intervenções	26
4.4 Tamanho as amostra.....	26
4.5 Randomização	27
4.6 Desfecho (Variáveis a serem analisadas)	27
4.6.1 Variáveis de caracterização da amostra	27
4.6.2 Variáveis dependentes.....	27
4.6.3 Variáveis independentes ou fatores de variação	27
4.7 Protocolo de coleta	28
4.8 Cegamento	28
4.9 Métodos Estatísticos.....	29
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSSÃO	36
7. CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS.....	40
ANEXOS	48

1. INTRODUÇÃO

Atender as necessidades de planejamento familiar de uma população é um dos componentes mais importantes para redução da mortalidade materna. Foi estimado que o uso de contraceptivos eficazes foi capaz de reduzir em 44% o número de mortes maternas mundiais em 2008 e que a cobertura das necessidades contraceptivas não atendidas naquele momento seria capaz de promover uma redução adicional de 29% no número de mortes maternas (1). Além disto, o uso de contraceptivos é capaz de reduzir a morbimortalidade infantil, não só por evitar gestações não planejadas, como também por garantir um espaçamento adequado entre os partos (2,3). Partos com intervalos inferiores a 18 meses, estão associados a um aumento de 83% no risco de mortalidade infantil (3).

O puerpério apresenta altas taxas de necessidades contraceptivas não atendidas, atingindo até 60% das mulheres no pós-parto em países em desenvolvimento (4). Sabe-se que pelo menos 40% das puérperas retomam a atividade sexual antes de 6 semanas do parto (5) e há uma alta taxa de faltas (10 a 40%) ou de dificuldade de acesso à consulta do pós-parto na qual, tradicionalmente, é feito o aconselhamento e prescrição de métodos contraceptivos (6,7). Considerando que menos de 30% das usuárias do método de lactação e amenorreia o utiliza de forma correta (8), oferecer métodos contraceptivos no pós-parto imediato é uma estratégia interessante para promover o acesso ao espaçamento gestacional.

No Brasil, apesar da prevalência de aleitamento materno exclusivo em menores de 6 meses ser de 41% e da prevalência do aleitamento materno em crianças de 9 a 12 meses ser de 58,7%, a mediana de aleitamento materno exclusivo é de apenas 54,1 dias, o que torna difícil utilizar esta estratégia como método contraceptivo isolado (9).

Desta forma, iniciar o contraceptivo imediatamente após o parto poderia ser uma estratégia de aumentar o intervalo intergestacional e de reduzir as gestações não planejadas.

A prática de antecipar a prescrição de contracepção seria uma opção especial para grupos de risco de curtos intervalos intergestacional (como adolescentes e usuárias de álcool e outras drogas), mas poderia ser utilizada por qualquer mulher que desejasse deixar a maternidade com seu planejamento reprodutivo já resolvido.

Apesar do crescente número de usuárias de métodos contraceptivos, cerca de 40% das gestações mundiais não são planejadas (10), e no Brasil a frequência destas é de 55% (11).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) libera para uso imediatamente após o parto os progestagênios isolados (com exceção da injeção trimestral) e os métodos não hormonais (12). Dentro das opções contraceptivas para o puerpério, tem crescido as evidências das vantagens do uso dos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC), especialmente quando iniciados nas primeiras 48 horas do parto. Os LARCs estão associados a altas taxas de continuidade, eficácia e satisfação, além serem altamente custo-efetivos no pós-parto (13). No entanto, para que os profissionais de saúde e as mulheres sejam mais receptivos a esta prática, é importante demonstrar que existe segurança, especialmente para o recém-nascido (RN) e para a amamentação, quando os métodos contraceptivos hormonais são iniciados dentro das primeiras 48 horas do parto. Dos métodos hormonais, apenas os contraceptivos de progestagênio isolado (POCs), com exceção do injetável trimestral, são recomendados para início antes das 6 semanas do parto (12,14,15).

Dentre os POCs, o implante liberador de etonogestrel (ENG) é um contraceptivo altamente eficaz, com duração contraceptiva de pelo menos três anos, com alta taxa de continuidade quando inserido no pós-parto imediato e sem o inconveniente de apresentar risco de expulsão (13,16,17).

Já foi demonstrado que a inserção do implante logo após o parto não foi associada à alteração no tempo de apojadura, composição do leite, alteração da taxa de falha de amamentação, alteração da taxa de mulheres que mantêm amamentação exclusiva e peso dos RNs aos três meses de vida, quando comparados com a inserção no período tradicional (após quatro semanas) (18-20). Estudo realizado recentemente mostrou que a inserção do implante liberador de ENG imediatamente após o parto não altera o volume de leite materno ingerido pelos RNs nas primeiras seis semanas, se comparado com a inserção após esse período. Além disso, mostrou também que o peso dos RN não se alterou nas seis primeiras semanas com a inserção imediata do implante de ENG (21). No entanto, assim como os demais POCs, não há estudos randomizados de seguimento superior a 3 meses de RN de mães lactantes que iniciaram o uso do implante de ENG nas primeiras 48 horas do parto (20).

Avaliar adequadamente o crescimento da criança no primeiro ano pós-natal, cuja mãe fez uso de implante liberador de ENG no puerpério imediato é essencial para aumentar os dados de segurança para recomendação desta prática. A OMS encoraja estudos sobre o uso de contraceptivos neste período, por considerar um momento oportuno para início da contracepção, principalmente, em populações de baixa adesão ao planejamento familiar (22).

Desta forma, faltam evidências da segurança do início precoce dos POCs sobre o crescimento e desenvolvimento de RNs amamentados por mulheres que iniciaram o uso destes métodos dentro de 48 horas do parto (20). Tendo em vista esta lacuna, o presente estudo teve como objetivo avaliar se existe alteração do crescimento das crianças, durante o primeiro ano de vida, cujas mães iniciaram o uso do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas após o parto.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na gestação e no puerpério são recomendadas orientações sobre a importância do aleitamento materno e seus benefícios imunológicos para o RN. Além destas, faz-se necessário também orientar sobre planejamento familiar e o uso de contraceptivos.

Durante o seguimento pré-natal, as orientações sobre métodos contraceptivos, em grupo ou individualmente, na maioria das vezes, não são frequentes, o que diminuem as oportunidades de se conhecer os métodos, esclarecer dúvidas, refletir e decidir qual método utilizar. No pós-parto, as orientações estão focadas no cuidado com o RN e no aleitamento materno, ficando as orientações sobre contracepção para o retorno de puerpério (23), o que é um risco, pois o retorno puerperal apresenta baixa adesão (24,25). A taxa de absenteísmo na consulta de puerpério varia de 10 a 40% dependendo da escolaridade, da realização de pré-natal e se o início do pré-natal foi tardio (6).

Além do absenteísmo nas consultas de pós-parto, as dificuldades com o aleitamento materno exclusivo, por questões pessoais e sociais, favorecem o retorno da fertilidade, o que justifica o uso de contraceptivos.

De acordo com a II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno que envolveu as capitais brasileiras e o Distrito Federal em 2008, 41% das crianças menores de seis meses estavam em AME. Quando consideradas as crianças de até quatro meses, essa prevalência foi de 51%. Apesar dos incentivos e campanhas para estimular o aleitamento materno, há uma queda progressiva do AME ao longo dos primeiros meses de vida da criança. A mediana de AME no Brasil foi de 54,1 dias (9).

A prescrição do uso de contraceptivos por mulheres que amamentam deve seguir a orientação da OMS (26) (tabela 1). Até junho de 2015, não era recomendado o uso de métodos de progestagênio isolado nas primeiras seis semanas de pós-parto em mulheres que amamentam (27). Porém, a OMS publicou uma nova orientação de métodos para serem utilizados a partir do parto, liberando os métodos de progestagênios isolados (com exceção do injetável trimestral) e os métodos não hormonais para uso em lactantes até a sexta semana após o parto. Neste período, os métodos combinados são proibidos (categoria 4). Entre seis semanas e seis meses do pós-parto, as mulheres lactantes podem utilizar os métodos de

progestagênios isolados sem restrição (categoria 1), inclusive o injetável trimestral. Já os contraceptivos combinados são considerados de risco superior aos benefícios, devendo ser evitados (categoria 3) neste período. A partir de seis meses pós-parto, qualquer método hormonal pode ser utilizado desde que não haja outra contraindicação. Os métodos contraceptivos não-hormonais podem ser utilizados no puerpério, contudo o dispositivo intrauterino medicado com cobre (DIU-Cobre) pode ser utilizado nas primeiras 48h ou após quatro semanas de pós-parto, caso não tenha diagnóstico infecção puerperal (26). A tabela 2 resume as indicações dos métodos contraceptivos para mulheres lactantes.

Tabela 1 – Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a Organização Mundial de Saúde.

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstâncias
2	As vantagens em utilizar-se o método superam aos riscos (teóricos ou comprovados).	Utilizar de modo geral o método
3	Os riscos (comprovados ou teóricos) superam as vantagens do uso do método.	Não é recomendado uso do método, a menos que, métodos mais adequados não estejam disponíveis ou, não sejam aceitáveis.
4	Condição que representa um risco de saúde inaceitável caso o método seja utilizado	Não utilizar o método

Adaptada de WHO, 2015 (26)

Tabela 2 – Contracepção no pós-parto em mulheres que amamentam, segundo os Critérios de Elegibilidade da OMS, 2015.

Pós-Parto Lactantes	AHC	Progestagênios isolados*	DIU-Cobre	SIU-LNG
< 6 sem	4	2		
>6 sem a 6 m	3	1		
≥ 6 m	2	1		
< 48h			1	2
≥48h a 4 sem			3	3
≥4 sem			1	1
Sepse puerperal			4	4

* Engloba pílula apenas de progestagênio e implante liberador de etonogestrel. Injetável trimestral após 6 semanas.

AHC: Anticoncepcional Hormonal Combinado (oral, injetável mensal, anel vaginal ou adesivo), DIU: Dispositivo intrauterino, SIU-LNG: Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

A escolha do método dependerá da usuária que deverá ser aconselhada para os métodos disponíveis, levando em conta sua eficácia (tabela 3), interferência com condições clínicas (doenças pré-existent, amamentação e período do puerpério em que se encontra) e capacidade de adesão. A seguir, será detalhado o uso de métodos hormonais no puerpério.

2.1 Métodos Hormonais Combinados

Os anticoncepcionais hormonais combinados são eficazes (taxas de falha variam de 0,3 a 9% dependendo do uso) (tabela 3), porém, no puerpério, são recomendados pela OMS apenas a partir de seis meses em mulheres que amamentam (Tabela 2). Uma preocupação no uso do contraceptivo combinado no puerpério, antes de seis semanas, está no risco aumentado de trombose neste período que pode ser potencializado com o uso do estrogênio (28). Os contraceptivos combinados são representados pelos orais (mais comuns), os injetáveis mensais, o anel vaginal e o adesivo.

Tabela 3 – Risco de falha dos métodos contraceptivos em 1 ano, segundo o tipo de uso.

Método	Uso típico (%)	Uso perfeito (%)	Continuidade (%)
Nenhum	85	85	n/a
Coito interrompido	22	4	46
Comportamentais	24	*	47
Diafragma	12	6	57
Preservativo masculino	18	2	43
Preservativo feminino	21	5	41
DIU-cobre	0,8	0,6	78
AHC e POP	9	0,3	67
Injetáveis	6	0,2	56
SIU-LNG	0,2	0,2	80
Implante	0,05	0,05	84
Laqueadura Tubária	0,5	0,5	100
Vasectomia	0,15	0,10	100

Adaptada de Trussell J. 2011 (29)

* Depende do tipo de método comportamental

AHC: Anticoncepcional Hormonal Combinado (oral, injetável mensal, anel vaginal ou adesivo), DIU: Dispositivo intrauterino, SIU-LNG: Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Com relação à trombose, sabe-se que o puerpério tem um risco mais elevado do que o uso de qualquer contraceptivo combinado (28). Uma revisão sistemática em 15 artigos com o intuito de avaliar a incidência de tromboembolismo venoso durante o pós parto mostrou que, durante as seis primeiras semanas de pós parto, o risco de tromboembolismo é de 21 a 84 vezes maior do que se comparado com mulheres não grávidas e fora do período de pós parto (30).

Além da preocupação com o risco de tromboembolismo, há um receio de que os contraceptivos combinados possam interferir negativamente na produção de leite pela lactante; e também a preocupação com a passagem do hormônio para o leite materno e seus efeitos no RN. Recentemente, uma revisão sistemática mostrou que os estudos sobre o uso deste tipo de contraceptivo no desempenho da amamentação, quando seu uso é iniciado antes ou após 6 semanas de pós parto, são de qualidade metodológica precária e apresentam efeitos inconsistentes, pois, enquanto alguns demonstram maior suplementação e diminuição na continuidade da amamentação entre as usuárias de métodos combinados quando comparadas com

não usuárias, outros estudos não demonstram nenhum efeito negativo dos métodos combinados sobre a amamentação. Em relação à avaliação do ganho de peso das crianças, alguns estudos demonstram diminuição no ganho de peso para as crianças de mães que usam o contraceptivo combinado iniciado antes de 6 semanas do pós parto enquanto outros não encontraram efeitos negativos (31).

Os Critérios de Elegibilidade dos métodos contraceptivos dos Estados Unidos consideram o uso de contraceptivos combinados antes de 30 dias pós-parto categoria 4 para lactantes. Entre 30 dias e 6 meses pós-parto, métodos combinados tornam-se categoria 2 para a lactante se esta não tiver fator de risco para tromboembolismo (14).

2.2 Métodos Hormonais apenas de Progestagênio

Outro grupo de anticoncepcionais hormonais são os que apresentam apenas progestagênio. Os contraceptivos apenas de progestagênio (*Progestogen-only contraceptives* - POCs) são representados pelos orais, o injetável trimestral, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e os implantes subdérmicos. As suas indicações no puerpério imediato são praticamente as mesmas, com algumas peculiaridades. A recomendação anterior da OMS era que a contracepção hormonal com progestagênio isolado no pós-parto imediato era recomendada após seis semanas em puérperas que estão amamentando devido ao risco teórico de imaturidade hepática do recém-nascido neste período (27). Os métodos de progestagênio (com exceção do injetável trimestral) agora são recomendados a partir do parto, recebendo categoria 2 até seis semanas do parto em lactantes e categoria 1 após este período. Nas que não estão amamentando estes métodos são categoria 1 a partir do parto. Já o SIU-LNG, se inserido até 48 horas de pós-parto, recebe categoria 1 para as mulheres que não estão amamentando e 2 para as que estão. Entre 48 horas e quatro semanas, é categoria 3 pelo risco de expulsão muito aumentado. E, a partir de quatro semanas, as mulheres, independente de estarem amamentando ou não, podem usá-lo sem restrição (categoria 1). O injetável trimestral é categoria 3 nas seis primeiras semanas do parto em mulheres lactantes por falta de evidências de segurança e, após este período, pode ser utilizado sem restrição (26).

Diferentemente dos contraceptivos combinados, que estão associados a aumento de risco de trombose venosa e arterial, os contraceptivos apenas de progestagênios

parecem não alterar o risco de tromboembolismo venoso ou arterial (32, 33), uma preocupação sempre presente quando se trata de uso de hormônio no puerpério, o período de maior risco de tromboembolismo da vida reprodutiva da mulher (30).

Estudos mostram que o uso de POCs após seis semanas de parto não interferem na composição do leite materno, no crescimento infantil e no desenvolvimento das crianças amamentadas (20).

Em recente revisão sistemática sobre o uso de POCs em mulheres lactantes, foram selecionados 49 estudos com o intuito de investigar o uso destes antes e após seis semanas de pós parto. Pelos resultados da revisão, quando iniciados com menos de seis semanas de pós parto, os POCs não afetam o desempenho da amamentação, ou seja, sua continuidade e início da suplementação. Quanto ao crescimento, saúde e desenvolvimento das crianças a maioria dos estudos não identificou nenhum impacto adverso do uso do POC; porém, o acompanhamento das crianças de mães usuárias de implante, foi de no máximo três meses quando o POC foi iniciado nas primeiras 48 horas após o parto (20).

2.2.1 Implantes

No Brasil, encontra-se disponível apenas o implante que contém 68 mg de etonogestrel (3-ketodesogestrel), metabólito ativo do desogestrel, envolvido em uma membrana de etileno vinil acetato.

O implante, um POC, é o método contraceptivo com menor taxa de falhas disponível (tabela 3) (29). É considerado um contraceptivo reversível de longa duração. O implante liberador de ENG é um dispositivo plástico, único, que é inserido na subderme do braço não dominante da mulher. Libera continuamente para corrente sanguínea um progestagênio (etonogestrel) que age impedindo a ovulação, espessando o muco cervical e alterando o endométrio. Na bula, está preconizado o início do método após quatro semanas do parto (34).

O sistema hemostático não sofre grandes alterações com o uso de implante de ENG. Existem poucos estudos sobre as repercussões hemostáticas do implante de progestagênio, porém estes demonstraram pequeno ou nenhum efeito do implante contraceptivo sobre a coagulação não sendo relacionado ao aumento do risco de tromboembolismo, porém todos estudos avaliaram o implante fora do período puerperal (35-37). Foi demonstrado que, quando inserido no pós-parto imediato, o

implante de ENG não alterou o sistema hemostático comparado a ausência de uso de contraceptivo hormonal (38).

Um estudo no qual foi inserido implante liberador de ENG 24 a 48 horas pós-parto para avaliar segurança materna demonstrou que a iniciação precoce do implante liberador de ENG não trouxe repercussões negativas para saúde materna (38,39). Todas estas mulheres amamentaram seus filhos e, em relação a eles, foi avaliada a taxa de amamentação exclusiva em 12 semanas e o ganho de peso médio dos RNs em cada um dos grupos. Os RNs cujas mães iniciaram o uso de POCs 24-48 horas após o parto tiveram uma tendência a ganhar mais peso do que o daquelas que começaram no tempo convencional (seis semanas) (39). Estudo recentemente publicado, que avaliou os efeitos da inserção precoce do implante liberador de ENG em comparação com o não uso de método contraceptivo sobre a amamentação, mostrou que a inserção precoce não altera a quantidade de leite ingerido pelo RN, seu ganho de peso e a porcentagem de AME entre os grupos, ao final de seis semanas de pós parto (21). Com relação ao tempo para lactogênese, também não há diferença significativa quando se compara a inserção precoce do implante liberador de ENG com a inserção convencional (18).

Além destes dados, há outros estudos que avaliaram o uso de implante liberador de ENG em lactantes após 4 semanas do parto. No primeiro estudo, 80 mulheres foram divididas em grupos de acordo com seu desejo de método contraceptivo: 42 para implante liberador de ENG e 38 para uso de DIU-cobre. O implante foi inserido entre a 4ª e 8ª semana de pós-parto. Foram avaliados o volume e composição do leite materno de ambos os grupos. Os autores mostraram que o implante não interferiu no volume e composição de leite materno. Além disto, não houve diferença do ganho de peso dos RNs em ambos os grupos em quatro meses de observação (40). Posteriormente, este mesmo grupo seguiu este grupo por três anos, relatando ausência de diferença do tempo de amamentação, crescimento e desenvolvimento psicomotor entre as crianças de ambos os grupos de estudo (41). Outro estudo comparou o uso de COC, SIU-LNG, implante liberador de ENG e DIU-cobre, iniciados 42 dias após o parto, com relação ao volume de leite e crescimento do RN. O resultado do estudo foi que não existe diferença entre os grupos em relação aos parâmetros avaliados (42). Assim, após quatro semanas do parto, o implante liberador de ENG não é associado à alteração de volume e composição do leite

materno, da taxa de manutenção da amamentação e nem de alterações do crescimento e desenvolvimento infantil.

No entanto, ainda não há estudo que tenha avaliado o impacto da inserção precoce do implante de ENG sobre o crescimento do RN, com seguimento maior do que três meses, o que impede uma conclusão adequada sobre a segurança para o RN da inserção precoce do implante de ENG. A plausibilidade biológica de que ocorra algum efeito negativo é baixa, no entanto, esta hipótese deve ser testada para esta prática ser adotada com comprovada segurança ao RN.

2.3 Crescimento Humano

O potencial genético de crescimento do indivíduo depende das suas condições de vida desde a concepção até a fase adulta. O crescimento é um processo biológico no qual ocorre o aumento do tamanho do corpo em resposta a multiplicação e ao aumento do tamanho das células (43). É um dos indicadores de saúde do ser humano, pois depende, em grande parte, de fatores ambientais como a alimentação, a ocorrência de agravos à saúde, os cuidados recebidos pelo indivíduo, a higiene, a habitação, saneamento básico e o acesso aos serviços de saúde (44).

O meio ambiente influi no crescimento do indivíduo desde a vida intrauterina, período de maior velocidade de crescimento, quando o crescimento do feto é limitado pelo espaço da cavidade uterina (44).

A velocidade de crescimento do indivíduo é diferente em cada fase da vida, sendo influenciada por fatores hormonais, nutricionais, ambientais e genéticos (45).

Na puberdade, período marcado pela maturação hormonal, ocorre alterações nos padrões de secreção de alguns hormônios, entre eles a testosterona e o estradiol, que são os responsáveis por modificações morfológicas (antropométricas e de composição corporal) em meninos e meninas, respectivamente (46).

Os hormônios sexuais, estrogênio e progesterona, influenciam a manutenção do tecido ósseo; estando o estrogênio associado ao crescimento do osso (47) e a progesterona ao metabolismo ósseo e mineral, estimulando a aposição e mineralização óssea (48), atuando na prevenção da osteoporose (49), evitando a perda óssea (50).

A preocupação com o uso de contraceptivos durante a amamentação é pelo fato de ocorrer a passagem dos hormônios citados pelo leite materno, pois sabe-se que, apesar de presentes em pequena quantidade no leite materno, o estrogênio e o

progestagênio são rapidamente metabolizados pelos lactentes (51). A quantidade de etinilestradiol presente no leite varia de 0,03 a 1% da dose oral utilizada pela mãe (52) e a de progestagênio é em torno de 0,1% (53). Portanto, há um maior receio com o uso de estrogênio, pois a quantidade presente no leite é maior. No entanto, sabe-se que esta quantidade é a que cai no intestino da criança lactente, uma quantidade menor ainda é absorvida pelo seu organismo.

Apesar do progestagênio estar presente em menor quantidade no leite e existir estudos que avaliaram crianças amamentadas por mães que iniciam o uso destes a partir de quatro semanas de parto, e que não mostraram alterações de crescimento, não há estudos que tenham avaliado o crescimento e desenvolvimento dos lactentes cujas as mães tenham iniciado o uso do progestagênio nas primeiras 48 horas de pós parto por um período de acompanhamento superior a três meses.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar se existe alteração no crescimento das crianças, no 1º ano de idade pós-natal, cujas mães receberam a inserção do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o ganho de peso das crianças cujas mães iniciaram o uso do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto (objetivo primário)
- Avaliar o aumento do comprimento das crianças cujas mães iniciaram o uso do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto (objetivo secundário)
- Avaliar o aumento do perímetro cefálico das crianças cujas mães iniciaram o uso do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto (objetivo secundário)
- Avaliar o aumento da circunferência braquial das crianças cujas mães iniciaram o uso do implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto (objetivo secundário)

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo clínico randomizado aberto, controlado e paralelo, realizado em uma maternidade de baixo risco brasileira, o Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto. O estudo foi registrado no site *clinical trial* (NCT02469454) e recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) para sua realização 2013/00795-3.

4.2 Participantes

Foram incluídas puérperas com 18 anos de idade ou mais, sem contraindicação para amamentação, cujos RNs eram saudáveis, sem malformações, que nasceram a termo (idade gestacional ≥ 37 semanas) com peso adequado para idade gestacional e que mostraram capacidade normal de sucção. As puérperas deveriam desejar amamentar por pelo menos três meses a criança. Todas desejavam utilizar o implante liberador de ENG como método contraceptivo. Foram excluídas puérperas residentes fora de Ribeirão Preto, usuárias de drogas ou álcool; com condições clínicas consideradas categoria 3 e 4 para uso de implante (com exceção inserção no puerpério imediato) pela OMS segundo critérios de 2009 (27); com menos de cinco anos de estudo formal; que não realizaram nenhuma consulta de pré-natal, com antecedentes de doenças psiquiátricas; em uso de medicações que poderiam alterar a concentração de etonogestrel, como anticonvulsivantes; com alergia conhecida a anestésico local (xilocaína) utilizado para colocar o implante; e que desejassem manter o sangramento menstrual cíclico.

As mulheres foram convidadas a participar do estudo durante o seguimento pré-natal e logo após o parto. Após a assinatura do termo de consentimento livre e informado (TCLE), as voluntárias, de forma consecutiva, foram incluídas como participantes do estudo até 48 horas após o parto, no período de 10 de junho de 2015 a 15 de agosto de 2015, após verificação dos critérios de elegibilidade. O tempo de seguimento do par mãe-criança após randomização foi de um ano, com avaliações aos 14 dias pós-parto, seis semanas pós-parto, três, seis e nove e 12 meses pós-parto (Figura 1).

Nota: As setas verdes representam momento dos retornos para avaliação das crianças
 Figura 1: Protocolo seguimento das pacientes e das crianças incluídas no estudo.

4.3 Intervenções

A realização do estudo foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo sob o Parecer nº 62798 (anexo A) e autorizada pelo Centro de Referência da Saúde da Mulher de Ribeirão Preto.

As mulheres, após assinarem TCLE (anexo B), foram randomizadas para os grupos: inserção precoce e inserção convencional do implante de ENG. O grupo inserção precoce consistiu de puérperas nas quais o implante liberador de ENG (Implanon®, N.V. Organon, Oss, Holanda) foi inserido nas primeiras 48 horas pós-parto. Já o grupo inserção convencional consistiu de puérperas nas quais o implante liberador de ENG foi inserido em seis semanas após o parto.

O implante liberador de ENG foi inserido subdérmico, no braço não dominante, após bloqueio anestésico com lidocaína a 2% com vasoconstritor, seguindo a técnica orientada pelo fabricante, por médicos treinados.

4.4 Tamanho da amostra

Assumindo o peso da criança aos 12 meses como variável principal deste estudo, foi considerada uma diferença igual ou superior a 10% entre os grupos como clinicamente relevante para efeito de cálculo amostral. Assim, para poder de 80% do teste, com alfa de 5% e desvio padrão de peso aos 12 meses de 1186g, seriam

necessários 21 binômios mãe-filho por grupo (54). Foram incluídos 50 binômios em cada grupo para evitar perda de poder da amostra com possíveis perdas de seguimento.

4.5 Randomização

As voluntárias foram randomizadas por blocos (de 4 pacientes cada) utilizando um programa de computador (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>). A sequência de alocação foi feita por um investigador (CSV), a qual colocou os números de randomização em um envelope opaco e lacrou. Após assinatura do TCLE, o envelope era aberto por outro investigador (LSMPC), também responsável pelo seguimento das voluntárias.

4.6 Desfecho (Variáveis analisadas)

4.6.1 Variáveis de caracterização da amostra

As variáveis de caracterização da amostra foram obtidas por meio de questionário pré-formulado (anexo C). As puérperas, após aceitarem participar do estudo e assinarem o TCLE, eram entrevistadas e respondiam questões sobre sua idade, número de gestações e filhos, via de parto atual, se amamentou o filho anterior e por quanto tempo, renda familiar, se era fumante e qual sua escolaridade.

4.6.2 Variáveis dependentes

Durante o acompanhamento do binômio era questionado à mãe o tipo de alimentação da criança, ou seja, se o mesmo estava em aleitamento materno exclusivo ou misto, e também era realizada avaliação do peso (em gramas), comprimento (em centímetros), perímetro cefálico (PC) (em centímetros) e circunferência braquial (CB) (em centímetros) da criança.

4.6.3 Variáveis independentes ou fatores de variação

- Inserção precoce versus inserção convencional do implante liberador de ENG
- Tempo de seguimento

4.7 Protocolo de coleta

Durante o acompanhamento dos pares de mãe-criança nos retornos pós-parto, foram coletados os seguintes dados com relação à criança: peso, comprimento, PC, CB e informações sobre o aleitamento. Estas avaliações foram feitas na inclusão do estudo, com 14 e 40 dias de pós-parto, três, seis, nove e 12 meses pós-parto. Todo acompanhamento foi realizado por mim.

O desfecho primário foi o peso da criança, enquanto os desfechos secundários foram o comprimento, o PC e a CB. A avaliação destas variáveis seguiu os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil (55) e da Sociedade Brasileira de Pediatria (56).

O peso da criança foi verificado sem jejum, no período da manhã, despida e utilizando-se uma balança eletrônica com sensibilidade de 5g (Mic Baby®, Micheletti, São Paulo, SP, Brasil). A balança era colocada em superfície plana, com altura ideal para visualizar o peso. A cada dia de uso da balança, esta era calibrada e comparada com outras balanças da maternidade. A comparação consistiu da pesagem de 1 frasco de 1000mL de SF0,9% na balança do estudo e em outras 2 balanças da maternidade. Durante o seguimento não houve alterações na comparação das balanças.

O comprimento foi medido com uma régua escalonada em centímetros. Com auxílio da mãe, a criança era deitada, mantendo ombros e cabeças apoiados na superfície plana, e tornozelos seguros para manter as pernas esticadas. A estatura foi verificada com a criança descalça, despida, sem touca, protetores ou enfeites de cabeça (55).

A medida do PC e da CB foi feita com trena de aço flexível, milimetrada, não extensível. Para a medida do PC, a fita foi ajustada à cabeça da criança passando anteriormente pela glabella e posteriormente pela proeminência occipital. A medida da CB foi tomada no terço médio do braço direito, tendo como referência o acrômio e olecrano (56).

4.8 Cegamento

O estatístico foi cego na avaliação estatística dos grupos. Os demais envolvidos no estudo (participantes e pesquisador que avaliou as medidas) não eram cegos quanto ao grupo.

4.9 Métodos Estatísticos

O teste t e modelo de regressão linear com efeitos mistos foram utilizados para comparar as variáveis quantitativas entre os dois grupos enquanto o teste de Fisher ou do de qui-quadrado foram usados para as variáveis qualitativas. O nível de significância foi de 5% para a maioria das variáveis, exceto para os parâmetros de desfecho dos bebês. Para estes, o nível de significância foi corrigido para testes de hipóteses múltiplas usando ajuste de Bonferroni. Para o resultado primário (peso), o nível de significância foi de 1% e para os resultados secundários, o nível de significância adotado foi de 0,3%. No modelo de regressão linear de efeitos mistos utilizado para avaliar os resultados dos bebês, a interação tratamento-a-tempo não foi estatisticamente significativa para todos os desfechos avaliados (peso, $p = 0,56$; altura, $p = 0,55$; perímetro cefálico, $p = 0,25$, circunferência braquial, $p = 0,69$).

Foi utilizado o programa de computador SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Na análise final foi usada análise por protocolo e não por intenção de tratar, uma vez que a perda amostral foi pequena (8%) e a imputação de valores poderia adicionar mais viés.

Na avaliação das variáveis de caracterização dos grupos, o grupo de inserção convencional apresentou uma frequência maior de mulheres com 8 anos ou mais de estudo do que o grupo de inserção precoce, assim, as comparações das variáveis de desfecho foram ajustadas para esta variável e pela frequência de amamentação exclusiva.

5. RESULTADOS

No período de 10 de junho de 2015 a 15 de agosto de 2015, 649 puérperas foram selecionadas para participar do estudo. Destas, foram excluídas 521 mulheres: 264 por não serem de Ribeirão Preto; 18 por usarem droga; 6 por usarem álcool cronicamente; 2 por antecedentes psiquiátricos; 1 por ter encaminhado o RN para adoção; 2 por terem realizado laqueadura tubária pós parto; 5 por terem menos de 5 anos de estudo formal; 14 por não terem realizado seguimento pré natal; 1 por óbito fetal; 170 optaram por usar outro método contraceptivo (100 injetável, 52 oral, 10 laqueadura, 4 DIU, 3 vasectomia, 1 preservativo); 30 não queriam participar do estudo; 3 não tinham como retornar ao serviço para o acompanhamento; 3 mudariam de cidade. Das 128 puérperas incluídas, 28 desistiram da participação antes da randomização; assim 100 foram randomizadas e iniciaram o seguimento (Figura 2). Ao final deste, apenas oito pacientes descontinuaram o estudo, sendo cinco do grupo de inserção precoce do implante e três do grupo controle. Uma paciente do grupo inserção precoce solicitou a retirada do implante por motivos pessoais e as outras duas perderam o seguimento após cinco contatos telefônicos, porém mantiveram o uso do implante (segundo informação do familiar); as três pacientes do grupo controle também perderam o seguimento após cinco contatos telefônicos e continuaram com o implante (segundo informação do familiar).

Figura 2: Fluxograma do estudo

Não houve diferença nas características das puérperas incluídas em cada grupo, com exceção da escolaridade. O grupo de inserção convencional do implante de ENG apresentou uma frequência maior de mulheres com 8 ou mais anos de estudo formal que o grupo de inserção precoce do implante de ENG (88% vs. 70%, $p=0,02$) (Tabela 4).

Não houve diferença entre os grupos nos resultados de crescimento infantil ao longo de 360 dias de seguimento (Figura 3), ou na porcentagem de mulheres que relataram aleitamento materno exclusivo nos primeiros 180 dias após o parto (Tabela 6).

Aos 360 dias de seguimento, não houve diferença entre os grupos em peso [inserção precoce: (média $\pm$ DP) $10060,3 \pm 1156,0$ g vs inserção convencional: $9812,1 \pm 1270,3$ g, estimativa da diferença de média 321,6g, intervalo de confiança 95% : -183,5 a 495,7g], estatura [inserção precoce: $75,4 \pm 2,1$ cm vs inserção convencional: $74,8 \pm 2,6$ cm, estimativa da diferença de média 0,8, IC 95%: -0,1 a 1,6 cm], perímetro cefálico [inserção precoce: $46,4 \pm 1,3$ cm vs inserção convencional : $46,1 \pm 1,3$ cm, estimativa da diferença média 0,5, IC 95%: 0 a 1 cm] e

circunferência braquial [inserção precoce: $15,6 \pm 1,0$ cm vs inserção convencional: $15,4 \pm 1,3$ cm, estimativa da diferença de média 0,3, IC 95%: -0,1 a 0,7 cm] (tabela 5).

Tabela 4 – Características clínicas e demográficas das puérperas incluídas no estudo.

	Inserção precoce	Inserção convencional	P
Idade (anos)	26,9 (5,4)	25,7 (4,9)	0,23 ^a
Renda familiar mensal (R\$)	1696,9 (842,5)	1908,7 (1459,2)	0,41 ^a
IMC (Kg/m²)	29,4 (4,6)	30,2 (5,6)	0,29 ^a
Paridade n (%)			0,87 ^b
1	14 (28)	16(32)	
2	20 (40)	19 (38)	
≥ 3	16 (32)	15 (30)	
Via de parto atual n (%)			1,00 ^b
Normal	36 (72)	36 (72)	
Cesariana	14 (28)	14 (28)	
Lactação prévia n (%)			0,79 ^b
< 6 meses	21(42)	19 (38)	
6 – 11 meses	12(24)	9 (18)	
12 – 17 meses	6 (12)	7 (14)	
18 – 23 meses	6 (12)	8 (16)	
≥ 24 meses	5 (10)	7 (14)	
Escolaridade n (%)			0,02 ^b
5 – 7 anos	15 (30)	6 (12)	
≥ 8 anos	35 (70)	44 (88)	
Tabagismo n(%)			0,75 ^b
Sim	6 (12)	5 (10)	
Não	44 (88)	45 (90)	
Sexo RN atual n(%)			0,23 ^b
Masculino	28 (56)	22 (44)	
Feminino	22 (44)	28 (56)	

^aTeste t de Student e dados representados por média (desvio padrão); ^bTeste de Qui-Quadrado. IMC: índice de massa corpórea; RN: recém-nascido

Tabela 5 – Efeito da inserção precoce do implante liberador de etonogestrel sobre as variáveis de crescimento infantil em 12 meses.

	Inserção Precoce Média (DP) n = 50‡	Inserção Convencional Média (DP) n = 50‡	p*
Tempo (dias)	Peso (gramas)		
0	3327,9 (482,5)	3332 (401,2)	0,96
14	3744,0 (525,3)	3632,1 (446,8)	0,56
40	4795,2 (534,6)	4723,1 (624,8)	0,71
90	6245,9 (744,1)	6148,3 (768,6)	0,46
180	8019,8 (981,1)	7887,6 (1059,8)	0,22
270	9101,7 (1030,9)	9044,5 (1215,0)	0,37
360	10060,3 (1156,0)	9812,1 (1270,3)	0,06
Tempo (dias)	Estatura (cm)		
0	49,5 (1,7)	49,4 (1,8)	0,82
14	52,0 (1,7)	51,5 (1,9)	0,41
40	55 (2,1)	54,6 (2,9)	0,40
90	60,5 (2,0)	60 (2,1)	0,20
180	66,6 (2,1)	65,8 (2,1)	0,05
270	71,4 (2,0)	70,8 (2,3)	0,09
360	75,4 (2,1)	74,8 (2,6)	0,09
Tempo (dias)	Perímetro cefálico (cm)		
0	34,4 (1,1)	34,4 (1,3)	0,90
14	36,3 (1,1)	35,8 (1,3)	0,05
40	38,1 (1,1)	37,8 (1,2)	0,13
90	40,6 (1,1)	40,2 (1,1)	0,08
180	43,2 (1,3)	43,0 (1,4)	0,11
270	45,2 (1,3)	44,7 (1,5)	0,02
360	46,4 (1,3)	46,1 (1,3)	0,06
Tempo (dias)	Circunferência braquial (cm)		
0	10,2 (0,8)	10,3 (0,7)	0,65
14	10,8 (1,0)	10,8 (0,75)	0,72
40	12,3 (1,0)	12,2 (1,0)	0,90
90	13,6 (1,0)	13,6 (1,0)	0,93
180	14,5 (1,1)	14,6 (1,2)	1,00
270	15,2 (1,1)	15,1 (1,3)	0,50
360	15,6 (1,0)	15,4 (1,3)	0,17

DP: desvio padrão; * Modelo de regressão linear de efeitos mistos; ‡ tamanho da amostra inicial

Inserção precoce: inserção do implante liberador de etonogestrel nas primeiras 48 horas após o parto; Inserção convencional: inserção do implante liberador de etonogestrel após 6 semanas de parto

Considerando as curvas de crescimento das crianças, a figura 3 mostra que não houveram diferenças significativas entre os grupos.

Todos os resultados não diferiram entre os grupos usando o modelo de regressão linear de efeitos mistos. P ajustado para testes de hipóteses múltiplas (resultado primário: 0,01, resultados secundários: 0,003); CB = Circunferência Braquial / PC = Perímetro Cefálico

Figura 3: Efeito do momento da inserção do implante liberador de etonogestrel sobre as curvas de crescimento infantil durante o primeiro ano de vida.

Não houve diferença entre a porcentagem de mulheres que mantiveram aleitamento materno exclusivo nos seis primeiros meses após o parto entre os grupos em todos os tempos avaliados (Tabela 6).

Tabela 6 – Efeito da inserção precoce do implante liberador de ENG sobre a frequência de aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses após o parto.

Tempo (dias)	Inserção Precoce		Inserção Convencional	
	Aleitamento exclusivo		Aleitamento exclusivo	
	n(%)		n(%)	
	Sim	Não	Sim	Não
0	50 (100)	0	50 (100)	0
40	43 (88)	6 (12)	38 (76)	12 (24)
90	29 (59)	20 (41)	27 (54)	23 (46)
180	1 (2)	44 (98)	4 (8)	45 (92)

Todas as comparações apresentam $p > 0,05$ pelo teste exato de Fisher

6. DISCUSSÃO

Como qualquer contraceptivo hormonal, o ENG liberado pelo implante é excretado no leite materno em pequenas quantidades (40). Desta forma, um dos receios de seu uso nas primeiras 48 horas após o parto em mulheres lactantes seria a interferência no crescimento do RN e na qualidade e quantidade de leite materno produzido.

O principal achado do estudo é que não houve diferença clinicamente relevante no crescimento, durante o primeiro ano de vida, entre as crianças cujas mães iniciaram o uso do implante de ENG nas primeiras 48 horas após o parto e aquelas cujas mães iniciaram o uso do implante de ENG no período convencional (em seis semanas do parto). Esta informação é importante quando se considera que muitas diretrizes clínicas estão recomendando o início de contraceptivos imediatamente depois do parto, especialmente dos LARCs (12,14-16).

Estudos anteriores não mostraram efeitos negativos no crescimento infantil quando o implante foi inserido nas primeiras 48 horas do parto em mulheres lactantes, porém o acompanhamento do crescimento das crianças foi de no máximo três meses (5, 21). Em um destes estudos, os RNs que foram expostos à inserção materna do implante de ENG dentro de 48 horas do parto apresentaram um maior ganho de peso em três meses comparados àqueles que as mães iniciaram o uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito em 6 semanas do parto (5). Recentemente, uma revisão sistemática avaliou o efeito do início do uso de POCs antes de seis semanas do sobre o crescimento infantil e mostrou que o momento de início do POC parece não interferir negativamente no crescimento do RN, porém o período máximo de acompanhamento do crescimento das crianças foi de três meses nos estudos randomizados incluídos (20). Após quatro a seis semanas do parto, existem muitos estudos envolvendo diversos POCs, inclusive o implante de ENG e com seguimento das crianças por mais de 12 meses, mostrando que não há alteração do crescimento e desenvolvimento infantil quando a mulher amamenta em uso destes métodos hormonais (20), sendo considerado seguros para mulheres lactantes (12, 14,15). Ainda que o uso de POCs pareça não interferir negativamente no crescimento e desenvolvimento infantil, existe carência de estudos bem conduzidos sobre o efeito dos POCs iniciados nas primeiras 48 horas do parto, com maiores amostras e seguimentos mais longos (20).

Nos estudos que avaliaram o efeito da inserção do implante de ENG imediatamente após o parto em mulheres lactantes, o crescimento infantil foi avaliado pela medida peso (5, 21,40,41) em todos estudos, porém a estatura e o PC em alguns deles (40,41). No presente estudo, foram avaliadas como variáveis antropométricas das crianças não apenas o peso e a estatura, mas também a CB e o PC. Os índices antropométricos são utilizados como critério objetivo para avaliar a adequação da dieta e o crescimento na infância (55,56). Na atenção básica à saúde, o peso e a estatura são as medidas antropométricas mais utilizadas para a vigilância nutricional de rotina (55), sendo associadas outras medidas antropométricas em caso de evolução anormal do crescimento ou de outras suspeitas clínicas (55,56). Foram acrescentados mais variáveis antropométricas ao presente estudo na tentativa de verificar alterações de crescimento não detectadas com o uso das medidas convencionais.

O presente estudo mostrou que não houve diferença entre a porcentagem de mulheres que mantiveram o aleitamento exclusivo nos seis primeiros meses após parto, independente do momento da inserção do implante de ENG. Estes achados são compatíveis com estudos anteriores que mostraram ausência de interferência na taxa de aleitamento exclusivo quando o implante foi inserido nas primeiras 48 horas do parto (5, 18, 21). Quando o implante de ENG foi inserido entre a 4ª e 8ª semana de pós-parto, não houve interferência no volume e composição de leite materno (40) e um estudo randomizado realizado por nosso grupo mostrou que a inserção do implante liberador de ENG imediatamente após o parto não alterou o volume de leite materno ingerido pelos RNs nas primeiras seis semanas (21).

Como limitação do presente estudo, o fato de não terem sido encontradas alterações do crescimento relevantes no primeiro ano de vida de crianças cujas mães foram randomizadas para a inserção pós-parto imediato do implante de ENG - em relação àquelas de mães que foram randomizadas para a inserção em seis semanas -, não significa que não haverá repercussões do crescimento a longo prazo para as crianças que foram expostas ao ENG nas primeiras seis semanas de vida. No entanto, a plausibilidade deste efeito mais tardio é baixa, uma vez que a inserção do implante de ENG após 4 semanas do parto não apresentou interferência no crescimento infantil nos 3 anos de seguimento (41). Outra limitação foi a presença de diferença de nível educacional entre os grupos, apesar da randomização por blocos. O grupo que iniciou o uso de implante de ENG em 6 semanas apresentou

uma frequência maior de mulheres com 8 ou mais anos de estudos que o grupo que iniciou o uso do implante de ENG imediatamente após o parto. Para contornar esta diferença, os desfechos foram ajustados para a escolaridade. No entanto, vale ressaltar que este desbalanço poderia superestimar um potencial efeito negativo no crescimento infantil associado a inserção precoce do implante de ENG e não subestimá-lo.

Os pontos fortes do presente estudo são seu desenho (estudo clínico randomizado) e a avaliação das medidas antropométricas com todos cuidados pré-analíticos padronizados e descritos (55,56). Além disto, trata-se do estudo com maior amostra e maior tempo de seguimento de crianças cujas mães iniciaram o uso do implante de ENG no pós-parto imediato.

Considerando que em torno de 40% das gestações mundiais não são planejadas (10) e que curtos intervalos intergestacionais ocorrem de 40 a 55% dos partos (4), iniciar um LARC no pós-parto imediato é uma das estratégias mais custo-efetivas para evitar uma nova gestação não planejada associada a um curto intervalo intergestacional (13). Em populações vulneráveis, como as adolescentes, o impacto do acesso aos LARCs no pós-parto imediato pode ser ainda maior que na população geral. Um estudo mostrou que a inserção do implante de ENG imediatamente ao parto reduz em mais de 80% o risco de uma nova gestação dentro de 12 meses do parto em adolescentes americanas (57). Apesar desta prática ser recomendada pelas principais diretrizes clínicas de saúde reprodutiva (12,14,15), muitos médicos que atendem mulheres no pós-parto desconhecem estas recomendações, mesmo em países desenvolvidos (58). Assim, aumentar as evidências de benefício e segurança desta prática e disseminá-las a potenciais usuárias e profissionais de saúde é uma forma de aumentar o acesso e aceitabilidade a esta prática.

7. CONCLUSÕES

Este estudo mostra que a inserção do implante de ENG imediatamente ao parto em mulheres lactantes não está associado a alterações negativas do crescimento de suas crianças durante o primeiro ano de vida. Esta informação agrega dados de segurança para o RN à recomendação de inserção do implante de ENG nas primeiras 48 horas do parto, podendo torná-la mais aceita entre as puérperas e os profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Ahmed S, Li Q, Liu L, Tsui AO. Maternal deaths averted by contraceptive use: an analysis of 172 countries. *Lancet*. 2012; 380(9837): 111–25.
2. U.S. Agency for International Development (USAID). Acting on the call: ending preventable child and maternal deaths Report June 2014. Washington (DC): USAID; 2014. Disponível em: https://www.usaid.gov/sites/default/files/documents/1864/USAID_ActingOnTheCall_2014.pdf
3. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al. The associations of birth intervals with small-for gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2013; 13 (Suppl 3):S3.
4. Moore Z, Pfitzer A, Gubin R, et al. Missed opportunities for Family planning: an analysis of pregnancy risk and contraceptive method use among postpartum women in 21 low- and middle-income countries. *Contraception*. 2015; 92(1):31-9.
5. Brito MB, Ferriani RA, Quitana SM, Yazlle MEHD, Sá MFS, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the imediate postpartum period: a pilot study. *Contraception*, 2009; 80:519-26.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Postpartum care visits—11 states and New York City, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(50):1312–6.
7. Matijasevich A, Santos IS, Silveira MF, et al. Inequities in maternal postnatal visits among public and private patients: 2004 Pelotas cohort study. *BMC Public Health*. 2009; 9:335.
8. Fabic MS, Choi Y. Assessing the quality of data regarding use of the Lactational Amenorrhea Method. *Stud Fam Plann*. 2013; 44(2):205–21.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2009.

10. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends. *Stud Fam Plann*. 2014; 45(3):301-14.

11. Viellas EF, Domingues RMSM, Dias MAB, et al. Assistência pré natal no Brasil [Prenatal care in Brazil]. *Cad. Saúde Pública*, 2014; 30 Suppl 1: S1-15.

12. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO 2015. Disponível em: www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 670: Immediate postpartum long-acting reversible contraception. *Obstet Gynecol* 2016;128 (2):e32–7.

14. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR. Recomm Rep*. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 2016; 65(3):1-103.

15. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. London: FSRH 2016. Disponível em: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/uk-medical-eligibility-criteria-for-contraceptive-use/>

16. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 642: Increasing Access to Contraceptive Implants and Intrauterine Devices to Reduce Unintended Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015;126(4):e44-8.

17. Cohen R, Sheeder J, Arango N, Teal SB, Tocce K. Twelve-month contraceptive continuation and repeat pregnancy among young mothers choosing postdelivery contraceptive implants or postplacental intrauterine devices. *Contraception*. 2016;93(2):178-83.
18. Gurtcheff SE, TurokDK, Stoddard G, Murphy PA, GibsonM, Jones KP. Lactogenesis after early postpartum use of the contraceptive implant: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117(5):1114–21.
19. Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 20;(3):CD003988.
20. Phillips SJ, Tepper NK, Kapp N, Nanda K, Temmerman M, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception*. 2016; 94(3):226-52.
21. Braga GC, Ferriolli E, Quintana SM, Ferriani RA, Pfrimer K, Vieira CS. Immediate postpartum initiation of etonogestrel-releasing implant: A randomized controlled trial on breastfeeding impact. *Contraception*. 2015; 92(6): 536-42.
22. World Health Organization. Progestogen-only contraceptive use during lactation and its effects on the neonate. Report L. 2008.
23. Pereira BMD, Silva SR, Miranzi MAS. Métodos anticoncepcionais: orientações recebidas por puérperas no pré natal e puerpério. *Cienc Cuid Saude*. 2010; 9(2):262-68.
24. Serruya SJ, Cecatti JG, Lago TG. O programa de humanização no pré natal e nascimento do Ministério da Saúde no Brasil: resultados iniciais. *Cad Saúde Pública*. 2004; 20(5):1281-89.

25. Parada CMGL. Avaliação da assistência pré natal e puerperal desenvolvidas em região do interior do Estado de São Paulo em 2005. Rev Brás saúde matern infant. 2008; 8(1):113-24.
26. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th ed. WHO. 2015. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf
27. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th ed. WHO. 2009. Disponível em: http://www.spdc.pt/files/publicacoes/5_11292_2.pdf
28. Jackson E. Controversies in postpartum contraception: When is it safe to start oral contraceptives after childbirth? Thrombosis Research 2011 (127): S35–S39.
29. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011; 83 (5):397-404
30. Jackson E, Curtis KM, Gaffield NE. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. Obstet. Gynecol. 2011;117(3): 691-703.
31. Tepper NK, Phillips SJ, Kapp N, Gaffield ME, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: an updated systematic review. Contraception.2016; 94(3):262-74
32. Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, Thalbard JC, Scarabin PY, Plu-Bureau G. Progestogen-Only Contraceptives and the Risk of Stroke: A Meta-Analysis. Stroke 2009, 40:1059-106.
33. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Carsten A. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. BMJ 2009; 339: b2890.

34. Implanon. [Bula]. Holanda. N.V. Organon.
35. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, et al. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to Implanon and Norplant. A prospective randomized clinical trial. *Contraception*. 1998; 58(2):93-8.
36. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MK, Azevedo GD, Silva de Sá MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost*. 2005; 94(3):682-3.
37. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade . *Hum Reprod*. 2007; 22(8):2196-201.
38. Brito MB, Ferriani RA, Meijers JC, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant inserted immediately postpartum on maternal hemostasis: A randomized controlled trial. *Thromb Res*. 2012. 130 (3):355-60.
39. Brito MB, Ferriani RA, Quitana SM, Yazlle MEHD, Sá MFS, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the imediate postpartum period: a pilot study. *Contraception*, 2009; 80 (6):519-26.
40. Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®) on parameters of breastfeeding compared to those of intrauterine device. *Contraception* 2000; 62:239–46.
41. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception*. 2006; 73(4): 368-71.

42. Bahamonds L, Bahamonds MV, Modesto W, et al. Effect of hormonal contraceptives during breastfeeding on infants milk ingestion and growth. *Fertility and Sterility*. 2013; 100 (2): 445-50.
43. WHO, Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: Report of a WHO Expert Committee, 1995. (WHO Technical Report Series, 854).
44. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da Criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.
45. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente: Manual de Orientação. São Paulo: Departamento de Nutrologia, 2009. 112p
46. Siervogel RM, Demerath EW, Scubert C, et al. Puberty and body composition. *Horm Res*.2003; 60:36-45.
47. Irie T, Aizawa T, Kokubum S. The role of sex hormones in the kinetics of chondrocytes in the growth plate. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87 (9):1278-84.
48. Bland R. Steroid hormone receptor expression and action in bone. *Clin Sci*. 2000; 98:217-40.
49. Seirfet-Klaus V, Prior JC. Progesterone and Bone: actions promoting bone health in women. *Journal of osteoporosis*. 2010; 2010:845180.
50. Lulu C, Tianshu Z, Wenfang X, Li K. Comparasion on the effects of three sex hormones on the fetal rat calvarial osteoblasts. *J Tobjmed Univ*. 2000; 20:59-62.
51. Anderson PO, Pharm D. Amamentação e uso de droga. In: Carvalho MR, Tamez RN. Amamentação: bases científicas para a prática profissional. Guanabara Koogan. 2002; 145-61.

52. Hull VJ. The effects of hormonal contraceptives on lactation: current findings, methodological considerations, and future priorities. Stud Fam Plann. 1981 Apr;12(4):134-55.

53. Johansson E, Odland V. The passage of exogenous hormones into breast milk — possible effects. *Int J Gynecol Obstet*, 25 (Suppl 1) (1987), pp. 111–114. Disponível em: http://ac.els-cdn.com/0020729287904000/1-s2.0-0020729287904000-main.pdf?_tid=e804bf06-ba5a-11e6-8115-00000aacb362&acdnat=1480881208_dcee09df9cb3bd8328dbca9c269cc1c1

54. Vieira MLF, Bicalho GG, Silva JLCP, Barros Filho AAB. Growth and development of children of adolescent mothers during the first year of life. *Rev Paul Pediatr* 2007; 25(4):343-8.

55. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Available at: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/orientacoes_coleta_analise_dados_antropometricos.pdf

56. Sociedade Brasileira de Pediatria. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. – São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia, 2009. Available at: <http://www.sbp.com.br/pdfs/MANUAL-AVAL-NUTR2009.pdf>

57. Tocce KM, Sheeder JL, Teal SB. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (6):481.e1-7.

58. Dunn K, Bayer LL, Mody SK. Postpartum contraception: An exploratory study of lactation consultants' knowledge and practices. *Contraception* . 2016; 94(1):87–92.

ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -
HCFMRP/USP

8. PROJETO DE PESQUISA

Título:Efeito da inserção precoce do implante liberador de etonogestrel sobre a lactação, crescimento e desenvolvimento infantil **Área Temática:**

Pesquisador:Carolina Sales Vieira

Versão: 3

Instituição:Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
CAAE:02897012.1.0000.5440 Universidade de São Paulo

9. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer:62798

Data da Relatoria:23/08/2012

Apresentação do Projeto:

Identificação: projeto de pesquisa a ser desenvolvido pela Profa. Dra. Carolina Sales Vieira, em colaboração com Giordana Campos Braga; Lilian Sheila de Melo Pereira do Carmo; Profa. Dra. Silvana Maria Quintana; Prof. Dr. Eduardo Ferriolli; Prof. Dr. Francisco E. Martinez; Prof. Dra. Maria Beatriz Martins Linhares e Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani.

Objetivo da Pesquisa:

Gerais

1. Avaliar se existe alteração no volume de leite materno ingerido nas primeiras seis semanas pelos RNs cujas mães foram submetidas à inserção do implante liberador de etonogestrel (ENG) nas primeiras 48 horas do parto comparado com o daqueles RNs cujas mães não receberam o implante liberador de ENG no mesmo período.
2. Avaliar os efeitos maternos e neonatais do implante subdérmico liberador de (etonogestrel) ENG durante 12 meses, quando este foi inserido nas primeiras 48

horas do parto, comparados com os efeitos da inserção do implante após seis semanas do parto.

Específicos

1. Comparar o volume de leite materno ingerido pelos RNs, nas primeiras seis semanas, de mães expostas ao uso do implante liberador de ENG desde as primeiras 48 horas do parto com o daqueles em cujas mães não foi inserido um implante liberador de ENG no mesmo período.
2. Avaliar se existe alteração no crescimento e no desenvolvimento dos RNs, no 1o ano de idade pós-natal, cujas mães receberam a inserção de um implante liberador de ENG nas primeiras 48 horas do pós-parto comparados com aqueles em cujas mães foi inserido o mesmo implante após seis semanas do parto.
3. Comparar variáveis clínicas e metabólicas, em 12 meses após parto, de mulheres cujo implante liberador de ENG foi inserido nas primeiras 48 horas pós-parto com aquelas cujo implante foi inserido seis semanas após o parto.
4. Avaliar taxa de aleitamento materno exclusivo, em 12 meses pós-parto, nas mulheres cujo implante liberador de ENG foi inserido nas primeiras 48 horas pós-parto com aquelas cujo implante foi inserido seis semanas após o parto.
5. Avaliar padrão de sangramento e efeitos adversos, em 12 meses pós-parto, nas mulheres cujo implante liberador de ENG foi inserido nas primeiras 48 horas pós-parto e naquelas cujo implante foi inserido seis semanas após o parto.
6. Avaliar taxa de satisfação do contraceptivo, em 12 meses pós-parto, das mulheres cujo implante liberador de ENG foi inserido nas primeiras 48 horas pós-parto e daquelas cujo implante foi inserido seis semanas após o parto.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com avaliação crítica feita pela pesquisadora principal, os riscos para mãe podem ser:

- a) Reações com frequência maior de 5%: acne, cefaleia, aumento de peso, endurecimento e dor nas mamas;
- b) Reações com frequência entre 2,5% a 5%: alopecia (queda de cabelo), humor depressivo, labilidade emocional (humor instável), alterações na libido (na vontade de ter relação sexual), dor abdominal (dor na barriga) e dismenorreia (cólicas menstruais).

Além disso, podem ocorrer prurido (coceira), hematoma, dor leve e irritação no local de inserção do implante.

Ocasionalmente, pode haver formação de cicatriz. Para RN não é descrito risco.

Benefícios para a mãe: não precisará lembrar de ingeri-lo diariamente; tem alta eficácia contraceptiva (semelhante à laqueadura tubárea); não haverá prejuízo da amamentação; pode melhorar a TPM (tensão pré-menstrual); não haverá o inconveniente de intolerância a contraceptivos orais. Protege por um longo período contra gestação (3 anos) e é reversível (ou seja, quando desejar gravidez é só retirá-lo).

Como resposta a uma pendência, a pesquisadora apresentou uma reflexão crítica sobre os possíveis riscos e benefícios para os RNs. Quando a inserção é feita após 4 semanas, não há alterações na quantidade e nem na qualidade do leite. Assim, a amamentação não é afetada. Além disto, não existe alteração do crescimento e nem do desenvolvimento infantil em acompanhamento até terceiro ano de vida. A dose ingerida de etonogestrel pelo RN via amamentação corresponde a 0,89 a 1,7% por Kg/dia da dose materna diária (REINPRYOON et al., 2000; TANEEPANICHSKUL et al., 2006). Assim, não há descrição de riscos para a criança amamentada por usuárias de métodos contraceptivos de progestagênio isolado.

Inserção antes de 4 semanas do parto: a bula do implante recomenda que ele seja inserido após 4 semanas do parto pois as pesquisas iniciais foram feitas com a inserção após esta data. Após esta data existem dados que corroboram segurança para o RN (todos descritos no projeto). Não há benefícios diretos para o RN, somente indiretos por evitar uma nova gravidez de sua genitora e reduzir o risco de um desmame precoce. Sabe-se que curtos intervalos intergestacionais estão associados a aumento de morbi-mortalidade neonatal e infantil, além de aumento de mortalidade materna (CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; CONDE-AGUDELO et al, 2006; CONDE-AGUDELO et al, 2007), assim aumentar este intervalo causa benefícios ao RN.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Durante o puerpério, a pulsatilidade do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) é alterada pelo aumento dos níveis de prolactina circulantes a fim de favorecer a lactação e amamentação (McNEILLY; TAY; GLASIER, 1994). Ocorre o

crescimento folicular de forma inadequada e como os níveis de hormônio luteinizante não são suficientes para produzir a ovulação, na maioria dos ciclos, a lactante permanece em amenorreia fisiológica no pós-parto. No entanto, a produção de prolactina sofre influência de diversos fatores como a amamentação de forma irregular, o intervalo longo entre o aleitamento, a sucção inadequada do mamilo, estresse e sono irregular. Tanto o retorno da menstruação quanto o da ovulação são imprecisos na mulher que amamenta, por isso não há como prever o melhor momento para se iniciar a contracepção (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995). A baixa adesão ao aleitamento materno exclusivo nos primeiros meses de pós-parto reforça a necessidade de contracepção no puerpério, devendo ser estimulado também o uso de contraceptivos de longa duração cujo impacto na diminuição do intervalo intergestacional pode ser maior, uma vez que não dependem da adesão diária da usuária para garantir sua eficácia. Os critérios de elegibilidade da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2009) não recomendam para as puérperas que amamentam o uso de métodos hormonais antes de seis semanas pós-parto (categoria 4 para anticoncepcionais combinados e categoria 3 para progestagênios isolados). Entre seis semanas e seis meses do pós-parto, as mulheres lactantes podem utilizar progestagênios isolados sem restrição (categoria 1), já os contraceptivos combinados são considerados de risco superior aos benefícios, devendo ser evitados (categoria 3). A contracepção hormonal com progestagênio isolado no pós-parto imediato é recomendada após seis semanas em puérperas que estão amamentando devido ao risco teórico de imaturidade hepática do recém-nascido neste período (WHO, 2009). Os estudos atuais sobre o uso de progestagênio isolado no pós-parto e sua relação com a amamentação e lactação não evidenciaram efeitos adversos do hormônio na produção de leite, saúde e desenvolvimento infantil, apesar da qualidade metodológica dos estudos ser limitada (KAPP; CURTIS, 2010). No Manual de Critérios de Elegibilidade dos Estados Unidos, os contraceptivos com progestagênio isolado antes de seis semanas pós-parto são categoria 2 para lactantes, ou seja, a prescrição é associada a mais benefícios do que riscos (MMWR, 2010).

O implante liberador de progestagênio é um dispositivo plástico, único, que é inserido na subderme do braço não dominante da mulher, entre o primeiro e sétimo dia do ciclo menstrual ou em seis semanas, em caso de amenorreia pós-parto associada à lactação. Libera continuamente para corrente sanguínea um

progestagênio que age como as demais progestagênios, impedindo a ovulação, espessando o muco cervical e alterando o endométrio. A duração contraceptiva do implante é de três anos com alta eficácia (CROXATTO et al., 1999). Estudos mostraram que uso de implante no pós-parto imediato, antes das seis semanas preconizadas, pode ser realizado com eficácia e segurança, não havendo eventos deletérios maternos e alterações metabólicas significativas nem repercussões negativas sobre o aleitamento materno (BRITO et al., 2009; GURTCHEFF et al., 2011). De acordo com a pesquisadora, faltam estudos que avaliem com mais detalhes os efeitos da inserção precoce do implante sobre o RN e a amamentação.

Avaliação do desempenho de amamentação natural:

Com relação à avaliação do desempenho da amamentação natural, tradicionalmente, tem sido avaliado pelo peso do recém nascido após cada mamada. Nos últimos anos, uma nova técnica tem sido incorporada na avaliação da lactação materna. O emprego de isótopos estáveis para a avaliação e mensuração de fluidos corporais é um método preciso, de boa acurácia e pouco invasivo, que requer apenas a ingestão de água ou aminoácidos e a coleta de urina ou saliva para análise (SCHOELLER, 1983; IAEA, 2010). Os isótopos estáveis são traçadores metabólicos inócuos ao ser humano podendo ser empregados em gestantes, crianças, doentes e idosos, sem qualquer consequência clínica. Assim, a Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA), órgão da Organização Mundial de Saúde (OMS), publicou recomendações práticas para a realização de estudos, manuseio de doses e amostras utilizando a técnica com isótopos estáveis (IAEA, 2010). A abundância de um determinado isótopo estável em relação a outro, em qualquer material biológico, pode ser determinada por espectômetros de massa de razão isotópica. Essa técnica de avaliação através da mensuração de isótopos estáveis pode ser usada para avaliar o volume de leite ingerido durante a amamentação na qual é administrado água deuterada (contendo o isótopo $2H$, D_2O ou deutério) às mães lactantes. Estudos já estabeleceram a validade e segurança desta técnica para quantificar a produção de leite pela mãe e não foram observados efeitos negativos para as mulheres nem para os RNs (CAIRE et al., 2002; ETTYANG et al., 2005; INFANTE et al., 1991).

Justificativa:

O implante liberador de etonogestrel proporciona eficácia, fácil uso, permite contracepção de longa duração, é um método reversível e não requer intervenção constante da mulher para melhorar sua eficácia. Além disso, não parece proporcionar risco à saúde individual nem para os RNs de mães-lactantes. Estudos mostraram que uso de implante no pós-parto imediato, antes das seis semanas preconizadas, pode ser realizado com eficácia e segurança, não havendo eventos deletérios maternos e alterações metabólicas significativas nem repercussões negativas sobre o aleitamento materno (BRITO et al., 2009; GURTCHEFF et al., 2011). Dessa forma, pode ser uma alternativa segura para elevar o intervalo intergestacional, aumentar adesão da mulher com um método contraceptivo e reduzir mortalidade materna e neonatal.

Metodologia:

Trata-se de um ensaio clínico randomizado aberto, no qual parte da amostra será randomizada para uso do implante liberador de ENG 24 a 48 horas pós-parto e outra parte será randomizada para uso do mesmo método após seis semanas do parto (ficando sem métodos hormonais nas primeiras seis semanas). As mulheres que preencham os critérios de inclusão (bem descritos e detalhados no projeto de pesquisa) e que desejem participar no estudo serão randomizadas para inserção do implante liberador de ENG precocemente ou não uso de métodos hormonais nas primeiras seis semanas. As voluntárias serão alocadas de acordo com a randomização gerada em uma razão de 1:1 para grupos 1 e 2, através de um programa de computador (www.randomizer.org). No Grupo 1 serão alocadas as puérperas em que o implante será inserido nas primeiras 48 horas pós-parto e no Grupo 2, o implante será inserido com seis semanas do parto (mesmo que a paciente opte por não participar do estudo 2, terá seu implante garantido).

O Estudo 1: terá como objetivo a avaliação do leite materno ingerido pelo RN por seis semanas após o parto. Após avaliação antropométrica do par mãe-RN, serão coletadas amostras de saliva da mãe e da criança para dados basais (dia 0), e será feita a primeira administração via oral do deutério D₂O. As amostras de saliva nos dias 1, 2, 3, 4 e 13 da mãe e do RN, após a ingestão do D₂O pela mãe, serão

obtidas na casa da voluntária. O primeiro retorno será marcado para o 14º dia da administração do D₂O, quando serão coletadas novas amostras de saliva do par mãe-RN no momento da chegada e também avaliado o questionário de amamentação. Será marcado um segundo retorno para o 29º dia de puerpério. Nesse dia será administrada uma segunda dose de D₂O à mãe e colhida a amostra do dia 0 da saliva da mãe e do RN. Novamente amostras de saliva serão colhidas das mães e das crianças nos dias 1, 2, 3, 4 e 13 pós a segunda administração do D₂O às mães. Uma nova visita será agendada para o dia 43º dia de pós-parto. Na terceira visita, 43º dia de pós-parto, o segundo questionário de 14 dias com a frequência de lactação será revisado. Nesta visita, as amostras de saliva da mãe e RN serão colhidas, correspondendo a saliva do 14º dia após a administração da segunda dose de D₂O.

De acordo com cálculo amostral, estão previstas a participação de 10 voluntárias por grupo.

O estudo 2: serão coletadas amostras sanguíneas e avaliação de parâmetros clínicos das puérperas com 2448 horas pós-parto, com seis semanas, 3 meses, 6 meses e 12 meses. A avaliação do crescimento da criança ocorrerá nas visitas de seis semanas, 3, 6, 9 e 12 meses, já a avaliação de desenvolvimento ocorrerá na visita de 6 e 12 meses.

De acordo com cálculo amostral, estão previstas a participação de 30 pares de mãe-filho para cada grupo.

A pesquisadora detalha todas as variáveis a serem coletadas durante a pesquisa, assim como as propriedades, dose e forma de administração do deutério.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: a) Folha de rosto, assinada pela pesquisadora responsável e pelo Vice-Diretor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP; b) Projeto de Pesquisa na íntegra, com o orçamento detalhado, referências bibliográficas atuais e pertinentes, e cronograma coerente (considerando apreciação da CONEP); c) Anuência da Comissão de Pesquisa da Ginecologia e Obstetrícia; d) como resposta a uma pendência, a pesquisadora anexou a anuência da Comissão de Pesquisa da MATER.

No parecer anterior, foi sugerido que a pesquisadora incorporasse os Termos de Consentimentos Livre e Esclarecidos dos RNs (tanto do estudo 1 quanto do estudo 2) nos Termos de Consentimentos Livre e Esclarecidos para as mães, a pesquisadora acatou a sugestão, originando os documentos Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Estudo 1 versão 2 de 11-07-2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Estudo 2 versão 3 de 20-07-2012, ambos em plena consonância com a Resolução CNS 196/96.

Recomendações:

O projeto de pesquisa deverá ser enquadrado na categoria APROVADO.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 196/96 e suas complementares, meu parecer é que o projeto de pesquisa deve ser enquadrado na categoria APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Estudo 1 versão 2 de 11-07-2012 e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Estudo 2 versão 3 de 20-07-2012.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Avaliação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado

RIBEIRÃO PRETO, 30 de Julho de 2012

Assinado por:

Ricardo de Carvalho Cavalli

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO

Campos Universitário Monte Alegre - Fone: 3602-1000 - Fax: 3633-1144

CEP: 14048-900 Ribeirão Preto - São Paulo.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: Efeito da inserção precoce do implante liberador de etonogestrel sobre a lactação, crescimento e desenvolvimento infantil (estudo do crescimento e desenvolvimento do recém-nascido e acompanhamento metabólico materno)

Pesquisador responsável:

Dra. Carolina Sales Vieira – CRM/SP: 99967

Tel de contato: 3602-2821 ou 3963-2791 (se estiver fora de Ribeirão Preto colocar 0+ código da operadora + 16 + Número)

Endereço: Av Bandeirantes 3900, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia.

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto:

Tel de contato: 3602-2228 (se estiver fora de Ribeirão Preto colocar 0+ código da operadora + 16 + Número)

Endereço: Av Bandeirantes 3900, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Subsolo.

Você e seu(a) filho (a) são convidados a participar de forma voluntária de uma pesquisa que irá avaliar se o início de um anticoncepcional logo após o parto irá ou não interferir no crescimento e desenvolvimento (aprendizado) de seu filho, bem como em seu organismo (com através de exames de sangue e avaliação clínica). Este anticoncepcional é um implante que é colocado debaixo da pele.

A seguir iremos lhe informar tudo a respeito do estudo, do anticoncepcional a ser usado, dos riscos e benefícios da pesquisa para você e seu filho e, caso, você não entenda algum termo ou tenha alguma dúvida, podemos esclarecer suas dúvidas.

Sua participação é voluntária, ou seja, você só deverá participar se desejar. Caso não deseje participar, você não terá nenhum prejuízo em seu seguimento médico neste serviço. Caso aceite participar, você receberá uma via assinada pelo pesquisador deste termo para você guardar com você e outra via assinada por você e pelo pesquisador será armazenada em local seguro em nosso serviço. Na primeira página está descrito o nome da pesquisadora responsável e como encontrá-la, assim, você pode recorrer a ela em caso de dúvidas ou se, durante a pesquisa, ocorrer algum sintoma que a preocupe.

Na primeira página, você encontrará o contato do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que é o órgão responsável por garantir que todos projetos de pesquisa respeitem o bem-estar de todos voluntários da pesquisa. Qualquer dúvida ética que você tiver em relação a este projeto, poderá contatar o CEP no telefone e/ou endereço descritos na primeira página.

1. Justificativa, objetivos da pesquisa e o procedimentos da pesquisa:

Objetivo do estudo: avaliar se iniciar o anticoncepcional até 2 dias (até 48 horas) do parto irá alterar o crescimento e desenvolvimento (aprendizado) de seu filho, bem como seu organismo (através de exames de sangue e avaliação clínica) em 12 meses de avaliação após o parto. O anticoncepcional a ser usado será o implante e, na página 4, você encontrará explicações sobre ele. Iremos sortear um grupo de mães que iniciarão o uso do implante logo após o parto (nas primeiras 48 horas) e um grupo que irá iniciar o implante após 6 semanas do parto. Você não poderá escolher o grupo que gostaria de pertencer, será um sorteio.

Qual é a recomendação de início do anticoncepcional?

A orientação da bula do implante (liberado pelo governo brasileiro) diz para que ele seja inserido após 4 semanas (1 mês) do parto, pois após este período sabe-se que o hormônio contido no implante não altera a quantidade e nem a qualidade

(quantidade de gordura, açúcar e proteínas) do leite da mãe que está usando o implante. Além disto, sabe-se que quando inserido após 4 semanas do parto, o hormônio do implante não causa prejuízo para crescimento e desenvolvimento do bebê (aprendizado). Com relação ao organismo da mãe, pode ser usado na maioria das mulheres. Não produz alterações importantes no fígado, rim, coração, pressão arterial, coagulação do sangue (capacidade de o sangue talhar), exames de colesterol e exames de açúcar com sangue. Caso você tenha alguma doença ou tome algum remédio, você deverá mencionar para que o médico diga se você pode ou não usar este anticoncepcional.

Neste projeto, propõe-se avaliar se iniciar o implante antes de 4 semanas do parto (no caso nas primeiras 48 horas do parto) tem algum prejuízo para o crescimento e desenvolvimento (aprendizado) de seu filho e para seu organismo (com através de exames de sangue e avaliação clínica). Já foi feito um estudo semelhante (no qual inseriu-se implante logo após o parto), porém o objetivo foi avaliar a saúde das mães. Para a mãe, o estudo mostrou que iniciar o implante logo após o parto não traz nenhum malefício a saúde quando avaliada até 3 meses após o parto. Quanto aos bebês destas mães, que começaram o implante logo após o parto, não houve diferença no ganho de peso até 3º mês de vida quando comparados a bebês das mães que não usaram implante logo após o parto. Além disto, não houve diferença na quantidade de mulheres que mantiveram aleitamento materno como único alimento do bebê. Outro estudo americano avaliou o tempo do leite descer e também a chance de a mulher não conseguir amamentar, não mostrando diferença quando o implante é inserido logo após o parto comparado com a inserção após 4 semanas. Também não mostrou diferença na qualidade do leite a ser ofertado ao bebê quando o implante foi inserido logo após o parto.

Pelo fato destas pesquisas iniciais mostrarem que parece não haver diferença se o implante é inserido após 1 mês do parto ou logo após o parto, alguns países (Estados Unidos e Inglaterra) já liberam o médico para inserir o implante assim que o bebê nascer, só dependendo da vontade da mãe para que isto ocorra. No Brasil, inserir o implante antes de 4 semanas é considerado um experimento. Assim, não há a certeza de que o implante não inferirá no crescimento e desenvolvimento do bebê quando é inserido logo após o parto. Quanto a mulher, a chance de ter alguma alteração no organismo com a inserção precoce do implante é pouco provável, em vista dos dados que tivemos em nosso estudo anterior.

O principal ponto deste projeto é o seguimento de 12 meses após o parto, o que nos ajuda a ter informações sobre os efeitos a médio prazo da inserção do implante logo após o parto. Em países que adotam esta prática como uma conduta médica, não foi reportado nenhum efeito adverso diferente daqueles vistos com a inserção do implante após 4 semanas do parto.

Mas por que iniciar o uso de hormônio antes de 1 mês do parto?

Quando se engravida antes de completar 1 ano e 6 meses do último parto, há maiores chances de complicações tanto para a gestante, quanto para o bebê da gestação anterior e para o bebê que está no útero, aumentando o risco de doenças e morte (tanto para mãe, como para os bebês). Por isso, precisa-se planejar quando se deve engravidar e portanto, deve-se usar um método anticoncepcional eficaz após o parto. Esta escolha do método anticoncepcional normalmente é feita após 6 semanas do parto. É por isto que você sai da maternidade com uma consulta marcada no ginecologista do posto de saúde ou com receita para iniciar anticoncepção após 30 dias do parto.

No entanto, sair com a consulta marcada para o ginecologista não ocorre em todas as cidades e também existem mulheres que têm dificuldade de comparecer à consulta para iniciar o anticoncepcional, ou por não terem com quem deixar os filhos, ou por terem um problema pessoal no dia da consulta ou porque esquecem de comparecer no dia marcado (por exemplo: usuárias de drogas e de bebida alcoólica, adolescentes). Assim, para este grupo, começar o anticoncepcional ainda no hospital, logo após o parto, seria mais prático e evitaria gravidezes não-planejadas. Um estudo mostrou que em adolescentes, iniciar o implante logo após o parto é associado a menor risco de engravidar dentro de 1 ano após o parto quando comparado com a época tradicional de se iniciar o implante (após 4 semanas). Além disto, em locais no qual não há facilidade de marcar consulta com médico ginecologista para prescrever o anticoncepcional, iniciar o método hormonal antes da alta do parto seria prático e evitaria também muitas gravidezes não-planejadas.

Como seria minha participação e do meu bebê (procedimentos da pesquisa)?

Sua participação no estudo consiste em permitir a avaliação médica do crescimento (medida do peso e altura) de seu filho (a) ao nascimento e com 3, 6, 9 e 12 meses de idade; e permitir a avaliação do desenvolvimento (ganho de conhecimento medida com avaliação com psicóloga) de seu filho (a), com 6 e 12 meses de idade. Não será feita nenhuma coleta de sangue do bebê.

Quanto a você, serão feitas coletas de sangue (2 colheres de sobremesa - 20 mL - por coleta) no momento do parto, após 6 semanas, 3, 6 e 12 meses do parto. Nestas coletas sanguíneas serão feitas avaliações do colesterol, açúcar no sangue, glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, função do fígado e rins. Além disto, seu peso, pressão arterial e modo como está seu sangramento menstrual serão avaliados. Ao término do estudo, será aplicado um questionário de satisfação sobre o implante, no qual você deve expressar sua real avaliação sobre o método.

Este estudo é previsto para durar 12 meses após o parto, assim, terminado este período, sua participação e do seu bebê neste estudo serão consideradas finalizadas.

2. Informações sobre o anticoncepcional e modo de inserção

Apesar de recente no Brasil, o desenvolvimento do implante usado como anticoncepcional conhecido como Implanon® ocorreu desde 1983, sendo colocado no mercado, em outros países, a partir de 1998. Assim, ele existe para ser vendido no Brasil há mais de 12 anos, não sendo nenhum produto novo ou em desenvolvimento.

O Implanon® é um implante contendo apenas um tipo de hormônio feminino chamado progesterona (chamada de etonogestrel), ao contrário das pílulas anticoncepcionais que geralmente contém estrogênio e progesterona. Quem está amamentando não pode fazer uso de estrogênio, pois pode ocorrer redução da quantidade de leite, o que não ocorre com uso de progesterona. Já existem estudos que mostraram que não há alteração do crescimento e desenvolvimento (aprendizado) de crianças de mães que usam implante, sendo assim, liberado pela Organização Mundial de Saúde para mulheres que estão amamentando.

Conforme já mencionado, a orientação da bula do implante (liberado pelo governo brasileiro) diz para que ele seja inserido após 4 semanas (1 mês) do parto, pois após

este período sabe-se que o hormônio contido no implante não altera a quantidade e nem a qualidade (quantidade de gordura, açúcar e proteínas) do leite da mãe que está usando o implante. Além disto, sabe-se que quando inserido após 4 semanas do parto, o hormônio do implante não causa prejuízo para crescimento e desenvolvimento do bebê (aprendizado).

Com o uso do implante, você perderá o padrão regular de sangramento menstrual e passará a ter um padrão irregular e inesperado de sangramento (desde ficar sem menstruar até sangrar pequena quantidade tipo “borra de café” por período prolongado). Não há como prever quem terá um ou outro padrão de sangramento, mas independente do padrão de sangramento, você terá sempre suporte médico para avaliar o sangramento, esclarecer suas dúvidas e tratar o sangramento sempre que estiver indicado.

Esse implante é único, colocado abaixo da pele, na parte interna do braço de sua preferência após anestesia local do trajeto do implante. Você sentirá apenas uma leve dor da primeira picada da agulha e o ardor da injeção do anestésico, posteriormente não terá nenhuma sensação dolorosa com a inserção do implante.

O Implanon® não é biodegradável (ou seja, deve ser retirado pois o organismo não absorve o material do implante) e tem efeito para prevenção de gravidez por 3 anos, quando deverá ser removido.

Após o estudo terminar você pode optar por ficar com implante por até 3 anos, em seguimento em um dos nossos ambulatorios ou retirá-lo e trocar por outro método anticoncepcional.

3. Eficácia em prevenir gravidez

Ele previne a gestação liberando diariamente hormônio (etonogestrel) que impedirá sua ovulação (ovulação significa liberação de sua semente que é capaz de gerar um bebê caso encontre com a semente do homem, chamada espermatozóide). Com relação à prevenção da gestação, trata-se de um método bastante eficaz, com chance de menos de 2 (duas) gravidezes em 1000 usuárias do método (similar a laqueadura tubária). Pela Organização Mundial de Saúde trata-se de um dos métodos mais eficazes disponíveis atualmente, mas nenhum método consegue ser 100% em prevenir gravidezes. A vantagem é que não necessita de lembrar diariamente de tomá-lo e, em caso de desejo de uma nova gravidez, basta

removê-lo que a chance de uma nova gestação é igual àquela observada após a parada da pílula anticoncepcional ou de uso de uma camisinha. É importante lembrar que o implante não protege de doenças sexualmente transmissíveis, sendo necessário para isto o uso de camisinha.

4. Riscos para a voluntária (efeitos adversos do método e potenciais riscos da inserção antes de 4 semanas do implante).

Serão explicados todos os efeitos adversos e se, em algum momento da pesquisa, você desejar retirar o implante, você tem todo direito de fazê-lo. Estes efeitos adversos podem acontecer com você e caso aconteça é importante nos procurar pois sempre que indicado existe o que fazer para tratá-los. O principal efeito adverso é que você perderá o padrão regular de sangramento menstrual e passará a ter um padrão irregular e inesperado de sangramento (desde ficar sem menstruar até sangrar pequena quantidade tipo “borra de café” por período prolongado). Não há como prever quem terá um ou outro padrão de sangramento, mas independente do padrão de sangramento, você terá sempre suporte médico para avaliar o sangramento, esclarecer suas dúvidas e tratar o sangramento sempre que estiver indicado. Abaixo estão descritos os principais efeitos adversos:

- **Reações com frequência maior de 5%:** espinha, dor de cabeça, aumento de peso, endurecimento e dor nas mamas;
- **Reações com frequência entre 2,5% a 5%:** alopecia (queda de cabelo), humor depressivo, labilidade emocional (humor instável), alterações na libido (na vontade de ter relação sexual), dor abdominal (dor na barriga) e dismenorréia (cólicas menstruais), diminuição do peso, perda da fome, aumento dos gases;
- Além disso, podem ocorrer prurido (coceira), hematoma, dor leve e irritação no local de inserção do implante. Ocasionalmente, pode haver formação de cicatriz.

O fato de inserir o implante 24 a 48 horas após o parto não mostrou riscos para o corpo da mulher em termos de normalização dos seus órgãos após uma gravidez ou de alteração de exames que avaliaram a coagulação do sangue, o colesterol, açúcar no sangue, função do fígado e do rim, retorno de peso após o parto, sangramento no período pós-parto e capacidade de manter amamentação exclusiva.

Como será coletado sangue (2 colheres de sobremesa - 20 mL no total por coleta) durante a pesquisa, a coleta de sangue envolve o desconforto e uma dor leve da

agulha perfurar a pele para chegar até a veia e colher o sangue. Este volume de sangue coletado não lhe prejudica. Pode surgir hematoma (mancha roxa) após a coleta de sangue, ou seja, sair um pouco de sangue da veia e acumular debaixo da pele. Esta mancha vai mudando de cor até desaparecer sozinha.

5. Riscos para o bebê em caso da mãe usar o implante

Inserção após 4 semanas

Quando a inserção é feita após 4 semanas, não há alterações na quantidade e nem na qualidade (quantidade de gordura, açúcar e proteínas) do leite. Assim, a amamentação não é afetada. Além disto, não existe alteração do crescimento (peso e altura) e nem do desenvolvimento do bebê em acompanhamento até terceiro ano de vida.

Inserção antes de 4 semanas (no caso do estudo logo após o parto, ou seja, até 48 horas do parto)

Conforme mencionado, a bula do implante recomenda que ele seja inserido após 4 semanas do parto pois as pesquisas mostraram segurança para o bebê quando isto é realizado.

A inserção do implante logo após o parto não mostrou alteração de peso do bebê em 3 meses de acompanhamento. Além disto, não houve diferença na quantidade de mulheres que mantiveram aleitamento materno como único alimento do bebê, no tempo que o leite leva para descer após o parto, na quantidade de mulheres que não conseguem amamentar e na qualidade do leite a ser ofertado ao bebê quando o implante foi inserido logo após o parto comparado a inserção do implante no período tradicional.

Os dados até o momento não mostraram alteração de peso nos primeiros três meses de vida do bebê quando a mãe inseriu o implante logo após o parto, porém faltam dados de acompanhamento por maior tempo para que haja a certeza que inserir o implante nas primeiras 48 horas do parto não altera no crescimento e nem no desenvolvimento do bebê. Após 4 semanas é sabido que não há nenhum efeito negativo para o bebê.

Será feito o monitoramento a todo tempo do crescimento e desenvolvimento dos bebês e haverá o compromisso de lhe avisar em caso de qualquer feito prejudicial. Em caso de detecção de alguma anormalidade, o bebê conta com suporte pediátrico para avaliação do caso.

6. Benefícios desse contraceptivo:

Para a mãe:

- Não precisará lembrar de ingeri-lo diariamente;
- Tem alta eficácia contraceptiva (semelhante à laqueadura tubárea);
- Reduz a chance de infecção nas trompas como qualquer método com hormônio;
- Por evitar uma gravidez próxima desta última, acaba reduzindo a chance de morte da mulher, bem como risco de doenças por uma gestação próxima da outra. Isto ocorre com qualquer anticoncepcional com hormônio;
- Pode melhorar a TPM (tensão pré-menstrual);
- Diminui as cólicas;
- Em caso de você já ter apresentado intolerância a pílulas anticoncepcionais orais, não haverá esse inconveniente;
- Como você não pode usar estrogênio nesta fase (pela amamentação), o implante é uma opção a ser considerada;
- Caso você apresente sangramento volumoso nos ciclos menstruais, há uma tendência de manter sangramento em pequena quantidade com esse implante.
- Protege por um longo período contra gestação (3 anos) e é reversível (ou seja, quando desejar gravidez é só retirá-lo).

Para o bebê:

- Não há benefícios diretos, apenas indiretos por evitar uma gravidez em sua mãe. Na medida em que protege a mãe do bebê de engravidar, garante menor

chance de morte e doenças para o bebê. Além disto, garante menor risco de parada de amamentação por uma nova gestação.

7. Formas de ressarcimento e indenização:

Não haverá recompensa financeira para os pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade. O projeto fornecerá auxílio transporte-alimentação em cada visita da voluntária.

Quanto à indenização, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Assim, se você se sentir prejudicada por este projeto, você poderá buscar indenização e ressarcimento de acordo com as leis brasileiras

8. Custos da medicação

Você não terá custos com o implante, pois este será fornecida pela pesquisadora.

Eu, _____,
RG Nº _____, abaixo assinada, fui devidamente esclarecida sobre todas as condições que constam no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado **Efeito da inserção precoce do implante liberador de etonogestrel sobre a lactação, crescimento e desenvolvimento infantil (estudo do crescimento e desenvolvimento do recém-nascido e acompanhamento metabólico materno)**. Consinto também que meu filho (a) _____ participe da pesquisa através da monitorização de seu crescimento e desenvolvimento. Esta pesquisa tem como pesquisadora responsável a Sra. Carolina Sales Vieira, e fui esclarecida especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida e aos que meu filho(a) será submetido(a), aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como a forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionada com a pesquisa e o tratamento a que serei submetida;
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento;

3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade;
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

Declaro ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido projeto.

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 20____.

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

ANEXO C - FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS DO RECÉM NASCIDO

Dados de identificação materna

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____

1. Idade: _____

2. Estado marital

1. Casada ()

3. Solteira ()

5. Viúva ()

2. União consensual () 4. Separada () 6. Divorciada ()

3. Gesta: 4. Para: 5. Pré natal 1. Sim () 2. Não () 6. Quantas consultas:

7. Aborto 1. Sim () 2. Não () 8. Quantos: 9. Quando: 10. TS/Rh:

11. Tipo de parto 1. PN () 2. PC () 3. () PF

12. Terá licença maternidade 1. Sim () 2. Não ()

13. Escolaridade (anos estudados):

1. () Menos de 1 ano

2. () 1 a 3 anos

3. () 4 a 7 anos

4. () 8 ou mais anos

14. Profissão/Ocupação:

15. Religião:

16. Filho com malformação 1. Sim () 2. Não () 17. Qual?

18. Tabagista 1. Sim () 1.1 Se sim, quantos? _____ 2. Não ()

19. Uso de drogas 1. Sim () 2. Não () 20. Qual?

21. Uso de álcool 1. Sim () 2. Não () Se sim, quanto? _____

22. Uso de medicação durante a gestação 1. Sim () 2. Não ()

23. Qual?

24. Complicações gestacionais

1. Hipertensão 1. Sim () 2. Não () 4. Sangramento 1. Sim () 2. Não ()

2. Pré eclampsia 1. Sim () 2. Não () 5. Infecção 1. Sim () 2. Não ()

3. Diabetes 1. Sim () 2. Não ()

25. Amamentou os outros filhos 1. Sim () 2. Não ()

26. Quanto tempo?

1. () 1 a 3 meses

5. () 12 a 18 meses

2. () 3 a 6 meses

6. () 18 a 24 meses

3. () 6 a 9 meses

7. () mais de 24 meses

4. () 9 a 12 meses

Dados de identificação do recém nascido

Data: ____/____/____

Nome: _____

Data de nascimento: _____

27. Sexo 1. () M 2. () F

28. Apgar 1. 1º min

2. 5º min

3. 10º min

29. Idade gestacional:

30. Peso: _____

31. Estatura: _____cm

32. Perímetro cefálico: _____cm

33. Circunferência braquial: _____cm

34. Reflexo de sucção 1. Sim () 2. Não ()

35. Reflexo de deglutição 1. Sim () 2. Não ()

36. Reflexo de moro 1. Sim () 2. Não ()

37. Reflexo de piscar os olhos aos estímulos luminosos 1. Sim () 2. Não ()

38. Reflexo de busca 1. Sim () 2. Não ()

39. Reflexo de Babinski 1. Sim () 2. Não ()

40. Reflexo de marcha 1. Sim () 2. Não ()

41. Preensão palmar e plantar 1. Sim () 2. Não ()

Avaliação do recém-nascido com 14 dias**Data:** ____/____/____**42.** Peso: ____g **43.** Estatura: ____cm **44.** PC: ____cm **45.** CB: ____cm**46.** Reflexo de sucção 1. Sim () 2. Não ()**47.** Reflexo de deglutição 1. Sim () 2. Não ()**48.** Reflexo de moro 1. Sim () 2. Não ()**49.** Reflexo de piscar os olhos aos estímulos luminosos 1. Sim () 2. Não ()**50.** Reflexo de busca 1. Sim () 2. Não ()**51.** Reflexo de Babinski 1. Sim () 2. Não ()**52.** Reflexo de marcha 1. Sim () 2. Não ()**53.** Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim () 2. Não ()**54.** Que outro alimento oferece ao bebê

1. () Leite artificial

3. () Chá

2. () Água

4. () Suco

55. Quando está com seu filho o que fazem

1. () Assistem TV

3. () Conta história

2. () Brincam

4. () Outros

56. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. () 1 a 4 horas

4. () 12 a 16 horas

2. () 4 a 8 horas

5. () 16 a 24 horas

3. () 8 a 12 horas

Avaliação do recém nascido com 6 semanas**Data:** ____/____/____**57.** Peso: ____g **58.** Estatura: ____cm **59.** PC: ____cm **60.** CB: ____cm**61.** Reflexo de sucção 1. Sim () 2. Não ()**62.** Reflexo de deglutição 1. Sim () 2. Não ()**63.** Reflexo de moro 1. Sim () 2. Não ()**64.** Reflexo de piscar os olhos aos estímulos luminosos 1. Sim () 2. Não ()**65.** Reflexo de busca 1. Sim () 2. Não ()**66.** Reflexo de Babinski 1. Sim () 2. Não ()**67.** Reflexo de marcha 1. Sim () 2. Não ()**68.** Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim () 2. Não ()**69.** Que outro alimento oferece ao bebê

1. () Leite artificial

3. () Chá

2. () Água

4. () Suco

70. Quando está com seu filho o que fazem

1. () Assistem TV

5. () Conta história

2. () Brincam

6. () Outros

71. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. () 1 a 4 horas

4. () 12 a 16 horas

2. () 4 a 8 horas

5. () 16 a 24 horas

3. () 8 a 12 horas

Avaliação da criança aos 3 meses**Data:** ____/____/____**72.** Peso: ____g **73.** Estatura: ____cm **74.** PC: ____cm **75.** CB: ____cm**76.** Segue a luz 1. Sim () 2. Não ()**77.** Sorri, balbucia 1. Sim () 2. Não ()**78.** Sustenta a cabeça 1. Sim () 2. Não ()**79.** Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim () 2. Não ()

80. Que outro alimento oferece ao bebê

1. ☐ Leite artificial	4. ☐ Suco
2. ☐ Água	5. ☐ Outros _____
3. ☐ Chá	

81. Quando está com seu filho o que fazem

1. ☐ Assistem TV	3. ☐ Conta história
2. ☐ Brincam	4. ☐ Outros _____

82. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. ☐ 1 a 4 horas	4. ☐ 12 a 16 horas
2. ☐ 4 a 8 horas	5. ☐ 16 a 24 horas
3. ☐ 8 a 12 horas	

Avaliação da criança aos 6 meses

Data: ____/____/____

83. Peso: _____ -

84. Estatura: _____ cm

85. Perímetro cefálico: _____ cm **86.** Circunferência braquial: _____ cm

87. Segue a luz 1. Sim ☐ 2. Não ☐

88. Sorri, balbucia 1. Sim ☐ 2. Não ☐

89. Sustenta a cabeça 1. Sim ☐ 2. Não ☐

90. Agarra objetos 1. Sim ☐ 2. Não ☐

91. Gira sobre o abdômen 1. Sim ☐ 2. Não ☐

92. Mantém-se sentado 1. Sim ☐ 2. Não ☐

93. Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim ☐ 2. Não ☐

94. Que outro alimento oferece ao bebê

1. ☐ Leite artificial	4. ☐ Suco
2. ☐ Água	5. ☐ Outros _____
3. ☐ Chá	

95. Quando está com seu filho o que fazem

1. ☐ Assistem TV	3. ☐ Conta história
2. ☐ Brincam	4. ☐ Outros _____

96. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. ☐ 1 a 4 horas	4. ☐ 12 a 16 horas
2. ☐ 4 a 8 horas	5. ☐ 16 a 24 horas
3. ☐ 8 a 12 horas	

97. Quem fica com a criança na sua ausência

1. ☐ Avó	3. ☐ Creche
2. ☐ Pai	4. ☐ Outro: _____

Avaliação da criança aos 9 meses

Data: ____/____/____

98. Peso: _____ g **99.** Estatura: _____ cm **100.** PC: _____ cm **101.** CB: _____ cm

101. Segue a luz 1. Sim ☐ 2. Não ☐

102. Sorri, balbucia 1. Sim ☐ 2. Não ☐

103. Sustenta a cabeça 1. Sim ☐ 2. Não ☐

104. Agarra objetos 1. Sim ☐ 2. Não ☐

105. Gira sobre o abdômen 1. Sim ☐ 2. Não ☐

106. Mantém-se sentado 1. Sim ☐ 2. Não ☐

107. Preensão palmar 1. Sim ☐ 2. Não ☐

108. Pinça digital 1. Sim ☐ 2. Não ☐

109. Põe-se sentado 1. Sim ☐ 2. Não ☐

110. Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim ☐ 2. Não ☐

111. Que outro alimento oferece ao bebê

1. ☐ Leite artificial	4. ☐ Suco
2. ☐ Água	5. ☐ Outros _____
3. ☐ Chá	

112. Quando está com seu filho o que fazem

1. ☐ Assistem TV	3. ☐ Conta história
2. ☐ Brincam	4. ☐ Outros _____

113. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. ☐ 1 a 4 horas	4. ☐ 12 a 16 horas
2. ☐ 4 a 8 horas	5. ☐ 16 a 24 horas
3. ☐ 8 a 12 horas	

114. Quem fica com a criança na sua ausência

1. ☐ Avó	3. ☐ Creche
2. ☐ Pai	4. ☐ Outro: _____

Avaliação da criança aos 12 meses

Data: ____/____/____

115. Peso: ____g **116.** Estatura: ____cm **117.** PC: ____cm **118.** CB: ____cm

119. Segue a luz 1. Sim ☐ 2. Não ☐

120. Sorri, balbucia 1. Sim ☐ 2. Não ☐

121. Sustenta a cabeça 1. Sim ☐ 2. Não ☐

122. Agarra objetos 1. Sim ☐ 2. Não ☐

123. Gira sobre o abdômen 1. Sim ☐ 2. Não ☐

124. Mantém-se sentado 1. Sim ☐ 2. Não ☐

125. Preensão palmar 1. Sim ☐ 2. Não ☐

126. Pinça digital 1. Sim ☐ 2. Não ☐

127. Põe-se sentado 1. Sim ☐ 2. Não ☐

128. Engatinha 1. Sim ☐ 2. Não ☐

129. De pé, dá passos com apoio 1. Sim ☐ 2. Não ☐

130. Caminha só 1. Sim ☐ 2. Não ☐

131. Aleitamento Materno Exclusivo 1. Sim ☐ 2. Não ☐

132. Que outro alimento oferece ao bebê

1. ☐ Leite artificial	4. ☐ Suco
2. ☐ Água	5. ☐ Outros _____
3. ☐ Chá	

133. Quando está com seu filho o que fazem

1. ☐ Assistem TV
2. ☐ Brincam
3. ☐ Conta história
4. ☐ Outros _____

134. Quantas horas por dia você passa com seu filho?

1. ☐ 1 a 4 horas	4. ☐ 12 a 16 horas
2. ☐ 4 a 8 horas	5. ☐ 16 a 24 horas
3. ☐ 8 a 12 horas	

135. Quem fica com a criança na sua ausência

1. ☐ Avó	3. ☐ Creche
2. ☐ Pai	4. ☐ Outro: _____