UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

MILENA BASTOS BRITO

**Efeitos clínicos e metabólicos do implante liberador de etonogestrel sobre o
puerpério de mulheres sadias**

RIBEIRÃO PRETO

2009

MILENA BASTOS BRITO

**Efeitos clínicos e metabólicos do implante liberador
de etonogestrel sobre o puerpério de mulheres sadias**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre em
Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Sales Vieira Macedo

RIBEIRÃO PRETO

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Brito, Milena Bastos.

Efeitos clínicos e metabólicos do implante liberador de etonogestrel sobre o puerpério de mulheres sadias. Ribeirão Preto, 2009.

112p. : il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientadora: Macedo, Carolina Sales Vieira

1. Etonogestrel. 2. Puerpério. 3. Progestagênios. 4. Efeito clínico
5. Efeito metabólico.

DEDICO ESTE TRABALHO

A **Deus**,

que me deu força para continuar seguindo sempre meus objetivos, apesar das adversidades encontradas nesta trajetória. Todos os dias rezo para corresponder ao Seu plano dignamente e, somente assim, alcançar a felicidade por ter sido tudo o que eu deveria ser, vivido tudo o que eu deveria viver e amado todos aqueles que eu deveria amar.

A minha mãe, **Janete da Silva Bastos**, minha fonte de inspiração na vida pessoal e profissional. Mulher única, especial e determinada que, mesmo diante de tanta saudade, sempre me acalentou com palavras de incentivo e coragem. Querida por todos que têm o prazer de conviver com ela, é um enorme orgulho ser sua filha e almejo, algum dia, ser metade da pessoa que você é hoje.

A meu pai, **Antonio Rodrigues Brito**, com seu jeito amoroso ensinou-me a buscar meus objetivos e batalhar por eles, assim como ele o fez.

A meu irmão, **Renato Bastos Brito**, meu grande e maior amigo, pessoa admirável por sua inteligência e humanidade com todos ao seu redor. Mesmo distante, parecia adivinhar quando eu precisava renovar minhas energias sempre com as palavras certas e preocupação com minha felicidade. A ele, dou o meu muito obrigado por tudo o que passamos e o que ainda haveremos de passar.

A minha orientadora, **Carolina Sales Vieira Macedo**, por acreditar em mim, mais do que eu mesma. Por ter sido uma verdadeira mestra, ao guiar-me nesta jornada; por ter sido uma verdadeira amiga durante estes anos; por ter sido uma mãe, acolhedora e perspicaz em observar quando eu precisava de um colo. É um grande orgulho ser sua primeira orientada por ter a certeza de que muitos outros virão.

AGRADECIMENTOS

Às mulheres que participaram deste estudo como voluntárias, que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente, pela inestimável colaboração e pela confiança depositada.

Às amigas baianas: Emilia, Luiza, Petrusca, Moema e Natascha, que estiveram ao meu lado no decorrer desses anos, aqui em Ribeirão Preto, e representaram uma verdadeira família para mim, tornando a saudade menor.

Às amigas que tive a oportunidade de conhecer e conviver em Ribeirão Preto: Janaina Boldrin, minha grande companheira desde o início; Luciana Dib, sempre cativante, Elisa e LÍlian, que diante de tanto carinho e amizade tornaram minha vida muito mais prazerosa.

À Dra. Karina Adami, pela oportunidade de estar em Ribeirão Preto, sempre me incentivando a continuar no caminho do aprendizado.

À amiga Océlia de Vasconcelos, auxiliar do Setor de Pesquisa Clínica, que sempre me ajudou na evolução deste trabalho. Além disso, esteve ao meu lado, vibrando com o sucesso e, nas horas mais tristes, oferecendo consolo.

À Maria Albina Bortolieiro, técnica do Laboratório de Saúde Reprodutiva do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, que com dedicação e competência foi a responsável por parte dos ensaios laboratoriais desta pesquisa. Além disso, tornou-se uma amiga, sempre alegre e disposta a esclarecer minhas dúvidas.

Aos funcionários do Laboratório de Hematologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Márcia, Alessandra, Diva e Joana, sempre dispostas em ajudar com muita alegria no que fosse preciso, permitindo bom convívio diário durante minhas atividades de pesquisa.

Aos funcionários do Laboratório Central do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial Marinês Ferracino, Ângela Schiavoni e Júlia Hotta, responsáveis por partes das dosagens laboratoriais deste trabalho, sempre com muita disponibilidade em ajudar.

À Maria Cristina Brentigani, auxiliar do Setor de Pesquisa do Centro Saúde Escola pelo inestimável auxílio nos processos burocráticos.

À Dra. Andréa Aparecida Garcia e Dra. Luciana Oliveira, médicas do setor de hemostasia do HC-FMRP, que muito me ensinaram nas tardes de quarta-feira no ambulatório de Hemostasia.

Ao Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá, por quem tenho grande admiração, por ter aceitado participar da minha banca de mestrado, e pela sua contribuição na finalização desta tese com comentários preciosos.

Ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, grande mestre da anticoncepção, pela disponibilidade em participar da minha banca de mestrado, acrescentando sugestões valiosas, que em muito contribuíram e contribuirão para meu aprendizado.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade de fazer meu mestrado neste setor, o que é motivo de muito orgulho para mim. À querida Suelen Bezerra, pela disponibilidade em garantir ajuda sempre que necessária.

A todos que compõem o Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (professores e médicos contratados), pela minha formação profissional e pelo despertar para a vida acadêmica.

Ao Setor de Reprodução Humana, berço de minha especialização médica. Agradeço a todos pelos inúmeros ensinamentos e pelas oportunidades proporcionadas ao meu crescimento acadêmico e profissional, em especial aos Professores: Rui Alberto Ferriani, Paula Andréa Albuquerque Navarro, Ana Carolina Sá e Rosana Reis; e aos contratados: Wellington Martins, Stael Porto, Luiz Manetta, Rodrigo Ferreira.

Ao Serviço de Endoscopia Ginecológica, meu agradecimento pelo aprendizado e incentivo contínuo na minha formação, especialmente aos Professores: Antonio Alberto Nogueira, Francisco Cândido Reis, Júlio César Rosa e Silva e Hermes Barbosa.

Aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos pelo início da minha formação em Ginecologia e Obstetrícia, e estímulo em continuar na vida acadêmica, em especial aos Professores Hilton Pina, Manoel Sarno, Carlos Menezes, Antonio Carlos Vieira Lopes e Nilma Antas Neve.

Aos amigos da Pós-graduação, especialmente Janaina, Gustavo, Anderson, Marcelo, Lúcia, Rodrigo, Carla, Sany, Lígia, Silvio, Bruno, Mary, Jenifer pela convivência alegre, amizade, companheirismo e pela troca de aprendizado e favores durante esse período de especialização.

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia: Auxiliadora, pelo auxílio na coleta de sangue das pacientes; Cristina, pelo ombro amigo; Sandra; Roberta; Marilda entre outros, pela amizade dispensada a mim.

À Pró-reitoria da USP, pela oportunidade de participar do *Campus de Excelência*, Ilhas Canárias.

A todos funcionários do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela disponibilidade em ajudar quando necessário, em especial Iara, Ilza Mazocatto, Taísa, Ricardo, Reinaldo, Rosane.

Aos vários profissionais que me ajudaram diretamente na confecção do presente trabalho: Sra. Maria do Socorro Senne, pela revisão ortográfica e gramatical e Sra. Elettra Greene, pela tradução para a língua inglesa do artigo, fruto deste trabalho.

À FAPESP e CNPq pelo apoio financeiro imprescindível na confecção desta pesquisa.

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização deste trabalho, o meu eterno agradecimento.

“ Bom mesmo é ir à luta com determinação,
abraçar a vida e viver com paixão,
perder com classe e vencer com ousadia,
porque o mundo pertence a quem se atreve
e a vida é muito para ser insignificante.”

Charles Chaplin

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xix
1. INTRODUÇÃO	22
1.1 Anticoncepção no puerpério	25
1.1.1 Métodos não-hormonais	25
1.1.1.1 Método da Lactação Amenorreia (LAM).....	26
1.1.1.2 Métodos de Barreira	27
1.1.1.3 Dispositivos Intrauterinos (DIU).....	28
1.1.2 Métodos hormonais	32
1.1.2.1 Contraceptivos combinados (COC).....	32
1.1.2.2 Anticoncepcionais com somente progestagênios	33
1.1.3 Contracepção Definitiva Cirúrgica.....	35
1.2 Contracepção de longa duração como opção no puerpério	36
1.2.1 Dispositivo intrauterino medicado com cobre.....	37
1.2.2 Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.....	38
1.2.3 Injetáveis trimestrais.....	38
1.2.4 Implantes liberadores de progestagênio	39
1.2.4.1 Implante liberador de ETG	40
2. JUSTIFICATIVA	45
3. OBJETIVOS	47
3.1. Objetivo principal	48
3.2 Objetivo secundário.....	48
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	49
4.1 Casuística.....	50
4.1.1 Aspectos éticos	50
4.1.2 Amostra	50
4.1.2.1 Critérios de inclusão	52
4.1.2.2 Critérios de exclusão	52
4.1.3 Cálculo amostral.....	52
4.2 Métodos	53
4.2.1 Desenho do estudo.....	53
4.2.2 Variáveis analisadas	54
4.2.2.1 Variáveis de caracterização da amostra.....	54
4.2.2.2 Variáveis clínicas e antropométricas	55
4.2.2.3 Variáveis metabólicas.....	55
4.2.2.4 Fatores de variação	56

4.2.3 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais.....	57
4.3 Análise estatística	59
5. RESULTADOS	61
5.1 Comparação intragrupos.....	63
5.1.1 Grupo ETG	63
5.1.2 Grupo de controle	65
5.2 Comparação intergrupos.....	69
6. DISCUSSÃO	75
7. CONCLUSÃO.....	84
8. APLICAÇÕES PRÁTICAS	86
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXOS	101
ARTIGO CIENTÍFICO ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO NA CONTRACEPTION	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção das pacientes do estudo	51
Figura 2: Protocolo de seguimento das pacientes envolvidas no estudo.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos, segundo a Organização Mundial de Saúde	29
Tabela 2 - Características basais epidemiológicas das pacientes	62
Tabela 3 - Avaliação dos efeitos clínicos em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis ..	64
Tabela 4 - Avaliação dos efeitos no hemograma e glicemia em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis.	66
Tabela 5 - Avaliação dos marcadores de doença cardiovascular em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas (grupo de controle) do parto, em mulheres saudáveis.	67
Tabela 6 - Avaliação dos marcadores hepáticos em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito, aplicado após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis	68
Tabela 7 - Comparação dos efeitos clínicos do implante de etonogestrel no puerpério imediato <i>versus</i> controle durante primeiras 12 semanas	70
Tabela 8 - Comparação dos níveis séricos do hemograma e glicemia entre o implante de etonogestrel no puerpério imediato <i>versus</i> controle durante primeiras 12 semanas	71
Tabela 9 - Comparação de marcadores de risco para DCV em usuárias do implante de etonogestrel no puerpério imediato <i>versus</i> controle durante as primeiras 12 semanas.	73
Tabela 10 - Comparação dos marcadores hepáticos entre implante de etonogestrel no puerpério imediato <i>versus</i> controle durante as primeiras 12 semanas.....	74

LISTA DE ABREVIATURAS

ACOG – Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia

AMP-D – acetato de medroxiprogesterona de depósito

BD – Bilirrubina Direta

BI – Bilirrubina Indireta

BT – Bilirrubina Total

CA – Circunferência Abdominal

COC – Contraceptivo oral combinado

COCs – Contraceptivos orais combinados

CT – Colesterol Total

DCV – Doença Cardiovascular

DIU – Dispositivo intrauterino

DMO – Densidade Mineral Óssea

ETG – Etonogestrel

FA – Fosfatase Alcalina

FSH – Hormônio Folículo Estimulante

Hb – Hemoglobina

HC-FMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da

Universidade de São Paulo

HDL – Lipoproteína de Alta Densidade

IC – Intervalo de confiança

IL-6 – Interleucina-6

IM – Intra-muscular

IMC – Índice de massa corporal

LAM – Método da Lactação e Amenorreia

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade

Leu – Leucograma

LH – Hormônio Luteinizante

LNG – Levonorgestrel

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – *Odds ratio*

PAD – Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína C Reativa

Plaq – Plaquetas

PNDS – Pesquisa Nacional em Demografia e Saúde

RN – Recém-nascido

RNs – Recém-nascidos

TG – Triglicérides

TGF – Fator Transformação de Crescimento

TGO – Transaminase glutamínica oxalacética

TGP – Transaminases glutâmico-pirúvica

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

WHO – *World Health Organization*

γ -GT – Gama-glutamil transferase

BRITO, MB. **Efeitos clínicos e metabólicos do implante liberador de etonogestrel sobre o puerpério de mulheres sadias.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Os contraceptivos de progestagênios isolados, como o implante de etonogestrel, representam uma opção para uso no puerpério. Classicamente, recomenda-se seu uso, a partir da sexta semana após o parto, mas sabe-se que para um grupo de pacientes de risco para curtos intervalos intergestacionais (com baixa adesão ou pouco acesso às orientações contraceptivas neste período), os mesmos podem ser prescritos no puerpério imediato. Porém, mais estudos são necessários para avaliar a segurança materna e neonatal/infantil do implante de etonogestrel (ETG), quando inserido no puerpério imediato. O objetivo do presente estudo foi avaliar dados de segurança materna (clínicos e metabólicos) e neonatal (clínicos) do uso do implante de ETG no puerpério imediato, durante as primeiras 12 semanas após o parto. Foram randomizadas 40 pacientes, entre 18-35 anos, no Ambulatório de Pré-Natal de Baixo Risco do HCFMRP-USP, para dois grupos: 20 para uso do implante liberador de etonogestrel (ETG), inserido 24-48 horas após o parto; e 20 para uso de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D), a partir da 6ª semana de puerpério (grupo de controle). Os parâmetros clínicos avaliados foram: pressão arterial (PA), peso materno e neonatal, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal (CA) e taxa de manutenção de lactação até a 12ª segunda semana de puerpério. Os parâmetros laboratoriais avaliados foram: marcadores hepáticos (lesão e colestase): fosfatase alcalina (FA), gama-GT (γ -GT), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), transaminase glutamínica oxalacética (TGO), bilirrubinas totais (BT), bilirrubina direta (BD), bilirrubina indireta (BI), albumina; marcadores inflamatórios: interleucina (IL)-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína C reativa (PCR); lipidograma; hemograma e glicemia. As pacientes apresentavam características clínicas e laboratoriais basais semelhantes. Observou-se redução do PA, triglicérides, LDL-colesterol, PCR, FA e elevação do peso dos recém-nascidos, da hemoglobina, plaquetas (mais pronunciada no grupo ETG) glicemia, TGP, BT, BD (mais pronunciada no grupo ETG), BI, albumina e durante as primeiras 12 semanas, em ambos os grupos, sem diferença entre eles. No entanto, o peso, IMC e CA reduziram-se mais no grupo ETG do que no grupo de controle entre o basal e a 6ª semana após o parto (ETG: $-4,64 \pm 2,71\text{Kg}$ vs. controle: $-2,60 \pm 2,45\text{Kg}$, $p=0,017$; ETG: $-1,77 \pm 1,06\text{Kg/m}^2$ vs. controle: $-0,97 \pm 0,95\text{Kg/m}^2$, $p=0,026$; ETG: $-15,30 \pm 6,72\text{cm}$ vs. controle: $-9,05 \pm 5,84\text{cm}$, $p=0,003$; respectivamente); os níveis de leucócitos apresentaram um aumento entre seis e 12 semanas

no grupo de controle (ETG: -440 ± 113 céls/ μ L *vs.* controle: $+254 \pm 377$ céls/ μ L, $p=0,005$), com declínio entre o período basal e 12 semanas, semelhante em ambos os grupos; o nível de IL-6, apesar de declinar em ambos os grupos, apresentou variação estatisticamente maior entre o basal e 12 semanas no grupo ETG (ETG: $-14,30 \pm 20,33$ pg/mL *vs.* controle: $-6,09 \pm 7,23$ pg/mL, $p=0,035$); os níveis de TNF- α elevaram-se apenas no grupo de controle, após seis semanas do uso de AMP-D (ETG: $-0,55 \pm 2,46$ pg/mL *vs.* controle: $+2,21 \pm 3,18$ pg/mL, $p=0,001$); os níveis de CT e HDL declinaram nos dois grupos com maior queda no grupo de controle, entre seis e 12 semanas pós-parto (ETG: $-7,4 \pm 15,01$ mg/dL *vs.* controle: $-28,55 \pm 17,71$ mg/dL, $p=0,001$; ETG: $-0,15 \pm 5,02$ mg/dL *vs.* controle: $-12,45 \pm 7,32$ mg/dL, $p<0,0001$; respectivamente); os valores da TGO reduziram mais no grupo de controle em relação ao grupo ETG na variação entre basal e 12 semanas pós-parto (ETG: $-0,40 \pm 9,36$ U/L *vs.* controle: $-6,05 \pm 8,07$ U/L, $p=0,048$). Todos os valores estavam dentro dos limites de normalidade para a faixa etária estudada. As demais variáveis e a taxa de manutenção da lactação exclusiva não diferiram entre os grupos.

Podemos concluir que a inserção do implante liberador de ETG no pós-parto imediato não foi associada a efeitos clínicos deletérios maternos ou neonatais, nem a alterações laboratoriais maternas significativas.

Palavras-chave: etonogestrel, puerpério, contracepção, amamentação, clínico, metabólico.

Abstract

BRITO, MB. Clinical and metabolic effects of the etonogestrel-releasing implant on the puerperium of healthy women Master's paper – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Progestogen-only contraceptives like the etonogestrel (ETG) implant represent an option for use during the postpartum period. Its use is classically recommended after the sixth postpartum week, but for patients at risk for short intergestational intervals (with low compliance or with little access to contraceptive guidelines during this period) these contraceptives can be prescribed during the immediate puerperium. However, further studies are needed to assess the maternal and neonatal/infantile safety of this device when inserted during the immediate puerperium. The objective of the present study was to assess maternal (clinical and metabolic) and neonatal (clinical) safety data regarding the use of the ETG implant during the immediate postpartum period and the first 12 postpartum weeks. Forty patients aged 18-35 years attended at the Low Risk Prenatal Care Program of HCFMRP-USP were randomly assigned to two groups: 20 subjects use of the ETG-releasing implant inserted 24-48 hours after delivery, and 20 for use of 150 mg depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) starting during the 6th week postpartum (control). The following clinical parameters were assessed: arterial pressure (AP), maternal and neonatal weight, body mass index (BMI), abdominal circumference (AC); liver markers: alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase (γ -GT), glutamic pyruvic transaminase (GPT), glutamic oxaloacetic transaminase (GOT), total bilirubins (TB), direct bilirubin (DB), indirect bilirubin (IB), albumin; inflammatory markers: interleukin-6 (IL)-6, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C reactive protein (CRP); lipid profile; blood count; glycemia, and rate of breastfeeding mothers up to the 12th week of the puerperium. The basal clinical and laboratory characteristics of the two groups were similar. We observed a reduction of AP, triglycerides, LDL-cholesterol, CRP and alkaline phosphatase, and an increase in newborn weight, hemoglobin, platelets (more pronounced in the ETG group), glycemia, GPT, TB,DB (more pronounced in the ETG group), IB and albumin during the first 12 weeks in both groups, with no difference between them. However, weight, BMI and AC were lower in the EGT group compared to control up to the 6th week after delivery (ETG: $-4.64 \pm 2.71\text{Kg}$ vs. control: $-2.60 \pm 2.45\text{Kg}$, $p=0.017$; ETG: $-1.77 \pm 1.06\text{Kg/m}^2$ vs. control: $-0.97 \pm 0.95\text{Kg/m}^2$, $p=0.026$; ETG: $-15.30 \pm 6.72\text{cm}$ vs. control: $-9.05 \pm 5.84\text{cm}$, $p=0.003$; respectively); white cell count increased between six and 12 weeks after delivery in control group (ETG: $-440 \pm 113\text{cél}/\mu\text{L}$ vs. control: $+254 \pm 377\text{cél}/\mu\text{L}$, $p=0.005$), with a decrease between basal evaluation and 12 weeks after delivery

in both groups; IL-6 decrease in both groups however the variation was statistically different between basal and 12 weeks only in ETG group (ETG: $-14.30 \pm 20.33\text{pg/mL}$ vs. control: $-6.09 \pm 7.23\text{pg/mL}$, $p=0.035$); TNF- α levels was higher only in the control group six weeks after DMPA administration (ETG: $-0.55 \pm 2.46\text{pg/mL}$ vs. control: $+2.21 \pm 3.18\text{pg/mL}$, $p=0.001$); HDL levels decrease in both groups however it was more pronounced in control group between six and 12 weeks postpartum (ETG: $-7.4 \pm 15.01\text{mg/dL}$ vs. control: $-28.55 \pm 17.71\text{mg/dL}$, $p=0.001$; ETG: $-0.15 \pm 5.02\text{mg/dL}$ vs. control: $-12.45 \pm 7.32\text{mg/dL}$, $p<0.0001$; respectively); TGO levels was lower in control group than in ETG between basal evaluation and 12 weeks postpartum (ETG: $-0.40 \pm 9.36\text{U/L}$ vs. control: $-6.05 \pm 8.07\text{U/L}$, $p=0.048$). All values were within normal limits for the age range studied. The other variables and the maintenance of exclusive lactation were similar between the groups.

In conclusion, ETG releasing implant insertion during the immediate postpartum period was not associated with deleterious maternal or neonatal clinical effects or with significant laboratory alterations.

Key-words: Etonogestrel, postpartum, contraception, breastfeeding, clinic, metabolic.

1. Introdução

O período após o parto é marcado por uma transição na vida da mulher e de sua família, no qual ocorrem ajustes físicos (retorno ao estado pré-gravídico) e psicossociais (inserção de novo membro à família) (SHAW et al., 2006). Desta forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e serviços de saúde em diversos países enfatizam a importância de um seguimento precoce no puerpério, objetivando prevenir e reduzir morbidades neonatais e maternas nesta fase do ciclo reprodutivo feminino, especialmente, por meio do aumento do intervalo intergestacional (WHO, 1999; ACOG, 2002).

O intervalo entre as gestações é definido como o tempo entre o final de uma gravidez e o início de outra. Usualmente, é calculado pela data do parto entre duas gestações consecutivas, subtraindo-se a idade gestacional mais recente (ZHU et al., 1999). Pode ser definido, também, como o tempo entre a data do último parto e a da última menstruação da gestação seguinte (CONDE-AGUDELO; BELIZÁN, 2000; ROUSSO et al., 2002). Alguns estudos utilizam, ainda, o intervalo entre dois partos consecutivos (RUTSTEIN, 2005). Fisiologicamente, o retorno da ovulação, após o parto, ocorre em torno de 40 dias em mulheres que não estão amamentando (CAMPBELL; GRAY, 1993; GRAY et al., 1987). Naquelas em aleitamento, este intervalo é variável e pode ser ampliado por até seis meses, enquanto o recém-nascido (RN) encontrar-se em amamentação exclusiva. Assim, a duração da infertilidade provocada pela amamentação é imprevisível e não há maneira de prever sua ocorrência. Mais da metade das lactantes apresenta ovulação antes da primeira menstruação pós-parto e, destas, 32 a 47% tiveram fase lútea suficiente para evolução de uma nova gestação (CAMPBELL; GRAY, 1993; AREVALO et al., 2003), fato preocupante quando se trata de populações desassistidas ou com pouco acesso aos cuidados de saúde.

Sabe-se que curtos intervalos intergestacionais são um dos fatores mais importantes na morbimortalidade neonatal e infantil (BASSO et al., 1998; ZHU et al., 1999; RUTSTEIN,

¹ Este trabalho foi revisado conforme o Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, decreto N° 6.583 da Presidência da República Federativa do Brasil, publicado em 29 de setembro de 2008.

2005). Crianças concebidas após 18 a 23 meses de uma gestação prévia têm menores efeitos pré e perinatais adversos (WHO, 2002). Esta associação persiste, mesmo quando os dados são ajustados para outras variáveis confundidoras (ROUSSO et al., 2002). Quando os intervalos são menores que 18 meses, há aumento do risco para baixo peso ao nascer (BASSO et al., 1998), parto prematuro (ZHU et al., 1999), paralisia cerebral (PINTO-MARTIN et al., 1998) e subnutrição (RUTSTEIN, 2005) nestes RNs e desordens menstruais nas crianças do sexo feminino (SMITS et al., 1997).

Além do prejuízo fetal-neonatal, curto intervalo intergestacional também causa aumento da morbimortalidade materna. Mulheres, que concebem em intervalo intergestacional menor ou igual a cinco meses, têm maior risco de morte materna (OR: 2,54; IC95%: 1,22-5,38), de sangramento vaginal de terceiro trimestre (OR: 1,73; IC95%: 1,42-2,24), ruptura prematura das membranas (OR: 1,72; IC95%: 1,53-1,93), endometrite puerperal (OR: 1,33; IC95%: 1,22-1,45) e anemia (OR: 1,30; IC95%: 1,18-1,43); quando comparadas àquelas que concebem entre 18 e 23 meses da gestação prévia (CONDE-AGUDELO; BELIZAN, 2000). Além disso, um intervalo menor que 24 meses associado ao ganho de peso maior que 15 quilos entre as gestações, após análise de regressão logística, parecem ser os fatores mais importantes para recorrência de diabetes mellitus gestacional (MAJOR et al., 1998).

Mulheres com baixo nível socioeconômico são mais propensas a ter intervalo gestacional menor. O baixo nível socioeconômico é associado também à desnutrição, aumento da exposição a agentes infecciosos, fatores ambientais adversos, maior estresse durante a gestação e menor acompanhamento pré e pós-natal. As mulheres de países em desenvolvimento concebem mais vezes, são mais pobres e têm menores intervalos intergestacionais, perpetuando, assim, o ciclo de complicações gestacionais e de pobreza (ROUSSO et al., 2002).

A fim de minimizar este ciclo de multiparidade, o estabelecimento de um acompanhamento pós-natal precoce e eficaz é de grande valor preventivo, como já é

ênfatisado pela OMS. No entanto, sabe-se que um grupo de pacientes, após alta hospitalar, não procura mais assistência médica, seja por demora ou ausência de atendimento em tempo hábil para contracepção, seja por características de baixa adesão deste grupo (adolescentes, grandes multíparas, moradoras de zona rural e usuárias de drogas). Assim, quando estas pacientes chegam novamente ao serviço médico, muitas vezes estão novamente grávidas (SHAW et al., 2006).

Dessa forma, a prescrição de um contraceptivo de longa duração, com segurança materna e neonatal, no pós-parto imediato, pode representar uma opção interessante para aumento do intervalo intergestacional e prevenção de uma gestação indesejada, em um grupo selecionado de pacientes.

1.1 Anticoncepção no puerpério

Conforme exposto anteriormente, a orientação contraceptiva reduz a chance de um intervalo intergestacional curto e de todas as complicações decorrentes da falta de planejamento familiar.

Os métodos disponíveis para esta orientação podem ser hormonais e não-hormonais, a depender da escolha da paciente e dos critérios de elegibilidade da OMS (WHO, 2004). A seguir estão descritos, de forma resumida, os principais métodos destinados à contracepção, bem como sua indicação no puerpério.

1.1.1 Métodos não-hormonais

Os métodos não-hormonais representam a primeira opção no puerpério em pacientes lactantes, por não interferirem na amamentação e não exercerem efeitos negativos no RN ou no sistema hemostático (KING, 2007); porém deve-se ter, sempre, o bom senso de avaliar a preferência da paciente e seu possível grau de adesão a estes métodos.

1.1.1.1 Método da Lactação Amenorreia (LAM)

O método da amenorreia da lactação (definido em 1988, na Conferência de Bellagio, Itália) define o aleitamento, realizado regularmente durante o dia e a noite, como método contraceptivo em mulheres que permanecem em amenorreia, sem a oferta de suplemento alimentar aos RNs por até seis meses após o parto, com efetividade de até 98% (VAN der WIJDEN et al., 2003).

A sucção da mama pelo RN mantém a produção da prolactina, responsável pela galactopoiese e supressão da atividade ovariana, através da produção de beta-endorfina hipotalâmica, acarretando redução da pulsatilidade dos hormônios gonadotróficos, em mulheres bem nutridas (McNEILLY, 1997).

Entretanto, o reinício da ovulação nas mulheres que estão amamentando é impreciso e depende do padrão da amamentação, variáveis biológicas maternas, fatores nutricionais, geográficos, culturais e socioeconômicos. Sabe-se que, mais da metade das primeiras menstruações, após o parto, são precedidas de ovulação (GRAY et al., 1987). Desta maneira, a lactação não produz efeito contraceptivo eficaz após a primeira menstruação, visto que o segundo ciclo ovulatório é acompanhado de fase lútea normal.

Publicou-se uma metanálise (VAN der WIJDEN et al., 2003) com objetivo de avaliar a eficácia do método LAM. Nesta foram incluídos 13 artigos, de diferentes populações, dos quais sete avaliaram risco de gravidez cumulativa. Os autores concluíram que o método leva a um estado de subfertilidade, sendo eficaz para prevenção da gestação (taxa de gestação em seis meses: 0,45-2,45%). Porém, como o término da amenorreia é imprevisível e, este método é promovido, principalmente, em países em desenvolvimento, onde o acesso à saúde é difícil, cria-se um dilema, e aguardar o reinício da menstruação para iniciar um método contraceptivo eficaz torna-se inaplicável.

Apesar de ser um método natural, sem efeitos adversos e seguro, se usado de forma sistemática, há algumas pacientes que não se beneficiam deste como único método de contracepção.

A amamentação frequente pode ser difícil ou inconveniente para um grupo de mulheres, como primíparas, pouco preparadas para o aleitamento ou sem orientação adequada, adolescentes, trabalhadoras fora do lar, após o período de licença-maternidade, trabalhadoras informais que não têm respeitado o período de licença-maternidade e as usuárias de drogas. Os benefícios da lactação à saúde materno-fetal já estão bem estabelecidos, e esta deve ser sempre estimulada. Porém, nas pacientes citadas anteriormente deve-se associar outro método contraceptivo, que não interfira na qualidade ou quantidade do leite materno, permitindo, assim, os benefícios da lactação e a prevenção de uma gestação indesejada, ainda no puerpério.

A situação de aleitamento no Brasil encontra-se muito aquém do preconizado pela OMS: aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida. Pesquisa Nacional realizada pelo Ministério da Saúde em 2006 revelou que, embora 96% das crianças menores de 60 meses tenham sido amamentadas alguma vez, a prevalência de aleitamento materno exclusivo até três meses é baixa (45%), e entre quatro e seis meses de apenas 11% (PNDS, 2006). Trabalhos, conduzidos na região Sul, encontraram taxas de aleitamento exclusivo ainda menores no quarto mês após o parto, entre 13 e 29% (VANNUCHI et al., 2005; BENGGOZI et al., 2008).

1.1.1.2 Métodos de Barreira

O condom (seja masculino ou feminino) é um método contraceptivo e eficaz, disponível na maioria dos serviços públicos e que, além de prevenir uma gestação indesejada, protege o casal das doenças sexualmente transmissíveis. Age impedindo o contato do sêmen com a vagina. No entanto, precisa haver motivação do casal em usá-lo em cada coito e de forma correta. Apresenta uma eficácia mediana para prevenir gravidez, com taxas de falhas variando de 3 a 15% (HATCHER et al., 2004), sem dados na literatura a respeito do seu uso, especificamente, no período do puerpério. Alguns casais referem, ainda, interferência negativa na sua satisfação sexual com uso do condom, o que pode ser motivo de não-adesão a este método (RANDOLPH et al., 2007).

O diafragma vaginal pode ser recomendando após seis semanas do parto. É um método muito dependente da motivação da mulher, e às vezes, no pós-parto, devido a mudanças nas dimensões da vagina e do aparelho de sustentação dos órgãos pélvicos, pode ser necessário reajuste do tipo e tamanho do mesmo. Não há avaliação da transferência do espermicida, utilizado conjuntamente com diafragma, para o leite materno (DIAZ ; CROXATTO, 1993). Os índices de falha variam de 6 a 20 gravidezes em 100 mulheres, no primeiro ano de uso. Os melhores resultados são encontrados em mulheres com mais de 35 anos, que já apresentam declínio da fertilidade, e nas que mantêm menos de quatro relações sexuais por semana (HATCHER et al., 2004).

1.1.1.3 Dispositivos Intrauterinos (DIU)

Existem diversos tipos de DIUs no mercado: contendo cobre (como TCU 380A e multiload Cu 375) e, mais recentemente, o liberador de levonorgestrel, sendo este último considerado um método hormonal.

São considerados altamente eficazes (taxas de 0,3% a 0,8% gravidez indesejada em um ano de uso), seguros, de longa ação (5-10 anos) e não interferem na lactação (DIAZ ; CROXATTO, 1993; SALEM, 2006).

O DIU com cobre age produzindo uma reação inflamatória no endométrio, interferindo no transporte de espermatozóides no aparelho genital e alterando os espermatozóides e óvulos, por meio de modificações bioquímicas (HATCHER et al., 2004; SALEM, 2006).

As indicações e contraindicações são as mesmas para mulheres fora do puerpério, baseadas nos critérios de elegibilidade da OMS (Tabela 1), variando, apenas, em relação ao momento da inserção após o parto: categoria 1 se < 48 horas; 3 se entre 48 horas e 4 semanas; categoria 1 se ≥ 4 semanas; categoria 4 se a paciente apresentar sepsis puerperal (WHO, 2004; WHO, 2008).

Tabela 1 - Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos, segundo a Organização Mundial de Saúde

Categoria	Classificação	Julgamento Clínico
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstâncias.
2	Condição na qual as vantagens em utilizar-se o método contraceptivo, geralmente, superam os riscos, teóricos ou provados.	Utilizar, de modo geral o método.
3	Condição na qual os riscos, comprovados ou teóricos, geralmente, superam as vantagens do uso do método contraceptivo.	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 contraceptivo seja utilizado.	Não utilizar o método.

Adaptada: WHO, 2004

O momento adequado para sua inserção no puerpério era controverso até 2008, se imediatamente após dequitação placentária, no pós-parto imediato (10 minutos a 48 horas) ou após seis semanas do parto, sendo este último, o mais recomendado até então. As taxas de expulsão variam conforme o momento, a técnica de inserção e o tipo do DIU. A inserção do DIU no pós-parto imediato é popular em muitos países, porém não existem ensaios clínicos randomizados que comparem, especificamente, a sua colocação no pós-parto imediato *versus* sua postergação (GRIMES et al., 2003). Estudo da OMS (1980) mostrou taxas de expulsão em torno de 20 a 44% para inserção no puerpério imediato, em um ano de uso, variando conforme o DIU inserido. A expulsão é menos comum com DIU T-Cobre, se inserido pós-dequitação placentária imediata no fundo uterino, por médico treinado e experiente, apresentando taxas de expulsão, em seis meses de 7 a 15%, e taxas de gestações não-planejadas de 2,0 a 2,8%, em dois anos (O'HANLEY; HUBER, 1992). Além disso, existe risco, teórico, de aumento de infecção e perfuração, quando inseridos antes da sexta semana de pós-parto. No entanto, estudos demonstram taxas de infecção de 0,1 a 1,1%, quando inseridos no pós-parto imediato, similares à colocação na época tradicional (O'HANLEY; HUBER, 1992), e rara ocorrência de perfuração (1,3-2,2 / 1000 inserções) (CELEN et al., 2004; EROGLU et al., 2006).

A mulher no pós-parto imediato está mais motivada, existe a certeza de que não está grávida e é bastante conveniente para a mesma já sair do hospital com sua contracepção resolvida. Em vista destes benefícios, Grimes et al. (2003) concluíram em uma metanálise que a inserção do DIU é, aparentemente, segura e eficaz no puerpério imediato, apesar da ausência de ensaios clínicos com o objetivo de avaliar esta questão. Os autores encontraram taxas de expulsão maiores, quando os dispositivos foram inseridos no pós-parto imediato, comparadas àqueles colocados fora deste período (variando de 10-50% vs. 2-4%) (GRIMES et al., 2003; EROGLU et al., 2006). As inserções manuais ou por instrumentos são igualmente

eficazes (13,3% expulsão na inserção manual vs. 12,7% via fórceps, nos primeiros seis meses pós- inserção) (XU et al., 1999). Perfuração e infecção uterina foram eventos raros nos oito ensaios clínicos incluídos (GRIMES et al., 2003). Cerca de 90 a 95% das mulheres foram capazes de detectar sua expulsão, e as taxas de gestação indesejada após inserção de DIU no puerpério imediato variaram de 1 a 5,4%, após 24 meses (ZHOU et al., 1991; O'HANLEY; HUBER, 1992) e, fora deste período, variaram de 0,6% a 0,8%, no primeiro ano de uso (HATCHER et al., 2004).

Estudos demonstram taxas de expulsão maiores nas não-lactantes (22,4%) e nas multíparas (25,9%), quando comparadas às lactantes (11,9%) e primíparas (14,3%) (XU et al., 1999; BONILLA et al., 2005).

Uma coorte seguida na Turquia com 268 puérperas comparou a inserção do DIU em diferentes momentos do puerpério (até 10 minutos pós-parto, entre 10 minutos e 72 horas e após seis semanas) e acompanhou estas pacientes por um ano, avaliando as complicações em três visitas de seguimento (oito semanas, seis e 12 meses) e foram observadas maiores taxas de expulsão (completa e parcial), até o sexto mês de puerpério, quando inseridos entre 10 minutos e 72 horas do pós-parto (36,9% até 10 minutos após parto vs. 69,8 % de 10 minutos a 72 horas e 6,9% após seis semanas pós-parto). No entanto, não houve diferença estatística com relação à infecção genital, sangramento ou perfuração uterina entre os grupos. As taxas de gestação, também, não variaram (2,4% no pós-parto imediato; 4,7% entre 10min e 72hs; 3,1% após 6 semanas) (EROGLU et al., 2006).

Em 2008, a OMS publicou uma atualização dos seus critérios de elegibilidade para uso de métodos anticoncepcionais, e classificou a inserção do DIU com cobre em menos de 48hs e após quatro semanas do puerpério como categoria um (Tabela 1). Desta forma, a paciente pode optar por este método, depois de adequado aconselhamento, antes de deixar a

maternidade. É ideal que seja enfatizada a estas pacientes a importância do acompanhamento regular e autoexame, a fim de identificar uma possível expulsão do DIU precocemente.

1.1.2 Métodos hormonais

Os métodos de contracepção hormonal incluem os contraceptivos combinados e aqueles somente com progestagênios.

1.1.2.1 Contraceptivos combinados (COC)

É o método contraceptivo mais empregado no mundo e consiste da associação de um estrogênio (em geral, o etinilestradiol) e um progestagênio. Agem com finalidade de bloquear a ovulação, ao inibir a secreção dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH); espessar o muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozoides; tornar o endométrio não receptivo à implantação; alterar a secreção e peristalse das trompas.

Estão disponíveis em diversas vias de administração: oral, intramuscular, transdérmica e vaginal.

Teoricamente, não devem ser utilizados no puerpério, porque o componente estrogênico prejudica a quantidade e a qualidade do leite materno (WHO, 2004). Embora a OMS atribua classe três ao uso de anticoncepcional combinado em lactantes entre seis semanas e seis meses após o parto, a literatura existente é insuficiente para estabelecer o efeito da contracepção hormonal combinada na qualidade e quantidade do leite materno (TRUITT et al., 2003). Embora existam riscos teóricos, ou maiores vantagens em não utilizar este método em mulheres em amamentação, uma metanálise não sustenta esta hipótese. Os três ensaios clínicos disponíveis na literatura, comparando contracepção hormonal combinada e seus efeitos na lactação, possuem uma metodologia questionável, com altas taxas de perdas

de pacientes (>20%) e, desta forma, devem ter seus resultados interpretados cautelosamente (TRUITT et al., 2003).

Mesmo em pacientes que não irão amamentar, seja por contraindicação médica ou por opção, os anticoncepcionais combinados não devem ser prescritos, nas primeiras seis semanas pós-parto. Isto porque a associação estro-progestagênica é sabidamente trombogênica, com risco de trombose venosa e arterial 3 a 18 vezes maior em usuárias de anticoncepcionais orais combinados, que nas não-usuárias, a depender da preparação hormonal utilizada (ROSENDAAL et al., 2001; VANDENBROUCKE et al., 2001; ROSENDAAL, 2005).

Um estudo multicêntrico, caso-controle foi conduzido na Holanda para avaliar os fatores de risco para trombose. Os autores encontraram aumento importante do risco de trombose, durante as primeiras seis semanas do puerpério (OR: 84; IC95%: 31,9-222,6), principalmente nas mulheres jovens (entre 18-29 anos); permanecendo elevado até o terceiro mês do puerpério (OR: 8,9; IC95%: 1,7-48,1) (POMP et al., 2008). Estes dados corroboram e acrescentam a literatura mundial de ser o puerpério o período de maior risco para trombose em todo menacme (ROSENDAAL, 2005), com risco superior ao previamente computado a este período.

Assim, seu uso nas primeiras seis semanas de puerpério, quando há hipercoagulabilidade fisiológica e um risco aumentado em 10 a 60 vezes de trombose venosa (POMP et al., 2008), elevaria, ainda mais, o risco para a ocorrência de tromboembolismo, não se constituindo uma escolha adequada neste período.

1.1.2.2 Anticoncepcionais com somente progestagênios

Quando os métodos não-hormonais são contraindicados, inacessíveis ou a usuária não terá adesão adequada ao mesmo, os contraceptivos somente com progestagênio representam

uma boa opção para anticoncepção no puerpério (DIAZ, 2002; HALDERMAN et al., 2002; WHO, 2004).

Agem suprimindo o pico de LH, levando à anovulação; espessando o muco cervical e reduzindo a vascularização do endométrio, tornando-o hipotrófico. Não interferem na quantidade ou qualidade da lactação (McCANN et al., 1989; REINPRAYOON et al., 2000; BAHEIRAEI et al., 2001; TRUITT et al., 2003) e representam a vantagem de ter pouco ou nenhum efeito sobre o sistema hemostático, não alterando de forma significativa o risco de trombose (VASILAKIS et al., 1999; CONARD et al., 2004).

Estão disponíveis em diversas vias de administração: oral, intramuscular, implantes subdérmicos, além do DIU liberador de progestagênio.

Na apresentação oral, estão disponíveis em baixas dosagens (minipílulas) que podem ser mantidas enquanto em amamentação exclusiva, por até seis meses ou até a paciente menstruar; e com doses maiores de progestagênios (75 mcg desogestrel), mais eficazes, com eficácia semelhante à dos COCs, podendo ser mantidas após o término da lactação. As minipílulas têm alta eficácia contraceptiva nas lactantes, com taxas de 0,5-1,0% de gravidez no primeiro ano de uso, se administradas corretamente (HATCHER et al., 2004). Fora do puerpério inibem a ovulação em apenas 40% dos ciclos (RICE et al., 1999). Enquanto a pílula de progestagênio isolado, contendo 75mcg de desogestrel inibe a ovulação em 98-99% dos ciclos e apresenta Índice de Pearl de 0,04 a 1,2, variando conforme a metodologia utilizada nos trabalhos publicados, independente de amamentação exclusiva (DUNSON et al., 1993; BENAGIANO; PRIMIERO, 2003).

O efeito na lactação das doses mais elevadas de progestagênios foi estudado e não se encontrou diferença na composição ou quantidade do leite, nem no desenvolvimento e crescimento da criança quando comparadas as usuárias de DIU com cobre (MOGGIA et al., 1991; BJARNADÓTTIR et al., 2001).

Classicamente, recomenda-se iniciar seu uso seis semanas após o parto em mulheres que estão amamentando e, nas que não estão, pode ser iniciado imediatamente, já que não há risco significativo de trombose (VASILAKIS et al., 1999; CONARD et al., 2004). No entanto, em pacientes que apresentem risco de elevação na morbimortalidade em caso de uma nova gravidez ocorrer e/ou tenham dificuldade de acesso ao sistema de saúde, recomenda-se a prescrição dos mesmos no pós-parto imediato (WHO, 2004; ACOG, 2007).

1.1.3 Contracepção Definitiva Cirúrgica

Representa um método de alta prevalência no Brasil. Diante da taxa de prevalência em torno de 40% como método contraceptivo entre as brasileiras (PNDS, 1997), fez-se necessária a regulamentação desta modalidade contraceptiva em 12 de janeiro de 1996, através da Lei 9.263, Parágrafo 7º do art. 226 da Constituição Federal. Atualmente, continua como o método mais utilizado, como pôde ser observado no último estudo realizado pela Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (2006), atingindo taxas de 29% (PNDS, 2006). É método permanente de contracepção, no qual se obstrui o lúmen e/ou separa-se a tuba, impedindo desta forma, o transporte e união dos gametas. As vias de acesso utilizadas são a laparotomia, minilaparotomia e, mais recentemente, as laparoscopias (HATCHER et al., 2004).

Sua eficácia é bastante alta, com taxas de gravidez de 0,5% um ano após procedimento, chegando a 1,8% após 10 anos. Quando realizada no pós-parto imediato, é a técnica mais eficaz de esterilização feminina, com taxas de gestação de 0,05% no primeiro ano; e 0,75% após dez anos (HATCHER et al., 2004). No entanto, a lei brasileira não permite a esterilização cirúrgica durante os períodos de pós-parto ou aborto, exceto em situações de comprovada necessidade, como risco à vida materna em caso de uma futura gestação.

Conforme o disposto na Lei 9.263, serão candidatas à laqueadura tubária as pacientes maiores de 25 anos de idade ou com, pelo menos, dois filhos vivos. Exceção se faz àquelas

pacientes cuja futura gestação resultar em risco à vida ou à saúde da mulher ou do futuro conceito, sendo necessário relatório escrito e assinado por dois médicos. Deve ser respeitado prazo mínimo de 60 dias entre a manifestação da vontade e o ato cirúrgico, período no qual deverá ser propiciado, à pessoa interessada, o acesso ao serviço de planejamento familiar, incluindo aconselhamento por equipe multidisciplinar, com objetivo de desencorajar a esterilização cirúrgica precoce.

As taxas de arrependimento em mulheres que se submeteram à laqueadura tubárea (LT) variam entre 10 e 20% (VIEIRA, 1998; MATTINSON; MANSOUR, 2003; CARVALHO et al., 2006). Os principais fatores de risco para esta ocorrência são: baixa idade na época do procedimento, menor número de filhos, realização no pós-parto imediato e relacionamento instável. Corroborando com esses resultados, uma coorte retrospectiva conduzida em Campinas, no estado de São Paulo, em 2005, revelou arrependimento em 10% das mulheres submetidas à esterilização definitiva (CARVALHO et al., 2006).

Um método altamente eficaz, porém com altas taxas de arrependimento, levou a disponibilidade cada vez maior de outros métodos contraceptivos reversíveis, para que a paciente possa escolher, livre e de maneira informada, o método que seja mais adequado às suas necessidades. Cabe-nos orientar adequadamente sobre os riscos e irreversibilidade deste método.

1.2 Contracepção de longa duração como opção no puerpério

Esses métodos surgem como alternativa para pacientes de baixa adesão, vetadas pela lei para contracepção definitiva e no grupo de risco de arrependimento de se realizar LT. No grupo de baixa adesão, podem-se citar as adolescentes, no qual as taxas de falha do anticoncepcional oral chegam a mais de 25% (KAUNITZ, 2007), usuárias de drogas, moradoras da zona rural e multíparas.

O estudo realizado por Stevens-Simon et al. (2001) observou taxas de gestação subsequente, em um grupo de 373 adolescentes de baixa renda, com uso de implante subdérmico liberador de levonorgestrel (Norplant[®]), acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) e contraceptivo oral de 0%, 4% e 14%, respectivamente. Assim, concluindo que o uso de contraceptivo reversível e de longa ação foi o método mais eficaz para aumentar o intervalo intergestacional nas adolescentes, enquanto o programa de orientação multidisciplinar à mãe adolescente e o retorno precoce à escola não interferiram na recorrência da gestação.

São métodos de alta eficácia, semelhantes à própria laqueadura, de longa duração, fáceis de usar e reversíveis, permitindo futura concepção, quando este método for interrompido (MÄKÄRÄINEN et al., 1998; HATCHER et al., 2004).

Além da sua alta eficácia, têm melhor custo efetividade que os anticoncepcionais orais combinados e métodos de barreira, quando usados por muitos anos (KAUNITZ, 2007).

São representados pelos DIUs (medicados com hormônio ou cobre), implante liberador de progestagênio isolado (com levonorgestrel - Norplant[®] ou Jadelle[®] ou com etonogestrel - Implanon[®]) e injetável trimestral.

1.2.1 Dispositivo intrauterino medicado com cobre

É um objeto pequeno de plástico flexível, revestido com fio de cobre e inserido no fundo uterino pela vagina. Vem sofrendo modificações com o passar do tempo; tornou-se mais eficaz, com menos efeitos colaterais e mais duráveis, durando até 10 anos (HATCHER et al., 2004).

São métodos bastante eficazes, com taxas de gravidez oscilando entre 0,3 e 0,8% ao ano, mais baixas que as obtidas com anticoncepcionais orais e, semelhantes às obtidas com implantes e injetáveis. Além de ser considerado muito eficaz, o DIU com cobre é considerado um método com elevada taxa de continuidade e, por ser não-hormonal, sem efeitos metabólicos sistêmicos. O tempo de uso do método não interfere no retorno à fertilidade (HATCHER et al., 2004; SALEM, 2006).

Pacientes não aderentes ao acompanhamento regular do método devem optar por outros tratamentos, pelo risco aumentado de contrair doença inflamatória pélvica e risco de expulsão parcial do DIU não diagnosticada, com consequente gestação indesejada.

1.2.2 Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Consiste em uma matriz de plástico em forma de T, com reservatório na haste vertical de dimetilpolisiloxane contendo levonorgestrel (LNG), um progestagênio, que é liberado em doses diárias de 20µg, durante cinco anos (HATCHER et al., 2004).

Além da ação de um DIU, citada anteriormente; devido a seu componente hormonal, altera a característica do muco cervical, impedindo a penetração de espermatozoides; diminui a espessura do endométrio, tornando-o não receptivo; e, em alguns casos, inibe a ovulação. Desta forma, sua eficácia é bastante alta, em torno de 0 a 0,2%, nos cinco anos de uso. (LUUKKAINEN et al., 1986; HATCHER et al., 2004).

Suas vantagens e desvantagens são semelhantes ao DIU de cobre, com a vantagem de levar à amenorreia metade das usuárias, no entanto, não se recomenda seu uso no pós-parto imediato, pelas maiores taxas de expulsão neste período (WHO, 2004), mas, assim como DIU com cobre, poderia ser utilizado em casos selecionados. Além disso, sabe-se que os progestagênios não alteram o risco de trombose e nem interferem na lactação (VASILAKIS et al., 1999; CONARD et al., 2004; WHO, 2004; SHAAMASH et al., 2005).

1.2.3 Injetáveis trimestrais

São compostos de 150mg AMP-D, que é um derivado da 17 α -hidroxiprogesterona. Atingem nível sérico máximo dez dias após a injeção, declinando depois, sendo detectados níveis sanguíneos adequados da medicação até 200 dias após (ORTIZ et al., 1977).

Agem promovendo a anovulação ao inibir o pico de LH, impedindo a penetração de espermatozoides ao tornar o muco cervical espesso e reduzindo a vascularização do endométrio, tornando hipotrófico (ORITZ et al., 1977; HATCHER et al., 2004).

Durante seu uso, ocorre um declínio nos níveis de estradiol, levando a uma redução da densidade mineral óssea (DMO). Felizmente, estudos comprovaram que a DMO volta ao normal após descontinuação do método, tanto em adultos como adolescentes (CURTIS; MARTINS, 2006), e que não há aumento na ocorrência de osteoporose ou fratura em usuárias do método. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) e a Organização Mundial de Saúde recomendam o uso de AMP-D em adolescentes frente às vantagens do método em relação aos possíveis efeitos deletérios na DMO.

Devem ser aplicados de forma intramuscular profunda, a cada três meses. No puerpério, recomenda-se seu uso após seis semanas se estiver amamentando e amenorreica. Porém se a menstruação retornar antes, ou suspender a amamentação, deve ser iniciado imediatamente. Afinal, como os demais progestagênios isolados, não interferem na lactação ou na hemostasia (KENNEDY et al., 1997; CONARD et al., 2004; HATCHER et al., 2004; HALDERMAN et al., 2002).

É um método altamente eficaz, com taxas de gravidez de 0,3% no primeiro ano de uso. No entanto, as taxas de continuidade são baixas, declinando para 50% no fim do primeiro ano a 30% após três anos de uso. Os distúrbios menstruais, *spotting* e sangramento vaginal irregular e ganho ponderal são os principais responsáveis pela descontinuidade do método (WESTHOFF et al., 2003; AKTUN et al., 2005; KAUNITZ, 2007;).

1.2.4 Implantes liberadores de progestagênio

São constituídos de silicone polimerizado com hormônio no seu interior, que é liberado continuamente para a corrente sanguínea, proporcionando o efeito contraceptivo. A inserção dos implantes é feita no subcutâneo da face interna do braço não dominante.

No Brasil, encontra-se disponível apenas o que contém o progestagênio etonogestrel (ETG), metabólito ativo do desogestrel (Implanon[®]).

Agem como os demais progestagênios, impedindo a ovulação, espessando o muco cervical e alterando o endométrio. Têm como vantagem o fato de possuírem taxa de anovulação de 99% (MÄKÄRÄINEN et al., 1998).

Corresponde a um método de alta eficácia (taxas de gravidez de 0 a 1%), longa duração (três a cinco anos, a depender do implante), fáceis de usar e reversíveis, permitindo a concepção logo que seu uso for interrompido (MÄKÄRÄINEN et al., 1998; HATCHER et al., 2004).

Podem ser inseridos no puerpério, pois não alteram a qualidade ou quantidade do leite materno (DIAZ et al., 1997; REINPRAYOON et al., 2000; DIAZ, 2002; SCHIAPPACASSE et al., 2002), nem tampouco o desenvolvimento da criança lactante (TANEEPANICHSKUL et al., 2006), ou o sistema hemostático (EGBERG et al., 1998; VIEIRA et al., 2005, 2007). Se a puérpera encontra-se em amenorreia e amamentação exclusiva, recomenda-se sua inserção após seis semanas. Porém, se não estiver amamentando ou, se a menstruação retornar antes das seis semanas, deve ser inserido imediatamente.

1.2.4.1 Implante liberador de ETG

É um implante único de plástico, com quatro centímetros de comprimento e dois milímetros de diâmetro, que contém 68 mg de ETG (3-ketodesogestrel), o metabólito ativo do desogestrel, envolvido em uma membrana de etileno vinil acetato (HUBER, 1998). Deve ser inserido subdérmico, na face interna, de preferência, do braço não dominante, entre o primeiro e sétimo dia do ciclo menstrual ou em seis semanas, em caso de amenorreia pós-parto associada à lactação.

A taxa de liberação hormonal *in vitro* e *in vivo* é cerca de 60 a 70 mcg/dia até a 6ª semana pós-inserção, seguida de um declínio gradual para 40 mcg/dia no final do primeiro ano, 34 mcg/dia no final do segundo ano e 25 a 30 mcg/dia no final do terceiro ano, garantindo uma média de liberação em três anos *in vitro* de 40 mcg/dia (HUBER, 1998; WENZL et al., 1998). Estudos anteriores mostraram que uma taxa de liberação de 30 mcg/dia de ETG é suficiente para inibir a ovulação (OLSSON et al., 1990).

A meia-vida de eliminação da droga é cerca de 25 horas. O etonogestrel liga-se preferencialmente à albumina (66%) do que à globulina carreadora de esteroides sexuais (32%), com isso, sua concentração não é afetada pelas variações nas concentrações séricas de estrogênios. Sua excreção é principalmente pela via urinária (WENZL et al., 1998).

A duração contraceptiva é de três anos com alta eficácia. Inicialmente não foi descrita nenhuma gravidez com implante *in situ*, sendo relatados poucos casos de gestação com uso da medicação, o que, provavelmente, ocorreu antes da inserção do mesmo ou imediatamente após sua remoção (CROXATTO; MÄKÄRÄINEN, 1998). À medida que foi sendo mais utilizado, casos de gestações indesejadas foram descritos, atingindo uma falha em cada 1.000 inserções realizadas (HARRISON-WOOLRYCH; HILL, 2005). O efeito contraceptivo é garantido pela inibição da ovulação, mas a atividade ovariana ainda mantém-se presente, avaliada pelo crescimento folicular ao exame ultrassonográfico e síntese de estradiol. As concentrações do FSH diminuem pouco em relação aos níveis pré-inserção, ao passo que o pico pré-ovulatório do LH é abolido. Colaboram, também, para o efeito contraceptivo, o aumento da viscosidade de muco cervical e a atrofia endometrial (CROXATTO; MÄKÄRÄINEN, 1998).

Após os três anos, o implante deve ser retirado, já que não é biodegradável. Com uma semana após a remoção, as concentrações sanguíneas do etonogestrel declinam a níveis não detectáveis (HUBER, 1998). Na maioria das mulheres, o ciclo menstrual volta ao normal em

três meses após a remoção, e a taxa de gravidez pós-remoção não é diferente daquelas apresentadas após a descontinuação de outros métodos contraceptivos (GLASIER, 2002).

Apesar de inibir eficazmente a ovulação, este implante não causa supressão ovariana capaz de tornar a paciente hipoestrogênica, como ocorre em usuárias de AMP-D, por exemplo. Desta forma, sua ação na DMO é pequena. Um estudo (n=73), avaliando a DMO em usuárias, entre 18-45 anos de idade, do implante liberador de ETG *versus* DIU com cobre, não encontrou diferença significativa entre os grupos, nem correlação entre aos níveis de estrogênio das usuárias do implante e a densidade mineral óssea, durante dois anos de uso da medicação (BEERTHUIZEN et al., 2000). Outro estudo comparando usuárias dos implantes de ETG e levonorgestrel (LNG), por três anos, encontrou discreta redução na DMO do rádio ultradistal, sem diferença na DMO do rádio distal em ambos os grupos, sugerindo que não há impacto importante do implante de ETG na DMO (MONTEIRO-DANTAS et al., 2007).

De acordo com um estudo sobre lactantes, o implante liberador de ETG, inserido a partir do 28º ao 56º dia de pós-parto, não alterou o volume, qualidade e produção do leite, nem no crescimento e desenvolvimento infantil quando comparado ao uso do DIU com cobre, inserido no mesmo período (REINPRAYOON et al., 2000; TANEERANICHSKUL et al., 2006).

Com relação ao sistema hemostático, os dados científicos publicados são escassos, porém consistentes com os dados de outros contraceptivos com progestagênios isolados que demonstraram pequeno ou nenhum efeito na hemostasia (EGBERG et al. 1998; LINDQVIST et al., 2003; VIEIRA et al., 2005, 2007).

Assim como os demais progestagênios, o implante de ETG pode influenciar parâmetros metabólicos. Os dados na literatura com relação a sua influência sobre metabolismo lipídico não demonstraram alterações clinicamente significativas. Suherman et al. (1999) não encontraram diferença no perfil lipídico de 45 indonésias, após 36 meses de uso da medicação. Por outro

lado, Biswas et al. (2003), ao compararem 40 usuárias do implante liberador de LNG *versus* 40 usuárias do de ETG, observaram pequeno decréscimo, mantendo valores dentro da normalidade, nos níveis das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e baixa densidade (LDL), em ambos os grupos, nos primeiros seis meses de uso da medicação, sem diferença na relação HDL/LDL ou HDL/TG (triglicérides) após dois anos; portanto, sem significância clínica. Também, não foi observada influência no metabolismo dos carboidratos (BISWAS et al., 2001). O estudo mais recente, avaliando efeitos metabólicos do implante liberador de ETG em 70 voluntárias, demonstrou acréscimo dos níveis de colesterol total e triglicérides após três anos de uso do mesmo, sem diferença nos níveis de HDL, LDL, glicemia, enzimas hepáticas, FSH, LH ou hormônios tireoidianos (INAL et al., 2008).

Os estudos sobre ação dos progestagênios isolados e risco para doença cardiovascular (DCV) são escassos, mas congruentes de que os mesmos não aumentam risco para DCV (HEINEMANN et al., 1999; WHO, 2004). Da mesma forma, não se observou ação negativa do implante de ETG em relação aos fatores de risco para DCV (MERKI-FELDa et al., 2008; MERK-FELDb et al., 2008). Estudo prospectivo, conduzido na Suíça, com objetivo de avaliar o efeito do implante liberador de ETG sobre fatores de risco de DCV, observou redução de 36% nos valores de proteína C reativa (PCR), redução, também, na HDL, LDL e CT; e, nenhuma alteração em relação ao óxido nítrico ou na relação CT/HDL (MERKI-FELDa et al., 2008). Os mesmos autores avaliaram 20 usuárias do implante de ETG *versus* 20 mulheres sem contracepção hormonal, por 12 semanas, e não observaram alterações, clinicamente significativas, na endotelina-1 ou Fator de transformação de crescimento (TGF)- β , ambos envolvidos nas fases iniciais da aterogênese (MERKI-FELDb et al., 2008). Em ambos os trabalhos, a conclusão foi a de que o implante de ETG não exerce efeitos negativos importantes clinicamente sobre os fatores de risco para DCV, nos primeiros três meses pós-inserção (MERKI-FELDa et al., 2008; MERKI-FELDb et al., 2008).

Esse implante pode causar discreta disfunção hepatocelular, aparentemente, sem repercussão clínica. No entanto, a OMS categoriza o uso do mesmo em classe três (os riscos maiores que os benefícios) em pacientes com hepatite aguda, cirrose descompensada ou tumor hepático (WHO, 2004). Estudo, comparando a função hepática em usuárias dos implantes de ETG e LNG, observou aumento na bilirrubina total (BT) e gama-glutamil transferase (γ -GT) e declínio nas transaminases glutâmico-pirúvica (TGP) e glutamínica oxalacética (TGO), em seis meses de uso das medicações, porém com valores laboratoriais mantendo-se na faixa de normalidade em todos os indivíduos do grupo do implante de ETG (EGBERG et al., 1998). Outro estudo também comparando os dois implantes, citados anteriormente, encontrou aumento da bilirrubina direta (BD) e γ -GT, com níveis mantendo-se nos valores da normalidade (BISWAS et al., 2004). Estudo mais recente avaliou o efeito do implante de ETG na circulação portal e função hepática em 50 mulheres, por dois anos, e não observou alterações nos níveis de albumina, tempo de protombina, ou no fluxo da circulação portal; encontrou elevação nos níveis de BT, γ -GT; e redução nos níveis de TGO e TGP. No entanto, os valores mantiveram-se dentro da normalidade. Os autores concluíram que, apesar das alterações nos níveis de alguns marcadores hepáticos, não houve significância clínica (NASR; NAFEH, 2008).

Os efeitos clínicos adversos mais reportados pelas pacientes, excluindo-se irregularidade menstrual, são: cefaleia (24,9%), vaginite (14,5%), ganho de peso (13%), acne (13,5%), mastalgia (12,8%), dor abdominal (10,9%), tontura (7,2%), labilidade emocional (6,5%), e náuseas (6,4%) (FUNK et al., 2005).

A principal causa de descontinuidade dos implantes contraceptivos são as alterações menstruais provocadas pelos mesmos (CROXATTO, 2000). A principal alteração menstrual reportada pelas usuárias do implante de ETG, fora do puerpério, é sangramento infrequente (33,3%), seguida de amenorreia (21,4%), e 16,9% reportaram sangramento prolongado (DARNEY et al., 2008).

2. Justificativa

A despeito de tantas opções contraceptivas, estima-se que, no mundo, cerca de 50% das gestações não sejam planejadas e 25% não desejadas, principalmente entre adolescentes e mulheres solteiras (PNDS, 2006; UNFPA, 2006). Diversas são as razões: dificuldade em obter método contraceptivo, falha ou uso inadequado do método, falta de orientação médica, dificuldade de acesso ao serviço de saúde e falta de autonomia para escolher o método contraceptivo adequado (VAN DER WIJDEN et al., 2006).

Assim, os contraceptivos reversíveis de longa duração, como o implante de ETG, representam uma opção para se reduzirem gestações indesejadas, especialmente em pacientes de risco para um intervalo intergestacional curto. Com isso, além de evitar uma gestação indesejada, esses métodos têm impacto sobre a morbidade materno-neonatal associada a estes intervalos curtos.

Nesse contexto, para a escolha de um contraceptivo no puerpério imediato, momento oportuno para início de contracepção, é necessário conhecer seus efeitos sobre o metabolismo materno neste período. Quando inserido após 28 dias do parto, sabemos que o implante liberador de ETG não altera a amamentação e nem o desenvolvimento neonatal/infantil, também, não há descrição de efeitos adversos metabólicos clinicamente importantes, após seis semanas do parto. No entanto, não dispomos de dados de segurança deste método durante as primeiras seis semanas após o parto.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Avaliar os efeitos clínicos e metabólicos do implante subdérmico liberador de ETG (Implanon®), inserido no puerpério imediato, de mulheres híginas, durante seis semanas, comparados com a ausência de método contraceptivo hormonal neste período.

3.2 Objetivo secundário

Avaliar os efeitos clínicos e metabólicos do implante subdérmico liberador de ETG (Implanon®), inserido no puerpério imediato, de mulheres híginas de seis a doze semanas pós-parto, comparados com o uso do acetato de medroxiprogesterona injetável trimestral, a partir da sexta semana pós-parto.

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuística

4.1.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade São Paulo (HCFMRP-USP), processo nº 4432/2007.

O estudo foi registrado no site do Clinical trials (www.clinicaltrials.gov): NCT00828542.

4.1.2 Amostra

Foram selecionadas 46 mulheres hípidas, voluntárias, no ambulatório de pré-natal de baixo risco do HCFMRP-USP, entre 18-35 anos de idade, que desejassem contracepção de longa duração após o parto, de acordo com o preenchimento de critérios de inclusão preestabelecidos, entre julho de 2007 e fevereiro de 2008. Após avaliação dos critérios de exclusão, três pacientes foram excluídas por alterações hepáticas; e uma, por obesidade. Duas perderam seguimento, pois mudaram de domicílio (Figura 1). Totalizando 40 voluntárias, as quais assinaram Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido. Realizaram-se esclarecimentos detalhados às mulheres sobre os contraceptivos (eficácia, efeitos adversos e benefícios) e o acompanhamento delas durante o estudo.

As pacientes foram alocadas em dois grupos similares, de forma randomizada por programa de computação na proporção de 1:1: 20 para permanecerem sem método contraceptivo por seis semanas, após o parto e administração de AMP-D na sexta semana de pós-parto (grupo de controle), no nosso serviço e 20 para tratamento com implante liberador de etonogestrel (grupo ETG), inserido 24-48 horas após o parto, antes da alta hospitalar, utilizando-se a técnica preconizada pelo fabricante da medicação.

Figura 1: Fluxograma de seleção das pacientes do estudo

4.1.2.1 Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 35 anos;
- Desejo de contracepção hormonal de longa duração, manifestada no pré-natal (pelo menos 18 meses sem desejo de gravidez);
- Concordância em participar do estudo, após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Informado.

4.1.2.2 Critérios de exclusão

- Tabagismo, alcoolismo ou drogadição;
- Obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m²;
- Presença de doenças sistêmicas, tais como: diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, nefropatias, hepatopatias, doenças autoimunes, tireoidopatia, depressão grave, distúrbios da coagulação, cardiopatias;
- Uso de medicações que sabidamente podem interferir na avaliação dos marcadores inflamatórios, por exemplo, anti-inflamatórios não-hormonais;
- Alteração das enzimas hepáticas pré-inclusão no estudo;
- Ter antecedente pessoal e/ou familiar de eventos tromboembólicos;
- Desejo de manter padrão de sangramento menstrual cíclico;
- Alergia conhecida a anestésico local (xilocaína), uma vez que o implante é inserido após aplicação subdérmica de anestésico local.

4.1.3 Cálculo amostral

O tamanho amostral para este estudo foi calculado pelo programa GraphPad StatMate® (Graphpad Software, San Diego Califórnia, USA). Considerando uma diferença

de pelo menos um desvio-padrão do peso entre os grupos nas primeiras seis semanas, seriam necessárias 16 pacientes por grupo, com nível de significância de 5%, em teste bicaudal com poder de 80%. A alocação de 20 pacientes deveu-se à possibilidade de perda durante o estudo.

4.2 Métodos

4.2.1 Desenho do estudo

Foi conduzido um estudo clínico, prospectivo, randomizado e aberto, comparando dados de segurança clínicos, maternos e neonatais e efeitos metabólicos maternos do uso do implante de ETG no puerpério imediato e AMP-D iniciado seis semanas após o parto, nas primeiras 12 semanas do puerpério (Figura 2). Foram coletadas amostras sanguíneas e foi feita avaliação de parâmetros clínicos em três tempos:

- Basal (24-48 horas após o parto):
 - Grupo de controle: sem medicação
 - Grupo ETG: sem medicação
- Seis semanas após o parto:
 - Grupo de controle: sem medicação
 - Grupo ETG: em uso implante de ETG há seis semanas
- Doze semanas após o parto:
 - Grupo de controle: em uso AMP-D há seis semanas
 - Grupo ETG: em uso implante de ETG há 12 semanas

Figura 2: Protocolo de seguimento das pacientes envolvidas no estudo

Nota: As setas vermelhas representam momento do *follow-up* para avaliação dos parâmetros clínicos e coleta de sangue.

4.2.2 Variáveis analisadas

4.2.2.1 Variáveis de caracterização da amostra

- Idade;
- Peso;
- Altura;
- Índice de Massa Corpórea (IMC);
- Paridade;
- Via de parto atual;
- Padrão de sangramento prévio;

- Porcentagem de lactantes prévias;
- Renda familiar;
- Escolaridade;
- Peso do recém-nascido (RN) ao nascimento.

4.2.2.2 Variáveis clínicas e antropométricas

As variáveis antropométricas maternas avaliadas foram: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), as quais foram aferidas, na posição sentada, no braço esquerdo, após repouso de ± 20 minutos com esfigmomanômetro de mercúrio; medida da circunferência abdominal (CA), definida como a menor medida entre a crista ilíaca lateral e a margem inferior da última costela, e da altura e peso (para cálculo do índice de massa corpórea), todas as medidas foram realizadas pelo mesmo observador. A variável antropométrica avaliada no recém-nascido foi a medida do peso, a qual foi realizada pelo mesmo observador em todas as avaliações.

Fornecemos a todas as pacientes um calendário menstrual para registro do padrão de sangramento e efeitos colaterais; as orientamos a permanecerem em abstinência sexual até o primeiro retorno (seis semanas após o parto); e a duração da lactação exclusiva foi informada pelas pacientes nos respectivos retornos. Utilizamos os critérios propostos pela OMS em 1986 para avaliar o padrão de sangramento vaginal em usuárias de progestagênios isolados (BELSEY et al., 1986).

4.2.2.3 Variáveis metabólicas

- Perfil lipídico:
 - Colesterol Total (CT)
 - Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL)

- Lipoproteína de Alta Densidade (HDL)
 - Triglicérides (TG)
- Glicemia
- Marcadores inflamatórios:
 - Proteína C Reativa (PCR)
 - Interleucina-6 (IL-6)
 - Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α)
- Marcadores hepáticos:
 - Fosfatase alcalina (FA)
 - Gama-glutamil transferase (γ -GT)
 - Bilirrubina total (BT)
 - Bilirrubina direta (BD)
 - Bilirrubina indireta (BI)
 - Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)
 - Transaminase glutamínica oxalacética (TGO)
 - Albumina
- Hemograma completo
 - Hemoglobina (Hb)
 - Leucograma (Leu)
 - Plaquetas (Plaq)

4.2.2.4 Fatores de variação

- Tempo (pré-inserção, 6 e 12 semanas)
- Uso do implante *versus* ausência de método hormonal nas primeiras 6 semanas
- Uso do implante *versus* uso do AMP-D IM de 6 a 12 semanas pós-parto

4.2.3 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais

As amostras sanguíneas foram coletadas; e, posteriormente, dosadas em tempo único, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HC-FMRP), entre sete e oito horas da manhã, após jejum mínimo de oito horas, por profissional treinado na técnica de flebotomia atraumática, por meio de punção da veia antecubital realizada com cateter tipo “butterfly” nº 21, sob estase sanguínea mínima.

Em cada avaliação, foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) com vácuo e barreira de gel separador. As mulheres não fizeram uso de qualquer medicação que pudesse alterar os resultados dos ensaios laboratoriais.

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado dentro de, no máximo, duas horas após a coleta. Para separação do soro, o material foi centrifugado a 2500 rpm em centrífuga Cientec CT 5000 (Cientec Equipamentos para Laboratório, São Paulo, Brasil), em temperatura ambiente (média de 22 °C, com variação entre 18 e 24 °C) por cinco minutos e transferido para tubo plástico fechado, para manter o pH. O soro foi armazenado a -80 °C para dosagem em um mesmo momento de todas as variáveis séricas.

As avaliações de seis e 12 semanas também foram realizadas no HC-FMRP, seguindo o mesmo protocolo descrito acima.

Foram avaliadas as seguintes variáveis:

- **Perfil lipídico:** foram dosadas no laboratório de nutrição do HCFMRP-USP as seguintes variáveis: colesterol total (CT), HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicérides (TG). O aparelho utilizado foi o BT 3000 *plus* (Wiener lab[®], Rosario, Argentina); para o colesterol total, para o HDL-colesterol e para o TG o método determinado foi o enzimático, utilizando o *kit* Colestat enzimático AA linha

líquida Wiener[®] (Wiener lab[®], Rosario, Argentina). O LDL-colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: LDL-colesterol = colesterol total – (HDL + TG/5), uma vez que não havia, nas amostras, dosagem de TG superior a 400mg/dL (FRIEDEWALD et al., 1972).

- **Glicemia de jejum:** dosada no laboratório central do HCFMRP-USP e determinada pelo método de oxidase, utilizando-se o aparelho Konelab 60i (Thermo Fisher Scientific[®], Finlândia), utilizando *kit* de glicemia enzimática AA líquida Wiener[®] (Wiener lab[®], Rosario, Argentina).
- **Hemograma:** foi dosado no laboratório de hematologia do HCFMRP-USP, por contagem automatizada, utilizando-se o aparelho Coulter Gens e Coulter STKS (Florida, USA), com *kits* Isoton III[®], Scatter Pak[®], Lyses III diff[®] e Coulter Clenz[®] (Beckman Coulter Ireland Inc[®], Florida, USA).
- **Proteína C reativa (PCR) ultrassensível:** dosada no laboratório de saúde reprodutiva do HCFMRP-USP, pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 2000 (Diagnostic Products Corporation[®], Los Angeles, CA, USA), por meio de seu respectivo *kit* para o Immulite[®] 2000 (Siemens[®], CA, USA).
- **IL-6 e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α):** dosados no laboratório de endocrinologia do HCFMRP-USP, pelo método de quimiluminescência, utilizando-se o aparelho DPC Immulite[®] 1000 (Diagnostic Products Corporation[®],

Los Angeles, CA, USA), por meio de seus respectivos *kits* para o Immulite® 1000 (Siemens®, California, USA).

- **Marcadores hepáticos:** foram dosados no laboratório central do HCFMRP-USP: gama-glutamil transferase; fosfatase alcalina; bilirrubinas totais, direta e indireta; albumina; transaminase glutamínica oxalacética (TGO/AST), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP/ALT). O aparelho utilizado foi o Konelab 60i (Thermo Fisher Scientific®, Finlândia). O método Szasz modificado foi utilizado para determinação da gama-glutamil transferase, utilizando o *kit* γ -G-test cinética AA Wiener® (Wiener lab®, Rosario, Argentina). A fosfatase alcalina foi dosada pelo método cinético otimizado, utilizando o *kit* ALP 405 AA líquida Wiener® (Wiener lab®, Rosario, Argentina). Albumina foi dosada pelo método colorimétrico, por meio do *kit* Albumina AA (Wiener lab®, Rosario, Argentina). As dosagens das bilirrubinas totais e diretas foram realizadas pelo teste fotométrico, utilizando o *kit* de Bilirrubina Auto Total FS (DiaSys Diagnostic Systems GmbH®, Alemanha), Bilirrubina Direta FS (DiaSys Diagnostic Systems GmbH®, Alemanha), respectivamente, e a bilirrubina indireta calculada, subtraindo-se a bilirrubina direta da total. As enzimas hepáticas TGO e TGP foram dosadas pelo método UV otimizado (IFCC), utilizando *kit* de TGO(AST) AA líquida Wiener® (Wiener lab®, Rosario, Argentina) e TGP(ALT) AA líquida Wiener® (Wiener lab®, Rosario, Argentina).

4.3 Análise estatística

Foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para verificação da normalidade das amostras. Para comparação intragrupo, nas variáveis quantitativas

contínuas com distribuição normal, foram utilizados o teste ANOVA para medidas repetidas com pós-teste de Tukey, já as que não apresentaram distribuição normal e/ou não foram quantitativas contínuas foram analisadas com o teste de Friedman com pós-teste de Dunn. Para comparação intergrupos, nas variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal, utilizamos o teste t não-pareado, já as que não apresentaram distribuição normal e/ou não foram quantitativas contínuas foram analisadas com o teste de Mann-Whitney. Para variáveis qualitativas, foi usado teste exato de Fisher ou Qui-Quadrado. O nível de significância adotado foi de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio dos softwares SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) e GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

5. Resultados

Os grupos apresentaram características clínicas e epidemiológicas basais semelhantes. Não houve diferença entre a idade, peso, IMC, PAS ou PAD, CA, paridade, via de parto, renda familiar, escolaridade, peso do RN ao nascimento ou percentagem de lactantes prévias (Tabela 2).

Tabela 2 - Características basais epidemiológicas das pacientes

	Grupo ETG	Grupo de Controle	P
Idade (anos) (média ± DP)	22,5 ± 2,5	22,9 ± 4,4	0,75 ^a
Parto Atual			
Vaginal	80% (16/20)	85% (17/20)	1 ^b
Cesariana	20% (4/20)	15% (3/20)	
Paridade			
1	35% (7/20)	60% (12/20)	0,28 ^c
2	40% (8/20)	25% (5/20)	
≥ 3	25% (5/20)	15% (3/20)	
Renda Familiar			
< 2 salários	45% (9/20)	40% (8/20)	1,0 ^d
2-6 salários	55% (11/20)	60% (12/20)	
Escolaridade			
< 8 anos	20% (4/20)	25% (5/20)	0,15 ^e
8-11 anos	70% (14/20)	65% (13/20)	
≥ 12 anos	10% (2/20)	10% (2/20)	
Amamentação prévia	60% (12/20)	40% (8/20)	0,34 ^f
Peso RN (g) (média ± DP)	3.248 ± 422	3.143 ± 543	0,5 ^g

DP: desvio padrão; ETG: etonogestrel; RN: recém-nascido

a, g = Teste t-Student não-pareado

b, d, f = Teste Exato de Fischer

c, e = Teste Qui-quadrado

Apesar da orientação para abstinência sexual até o primeiro retorno, 40% do grupo ETG e 45% do grupo de controle relataram relação sexual antes dos 40 dias de puerpério.

Não houve diferença na manutenção da lactação exclusiva entre os grupos. No primeiro retorno (seis semanas após o parto), 95% das pacientes do grupo ETG e 85% do grupo de controle mantinham seus RNs em amamentação exclusiva. No segundo retorno (doze semanas após o parto), 85% das mulheres do grupo ETG e 75% do grupo de controle permaneciam em amamentação exclusiva.

Nas primeiras 12 semanas do puerpério, o efeito colateral mais frequente no grupo ETG foi cefaleia [ETG: 45% (9/20) *vs.* controle: 10% (2/20); $p=0,03$]. As puérperas em uso do implante relataram, também, nervosismo (25%), queda de cabelo (10%) e náuseas (5%). Já as puérperas do grupo de controle, relataram: acne (5%), cólica abdominal (10%) e náuseas (5%). Não houve diferença quanto ao padrão de sangramento entre os grupos, predominando o sangramento infrequente em ambos (ETG: 45% *vs.* controle: 60%), seguido de amenorreia (ETG: 40% *vs.* controle: 35%) e sangramento frequente e prolongado (ETG: 15% *vs.* controle: 5%), sem diferença estatística entre os mesmos ($p = 0,47$).

Os demais parâmetros avaliados serão descritos a seguir subdivididos em avaliação intra-grupo e intergrupos.

5.1 Comparação intragrupos

5.1.1 Grupo ETG

O peso, IMC, PAS e CA maternos reduziram na sexta e 12ª semana após o parto, em comparação ao período basal ($p<0,05$) (Tabela 3). Já a PAD reduziu somente entre a 6ª semana do puerpério e o período basal (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação dos efeitos clínicos em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis.

Variáveis	Grupo ETG média (± DP)	Grupo de Controle média (± DP)
Peso (Kg)		
Basal	62,2 (9,4)	64,2 (6,8)
6 sem	57,6 (8,4)*	61,7 (7,1)*
12 sem	57,4 (9,1)*	60,9 (7,7)*
IMC (Kg/m ²)		
Basal	24,1 (3,1)	25,4 (2,1)
6 sem	22,3 (2,9)*	24,4 (2,3)*
12 sem	22,3 (3,1)*	24,1 (2,6)*
PAS (mmHg)		
Basal	114 (12,3)	110 (9,7)
6 sem	106 (6,8)*	101 (10,2)*
12 sem	105 (8,3)*	103,5 (10,4)
PAD (mmHg)		
Basal	68 (8,3)	68 (7,7)
6 sem	62 (6,2)**	62 (4,1)*
12 sem	63,5 (6,7)	60,5 (2,2)*
CA (cm)		
Basal	91,0 (7,8)	93 (4,3)
6 sem	75,7 (6,6)*	83,9 (6,1)*
12 sem	73,9 (6,7)*	82,2 (6,9)*

*p<0,01 em relação ao período basal pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey,

**p<0,05 em relação ao período basal

DP: desvio-padrão; ETG: etonogestrel; IMC: índice massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; RN: recém-nascido

Os resultados das Tabelas 4, 5, 6 mostram elevação, estatisticamente significativa (p<0,01), nos níveis séricos maternos de hemoglobina, plaquetas, glicemia, TGP, BI e albumina na sexta e 12^a semana após o parto, em relação aos valores basais. Por outro lado, mostram decréscimo nos níveis séricos maternos dos leucócitos, TG, CT, HDL, LDL, PCR, IL-6 e FA na sexta e 12^a semana do parto, em relação aos valores basais.

Os níveis de BT elevaram-se, com diferença estatística ($p<0,01$), na 12ª semana, em relação aos níveis basais, e aos da sexta semana após o parto; e os de BD elevaram-se na 12ª semana do parto, em relação aos níveis basais (Tabela 6).

Os valores de TNF- α , γ -GT, TGO não se alteraram significativamente, em relação aos valores basais (Tabelas 5 e 6).

5.1.2 Grupo de controle

Os parâmetros clínicos peso, IMC, PAD e CA reduziram em seis e 12 semanas após o parto, em relação aos valores basais, com significância estatística ($p<0,01$). Enquanto a PAS teve diminuição, estatisticamente significativa ($p<0,01$), apenas na sexta semana do puerpério comparada ao valor basal (Tabela 3).

Os resultados das Tabelas 4, 5, 6 mostram aumento, estatisticamente significativo, nos níveis séricos maternos de hemoglobina, glicemia, TGP e albumina na sexta e 12ª semana após o parto, em relação aos valores basais. Por outro lado, mostram redução nos níveis séricos maternos de leucócitos, TG, PCR, IL-6 e FA em seis e 12 semanas do parto, em relação aos valores basais.

Os níveis séricos maternos de TNF- α , BT, BI elevaram-se, e os de HDL e CT reduziram-se ($p<0,01$), na 12ª semana do puerpério comparados aos basais e aos de seis semanas (Tabelas 5 e 6). Já os níveis de LDL apresentaram decréscimo significativo na 12ª semana do puerpério comparada ao período basal (Tabela 5).

Os valores de plaquetas, γ -GT, TGO e BD, não se alteraram significativamente, em relação aos valores basais durante as doze semanas de avaliação (Tabelas 4 e 6).

Tabela 4 - Avaliação dos efeitos no hemograma e glicemia em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis.

Variáveis	Grupo ETG média (± DP)	Grupo de Controle média (± DP)
Hb (g/dL)		
Basal	11,5 (1,4)	11,5 (1,7)
6 sem	12,6 (1,0)*	12,6 (0,9)*
12 sem	12,8 (1,0)*	12,7 (0,8)*
Pla _q (x10 ³ /μL)		
Basal	250,1 (82,0)	268,6 (77,9)
6 sem	290,0 (81,5)*	284,1 (77,5)
12 sem	282,2 (82,9)*	288,2 (64,8)
Leu (x10 ³ céls/μL)		
Basal	15,8 (4,5)	13,7 (4,1)
6 sem	6,8 (1,4)*	7,0 (1,2)*
12 sem	7,2 (1,8)*	6,6 (1,2)*
Gli (mg/dL)		
Basal	67,1 (9,7)	70,95 (8,0)
6 sem	77,6 (6,7)*	79,95 (4,0)*
12 sem	79,3 (5,7)*	81,45 (6,3)*

*p<0,01 em relação ao período basal pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey

DP: desvio-padrão; ETG: implante liberador de etonogestrel, Hb: hemoglobina, Pla_q: plaquetas, Leu: leucócitos, Gli: glicemia

Tabela 5 - Avaliação dos marcadores de doença cardiovascular em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito aplicado, após seis semanas (grupo de controle) do parto, em mulheres saudáveis.

Variáveis	Grupo ETG média (± DP)	Grupo de Controle média (± DP)
TG (mg/dL)		
Basal	169,2 (59,9)	157,2 (50,6)
6 sem	71,2 (48,9)*	80,5 (42,8)*
12 sem	62,6 (32,1)*	55,6 (20,7)*
CT (mg/dL)		
Basal	225,6 (55,5)	224,7 (47,3)
6 sem	172,5 (23,4)*	186,6 (26,9)§
12 sem	165,1 (27,5)*	158,1 (25,7)*
HDL (mg/dL)		
Basal	60,7 (13,2)	72,7 (17,7)
6 sem	52,6 (8,0)*	65,5 (10,9)§
12 sem	52,5 (8,6)*	53,0 (8,9)*
LDL (mg/dL)		
Basal	131,0 (45,1)	120,5 (40,6)
6 sem	105,6 (19,8)*	105,0 (23,1)
12 sem	100,1 (24,6)*	93,2 (23,5)*
PCR (mg/L)		
Basal	60,21 (55,9)	55,78 (46,2)
6 sem	6,16 (7,7)*	3,64 (5,4)*
12 sem	2,21 (2,5)*	1,93 (1,7)*
IL-6 (pg/mL)		
Basal	16,87 (20,0)	9,39 (6,7)
6 sem	2,20 (1,6)*	2,6 (3,6)*
12 sem	1,74 (0,9)*	2,68 (3,8)*
TNF-α (pg/mL)		
Basal	13,64 (5,05)	13,34 (3,6)
6 sem	13,69 (3,8)	12,38 (4,4)§
12 sem	13,05 (3,3)	14,61 (4,5)*

*p<0,01 em relação ao período basal pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey; § p<0,01 em relação a 12 semanas pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey

ETG: implante liberador de etonogestrel, TG: triglicérides, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, PCR: proteína C reativa, IL: interleucina, TNF: fator de necrose tumoral, sem: semanas

Tabela 6 - Avaliação dos marcadores hepáticos em 12 semanas do parto do implante liberador de etonogestrel inserido no puerpério imediato e do acetato de medroxiprogesterona de depósito, aplicado após seis semanas do parto (grupo de controle), em mulheres saudáveis.

Variáveis	Grupo ETG média (±DP)	Grupo de Controle média (±DP)
FA (U/L)		
Basal	400,3 (137,6)	335,5 (99,6)
6 sem	280,8 (53,8)*	260,2 (73,9)*
12 sem	260,7 (70,2)*	233 (56,7)*
γ- GT (U/L)		
Basal	24,35 (23,2)	18,35 (7,5)
6 sem	25 (11,5)	19,6 (3,4)
12 sem	26,95 (24,3)	20,4 (6,1)
TGO (U/L)		
Basal	23,8 (7,4)	26,6 (8,4)
6 sem	26,7 (10,9)	22,95 (8)
12 sem	23,4 (5,2)	20,55 (4,5)
TGP (U/L)		
Basal	10,5 (3,7)	13,8 (7,3)
6 sem	30,35 (23,9)*	22,65 (9,7)*
12 sem	27,45 (16,5)*	22,7 (9,8)*
BT (mg/dL)		
Basal	0,37 (0,16)	0,37 (0,16)
6 sem	0,47 (0,3) §	0,37 (0,16) §
12 sem	0,62 (0,2)*	0,53 (0,12)*
BD (mg/dL)		
Basal	0,14 (0,07)	0,14 (0,06)
6 sem	0,18 (0,08)	0,15 (0,05)
12 sem	0,19 (0,07)*	0,16 (0,05)
BI (mg/dL)		
Basal	0,22 (0,11)	0,23 (0,10)
6 sem	0,28 (0,20)*	0,22 (0,11) §
12 sem	0,42 (0,13)*	0,37 (0,08)*
Albumina (g/dL)		
Basal	3,26 (0,49)	3,18 (0,46)
6 sem	4,68 (0,35)*	4,31 (0,48)*
12 sem	4,55 (0,17)*	4,42 (0,15)*

p<0,01 em relação ao período basal pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey; § p<0,01 em relação a 12 semanas pelo teste de Anova com pós-teste de Tukey

DP: desvio-padrão; FA: fosfatase alcalina, TGO: transaminase glutamínica oxalacética, TGP: transaminase glutâmico-pirúvica, γ – GT: gama, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, ETG: implante liberador de etonogestrel

5.2 Comparação intergrupos

Com relação aos parâmetros clínicos maternos, houve redução da PAS e PAD em 12 semanas em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles (Tabela 7). No entanto, o declínio no peso, IMC e CA foi maior no grupo ETG que no de controle na sexta semana do puerpério, em relação ao período basal (ETG: $-4,64 \pm 2,71$ Kg vs. controle: $-2,60 \pm 2,45$ Kg, $p=0,017$; ETG: $-1,77 \pm 1,06$ Kg/m² vs. controle: $-0,97 \pm 0,95$ Kg/m², $p=0,026$; ETG: $-15,30 \pm 6,72$ cm vs. controle: $-9,05 \pm 5,84$, $p=0,003$, respectivamente). Foi realizada uma nova análise estatística, excluindo as puérperas que suspenderam amamentação, e o peso e IMC mantiveram-se menor no grupo ETG comparado ao de controle, nas seis primeiras semanas após o parto (ETG: $-5,12 \pm 2,45$ Kg vs. controle: $-2,94 \pm 2,31$ Kg, $p=0,015$; ETG: $-1,94 \pm 0,89$ Kg/m² vs. controle: $-1,1 \pm 0,97$ Kg/m², $p=0,018$, respectivamente).

Os RNs das usuárias do implante apresentaram tendência a ganhar mais peso nas primeiras seis semanas após o parto, comparados aos RNs das mães do grupo de controle (ETG: $1.460,5 \pm 621,34$ g vs. controle: $1.035,0 \pm 562,43$ g ; $p=0,05$), entretanto não houve diferença entre o ganho de peso final dos RNs na 12^a semana do puerpério, comparado com o peso ao nascimento (Tabela 7).

Tabela 7 - Comparação dos efeitos clínicos do implante de etonogestrel no puerpério imediato *versus* controle durante primeiras 12 semanas

Variáveis	Δ 0-6 semanas	Δ 0-12 semanas	Δ 6-12 semanas
Peso (Kg)			
ETG	- 4,64 (2,71)	- 4,81 (3,20)	- 0,17 (1,22)
Controle	- 2,60 (2,45)	- 3,36 (3,29)	- 0,76 (1,71)
ETG x Controle (p)	0,017	0,165	0,22
IMC (Kg/m ²)			
ETG	- 1,77 (1,06)	- 1,84 (1,23)	- 0,06 (0,49)
Controle	- 0,97 (0,95)	- 1,28 (1,28)	- 0,30 (0,69)
ETG x Controle (p)	0,026	0,168	0,21
PAS (mmHg)			
ETG	- 8,0 (11,05)	- 9,0 (13,72)	- 1,0 (9,12)
Controle	- 9,0 (12,93)	- 6,5 (12,68)	+ 2,5 (10,19)
ETG x Controle (p)	0,794	0,553	0,26
PAD (mmHg)			
ETG	- 6,0 (9,94)	- 4,50 (8,25)	+ 1,5 (9,88)
Controle	- 6,0 (8,21)	- 7,50 (7,86)	- 1,5 (3,66)
ETG x Controle (p)	1,0	0,247	0,211
CA (cm)			
ETG	- 15,30 (6,72)	- 17,15 (6,20)	- 1,85 (3,09)
Controle	- 9,05 (5,84)	- 10,75 (6,15)	- 1,70 (3,66)
ETG x Controle (p)	0,003	0,003	0,889
Peso RN (g)			
ETG	+ 1.460,5 (621,34)	+ 2.756,18 (696,53)	+ 366,38 (88,86)
Controle	+ 1.035,0 (562,43)	+ 2.460,05 (708,59)	+ 636,72 (170,17)
ETG x Controle (p)	0,05	0,21	0,068

Δ : variação dos tempos.

Os dados estão expressos como: média da variação no período avaliado ($\pm$ desvio-padrão).

ETG: etonogestrel; IMC: índice massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal; RN: recém-nascido

Na avaliação hematológica, observaram-se elevação dos níveis de hemoglobina e plaquetas em ambos os grupos durante 12 semanas, sem diferença significativa entre eles (Tabela 8). Os níveis de leucócitos apresentaram um aumento entre seis e 12 semanas no grupo de controle (ETG: -440 ± 1.130 céls/ μ L vs. controle: $+2.540 \pm 3.770$ céls/ μ L, $p=0,005$), porém a variação entre o período basal e 12 semanas foi semelhante, com declínio do número de leucócitos em ambos os grupos.

Os níveis de glicemia elevaram-se em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles (Tabela 8).

Tabela 8 - Comparação dos níveis séricos do hemograma e glicemia entre o implante de etonogestrel no puerpério imediato *versus* controle durante primeiras 12 semanas.

Variáveis	Δ 0-6 semanas	Δ 0-12 semanas	Δ 6-12 semanas
Hb (g/dL)			
ETG	+ 1,10 (1,30)	+1,10 (1,29)	+ 0,19 (0,70)
Controle	+1,15 (1,44)	+1,15 (1,44)	+ 0,02 (0,65)
ETG x Controle	0,918	0,918	0,420
(p)			
Plaq ($\times 10^3/\mu$ L)			
ETG	+ 39,90 (51,03)	+ 32,10 (54,24)	- 7,80 (46,74)
Controle	+ 15,45 (48,11)	+ 19,55 (48,33)	+ 4,10 (41,17)
ETG x controle	0,127	0,445	0,398
(p)			
Leu ($\times 10^3$ céls/ μ L)			
ETG	- 6,72 (3,99)	- 7,16 (4,06)	- 0,44 (1,13)
Controle	- 6,96 (5,66)	- 4,42 (8,59)	+ 2,54 (3,77)
ETG x Controle	0,875	0,206	0,005
(p)			
Gli (mg/dL)			
ETG	+ 10,50 (11,42)	+ 12,20 (8,02)	+1,70 (7,30)
Controle	+ 9,0 (8,58)	+ 10,50 (10,74)	+ 1,50 (5,71)
ETG x Controle	0,641	0,574	0,924
(p)			

Δ : variação dos tempos.

Os dados estão expressos como: média da variação no período avaliado ($\pm$ desvio-padrão).

ETG: etonogestrel, Hb: hemoglobina, Plaq: plaquetas, Leu: leucócitos, Gli: glicemia

Com relação ao lipidograma, observou-se redução nos níveis de TG e LDL em ambos os grupos, sem diferença significativa entre eles (Tabela 9). O declínio dos níveis de CT foi maior no grupo de controle somente entre a sexta e 12ª semana (ETG: $-7,4 \pm 15,01$ mg/dL *vs.* controle: $-28,55 \pm 17,71$ mg/dL, $p=0,001$). O HDL também reduziu nos dois grupos até a 12ª semana após o parto, porém esta redução foi maior no grupo de controle nos intervalos entre o basal e 12ª semana pós-parto e, entre seis e 12 semanas [$(\Delta$ basal - 12ª semana: ETG: $-8,25 \pm 12,39$ mg/dL *vs.* controle: $-19,70 \pm 16,99$ mg/dL, $p=0,021$) (Δ 6ª - 12ª semana: ETG: $-0,15 \pm 5,02$ mg/dL *vs.* controle: $-12,45 \pm 7,32$ mg/dL, $p<0,0001$)] (Tabela 9).

A PCR e a IL-6 reduziram-se em ambos os grupos, com diferença estatística somente nos valores de IL-6 do grupo ETG do período basal até a 12ª semana pós-parto (ETG: $-14,30 \pm 20,33$ pg/mL *vs.* controle: $-6,09 \pm 7,23$ pg/mL, $p=0,035$). Os valores de TNF- α declinaram em ambos os grupos até a sexta semana do puerpério, sem diferença estatística entre eles. Porém entre seis e 12 semanas após o parto, o grupo de controle apresentou aumento dos níveis de TNF- α (ETG: $-0,55 \pm 2,46$ pg/mL *vs.* controle: $+2,21 \pm 3,18$ pg/mL, $p=0,001$) (Tabela 9).

A variação dos valores dos marcadores hepáticos: FA, γ -GT, TGP, BT, BD, BI e albumina, durante as primeiras 12 semanas do puerpério, não diferiu entre os grupos (Tabela 10). Houve um maior declínio nos valores da TGO no grupo de controle em relação ao grupo ETG, durante as 12 semanas pós-parto comparado ao período basal (ETG: $-0,40 \pm 9,36$ U/L *vs.* controle: $-6,05 \pm 8,07$ U/L, $p=0,048$) (Tabela 10).

Tabela 9 - Comparação de marcadores de risco para DCV em usuárias do implante de etonogestrel no puerpério imediato *versus* controle durante as primeiras 12 semanas.

Variáveis	Δ 0-6 semanas	Δ 0-12 semanas	Δ 6-12 semanas
TG (mg/dL)			
ETG	- 98,0 (48,26)	- 106,60 (59,86)	- 8,60 (37,50)
Controle	- 76,75 (63,32)	- 101,60 (43,36)	- 24,85 (34,05)
ETG x Controle	0,240	0,764	0,160
(p)			
CT (mg/dL)			
ETG	- 53,15 (48,50)	- 60,55 (48,83)	- 7,4 (15,01)
Controle	- 38,05 (49,41)	- 66,60 (53,36)	- 28,55 (17,71)
ETG x Controle	0,336	0,710	0,001
(p)			
HDL (mg/dL)			
ETG	- 8,10 (13,46)	- 8,25 (12,39)	- 0,15 (5,02)
Controle	- 7,25 (15,79)	- 19,70 (16,99)	- 12,45 (7,32)
ETG x Controle	0,856	0,021	< 0,0001
(p)			
LDL (mg/dL)			
ETG	- 25,45 (36,65)	- 30,98 (35,83)	- 5,53 (12,67)
Controle	- 15,45 (36,41)	- 26,58 (41,97)	- 11,13 (16,13)
ETG x Controle	0,392	0,723	0,230
(p)			
PCR (mg/L)			
ETG	- 52,91 (55,50)	- 57,01 (56,96)	- 4,09 (9,59)
Controle	- 49,71 (48,97)	- 50,40 (45,69)	- 0,69 (16,24)
ETG x Controle	0,848	0,688	0,424
(p)			
IL-6 (pg/mL)			
ETG	- 14,22 (20,07)	- 14,30 (20,33)	- 0,08 (1,90)
Controle	- 5,67 (9,17)	- 6,09 (7,23)	- 0,42 (3,06)
ETG x Controle	0,045	0,035	0,676
(p)			
TNF- α (pg/mL)			
ETG	- 0,51 (5,29)	- 1,07 (4,76)	- 0,55 (2,46)
Controle	- 0,87 (3,37)	+ 1,34 (2,49)	+ 2,21 (3,18)
ETG x Controle	0,799	0,055	0,001
(p)			

Δ : variação dos tempos.

Os dados estão expressos como média da variação no período avaliado $\pm$ desvio-padrão

DCV: doença cardiovascular, ETG:etonogestrel, TG: triglicérides, CT: colesterol total, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, PCR: proteína C reativa, IL: interleucina, TNF: fator de necrose tumoral, sem: semanas

Tabela 10 - Comparação dos marcadores hepáticos entre implante de etonogestrel no puerpério imediato *versus* controle durante as primeiras 12 semanas.

Variáveis	Δ 0-6 semanas	Δ 0-12 semanas	Δ 6-12 semanas
FA (U/L)			
ETG	- 119,50 (119,05)	- 139,55 (126,81)	- 20,05 (42,45)
Controle	- 75,35 (110,15)	- 102,55 (95,99)	- 27,2 (43,89)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,231	0,305	0,604
γ - GT (U/L)			
ETG	+ 0,65 (23,16)	+ 2,05 (7,90)	+ 1,95 (13,77)
Controle	+ 1,25 (7,65)	+ 2,60 (32,18)	+ 0,80 (5,23)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,913	0,941	0,730
TGO (U/L)			
ETG	+ 2,90 (12,14)	- 0,40 (9,36)	- 3,30 (9,33)
Controle	- 3,65 (10,42)	- 6,05 (8,07)	- 2,40 (7,74)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,075	0,048	0,742
TGP (U/L)			
ETG	+ 19,85 (22,77)	+ 16,95 (15,82)	- 2,90 (13,64)
Controle	+ 8,85 (10,45)	+ 8,90 (12,75)	+ 0,05 (10,60)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,06	0,076	0,45
BT (mg/dL)			
ETG	+ 0,01 (0,21)	+ 0,25 (0,2)	+ 0,15 (0,17)
Controle	- 0,0 (0,19)	+ 0,16 (0,13)	+ 0,16 (0,13)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,12	0,84	0,855
BD (mg/dL)			
ETG	+ 0,04 (0,09)	+ 0,05 (0,09)	+ 0,01 (0,05)
Controle	+ 0,0 (0,07)	+ 0,02 (0,06)	+ 0,01 (0,04)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,229	0,215	1
BI (mg/dL)			
ETG	- 0,76 (3,6)	- 0,62 (3,67)	+ 0,14 (0,14)
Controle	- 0,0 (0,12)	+ 0,14 (0,08)	+ 0,15 (0,09)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,358	0,361	0,792
Albumina (g/dL)			
ETG	+ 1,42 (0,65)	+1,29 (0,46)	- 0,13 (0,38)
Controle	+ 1,13 (0,66)	+1,23 (0,47)	+ 0,10 (0,50)
ETG x Controle (<i>p</i>)	0,172	0,712	0,104

Δ : variação dos tempos.

Os dados estão expressos como: média da variação no período avaliado ($\pm$ desvio-padrão)

FA: fosfatase alcalina, TGO: transaminase glutamínica oxalacética, TGP: transaminase glutâmico-pirúvica, γ - GT: gama, BT: bilirrubina total, BD: bilirrubina direta, BI: bilirrubina indireta, ETG: etonogestrel

6. Discussão

Estudos prévios mostraram segurança materna e neonatal em relação ao uso do implante liberador de etonogestrel durante o menacme, inserido a partir do 28º dia do puerpério e fora deste período (REINPRAYOON et al., 2000; TANEEPANICHSKUL et al., 2006; DARNEY et al., 2008). No entanto, este é o primeiro estudo avaliando dados de segurança materna e neonatal do uso deste implante inserido no puerpério imediato.

A amamentação leva à supressão ovariana, porém o reinício da ovulação é impreciso e depende do padrão da amamentação, variáveis biológicas maternas, fatores nutricionais, geográficos, culturais e socioeconômicos. Sabe-se que mais da metade das primeiras menstruações, após o parto, são precedidas de ovulação, fato preocupante quando se trata de populações desassistidas ou com pouco acesso aos cuidados de saúde (CAMPBELL; GRAY, 1993; TRUITT et al., 2003).

O relato de atividade sexual por quase metade das pacientes deste estudo, antes da sexta semana do puerpério (momento recomendado para primeira visita médica após o parto) deixa-nos atentos para a possibilidade de pacientes que não amamentam terem ovulado e já estarem gestantes na primeira consulta do pós-parto. Em mulheres que não amamentam, a primeira ovulação após o parto pode ocorrer antes do 40º dia do puerpério (CAMPBELL; GRAY, 1993; GRAY et al., 1987). Já o primeiro retorno pós-parto, quando, geralmente prescreve-se o método contraceptivo é em torno do 40º dia, desta forma, faz-se importante para algumas pacientes deixarem o hospital com sua contracepção definida, para prevenir uma gravidez indesejada ainda durante o puerpério.

A inserção do implante de ETG nesse período significa que a mulher deixaria a maternidade com sua escolha contraceptiva resolvida, ação interessante para um grupo de pacientes com risco aumentado para gestações não-planejadas e, muitas vezes indesejadas; e, conseqüentemente, reduzindo as complicações advindas de curto intervalo intergestacional.

Os efeitos colaterais tipicamente reportados por usuárias de progestagênios isolados são: sangramento irregular, acne, alterações de humor e mastalgia (AFFANDI, 1998; URBANCSEK, 1998). Todas as pacientes deste estudo relataram sintomas semelhantes, com exceção da maior queixa de cefaleia no grupo ETG, sintoma sabidamente associado ao implante de ETG. Em estudo prévio, fora do puerpério, a cefaleia foi o principal efeito adverso reportado em usuárias de implante de ETG (15%), porém apenas 1,6% das pacientes reportou cefaleia como causa para descontinuação do método (DARNEY et al., 2008). A segurança e a tolerabilidade de outro implante de progestagênio, o de LNG, já foram avaliadas no puerpério imediato (< 48hs após o parto) em 121 puérperas comparadas com inserção do mesmo em 120 puérperas após 4-6 semanas do parto e, não se observaram alterações clínicas significativas (em relação ao peso, PAS, PAD, náuseas, alterações de humor). Foi maior, entretanto, assim como no presente estudo, a queixa de cefaleia quando a inserção foi imediata (15% vs. 2,8%), efeito colateral também sabidamente associado ao implante de ETG (PHEMISTER, 1995).

A principal causa de descontinuidade dos implantes contraceptivos são as alterações menstruais provocadas por eles (CROXATTO, 2000). A principal alteração menstrual reportada pelas usuárias do implante de ETG, fora do puerpério, é sangramento infrequente (33,3%), seguida de amenorreia (21,4%), e sangramento prolongado (16,9%) (DARNEY et al., 2008). Nosso estudo não encontrou diferença no padrão de sangramento, se o implante de ETG for inserido no puerpério imediato ou aguardarmos seis semanas para iniciar AMP-D. A irregularidade menstrual mais reportada pelas pacientes foi a mesma encontrada fora do puerpério: sangramento infrequente (45%), seguido de amenorreia (40%) e, 15% de sangramento frequente.

Os estudos prévios, avaliando eventos adversos entre usuárias do implante de ETG, fora do puerpério, observaram ganho de peso nas mesmas (URBANCSEK, 1998). No entanto,

o presente estudo, surpreendentemente, observou redução do peso, IMC e CA maior no grupo ETG que no de controle. A literatura tem mostrado que é difícil interpretar as alterações ponderais supostamente relacionadas aos métodos contraceptivos, pois a maioria dos estudos de longo período de acompanhamento com qualquer contraceptivo (inclusive os não-hormonais) demonstra ganho ponderal entre as usuárias, sugerindo que este ganho de peso esteja relacionado a outros fatores externos (BRACHE et al., 2002). Levando-se em consideração que mulheres lactantes apresentam redução de peso mais rápida que as não lactantes, e tivemos duas pacientes a mais no grupo ETG amamentando que no de controle, realizamos nova análise estatística com exclusão das não-lactantes nos dois grupos e mantiveram-se a maior perda de peso e IMC entre as usuárias de ETG.

Para o uso de qualquer medicação no puerpério, deve-se avaliar sua ação sobre a lactação e o RN. Afinal, os efeitos benéficos da amamentação são indiscutíveis, e esta deve ser sempre estimulada. Da mesma forma que trabalhos publicados previamente (REINPRAYOON et al., 2000; TANEEPANICHSKUL et al., 2006), não encontramos diferença na taxa de manutenção da lactação exclusiva em usuárias de ETG *versus* ausência de método nas primeiras seis semanas do puerpério. Artigos publicados comparando uso do implante de ETG, inserido entre o 28º e 56º dia de puerpério, *versus* usuárias de DIU com cobre não encontraram diferença no volume ou na composição do leite (gordura total, proteínas totais e lactose), nem na duração da lactação ou no ganho de peso dos RNs, durante os três anos de uso da medicação.

Observamos uma maior tendência de ganho ponderal nos RNs das mulheres do grupo ETG comparado ao de controle, nas primeiras seis semanas após o parto. Este fato pode ser justificado pela ação anabólica progestagênica androgênica do hormônio contido no implante, já que ocorre uma transferência de 1,7% da dose sérica materna de etonogestrel no primeiro mês de inserção, reduzindo para 0,8% de transferência após, via lactação, sem interferir no

desenvolvimento físico ou psicomotor dos RNs (REYNPRAYOON et al., 2000). Karim et al. (1971) já haviam encontrado resultado semelhante em RNs de usuárias de AMP-D e enantato de noretisterona, administrados na primeira semana do puerpério. Avaliaram 119 puérperas em uso de injetável somente de progestagênio e outras 100 sem uso de medicação e atribuíram o maior ganho de peso, estatisticamente significativo ($p < 0,01$), nos RNs das usuárias dos injetáveis somente de progestagênios à secreção do hormônio via lactação, sem observar alteração nos constituintes do leite ou na duração da amamentação.

Existem evidências de que aterosclerose é um estado de doença inflamatória crônica (RIDKER et al., 1998; ROSS et al., 1999). Estudos prévios, porém com casuísticas pequenas para uma conclusão definitiva, já demonstraram que o uso de progestagênio isolado não exerce efeito negativo sobre fatores de risco para DCV e representa uma opção contraceptiva para mulheres jovens com risco aumentado de DCV, como tabagistas, hipertensas, obesas (WHO, 2004). Marcadores séricos inflamatórios, como PCR, IL-6 e TNF- α , são fatores de risco independentes para aterosclerose e DCV (RIDKER et al., 2000). A regulação da síntese de PCR pela estimulação dos hepatócitos é mediada pela IL-6 e TNF (BAUMAN et al., 1990). No presente estudo, observou-se redução nos níveis de PCR, IL-6 e TNF- α , nas primeiras seis semanas pós-inserção do implante. Estudo prévio, comparando 18 usuárias de implante de ETG *versus* 18 controles (sem medicação hormonal) por 12 semanas após inserção do implante, encontrou, em mulheres entre 18-40 anos de idade, redução em 36% nos valores da PCR e redução nos níveis de HDL, LDL, CT (MERKI-FELD et al., 2008a) e nenhuma diferença nos valores dos marcadores envolvidos na fase precoce da aterogênese: óxido nítrico ou fator de transformação do crescimento beta (MERKI-FELD et al., 2008b). Os autores concluíram que o implante de ETG não exerce efeito negativo sobre os fatores de risco para DCV (MERKI-FELD et al., 2008a; 2008b).

O interessante no presente estudo foi o aumento nos níveis de TNF- α observado no grupo de controle, após seis semanas da aplicação do AMP-D, significativamente maior que no grupo ETG no mesmo período. Este fato pode ser justificado pelo maior peso, IMC e CA encontrados no grupo de controle, visto que os adipócitos também são produtores de TNF- α (GONZÁLEZ et al., 2006). Não há estudos envolvendo usuárias de AMP-D, durante menacme, e marcadores de risco de DCV.

Outro papel dos marcadores inflamatórios é que, de forma geral, muitos deles são ativados pelo desencadeamento da cascata de coagulação e vice-versa (FOX; KAHN, 2005), sugerindo que há associação entre as duas vias. As primeiras seis semanas do puerpério representam o período de maior risco para trombose durante o menacme (POMP et al., 2008). Assim, a ausência da ativação inflamatória pelo implante liberador de ETG é um achado positivo, em se tratando de um período de hipercoagulabilidade fisiológica. Certamente, mais estudos são necessários para avaliar a ação do implante liberador de ETG nas demais variáveis hemostáticas, responsáveis pelo desenvolvimento da trombose.

Estudos têm demonstrado influência dos contraceptivos no metabolismo lipídico. Já é amplamente aceito que DCV está epidemiologicamente associada à elevação nos níveis de colesterol total e LDL-colesterol; e redução do HDL-colesterol. O componente progestagênio pode levar à alteração no perfil lipídico, geralmente, redução no colesterol total e HDL (LA ROSA, 1988; BISWAS et al., 2003; MORIN-PAPUNEN et al., 2008). Quanto maior o poder androgênico, maior a influência desfavorável sobre o perfil lipídico, com redução nos níveis de HDL (OSTER et al., 1982). No puerpério fisiológico, ocorre redução nos valores do lipidograma para valores pré-gravídicos, como ocorreu no presente estudo. Encontramos redução das variáveis que compõem o perfil lipídico (CT, LDL, HDL, TG), em 12 semanas após o parto em ambos os grupos, porém o declínio nos níveis de CT e HDL foi mais pronunciado no grupo de controle, seis semanas após a administração do AMP-D. Todos os

valores mantiveram-se, ao longo do estudo, dentro da faixa de normalidade. Biswas et al. (2003), avaliando o lipidograma em 40 usuárias do implante de ETG, também observaram queda nos valores de HDL de apenas 5,8%, apesar de estatisticamente significativa, durante dois anos de uso da medicação, em relação aos valores pré-inserção; sem alterações significativas nos níveis de CT, LDL ou TG. Estudo longitudinal conduzido para avaliar o efeito no metabolismo lipídico dos implantes de ETG e de LNG, *versus* DIU com cobre, em usuárias entre 22-41 anos, encontrou flutuações nas concentrações séricas de CT, TG, HDL e LDL nos três grupos do estudo, durante três anos; com tendência à queda nos valores de CT e LDL nas usuárias dos dois implantes, mas com diferença estatística observada ocasionalmente, sugerindo que estas flutuações não estejam associadas ao uso da droga, mas sim, a fatores externos outros (SUHERMAN et al., 1999). Por outro lado, um estudo avaliando 70 usuárias do implante de ETG, entre 22 e 33 anos, encontrou elevação nos níveis de CT e TG, após três anos de uso da medicação, em relação aos valores pré-inserção, mantendo valores dentro da normalidade; sem alterações no HDL, LDL ou glicemia. (INAL et al., 2008).

Os níveis de glicemia encontram-se, geralmente, normais entre usuárias de implantes contraceptivos (BARBOSA et al., 1995; BISWAS et al., 2001; INAL et al., 2008). Nosso resultado está de acordo com a literatura, e o aumento da glicemia, mantendo níveis dentro da normalidade, observado em ambos o grupo, deve-se provavelmente à restauração da hemodiluição sanguínea gestacional. Alguns estudos avaliando os implantes de ETG e LNG encontraram elevação nos níveis de insulina, durante estimulação com Teste Tolerância à Glicose (GTT), sugerindo discreta resistência à insulina (DORFLINGER, 2002). Em um estudo comparativo entre usuárias dos implantes de ETG e LNG, não se observaram alterações significativas no GTT de 40 usuárias do implante de ETG, durante 24 meses de uso da medicação (BISWAS et al. 2001). Desta forma, parece haver uma discreta resistência à

insulina, sem repercussão clínica ou nos valores glicêmicos entre usuárias do implante de ETG (INAL et al., 2008).

O período gestacional é marcado por alterações nos testes bioquímicos hepáticos, sem variações na morfologia geral do fígado, como: diminuição da albumina sérica, por hemodiluição; discreta elevação da bilirrubina sérica total e enzimas hepáticas próximas ao parto; elevação da γ -GT e; elevação acentuada da fosfatase alcalina (FA), devido à presença da FA placentária; estes valores retornam aos níveis pré-gravídicos, apenas, no puerpério (DUFF, 1991). Embora o fígado não seja um órgão-alvo dos esteroides sexuais, é influenciado por eles em diversas formas, tanto morfológica quanto funcionalmente. O fígado é inevitavelmente mais afetado quando os esteroides são administrados pela via oral, devido à primeira passagem hepática. Nas vias de administração não-oral, como os implantes subdérmicos ou a intramuscular, o impacto no metabolismo hepático é menor.

O efeito do implante de etonogestrel na função hepática já foi estudado fora do puerpério e não se observou alteração hepática clinicamente significativa em usuárias, durante dois anos de uso da medicação (EGBERG et al. 1998; BISWAS et al., 2004; NASR ; NAFEH, 2008). Da mesma forma, no presente estudo, apesar da discreta elevação nos níveis de TGP, BT, BI, BD e albumina em usuárias do implante de ETG, os valores mantiveram-se dentro da normalidade; e, com exceção da BD, também se elevaram no grupo de controle. O único marcador hepático que apresentou variação diferente entre os grupos foi a TGO, com decréscimo significativamente maior no grupo de controle. Um estudo randomizado, comparando 80 usuárias de implante de ETG *versus* o de LNG, encontrou elevação nos níveis de BT, BD e γ -GT (elevação de 37% dos valores prévios), em relação aos valores pré-inserção, porém com valores dentro da normalidade, nas usuárias do implante de ETG. Os valores de TGO elevaram-se no primeiro ano de uso do implante de ETG e, gradualmente, retornaram aos valores pré-inserção (BISWAS et al., 2004).

Outro estudo comparativo entre usuárias dos implantes de ETG e LNG, avaliando a função hepática, por seis meses, encontrou elevação significativa na BT e γ -GT, e declínio das enzimas hepáticas (TGO e TGP), porém clinicamente insignificante, visto que os valores, também, mantiveram-se dentro da normalidade (EROGLU et al., 1998). A elevação nos níveis de bilirrubina, encontrada no presente estudo, está de acordo com a literatura; e, deve-se à provável colestase hepática provocada pelo hormônio (EROGLU et al., 1998; BISWAS et al, 2004; NASR ; NAFEH, 2008). Os valores da FA encontram-se bastante elevados no terceiro trimestre gestacional e tendem a cair para níveis normais no puerpério, como ocorreu em todas as participantes deste estudo (em ambos os grupos). O mais recente estudo publicado, avaliando a função hepática e circulação portal, em 50 usuárias do implante de ETG por dois anos, não encontrou alteração na circulação sanguínea portal ou nos níveis de albumina, porém houve elevação nos níveis de bilirrubinas e queda das enzimas hepáticas, sem significância clínica (NASR; NAFEH, 2008). Alguns autores concluem que pode ocorrer uma disfunção hepatocelular discreta, associada ao uso do implante de ETG, porém sem significância clínica para usuárias saudáveis (BISWAS et al., 2004).

Apesar do tamanho do estudo ser pequeno para conclusões definitivas sobre os efeitos adversos graves (como trombose venosa, por exemplo) do implante de ETG no puerpério imediato, nossos resultados clínicos e laboratoriais estão de acordo com a literatura internacional.

Não se observaram efeitos deletérios maternos ou neonatais no uso do implante de ETG inserido no puerpério imediato, e as alterações encontradas foram semelhantes à ausência de hormônio, durante as primeiras seis semanas do parto. Desta forma, surge uma possibilidade para sua inserção intra-hospitalar pós-parto, com objetivo de aumentar intervalo intergestacional, contribuindo para redução da morbimortalidade neonatal/infantil e materna, relacionadas a este curto intervalo.

7. Conclusão

O uso do implante subdérmico liberador de etonogestrel, inserido no puerpério imediato, quando comparado ao uso de AMP-D, iniciado após seis semanas do parto, não foi associado a efeitos deletérios clínicos, maternos ou neonatais; além disso, não houve diferença em relação aos marcadores metabólicos na inserção precoce do implante de etonogestrel.

8. Aplicações Práticas

Apesar de os dados publicados pela Pesquisa Nacional em Demografia e Saúde (PNDS), realizada pelo Ministério da Saúde, em 2006, observar um declínio das taxas de fecundidade no Brasil, apenas 54% das gestações foram planejadas para aquele momento. Entre as 46% restantes, 28% eram desejadas para mais tarde e 18% não foram desejadas. Desta forma, haverá inúmeras crianças que nascerão em estrutura familiar que não estará apta a recebê-la, acarretando problemas sociais importantes. Além disso, apesar de não haver estatísticas oficiais sobre as práticas de abortos clandestinos e suas complicações, trabalho publicado pelo Instituto Allan Guttmacher estimou a taxa de aborto no Brasil em 3,7 por 100 mulheres em idade fértil.

O pós-parto imediato representa uma janela de oportunidade para contracepção, pois a paciente está inserida em unidade hospitalar e não deseja uma nova gestação em futuro próximo. Neste cenário, o implante subdérmico representa uma opção interessante para planejamento familiar, pois independe da intervenção da usuária ou acompanhamento médico para manter sua eficácia.

Como os resultados do presente estudo foram tranquilizadores em relação à inserção precoce do implante liberador de ETG no puerpério, abre-se uma possibilidade para a sua inserção neste período como política de saúde pública, com objetivo de proporcionar um adequado e eficaz planejamento familiar para pacientes de risco para curtos intervalos intergestacionais: adolescentes, usuárias de drogas, moradoras de rua e de zonas rurais, multíparas (≥ 3 partos prévios) que não amamentarão e aquelas que têm difícil acesso ao serviço de saúde.

9. Referências Bibliográficas*

* Este trabalho foi elaborado de acordo com: Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas. Grupo Diteses. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: documento eletrônico e impresso / Vânia M. B. de Oliveira Funaro, coord. [et al.]. São Paulo: SIBi-USP, 2004.
As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com: *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Style)*. Updated Oct 2001: <http://www.icmje.org/index.html>.

ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(2 Pt 1): 479-80.

Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception.* 1998; 58(6 Suppl):99S-107S.

Aktun H, Moroy P, Cakmak P, Yalcin HR, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Depo-Provera: use of a long-acting progestin injectable contraceptive in Turkish women. *Contraception.* 2005; 72(1):24-7.

American College of Obstetricians Gynecologists and American Academy of Pediatrics. Guidelines for Perinatal Care. Washington, DC, and Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2002.

Arevalo M, Jennings V, Sinai I. Application of simple fertility awareness-based methods of family planning to breastfeeding women. *Fertil Steril.* 2003; 80(5): 1241-8.

Baheiraei A, Ardsetani N, Ghazizadeh S. Effects of progestogen-only contraceptives on breast-feeding and infant growth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 74(2): 203-5.

Barbosa I, Coutinho E, Athayde C, Ladipo O, Olsson SE, Ulmsten U. The effects of norgestrel acetate subdermal implant (Uniplant®) on carbohydrate metabolism, serum lipoprotein and on hepatic function in women. *Contraception* 1995; 52(2): 111-114.

Basso O, Olsen J, Knudsen LB, Christensen K. Low birth weight and preterm birth after short interpregnancy intervals. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(2): 259-63.

Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Mäkräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod.* 2000; 15(1):118-22.

Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986; 34(3):253-60.

Benagiano G, Primiero FM. Seventy-five microgram desogestrel minipill, a new perspective in estrogen-free contraception. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 997: 163-73.

Bengozi TM, Oliveira MMB, Dalmas JC, Rossetto EG. Aleitamento materno entre crianças de até quatro meses do Jardim Santo Amaro de Cambe – PR. *Cienc. Cuid. Saude* 2008; 7(2): 193-198.

Biswas A, Biswas S, Viegas OAC. Effect of Etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon®) on liver function tests- a randomized comparative study with Norplant® implant. *Contraception* 2004; 70:379-382.

Biswas A, Viegas OAC, Bennink HJTC, Korver T, Ratnam SS. Implanon® contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001; 63:137-141.

Biswas A, Viegas OAC, Roy AC. Effect of Implanon® and Norplant® subdermal contraceptive implants on serum lipids - a randomized comparative study. *Contraception* 2003; 68:189-193.

Bjarnadóttir RI, Gottfredsdóttir H, Sigurdardóttir K, Geirsson RT, Dieben TO. Comparative study of the effects of a progestogen-only pill containing desogestrel and an intrauterine contraceptive device in lactating women. *BJOG*. 2001; 108(11): 1174-80.

Bonilla Rosales F, Aguilar Zamudio ME, Cazares Montero ML, Hernandez Ortiz ME, Luna Ruiz MA. Factors for expulsion of intrauterine device Tcu380A applied immediately postpartum and after a delayed period. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43(1): 5-10.

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

Campbell OM, Gray RH. Characteristics and determinants of postpartum ovarian function in women in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(1): 55-60.

Carvalho LE, Cecatti JG, Osis MJ, Sousa MH. Ideal number of children and regret after tubal ligation in a cohort of women. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2006; 52(5): 293-7.

Celen S, Moroy P, Sucak A, Aktulay A, Danisman N. Clinical outcomes of early postplacental insertion of intrauterine contraceptive devices. *Contraception*. 2004; 69(4): 279-82.

Conard J, Plu-Bureau G, Bahi N, Horellou MH, Pelissier C, Thalabard JC. Progestogen-only contraception in women at high risk of venous thromboembolism. *Contraception*. 2004; 70(6): 437-41.

Conde-Agudelo A, Belizan JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ*. 2000; 321(7271): 1255-9.

Consensus statement: breast-feeding as a family planning method. *Lancet* 1998; 8621:1204-5. Bellagio, Italy.

Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception*. 1998; 58(6): 91S-7S.

Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids*. 2000; 65(10-11): 681-5.

Curtis KM, Martins SL. Progestogen-only contraception and bone mineral density: a systematic review. *Contraception*. 2006; 73(5): 470-87.

Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2008; *In press*.

Diaz S, Croxatto HB. Contraception in lactating women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5(6): 815-22.

Diaz S, Zepeda A, Maturana X, Reyes MV, Miranda P, Casado ME, et al. Fertility regulation in nursing women. IX. Contraceptive performance, duration of lactation, infant growth, and bleeding patterns during use of progesterone vaginal rings, progestin-only pills, Norplant implants, and Copper T 380-A intrauterine devices. *Contraception*. 1997; 56(4): 223-32.

Diaz S. Contraceptive implants and lactation. *Contraception*. 2002; 65(1): 39-46.

Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002; 65:47-62.

Duff P. Acute fatty liver of pregnancy. In: Clatek SL. *Critical Care Obstetrics*. Blackwell Scientific Publications, Boston, 1991; p. 484.

Dunson TR, McLaurin VL, Grubb GS, Rosman AW. A multicenter clinical trial of a progestin-only oral contraceptive in lactating women. *Contraception*. 1993; 47(1): 23-35.

Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, 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.

Eroglu K, Akkuzu G, Vural G, Dilbaz B, Akin A, Taskin L, et al. Comparison of efficacy and complications of IUD insertion in immediate postplacental/early postpartum period with interval period: 1 year follow-up. *Contraception*. 2006; 74(5): 376-81.

Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost*. 2005; 94(2): 362-5.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18(6):499-502.

Funk S, Miller MM, Mishell Jr. DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon®, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005; 71:319-326.

Glasier A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. *Contraception*. 2002; 65(1): 29-37.

Gonzalez F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Altered tumor necrosis factor alpha release from mononuclear cells of obese reproductive-age women during hyperglycemia. *Metabolism*. 2006; 55(2):271-6.

Gray RH, Campbell OM, Zacur HA, Labbok MH, MacRae SL. Postpartum return of ovarian activity in nonbreastfeeding women monitored by urinary assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(4):645-650.

Grimes D, Schulz K, van Vliet H, Stanwood N. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices: a Cochrane review. *Hum Reprod*. 2002; 17(3): 549-54.

Halderman LD, Nelson AL. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breastfeeding patterns. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(6): 1250-6.

Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* 2005; 71(4):306-8.

Hatcher RA. Contraceptive technology. 18th ed. New York: Ardent Media, Inc.; 2004.

Haukkamaa M, Holma, P. Five year clinical performance of the new formulation of the levonorgestrel releasing intrauterine system and serum levonorgestrel concentration with the new formulation compared to that with the original one. *Leiras Clinical Study Report* 1996.

Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care* 1999; 4:67-73.

Huber J. Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception*. 1998; 58(6 Suppl): 85S-90S.

Inal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci ME, Ozelmas I, Tinar S. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel. *Eur J Cont Reprod Health Care* 2008; 28: 1-5.

Karim M, Ammar R, el-Mahgoub S, el-Ganzoury B, Fikri F, Abdou I. Injected progestogen and lactation. *Br Med J*. 1971; 1(5742): 200-3.

Kaunitz AM. Long-acting hormonal contraceptives-indispensable in preventing teen pregnancy. *J Adolesc Health*. 2007; 40(1): 1-3.

Kennedy KI, Short RV, Tully MR. Premature Introduction of Progestin-Only Contraceptive Methods During Lactation. *Contraception*. 1997; 55:347-50.

King J. Contraception and lactation. *J Midwifery Women's Health*. 2007; 52(6): 614-20.

Koetsawang S, Nukulkarn P, Fotherby K, Shrimanker K, Mangalam M, Towobola K. Transfer of contraceptive steroids in milk of women using long-acting gestagens. *Contraception*. 1982;25(4):321-31.

La Rosa J. The varying effects of progestins on lipid levels and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1621-9.

Lindqvist PG, Rosing J, Malmquist A, Hillarp A. Etonogestrel implant use is not related to hypercoagulable changes in anticoagulant system. *J Thromb Haemost*. 2003; 1(3):601-2.

Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmaki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception*. 1986; 33(2): 139-48.

Major CA, deVeciana M, Weeks J, Morgan MA. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(4): 1038-42.

Mäkräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998;69(4):714-21.

Mattinson A, Mansour D. Female sterilisation: is it what women really want? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2003; 29(3): 136-9.

McCann MF, Moggia AV, Higgins JE, Potts M, Becker C. The effects of a progestin-only oral contraceptive (levonorgestrel 0.03 mg) on breast-feeding. *Contraception*. 1989; 40(6): 635-48.

McNeilly AS. Lactation and fertility. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1997; 2(3): 291-8.

Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon® on transforming growth factors beta-1 and endothelin-1. *Horm. Metab. Res*. 2008; 40(10):692-696.

Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant implanon® on cardiovascular risk factors. *Clin. Endocrinol*. 2008; 68(3):355-360.

Moggia AV, Harris GS, Dunson TR, Diaz R, Moggia MS, Ferrer MA, et al. A comparative study of a progestin-only oral contraceptive versus non-hormonal methods in lactating women in Buenos Aires, Argentina. *Contraception*. 1991; 44(1): 31-43.

Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Lui-Filho JF, Fernandes AM, Monteiro I, Bahamondes L. A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Reproductive Health* 2007; 4:11.

Morin-Papunen L, Martikainen H, McCarthy MI, Franks S, Sovio U, Hartikainen AL, Ruokonen A, Leinonen M, Laitinen J, Järvelin MR, Pouta A. Comparison of metabolic and inflammatory outcomes in women who used oral contraceptives and the levonorgestrel-releasing intrauterine device in a general population. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):529.e1-529.e10.

Nasr A, Nafeh HM. Effect of Etonogestrel contraceptive implant (Implanon®) on portal blood flow and liver functions. *Contraception* 2008; *In press*

Odland V, Milsom I, Persson I, Victor A. Can changes in sex hormone binding globulin predict the risk of venous thromboembolism with combined oral contraceptive pills? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81(6): 482-90.

O'Hanley K, Huber DH. Postpartum IUDs: keys for success. *Contraception*. 1992; 45(4): 351-61.

Olsson SE, Odland V, Johansson E. Clinical results with subcutaneous implants containing 3-keto desogestrel. *Contraception*. 1990; 42(1): 1-11.

Ortiz A, Hirol M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977; 44(1):32-8.

Oster P, Arab L, Kohlmeier M, Mordasini R, Schellenberg B, Schlierf G. Effects of estrogens and progestogens on lipid metabolism. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1982; 142:773-775.

Patel SB TV, Betrabet SS, Kulkarni RD, Patel ZM, Mehta AC. At what "infant-age" can levonorgestrel contraceptives be recommended to nursing mothers? *Adv Contracept*. 1994; 10: 249-55.

Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS), 1996. BEMFAM/MACRO (Sociedade Civil Bem - Estar Familiar no Brasil/Programa de Pesquisa de Demografia e Saúde Macro International Inc.): Rio de Janeiro.

Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e Mulher (PNDS), 2006 [citado em 2008 dez 17]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/saude_nutricional.php

Phemister DA, Laurent S, Harrison Jr FNH. Use of Norplant® contraceptive implants in the immediate postpartum period: safety and tolerance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172(1): 175-179.

Pinto-Martin JA, Cnaan A, Zhao H. Short interpregnancy interval and the risk of disabling cerebral palsy in a low birth weight population. *J Pediatr.* 1998; 132(5): 818-21.

Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 632-7.

Randolph ME, Pinkerton SD, Bogart LM, Cecil H, Abramson PR. Sexual pleasure and condom use. *Arch Sex Behav.* 2007; 36(6): 844-8.

Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, Thaithumyanon P, Punnahitananda S, Tosukhowong P, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception.* 2000; 62(5): 239-46.

Rice CF, Killick, S.R., Dieben, T., Coelingh Bennink, H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 micrograms and levonorgestrel 30 micrograms daily. *Hum Reprod.* 1999; 14(4): 982-5.

Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98:731-733.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342(12):836-43.

Rodriguez G, Faundes A, Atkinson LL. Focus on the analysis of menstrual patterns in the critical evaluation of contraceptives. *Estud Poblac*. 1976 ;1(2):90-107.

Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost*. 2001; 86(1): 112-23.

Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 1-12.

Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.

Rousso D, Panidis D, Gkoutzioulis F, Kourtis A, Mavromatidis G, Kalahanis I. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 105(1): 4-6.

Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005; 89(1): S7-24.

Salem RM. New attention to the IUD: expanding women's contraceptive options to meet their needs. *Popul Rep B*. 2006;(7): 1-26.

Schiappacasse V, Diaz S, Zepeda A, Alvarado R, Herreros C. Health and growth of infants breastfed by Norplant contraceptive implants users: a six-year follow-up study. *Contraception*. 2002; 66(1): 57-65.

Shaamash AH, Sayed GH, Hussien MM, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception*. 2005; 72(5): 346-51.

Shaw E, Levitt C, Wong S, Kaczorowski J. Systematic review of the literature on postpartum care: effectiveness of postpartum support to improve maternal parenting, mental health, quality of life, and physical health. *Birth*. 2006; 33(3): 210-20.

Smits LJ, Willemsen WN, Zielhuis GA, Jongbloet PH. Conditions at conception and risk of menstrual disorders. *Epidemiology*. 1997; 8(5): 524-9.

Stevens-Simon C, Kelly L, Kulick R. A village would be nice but it takes a long-acting contraceptive to prevent repeat adolescent pregnancies. *Am J Prev Med.* 2001; 21(1): 60-5.

Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effect of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception* 1999;60:281-7.

Taneeapanichskul 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.

Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schultz KF. Hormonal contraception during lactation. systematic review of randomized controlled trials. *Contraception.* 2003; 68(4): 233-8.

Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2003(2):CD003988.

United Nations Population Fund (UNFPA): Safe Motherhood: Reducing risks by offering contraceptive services. [citado em 2009 jan 05]. Disponível em: <http://www.unfpa.org/mothers/contraceptive.htm#unwanted>.

Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon®. *Contraception* 1998; 58:109S-115S.

Van der Wijden C, Kleijnen J, Van den Berk T. Lactational amenorrhea for family planning. *Cochrane database of systematic reviews (Online).* 2003(4): CD001329.

Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM, Bouma BN, Rosendaal FR. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *New Engl J Med.* 2001; 344(20): 1527-35.

Vasilakis C, Jick H, del Mar Melero-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestagens alone. *Lancet.* 1999; 354(9190): 1610-1.

Vannuchi MTO, Thomson Z, Escuder MML, Tacla MTGM, Vezozzo KMK, Castro LMCP et al. Perfil do aleitamento materno em menores de um ano no município de Londrina, Paraná. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* 2005; 5(2):155-162.

Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Gomes MK, Azevedo GD, Silva de Sa MF. Transitory reduction of platelet aggregation with the use of etonogestrel implant in healthy women. *Thromb Haemost.* 2005; 94(3): 682-3.

Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod.* 2007; 22(8): 2196-201.

Vieira EM. O arrependimento após a esterilização feminina. *Cad. Saúde Públ.* 1998; 14(Supl. 1):59-68

Virutamasen P, Leepipatpaiboon S, Kriengsinyot R, Vichaidith P, Muria PN, Sekadde-Kigundu CB, et al. Pharmacodynamic effects of depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) administered to lactating women on their male infants. *Contraception.* 1996; 54(3): 153-7.

Wenzl R, Van Beek A, Schnabe P, Huber J. Pharmacokinetics of Etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon®. *Contraception* 1998; 58:283-288.

Westhoff C. Depot-medroxyprogesterone acetate injection (Depo- Provera): a highly effective contraceptive option with proven longterm safety. *Contraception* 2003; 68:75– 87.

World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease.. *Lancet.* 1995; 346(8990): 1582-8.

World Health Organization. Comparative multicentre trial of three IUDs inserted immediately following delivery of the placenta. *Contraception* 1980; 22:9-18.

World Health Organization TWG. Post-Partum care of mother and newborn: A practical guide. *Birth.* 1999; 26: 255-8.

World Health Organization TWG. Birth spacing. Three to five saves lives. *Population Reports L.* 2002(13):1-23.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2004.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2008 update. World Health Organization, 2008.

Xu J, Yang X, Gu X, Xu S, Zhou X, Chen Y, et al. Comparison between two techniques used in immediate postplacental insertion of TCU 380A intrauterine device: 36-month follow-up. *Reprod Contracept*. 1999; 10(3): 156-62.

Zhou SW, Chi IC. Immediate postpartum IUD insertions in a Chinese hospital--a two year follow-up. *Int J Gynaecol Obstet*. 1991; 35(2): 157-64.

Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *New Engl J Med*. 1999; 340(8): 589-594.

ANEXO A – Modelo de ficha de avaliação dos sujeitos do estudo

Data do recrutamento:	Caso n:
Grupo de recrutamento:	AMP após 6 semanas implante

IDENTIFICAÇÃO

Iniciais:

Idade: _____ anos

Data de nascimento:

Idade gestacional do parto: termo pré-termo: _____

Registro no HC:

Renda Familiar: _____ reais

HÁBITOS E ANTECEDENTES PESSOAIS

1.Tabagista: SIM NÃO

2. Usuária de drogas: SIM NÃO

3.Etilista: SIM NÃO

4. Antecedentes pessoais:

4.1.História de trombose : SIM NÃO

4.2. Distúrbio de coagulação: SIM NÃO

4.3. Hipertensão : SIM NÃO

4.4. Diabetes melito: SIM NÃO

4.5. Nefropatia: SIM NÃO

4.6. Hepatopatia: SIM NÃO

4.7. Outra doença: SIM NÃO Qual? _____

5. Usa alguma medicação: SIM NÃO Qual ? _____

6. Tem alergia a algum medicamento ou substância: SIM NÃO.
Qual? _____

7. Deseja contracepção de longa duração? SIM NÃO

ANTECEDENTES FAMILIARES

1. Trombose: SIM NÃO . Grau de parentesco:
2. Doença cardiovascular (IAM, AVC): SIM NÃO Grau de parentesco:
3. HAS: SIM NÃO . Grau de parentesco:
4. DM: SIM NÃO . Grau de parentesco:
5. Outras doenças: SIM NÃO. Qual?

HISTÓRIA PESSOAL

1. Menarca:
2. Ciclos menstruais prévios à gestação
 - 2.1 Regulares: SIM NÃO
 - 2.2. Intervalo: < 21d 21-35d > 35
 - 2.3 Duração: < 3 dias 3-7 dias > 7 dias
 - 2.3. Fluxo : fraco regular intenso
 - 2.4. Cólicas : SIM NÃO
3. Gesta____ Para____ Aborto____ C ____
4. Intercorrência gestacional nesta gravidez: SIM NÃO . Qual? _____
5. Parto atual: PN PC PF
6. Amamentou RN anterior? sim:_____ meses não n/a
7. Deseja amamentar o atual? sim não
8. Peso de nascimento do RN: _____Kg
9. Apgar: ____/____
10. Intercorrência pós-puerperal: sim não Qual? _____

EXAME FÍSICO

PA: _____mmHg Peso: _____Kg Alt: _____m
CA: _____cm IMC: _____ Kg/m²
Mucosa: ☐ corada ☐ descorada
Varizes: sim não

SEGUIMENTO I

Data:

Amamentação exclusiva: sim não

Queixas? _____

Menstruou: sim não

Duração fluxo : < 3 dias 3-7 dias > 7 dias

Intervalos: < 21d 21-35d > 35

Fluxo : fraco regular intenso

Cólicas : SIM NÃO

Iniciou relação sexual? SIM NÃO

Peso do RN: _____ g

Exame físico geral:

PA: _____ mmHg

Peso: _____ Kg

Alt: _____ m

CA: _____ cm

Mucosa: ☐ corada☐ descorada**SEGUIMENTO II**

Data:

Dia pós-parto:

Amamentação exclusiva: sim não

Queixas: _____

Menstruou: sim não

Ciclos : Regular Irregular : _____

Duração fluxo : < 3 dias 3-7 dias > 7 dias

Intervalos: < 21d 21-35d > 35

Fluxo : fraco regular intenso

Cólicas : SIM NÃO

Peso do RN: _____ g

Exame físico geral:

PA: _____ mmHg

Peso: _____ Kg

Alt: _____ m

CA: _____ cm

Mucosa: ☐ corada☐ descorada

ANEXO B – Termo Consentimento Livre e Esclarecido para uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito, a partir da sexta semana após o parto

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA 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.

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

Nome da pesquisa:

Efeito do implante liberador de etonogestrel sobre o sistema hemostático no puerpério de mulheres sadias.

Pesquisador responsável:

Dra. Carolina Sales Vieira – CRM/SP: 99967

Tel de contato: 3602-2231 ou 3962-8200.

1. Justificativa e objetivos da pesquisa

Estamos realizando uma pesquisa sobre o uso de um implante que contém apenas um tipo de hormônio feminino chamado progesterona (chamada de etonogestrel), ao contrário das pílulas anticoncepcionais orais que geralmente contêm estrogênio e progesterona. Quem está amamentando não pode fazer uso de estrogênio, pois ocorre redução da quantidade de leite, o que não ocorre com uso de progesterona (inclusive com este implante). Estamos propondo a colocação do implante na maternidade e, por isso, precisamos compará-lo com mulheres que não usarão nenhum método hormonal até 6 semanas do parto.

O planejamento do número de filhos de um casal é essencial para garantir condições dignas de vida não só para os filhos, como também para o casal. Intervalos curtos, entre uma gravidez e outra, não só pioram as condições financeiras da família, como também aumentam as chances de prejuízos para saúde da mãe e dos futuros filhos. Para planejar quantas gestações um casal deseja, devem-se usar métodos de proteção contra a gravidez. Existem vários métodos como DIU, vasectomia, pílula anticoncepcional, laqueadura tubárea, etc. Cada casal deve escolher o método que tenha grande eficácia (proteja muito) e poucos efeitos colaterais.

Nesta fase após o seu parto, além de um método que proteja contra gravidez, deve-se escolher um que não interfira na amamentação.

Os anticoncepcionais de progesterona têm a vantagem sobre os anticoncepcionais com estrogênio e progesterona de não atrapalhar a amamentação e nem alterar a coagulação do sangue. A gravidez aumenta em 15 vezes (60 casos em 100 mil mulheres grávidas) a chance de uma mulher ter trombose (“rolha de sangue coagulado que impede a passagem de sangue para uma parte do corpo”), enquanto a pílula aumenta em 3 a 12 vezes (12 a 48 casos em 100 mil mulheres que tomam pílula) a chance de trombose em relação a uma mulher que não toma

pílula (4 casos em 100 mil mulheres). Mas como está exposto, a chance real de ter uma trombose é baixa tanto com pílula como na gravidez.

Assim, o objetivo deste estudo é verificar os efeitos do implante na coagulação do sangue por 3 meses, quando este é inserido logo após o parto, comparando com ausência de métodos hormonais nas primeiras 6 semanas e posteriormente, com injetável de progesterona trimestral (Depo-provera® - 150 mg) usado de 6 semanas a três meses. A confirmação de que a antecipação do uso do implante após o parto (e não só após seis semanas) é importante, pois pacientes com risco para uma gestação próxima à outra (usuárias de droga, adolescentes, mulheres que moram longe de um serviço médico ou mulheres cujo posto próximo não têm vaga para consulta) podem evitar a gravidez com uso do implante (ou mesmo qualquer outro anticoncepcional de progesterona) antes da alta da maternidade, com a garantia que não terão alteração da coagulação do sangue.

2. Informações sobre a medicação

Você foi selecionada para uso de um hormônio injetável (nas nádegas) para evitar a gravidez de 3 em 3 meses, chamado de acetato de medroxi-progesterona. Ele é distribuído pela rede básica de saúde e liberado pela Organização Mundial de Saúde para mulheres que estão amamentando.

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 minimizá-lo sempre que estiver indicado.

3. Eficácia em prevenir gravidez

O Depo-provera® previne a gestação liberando diariamente hormônio (acetato de medroxi-progesterona) que impedirá sua ovulação. Com relação à prevenção da gestação, trata-se de um método bastante eficaz, com chance de 3 (três) gravidezes em 1000 usuárias do método. A vantagem é que não necessita se lembrar diariamente de tomá-lo e, em caso de desejo de uma nova gravidez, basta descontinuar seu uso.

4. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto implica na permissão para retirada de 40 ml de sangue que será feito após 24 horas de seu parto e após, 6 e 12 semanas do mesmo. Em seis semanas será aplicada uma injeção de depo-provera para você garantir a sua contracepção.

Os exames serão dosados ao final de 3 meses e você receberá por escrito como se comportou seu sistema de coagulação.

5. Reações adversas descritas pelo fabricante

Serão explicados todos os efeitos adversos e se, em algum momento da pesquisa você desejar não mais participar da pesquisa, tem todo direito em fazê-lo.

As reações mais frequentes descritas pelo fabricante são:

- **Reações adversas relatadas por mais que 5% das pacientes:** irregularidades menstruais (alteração do sangramento menstrual), desconforto ou dor abdominal (na barriga), alterações do peso corpóreo, tonturas, cefaleia (dor de cabeça), astenia (fraqueza ou fadiga), nervosismo.
- **Reações adversas relatadas por 1 a 5% das pacientes:** diminuição da libido (na vontade de ter relação sexual), dor pélvica (no baixo ventre) ou mamária, dor lombar (nas costas), câimbras nos membros inferiores (nas pernas), alopecia (queda de cabelo) ou ausência de crescimento capilar, depressão, distensão abdominal, edema (inchaço), náuseas, erupções, insônia (dificuldade em dormir), leucorreia (corrimento esbranquiçado), fogachos, acne, artralgia (“dor nas juntas”), vaginite.
- Além disso, podem ocorrer (descrito em menos de 1% das pacientes) dor e hematoma no local da injeção.

6. Benefícios desse contraceptivo

- Não precisará se lembrar de ingeri-lo diariamente;
- Tem alta eficácia contraceptiva;
- Não haverá alteração da amamentação;
- Pode melhorar a TPM (tensão pré-menstrual);
- Em caso de você já ter apresentado intolerância a contraceptivos orais, não haverá esse inconveniente;
- Como você não pode usar estrogênio nesta fase, a injeção é uma boa opção a ser considerada;
- Caso você apresente sangramento volumoso nos ciclos menstruais, há uma tendência de manter sangramento em pequena quantidade.

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.

Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito de a paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

8. Custos da medicação

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

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 20__

Carolina Sales Vieira - Pesquisadora responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,
RG Nº _____, abaixo assinada, tendo sido devidamente esclarecida sobre todas as condições que constam no documento “ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA”, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado “**Efeito do implante liberador de etonogestrel sobre o sistema hemostático no puerpério de mulheres sadias**”, que tem como pesquisadora responsável a Sra. Carolina Sales Vieira, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à 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 relacionadas 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

ANEXO C – Termo Consentimento Livre e Esclarecido para uso do implante liberador de etonogestrel no pós-parto imediato

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.

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

Nome da pesquisa

Efeito do implante liberador de etonogestrel sobre o sistema hemostático no puerpério de mulheres sadias.

Pesquisador responsável

Dra. Carolina Sales Vieira – CRM/SP: 99967

Tel de contato: 3602-2231 ou 3962-8200.

1. Informações sobre a medicação e modo de inserção

Apesar de recente no Brasil, o desenvolvimento do Implanon® ocorreu desde 1983 sendo colocado no mercado, em outros países, a partir de 1998.

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

Com isso, 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 minimizá-lo 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.

2. Eficácia em prevenir gravidez

Ele previne a gestação liberando diariamente hormônio (etonogestrel) que impedirá sua ovulação. Com relação à prevenção da gestação, trata-se de um método bastante eficaz, com chance de 2 (duas) gravidezes em 1000 usuárias do método (similar à laqueadura tubárea). A vantagem é que não necessita se 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.

3. Justificativa e objetivos da pesquisa

O planejamento do número de filhos de um casal é essencial para garantir condições dignas de vida não só para os filhos, como também para o casal. Intervalos curtos, entre uma gravidez e outra, não só pioram as condições financeiras da família, como também aumentam as chances de prejuízos para saúde da mãe e dos futuros filhos. Para planejar quantas gestações um casal deseja, devem-se usar métodos de proteção contra a gravidez. Existem vários métodos como DIU, vasectomia, pílula anticoncepcional, laqueadura tubárea, etc. Cada casal deve escolher o método que tenha grande eficácia (proteja muito) e poucos efeitos colaterais.

Nesta fase após o seu parto, além de um método que proteja contra gravidez, deve-se escolher um que não interfira na amamentação.

Os anticoncepcionais de progesterona têm a vantagem sobre os anticoncepcionais com estrogênio e progesterona de não atrapalhar a amamentação e nem alterar a coagulação do sangue. A gravidez aumenta em 15 vezes (60 casos em 100 mil mulheres grávidas) a chance de uma mulher ter trombose (“rolha de sangue coagulado que impede a passagem de sangue para uma parte do corpo”), enquanto a pílula aumenta em 3 a 12 vezes (12 a 48 casos em 100 mil mulheres que tomam pílula) a chance de trombose em relação a uma mulher que não toma pílula (4 casos em 100 mil mulheres). Mas como está exposto, a chance real de ter uma trombose é baixa tanto com pílula como na gravidez.

Assim, o objetivo deste estudo é verificar os efeitos do implante na coagulação do sangue por 3 meses, quando este é inserido logo após o parto, comparando com ausência de métodos hormonais nas primeiras 6 semanas e, posteriormente, com injetável de progesterona trimestral (Depo-provera® - 150 mg) usado de 6 semanas a três meses.

A confirmação de que a antecipação do uso do implante após o parto (e não só após seis semanas deste) é importante, pois pacientes com risco para uma gestação próxima à outra (usuárias de droga, adolescentes, mulheres que moram longe de um serviço médico ou mulheres cujo posto próximo não tem vaga para consulta) podem evitar a gravidez, por até 3 anos, com a inserção do implante antes da alta da maternidade, com a garantia que não terão alteração da coagulação do sangue.

4. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto implica na permissão para retirada de 40 ml de sangue antes da inserção do Implanon® (que será feito após 24 horas de seu parto) e após, 6 e 12 semanas após a inserção do mesmo.

Os exames serão dosados ao final de 3 meses e você receberá por escrito como se comportou seu sistema de coagulação com o implante.

5. Reações adversas descritas pelo fabricante

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.

- **Reações com frequência maior de 5%:** acne, cefaleia, aumento de peso corpóreo, endurecimento e dor nas mamas;
- **Reações com frequência entre 2,5% e 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.

6. Benefícios desse contraceptivo

- Não precisará se 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);
- Em caso de você já ter apresentado intolerância a contraceptivos orais, não haverá esse inconveniente;
- Como você não pode usar estrogênio nesta fase, 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).

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.

Quanto à indenização, esclarecemos que se trata de um projeto sem financiamento externo e que será desenvolvido com recursos próprios da instituição. Assim sendo, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

8. Custos da medicação

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

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 20__

Carolina Sales Vieira - Pesquisadora responsável

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____,
RG Nº _____, abaixo assinada, tendo sido devidamente esclarecida sobre todas as condições que constam no documento “ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA”, de que trata o Projeto de Pesquisa intitulado “**Efeito do implante liberador de etonogestrel sobre o sistema hemostático no puerpério de mulheres sadias**”, que tem como pesquisadora responsável a Sra. Carolina Sales Vieira, especialmente no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e aos benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à 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:

6. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com a pesquisa e o tratamento a que serei submetida;
7. 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;
8. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade;
9. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
10. 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

Artigo científico enviado para publicação na
Contraception

Em 14/02/2009 14:16, **Contraception** escreveu:

Ms. Ref. No.: CONTRACEPTION-D-09-00044

Title: Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period

CONTRACEPTION

Dear MD, PhD Carolina S Vieira,

Your submission "Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period" has been assigned manuscript number CONTRACEPTION-D-09-00044.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <http://ees.elsevier.com/contraception/>
2. Enter your login details
3. Click [Author Login]

This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for submitting your work to CONTRACEPTION.

Kind regards,

Shirley Davenport

Managing Editor

CONTRACEPTION

Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate puerperium

Milena Bastos Brito¹, Rui Alberto Ferriani^{1,2}, Silvana Maria Quintana¹, Marta Edna Holanda Diogenes Yazlle¹, Marcos Felipe Silva de Sá^{1,2}, Carolina Sales Vieira^{1,2*}

1. Department of Gynecology and Obstetrics at the University of São Paulo, Ribeirão Preto School of Medicine, Ribeirão Preto, Brazil

2. National Institute of Hormones and Women's Health

Correspondence:

*Carolina Sales Vieira

Avenida Bandeirantes, 3900, Campus Universitário, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP, Brasil, CEP-14049-900

Tel: +55 16 36022804

Fax: +55 16 36330946

Email: carol.sales@uol.com.br

Abstract

Background: The effects of etonogestrel implants (ETG) during the immediate postpartum period on maternal safety are unknown.

Study design: Forty healthy women were randomized to receive either ETG 24-48 h after delivery (n=20) or to medroxyprogesterone acetate during the sixth week of the puerperium (control; n=20). We measured the arterial pressure, maternal and neonatal weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood count, C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor (TNF-alpha), lipid profile, glycemia, and maintenance of lactation up to the twelfth week of the puerperium.

Results: BMIs and WCs were lower in the ETG group than in the control group (ETG: 22.3 ± 2.9 kg/m² vs. Control: 24.4 ± 2.3 kg/m², $p < .04$; ETG: 73.9 ± 6.7 cm vs. Control: 82.2 ± 6.9 cm, $p < .0001$). The remaining variables were similar between the two groups, except for HDL and TNF-alpha, which were lower in the ETG group.

Conclusion: ETG insertion during the immediate postpartum period was not associated with deleterious maternal clinical effects or with significant laboratory alterations.

Keywords: Postpartum period; Breast-feeding; Contraceptive; Metabolism; Adverse effects; Etonogestrel

1. Introduction

Despite the great advances and options regarding contraceptive methods that have been developed over the last few decades, about 50% of all pregnancies worldwide are not planned, with most of them occurring in developing countries [1]. This is due to several reasons such as difficulty in obtaining contraceptives, failure of the method, lack of medical guidance, difficulty in accessing health services, and lack of autonomy in the choice of a contraceptive method. Thus, long-lasting reversible contraceptives such as the etonogestrel (ETG) implant represent an option for the reduction of unwanted pregnancies, particularly for patients at risk for a short intergestational interval.

The immediate postpartum period represents a window of opportunity for appropriate family planning in a population, as the patient is staying at a health unit and is motivated to avoid a subsequent pregnancy in the near future. In addition, the importance of adequate intergestational periods (a mean of two years) in order to reduce neonatal, infant, and maternal mortality is well known [2,3,4].

The World Health Organization (WHO) recommends starting the use of progestogens alone by six weeks after delivery in breast-feeding women [5]. However, for patients at high risk of increased morbidity or mortality with a new pregnancy and/or with difficulty accessing health care, it is recommended that these contraceptives be prescribed during the immediate postpartum period [5,6].

Some studies have assessed the early administration of progestogen pills started during the first postpartum week and of medroxyprogesterone acetate initiated at two and seven days after delivery, with no differences being observed in newborn infant growth or in breast-feeding practice, such as duration of lactation or beginning of calorie supplementation [7,8,9].

The ETG implant is a highly effective long-lasting (three years) reversible contraceptive with pregnancy rates of 0-1%, with no need for patient action or regular clinical assessment in

order to maintain its efficacy. Additionally conception is permitted as soon as its use is interrupted [5,10]. ETG is the active metabolite of desogestrel, which has been demonstrated to be safe and effective for use by breast-feeding women and in the development of nursing infants [11,12]. However, there have been no studies regarding the maternal or neonatal safety when ETG is inserted during the immediate puerperium.

The objective of the present study was to assess maternal safety in terms of clinical and metabolic parameters, with the use of a long-acting progestogen only (ETG implant) during the immediate postpartum period, compared with the WHO-recommended method of prescribing progestogen on the occasion of the first postpartum return visit six weeks after delivery.

2. Materials and methods

This was a prospective randomized open clinical study comparing maternal clinical, and metabolic safety data regarding the use of an ETG implant during the immediate puerperium and the use of medroxyprogesterone acetate depot (MPA-D) started six weeks after delivery over a period of twelve weeks (www.clinicaltrials.gov, NCT00828542). The protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo (HCFMRP-USP).

Inclusion criteria were an age of 18 to 35 years old and a desire to receive long-lasting contraception after delivery. Exclusion criteria were as follows: being a smoker, alcoholic, or drug addict; having a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²; presenting a systemic disease; having a history (personal or family) of thromboembolic events; presenting alterations in hepatic enzymes (total bilirubin, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, or alanine aminotransferase); and being allergic to local anesthetics (xylocaine). On the basis of these exclusion criteria, three of the forty-six selected patients

were excluded due to hepatic alterations, and one was excluded due to obesity. Two were lost during the follow-up after moving to another address. Thus, a total of 40 volunteers were enrolled in the study after giving written informed consent to participate (Figure 1).

The sample size was calculated, considering the weight as the major variable. To detect a difference of at least one standard deviation between the groups during the first six weeks, 16 patients per group would be necessary. Twenty patients per group were selected due to the possibility of loss during the study.

The patients were randomized to two groups: 20 patients received treatment with the ETG implant (NV Organon, Oss, The Netherlands) inserted 24-48 hours after delivery, and 20 received no contraceptives for the first six weeks after delivery; at six weeks, they received 150 mg of MPA-D (EMS Sigma Pharma, Hortolândia, Brazil) injected intramuscularly (control group). The patients were followed-up six and twelve weeks after delivery.

Evaluation during the immediate puerperium was performed in the puerperium ward of HCFMRP-USP 24-48 hours after delivery in the morning after a 12-h fast. Patients and newborn infants were weighed; the systemic arterial pressure of the mothers was measured on the left arm with a mercury sphygmomanometer, with the patient in a sitting position after a rest of 20 minutes, by the same observer. Waist circumference (WC) and height were also measured by the same observer. Peripheral blood samples (20 mL each) were collected and stored in plastic conical tubes (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) under vacuum with a separating gel barrier. The blood samples were processed within two hours after being collected. They were centrifuged at 2500 rpm in a Cientec CT 5000 centrifuge (Cientec Equipments for Laboratories, São Paulo, Brazil) at room temperature (mean, 22°C; range, 18–24°C) for 10 minutes. The serum was stored at -80°C for a later simultaneous determination of all variables, except for the blood count, which was performed in real time.

All patients received a menstrual calendar to record their bleeding patterns and possible side effects, and they were instructed to abstain from sexual relations until the next return visit (six weeks after delivery). Information regarding the duration of lactation was provided by the patients at the return visits. The criteria proposed by the WHO in 1986 were used to assess the experience of vaginal bleeding in patients taking progestogens only [13].

For the return visits, the patients were instructed to fast for 12 hours and to arrive at HCFMRP-USP in the morning with their newborn infants, at which time they were submitted to the procedures described above.

The following variables were analyzed: fasting glycemia, determined by the oxidase method, using a Konelab 60i apparatus (Wiener Lab[®], Rosario, Argentina); total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, and triglycerides (TG), determined by an enzymatic method, using the BT 3000 Plus apparatus (Wiener lab[®]); LDL-cholesterol, calculated according to the Friedewald formula [$\text{LDL-cholesterol} = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$] as none of the samples contained triglyceride levels exceeding 400 mg/dl [14]; ultrasensitive C-reactive protein (CRP) measured by chemoluminescence with the DPC Immulite[®] 2000 apparatus (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA[®]); and interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), determined by chemoluminescence, using the DPC Immulite[®] 1000 apparatus and the respective kits for Immulite[®] 1000 (Siemens[®], CA, USA). Complete blood counts were performed using an automated system (Coulter Gen-S – System 2; Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA).

2.1. Statistical analysis

The normality of the variables was determined by the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Continuous variables with normal distributions were compared within groups with ANOVA followed by the Tukey post-test, while variables that were continuous but not

normally distributed were compared with the Friedman test followed by the Dunn post-test. For intergroup comparisons, continuous variables with normal distributions were compared with the unpaired t-test, while variables that were continuous but not normally distributed were compared with the Mann-Whitney test. The Fisher exact test or the chi-square test was used for categorical variables. The level of significance was set at 5% for all analyses. Data were analyzed statistically with SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, AC, USA) software. The results are reported as means $\pm$ standard deviation (SD).

3. Results

The basal clinical and demographic characteristics of the two groups were similar, with no differences in age, weight, BMI, systolic arterial pressure (SAP) or diastolic arterial pressure (DAP), WC, parity, route of delivery, family income, schooling, newborn birth weight, or percentage of previous lactations (Table 1).

Although women were instructed to abstain from sexual relations until the first return visit, 40% of the women in the ETG group and 45% of the controls reported having had sexual relations before the end of the 40 days of puerperium.

Among the maternal clinical parameters, there was a reduction in weight and in SAP and DAP during the period of twelve weeks in both groups, with no significant differences between them (Table 2). However, BMIs and WCs were lower in the ETG group than in the control group after the twelfth week postpartum (ETG: 22.3 ± 2.9 kg/m² vs. Control: 24.4 ± 2.3 kg/m², $p = 0.04$; ETG: 73.9 ± 6.7 cm vs. Control: 82.2 ± 6.9 cm, $p < 0.0001$, respectively). A new statistical analysis was performed after excluding the puerperae who had discontinued breast-feeding, but BMIs continued to be lower in the ETG group, as compared with the control group (ETG: 18.9 ± 8.6 kg/m² vs. Control: 23.7 ± 2.3 kg/m², $p = 0.02$).

There was no difference in the maintenance of lactation between the two groups (Table 2). The newborn infants of implant users tended to gain more weight during the first six weeks after delivery, as compared with the infants of the control mothers (ETG: 1460.5 ± 621.3 g *vs.* Control: 1035 ± 562.4 g , $p = 0.05$). However, there was no difference in final weight gain from the birth weight between the infants of the two groups by the twelfth week of puerperium (Table 2).

The most frequent side effect in the ETG group was headache [ETG: 45% (9/20) *vs.* Control: 10% (2/20), $p = 0.03$]. ETG users also reported nervousness (25%), hair loss (10%), and nausea (5%). The control puerperae reported acne (5%), abdominal cramps (10%), and nausea (5%). There was no difference in bleeding patterns between the groups, with a predominance of infrequent bleeding in both (ETG: 45% *vs.* Control: 60%), followed by amenorrhea (ETG: 40% *vs.* Control: 35%) and frequent and prolonged bleeding (ETG: 15% *vs.* Control: 5%) during the first twelve weeks of puerperium ($p = 0.47$).

Hematological evaluation revealed increased hemoglobin levels and reduced leukocytes in both groups over the twelve-week period, with no significant differences between the groups, and a reduction in platelet counts in the ETG group, again with no significant differences between groups (Table 3).

Glycemia levels increased in both groups, with no significant difference between them (Table 3). Regarding the lipid profile, there was a reduction in TG, TC, and LDL levels in both groups, with no significant differences between them (Table 3). HDL levels also declined in both groups, but the decrease was significantly greater in the ETG group during the first six weeks, as compared with the control (ETG: 52.6 ± 8.0 mg/dL *vs.* Control: 65.5 ± 10.9 mg/dL; $p < 0.0001$). Levels of inflammatory markers such as CRP and IL-6 were reduced in both groups, with no significant differences between them. Similarly, TNF-alpha levels did not differ significantly between groups, but the levels increased among the controls during the

twelve-week period after delivery (basal Control: 13.34 ± 3.62 pg/mL vs. Control after 12 weeks: 14.61 ± 4.5 pg/mL; $p = 0.0004$) (Table 3).

4. Discussion

Previous studies have demonstrated maternal and neonatal safety regarding the use of the ETG implant during menacme inserted on the 28th day of puerperium and outside this period. However, the present study is the first to evaluate maternal and neonatal safety with the insertion of the ETG implant in the immediate postpartum period.

Breast-feeding leads to ovarian suppression, but the resumption of ovulation is imprecise and depends on the breast-feeding pattern, maternal biological variables, and nutritional, geographic, cultural, and socioeconomic factors. More than 50% of the first menstruations after delivery are preceded by ovulation, which is a matter of concern for unassisted populations or populations with limited access to health care [15].

The insertion of the ETG implant during this period means that women would leave the maternity ward with their contraceptive choice resolved. This is an interesting action for patients with high rates of unwanted pregnancies and short intergestational intervals, such as adolescents, low-income patients in unstable relationships, drug addicts, women living in rural areas, and women who do not breast-feed [1].

Studies evaluating adverse effects in users of the ETG implant outside the puerperium have observed weight gain in these women [16]. However, in the present study, there was a surprisingly greater reduction of BMI and WC in the ETG group than in the control group. The literature has shown that it is difficult to interpret the weight changes that are supposedly related to contraceptive methods, since most studies of the long-term use of any contraceptive (even non-hormonal methods) have reported weight gain among users, suggesting that this weight gain may be related to other external factors [17]. Considering that lactating women

present a more rapid weight loss than non-lactating women, even after the exclusion of non-lactating women, the lower weight gain among ETG users was maintained.

The side effects typically reported by the users of progestogens only are irregular bleeding, acne, mood swings, and mastalgia [16,18]. All of the patients studied here reported similar symptoms, except for a more frequent complaint of headache in the ETG group, a symptom known to be associated with the ETG implant. In previous studies, headache was the main adverse effect reported by users of the ETG implant (15%), but only 1.6% of the patients reported headache as the cause of discontinuation of the method [19]. The safety and tolerability of another progestogen implant, levonorgestrel, in the immediate puerperium (<48 hours after delivery) were evaluated in 121 women and compared with those observed in 120 women receiving the implant after four to six weeks. No significant changes were observed regarding weight, SAP, DAP, nausea, or mood swings. However, as also observed here, the complaint of headache was more frequent when the insertion was immediate (15% vs. 2.8%); this is a side effect also known to be associated with the ETG implant [20].

The main causes of discontinuation of the contraceptive implants in a previous study were menstrual changes [21]. The main menstrual change reported by users of the ETG implant outside the puerperium was infrequent bleeding (33.3%), followed by amenorrhea (21.4%) and prolonged bleeding (16.9%) [19]. In the present study, we found no difference in bleeding patterns between the ETG group and the control group. The menstrual irregularities most frequently reported by the patients were similar to those detected outside the puerperium, i.e., infrequent bleeding (45%), followed by amenorrhea (40%) and frequent bleeding (15%).

Any medication to be administered during the puerperium should be evaluated in terms of its effects on lactation and on the newborn infant. Indeed, the beneficial effects on breastfeeding are unquestionable. As also observed in previous studies, we did not detect a difference in the rate of maintenance of lactation between ETG users and women using non-

hormonal contraceptives [11,12]. Studies comparing the use of the ETG implant inserted between the 28th and 56th day of puerperium and the use of a copper intrauterine device (IUD) detected no difference in the volume or composition of milk (total fat, total protein, and lactose), the duration of lactation, or newborn weight gain during three years of use of the medication. Related to the tendency of an increase in newborn weight during the first six weeks after delivery in the ETG group compared with the control group in our study, Karim et al. [22] observed a greater weight gain in infants born to users of MPA-D administered during the first week of puerperium, as compared with women in a control group. This fact may be explained by the anabolic action of the hormone, as a 1.7% transfer of the maternal serum ETG dose occurs via lactation during the first month of insertion, decreasing to 0.8% thereafter, without interfering with the physical or psychomotor development of the infants [11].

Some consensus studies have considered the association between coronary artery disease and the use of hormonal contraceptives, mainly due to the effect of estrogen. Studies of progestogens (alone) and the risk for cardiovascular disease (CVD) are scarce, but they consistently show that progestogens do not significantly increase the risk for CVD [5,23-25]. In the present study, as well as in a previous investigation, the levels of serum inflammatory markers (CRP, IL-6, and TNF-alpha), which are independent risk factors for CVD, were reduced during the twelve-week period after implant insertion. A study assessing risk factors for CVD in 18 users of the ETG implant versus 18 women taking no hormonal contraceptives demonstrated a 36% reduction in CRP levels and no differences in nitric oxide, endothelin-1, or cytokine transforming growth factor beta between groups. The authors concluded that the ETG implant exerts no negative effects on the risk factors for CVD [24,25]. An interesting aspect of the present study was the increase in TNF-alpha levels observed in the control group after six weeks of MPA-D treatment, which were significantly higher than those in the ETG

group during the same period of time. This may be explained by the higher BMI in the control group, since adipocytes are also producers of TNF-alpha [26,27]. There are no studies involving MPA-D during menacme and markers of CVD risk. However, a previous study assessing the inflammatory markers of CVD risk in postmenopausal women demonstrated a reduction in CRP levels, with no change in IL-6 levels in MPA-D users. TNF-alpha levels were not determined [28].

It is widely accepted that CVD is associated with higher levels of TC and LDL-cholesterol and with lower levels of HDL-cholesterol. The progestogen component may lead to a reduction in HDL, depending on the dose and androgenic nature of the hormone [29]. During the physiological puerperium, there is a reduction in the lipid profile values to pre-gravidic levels, as observed in the present study. We detected a reduction of the entire lipid profile (TC, LDL, HDL, TG) during a period of twelve weeks after delivery and a more marked reduction of HDL in the ETG group during the first six weeks, which is most likely due to the action of the drug during this period, although the levels remained within normal limits. A longitudinal study of women aged 22 to 41 years evaluated the effect of ETG and levonogestrel implants versus the copper IUD on lipid metabolism. It detected fluctuations in the serum concentrations of TC, TG, HDL, and LDL in three groups studied over a period of three years, with a decreasing tendency in TC and LDL levels among the users of both implants. However, a statistically significant difference was observed between the groups at certain time points, suggesting that these fluctuations may not be related to the use of the drugs, but rather to other external factors [30]. On the other hand, another study evaluating 70 users of the ETG implant, aged 22 to 33 years old, detected increased but still normal TC and TG levels after three years of use of the medication, as compared with pre-insertion levels, with no changes in HDL, LDL, or glycemia [31].

As demonstrated in the literature, glycemia, while slightly elevated, was within normal values in both groups. The increase in glycemia observed in both groups was due to the hormonal changes typical of the puerperium, with a reduction in the counter-insulin hormones (placental lactogen hormone, glucagons, and cortisol) responsible for gestational insulin resistance and for the return of glycemia levels to pre-gravidic values [32].

Although the study sample is too small to reach definitive conclusions regarding the severe adverse effects (such as venous thrombosis) of the ETG implant during the immediate puerperium, the present clinical and laboratory results agree with the findings from the international literature. No deleterious maternal or neonatal effects were observed after the insertion of the ETG in the immediate puerperium, and the changes detected were similar to those observed at the beginning of MPA-D treatment after six weeks.

Despite the results of the present study, not all puerperae should begin using progestogens alone before discharge from the hospital. However, the present study contributes further safety data regarding this practice in groups of patients at risk of short intergestational intervals, such as those who will not breast-feed, or patients who have difficult access to the health system.

In conclusion, the early use of the ETG-releasing implant was not associated with deleterious maternal clinical or metabolic effects. In addition, users of the ETG implant showed a greater BMI reduction within twelve weeks after delivery. Considering that many of these patients engaged in sexual relations before the first return medical visit, the use of the ETG implant in the immediate puerperium, especially in a selected group of patients, has the potential to increase the intergestational interval, contributing to the reduction of neonatal/infant and maternal mortality related to short intervals between pregnancies.

Funding information: This study received financial support from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo) and from the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, National Council for Scientific and Technological Development).

Acknowledgments

We are grateful to our technicians, Maria Albina V. Bortolheiro and Océlia de Vasconcelos.

References

- [1] Finer LB, Henshaw Sk. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38:90-6.
- [2] Conde-Agudelo A, Belizan JM. Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study. *BMJ* 2000;321(7271):1255-9.
- [3] Roussos D, Panidis D, Gkoutzioulis F, Kourtis A., Mavromatidis G, Kalahanis I. Effect of the interval between pregnancies on the health of mother and child. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:4-6.
- [4] Rutstein SO. Effects of preceding birth intervals on neonatal, infant and under-five years mortality and nutritional status in developing countries: evidence from the demographic and health surveys. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 9: S7-24.
- [5] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edn. Geneva: World Health Organization; 2004.
- [6] Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol* 2007;109 (2 Pt 1):479-80.

- [7] McCann MF, Moggia AV, Higgins JE, Potts M, Becker C. The effects of a progestin-only oral contraceptive (levonorgestrel 0.03 mg) on breast-feeding. *Contraception* 1989;40: 635-48.
- [8] Moggia AV, Harris GS, Dunson TR, Diaz R, Moggia MS, Ferrer MA, et al. A comparative study of a progestin-only oral contraceptive versus non-hormonal methods in lactating women in Buenos Aires, Argentina. *Contraception* 1991;44: 31-43.
- [9] Halderman LD, Nelson AL. Impact of early postpartum administration of progestin-only hormonal contraceptives compared with nonhormonal contraceptives on short-term breast-feeding patterns. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1250-6.
- [10] Hatcher RA, Trussell J, Stewart F, Nelson A, Cates W, Guest F, et al., editors. *Contraceptive technology*. 18th edn. New York: Ardent Media; 2004.
- [11] Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, Thaithumyanon P, Punnahitananda S, Tosukhowong P, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon on parameters of breastfeeding compared with those of an intrauterine device). *Contraception*. 2000;62:239-46.
- [12] 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;73:368-71.
- [13] Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986;34:253-60.
- [14] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

- [15] Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz kF. Hormonal contraception during lactation. Systematic review of randomized controlled trials. *Contraception*. 2003;68:233-8.
- [16] Urbansek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* 1998;58:109S-15S.
- [17] Brache V, Faundes A, Alvarez F, Cochon L. Nonmenstrual adverse events during use of implantable contraceptives for women: data from clinical trials. *Contraception* 2002;65:63-74.
- [18] Affandi, B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998;58:99S–107S.
- [19] Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2008; *In press*
- [20] Phemister DA, Laurent S, Harrison FN Jr. Use of Norplant contraceptive implants in the immediate postpartum period: safety and tolerance. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:175-9.
- [21] Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids*. 2000; 65:681-5.
- [22] Karim M, Ammar R, el-Mahgoub S, el-Ganzoury B, Fikri F, Abdou I. Injected progestogen and lactation. *Br Med J* 1971;1:200-3.
- [23] Mainwaring R, Hales HA, Stevenson k, Hatasaka HH, Poulson AM, Jones kP, Peterson CM. Metabolic parameters, bleeding, and weight changes in U.S. women using progestin only contraceptives. *Contraception* 1995;51:149-153.
- [24] Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on transforming growth factor beta1 and endothelin-1. *Horm Metab Res* 2008;40:692-6

- [25]. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol* 2008;68:355-60.
- [26] Parkar M, Tabona P, Newman H, Olsen I. IL-6 expression by fibroblast is regulated by androgen. *Cytokine* 1998;10: 613-9.
- [27] Gonzalez F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Altered tumor necrosis factor alpha release from mononuclear cells of obese reproductive-age women during hyperglycemia. *Metabolism*. 2006;55:271-6.
- [28] Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Fukaya T. Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation* 2002;105;1436-9.
- [29] La Rosa J. The varying effects of progestins on lipid levels and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1621-9.
- [30] Suherman Sk, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception* 1999;60:281-7.
- [31] Innal MM, Yildirim Y, Ertopcu k, Avci ME, Ozelmas I, Tinar S. Effect of the subdermal contraceptive etonogestrel. *Eur J Cont Reprod Health Care* 2008;28:1-5.
- [32] Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism in the fed and fasted rat. *J. Clin Invest* 48:2260-73.

Figure 1: Flow chart for the selection of study participants.

Table 1: Baseline demographic characteristics.

	ETG group	Control group	p
Age (years)	22.5 ± 2.5	22.9 ± 4.4	0.75 ^a
Current delivery			
Vaginal	80% (16/20)	85% (17/20)	1 ^b
Cesarean	20% (4/20)	15% (3/20)	
Parity			
1	35% (7/20)	60% (12/20)	0.28 ^c
2	40% (8/20)	25% (5/20)	
≥ 3	25% (5/20)	15% (3/20)	
Family income			
< 2 minimum wages	45% (9/20)	40% (8/20)	1.0 ^d
2-6 minimum wages	55% (11/20)	60% (12/20)	
Schooling			
< 8 years	20% (4/20)	25% (5/20)	0.15 ^e
8-11 years	70% (14/20)	65% (13/20)	
≥ 12 years	10% (2/20)	10% (2/20)	
Previous breast-feeding	55% (11/20)	45% (9/20)	0.75 ^f
Newborn infant weight (g)	3248 ± 422	3143 ± 543	0.5 ^g

ETG: etonogestrel

a, g = unpaired Student t-test

b, d, f = Fisher exact test

c, e = chi-square test

Table 2: Comparison of the clinical effects of etonogestrel-releasing implant inserted during the immediate puerperium versus the control during the first 12 weeks after delivery.

Variables	ETG group		Control group		Intergroup comparison
	Value	p ^a	Value	p ^a	p ^{b,c}
Weight (kg)					
Basal	62.2 ± 9.4	<0.0001	64.2 ± 6.8	<0.0001	0.44 ^b
6 weeks	57.6 ± 8.4		61.7 ± 7.1		0.12 ^b
12 weeks	57.4 ± 9.1		6.9 ± 7.7		0.20 ^b
BMI (kg/m ²)					
Basal	24.1 ± 3.1	<0.0001	25.4 ± 2.1	<0.0001	0.14 ^b
6 weeks	22.3 ± 2.9		24.4 ± 2.3		0.02 ^b
12 weeks	22.3 ± 3.1		24.1 ± 2.6		0.04 ^b
SAP (mmHg)					
Basal	114 ± 12.3	0.001	110 ± 9.7	0.006	0.26 ^b
6 weeks	106 ± 6.8		101 ± 1.2		0.08 ^b
12 weeks	105 ± 8.3		103.5 ± 1.4		0.62 ^b
DAP (mmHg)					
Basal	68 ± 8.3	0.02	68 ± 7.7	<0.0001	1 ^b
6 weeks	62 ± 6.2		62 ± 4.1		1 ^b
12 weeks	63.5 ± 6.7		6.5 ± 2.2		0.07 ^b
WC (cm)					
Basal	91.0 ± 7.8	<0.0001	93 ± 4.3	<0.0001	.35 ^b
6 weeks	75.7 ± 6.6		83.9 ± 6.1		<0.0001 ^b
12 weeks	73.9 ± 6.7		82.2 ± 6.9		<0.0001 ^b
Lactation (%)					
6 weeks	95		85		1.0 ^c
12 weeks	85		75		0.7 ^c
Sexual relations <6 weeks (%)	40		45		1.0 ^c
NB weight (g)					
6 weeks	1460 ± 621		1035 ± 562		0.05 ^b
12 weeks	2756 ± 696		2460 ± 709		0.2 ^b

ETG: etonogestrel; BMI: body mass index; SAP: systolic arterial pressure; DAP: diastolic arterial pressure; WC: waist circumference; NB: newborn

a = ANOVA followed by the Tukey post-test, b = unpaired Student t-test, c = Fischer exact test

Table 3

Comparison of the biochemical data of users of the etonogestrel-releasing implant inserted during the immediate puerperium and of users of depot medroxyprogesterone acetate 6 weeks after delivery.

Variables	ETG Group		Control Group		Intergroup comparison
	Value	p ^a	Value	p ^a	p ^b
Hb (g/dL)					
Basal	11.5 ± 1.4	<0.0001	11.5 ± 1.7	0.0003	0.94
6 weeks	12.6 ± 1.0		12.6 ± .9		0.97
12 weeks	12.8 ± 1.0		12.7 ± .8		0.57
Plat. (x10 ³ /μL)					
Basal	250.1 ± 82.0	0.003	268.6 ± 77.9	0.15	0.47
6 weeks	290.0 ± 81.5		284.1 ± 77.5		0.81
12 weeks	282.2 ± 82.9		288.2 ± 64.8		0.80
Leu (x10 ³ céls/μL)					
Basal					
6 weeks	15.8 ± 4.5	<0.0001	13.7 ± 4.1	<0.0001	0.13
12 weeks	6.8 ± 1.4		7.0 ± 1.2		0.55
	7.2 ± 1.8		6.6 ± 1.2		0.20
Gly (mg/dL)					
Basal	67.1 ± 9.7	<0.0001	7.95 ± 8.0	<0.0001	0.18
6 weeks	77.6 ± 6.7		79.95 ± 4.0		0.19
12 weeks	79.3 ± 5.7		81.45 ± 6.3		0.26
TG (mg/dL)					
Basal	169.2 ± 59.9	<0.0001	157.2 ± 5.6	<0.0001	0.50
6 weeks	71.2 ± 48.9		8.5 ± 42.8		0.53
12 weeks	62.6 ± 32.1		55.6 ± 2.7		0.42
TC (mg/dL)					
Basal	225.6 ± 55.5	<0.0001	224.7 ± 47.3	<0.0001	0.95
6 weeks	172.5 ± 23.4		186.6 ± 26.9		0.08
12 weeks	165.1 ± 27.5		158.1 ± 25.7		0.41
HDL (mg/dL)					
Basal	60.7± 13.2	0.002	72.7± 17.7	<0.0001	0.02
6 weeks	52.6± 8.0		65.5± 1.9		<0.0001
12 weeks	52.5± 8.6		53.0± 8.9		0.84
LDL (mg/dL)					
Basal	131.0 ± 45.1	0.0001	120.5 ± 40.6	0.004	0.44
6 weeks	105.6 ± 19.8		105.0 ± 23.1		0.94
12 weeks	100.1 ± 24.6		93.2 ± 23.5		0.42

CRP (mg/L)					
Basal	60.21 ± 55.9	<0.0001	55.78 ± 46.2	<0.0001	0.79
6 weeks	6.16 ± 7.7		3.64 ± 5.4		0.25
12 weeks	2.21 ± 2.5		1.93 ± 1.7		0.69
IL-6 (pg/mL)					
Basal	16.87 ± 20	<0.0001	9.39 ± 6.7	<0.0001	0.12
6 weeks	2.20 ± 1.6		2.6 ± 3.6		0.66
12 weeks	1.74 ± 0.9		2.68 ± 3.8		0.3
TNF-α (pg/mL)					
Basal	13.64 ± 5.05	0.12	13.34 ± 3.62	0.0004	0.83
6 weeks	13.69 ± 3.8		12.38 ± 4.4		0.33
12 weeks	13.05 ± 3.3		14.61 ± 4.5		0.23

ETG:etonogestrel, Hb: hemoglobin, Plat.: platelets, Leu: leukocytes, Gly: glycemia, TG: triglycerides, TC: total cholesterol, HDL: low density lipoprotein, LDL: high density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, IL: interleukin, TNF: tumor necrosis factor
a = ANOVA followed by the Tukey post-test, b = unpaired Student t-test

www.journalexperts.com

American Journal Experts Editorial Certification

This document certifies that the manuscript titled "Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate puerperium" was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at American Journal Experts. Neither the research content nor the authors' intentions were altered in any way during the editing process.

Documents receiving this certification should be English-ready for publication - however, the author has the ability to accept or reject our suggestions and changes. To verify the final AJE edited version, please visit our verification page. If you have any questions or concerns over this edited document, please contact American Journal Experts at support@journalexperts.com

Manuscript title: Safety of the etonogestrel-releasing
implant during the immediate puerperium

Authors: Carolina Sales Vieira

Key: FFA1-E247-AE38-2B45-2892

This certificate may be verified at www.journalexperts.com/certificate

American Journal Experts is an association of Ph.Ds and Ph.D. graduate students from America's top 10 research universities. Our editors come from nearly every research field and possess the highest qualifications to edit research manuscripts written by non-native English speakers. We provide the quickest turnaround times at the lowest prices in the industry. For more information, please visit www.journalexperts.com, or for volume discounts for academic journals, please contact us by email at sales@journalexperts.com