

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

**Giordana Campos Braga**

**Efeito do uso de anticoagulante oral sobre o padrão de  
sangramento associado ao uso do sistema intrauterino liberador  
de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou  
com passado de trombose**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2013**

**GIORDANA CAMPOS BRAGA**

**Efeito do uso de anticoagulante oral sobre o padrão de sangramento associado ao uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose**

Dissertação apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências Médicas

**Orientadora: Profa. Dra. Carolina Sales Vieira Macedo**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2013**

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

Braga, Giordana Campos.

Efeito do uso de anticoagulante oral sobre o padrão de sangramento associado ao uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose. Ribeirão Preto, 2013

74 p. : il. ; 30 cm

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

Orientadora: Macedo, Carolina Sales Vieira

1. Mulheres trombofílicas.
2. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.
3. Anticoagulante oral.
4. Tromboembolismo venoso

## **DEDICO ESTE TRABALHO**

A **Deus** que por diversas formas, muitas vezes incompreendidas por mim, me mostra o caminho a seguir. A você que sempre acha uma forma de me manter forte e firme, que remove as minhas convicções e objetivos, mostrando que as coisas ocorrem naturalmente, só precisamos ter paciência e coragem.

À minha mãe, **Célia Campos Braga**, mulher forte e generosa, que me incentiva a ir atrás dos meus sonhos, me mostrando que apesar de longe geograficamente, tenho sempre um lugar seguro para onde voltar.

A meu Daddy, **Edgar Roosevelt Braga Filho**, exemplo de inteligência e dedicação aos estudos, que me mostrou o amor pelo conhecimento e que o ser transcende o imaginário quando se dedica.

A meu irmão, **Ramon**, criatura surpreendente que me orgulha a cada dia com sua dedicação e caráter.

À minha orientadora, **Carolina Sales**, cuja generosidade e dedicação ao ensino são incomparáveis. De um conhecimento e conduta incomum, aprendi com ela mais que passar o conhecimento, aprendi a viver o conhecimento, a ajudar a construí-lo e a motivá-lo no íntimo do aluno. Aprendi o verdadeiro sentido de ser Mestre. Obrigado, Carol, pela confiança e carinho.

**“Só desperta paixão por aprender quem tem  
paixão por ensinar.”**

**(Paulo Freire)**

## AGRADECIMENTOS

Às mulheres que participaram do estudo como voluntárias, que depositaram confiança e colaboração para este trabalho.

À minha amiga irmã, **Karolina Avelino**, cujo carinho me incentiva a realizar meus sonhos mesmo estando distante de todos os mais próximos.

Aos meus amigos, **Karina Xavier, Marcos Oliveira, Olivia Gomes e Andrei Correia**, que fazem minha vida mais feliz por conhecê-los e compartilhar os momentos juntos de maneira leve e feliz.

As amigas, **Renata Paixão e Ana Paula Rangel**, que mesmo distantes sinto o carinho e força para me fazer perseverar. Tenho muito orgulho das profissionais e pessoas que nos tornamos dentre todas as dificuldades.

À amiga, **Adriana Leão**, que foi uma peça chave para eu realizar este sonho de ser Mestre, cujo carinho e confiança me ajudaram a iniciar essa jornada acadêmica.

A amiga, **Milena Bastos Brito**, que me ajudou na realização desse trabalho de forma pessoal, carinhosa e muito generosa.

Aos meus familiares que sempre estiveram perto apesar da distância.

À amiga, **Océlia de Vasconcelos**, auxiliar do Setor de Pesquisa Clínica, que me ajudou na evolução deste trabalho, enchendo os meus caminhos de Luz e boas energias.

À Comissão de Pós-graduação em Tocoginecologia, pela oportunidade de fazer minha pós-graduação neste setor, o que é motivo de muito orgulho para mim.

Ao Professores Doutores: **Rui Ferriani, Paula Navarro e Ana Carolina de Sá**, que através da primeira aula de Metodologia me fizeram perceber que estava no lugar certo.

À **Suelen Bezerra**, secretária da pós-graduação em Tocoginecologia, pela amizade, competência e paciência comigo, sempre disposta a me ajudar.

A todos os Professores e Médicos contratados do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, em especial a **Silvana Quintana, Patrícia Melli, Anderson Melo** cuja oportunidade de convivência e aprendizados me tornaram uma profissional melhor.

Aos Professores Doutores: **Marcos Felipe Silva de Sá e Andréa Garcia**, pela disponibilidade para participar da minha banca de doutorado fornecendo sugestões que contribuirão com meu aprendizado.

A todos que direto ou indiretamente me ajudaram a concretizar em trabalho.



## RESUMO

BRAGA, GC. **Efeito do uso de anticoagulante oral sobre o padrão de sangramento associado ao uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

Os progestagênios isolados são contraceptivos indicados que em trombofílicas e/ou com passado de tromboembolismo venoso (TEV). Algumas dessas mulheres, também utilizam anticoagulantes orais (ATCO) o que pode implicar em alterações no padrão de sangramento menstrual associado ao uso de progestagênios isolados. **Objetivo:** avaliar os efeitos do uso de ATCO no padrão de sangramento associado ao sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) em mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV. **Métodos:** Trata-se de um estudo de coorte prospectiva que dividiu as mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV em dois grupos, usuárias de ATCO e não-usuárias de ATCO. Padrão de sangramento, peso, índice de massa corpórea (IMC) e circunferência abdominal foram comparados entre os grupos antes, 6 e 12 meses após a inserção do SIU-LNG. **Resultados:** Foram incluídas 33 mulheres, entre 18 e 45 anos, 16 usuárias de ATCO e 17 não-usuárias. Houve aumento de 3,9% do peso e 3,8% do IMC em das usuárias de ATCO após 12 meses da inserção do SIU-LNG ( $p < 0,01$ ). Houve aumento de hemoglobina e hematócrito em ambos os grupos. Não se observou diferença entre o padrão de sangramento de ambos os grupos, sendo a amenorréia o padrão mais frequente nos dois grupos (41,2% em ambos) 12 meses após a inserção do SIU-LNG. Utilizar ATCO não aumentou a frequência e a duração de sangramento genital. Conclusão: As usuárias e não-usuárias de ATCO tiveram padrão de sangramento semelhante após a inserção do SIU-LNG. Os níveis de hemoglobina e hematócrito aumentaram em ambos os grupos.

**Palavras-chave:** mulheres trombofílicas, SIU-LNG, anticoagulante oral, tromboembolismo venoso

## ABSTRACT

BRAGA, GC. **Effect of oral anticoagulant therapy on the pattern of bleeding associated with use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and / or with a history of thrombosis.** Dissertation (Master) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

**Background:** Progestogen-only contraceptives (POCs) are suitable for women with thrombophilia and/or a history of venous thromboembolism (VTE). Several of these women, however, use oral anticoagulant therapy (OAT), which can impair the bleeding pattern associated with POC use. We evaluated the effects of OAT use on the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in women with thrombophilia and/or a history of VTE. **Study Design:** This prospective cohort study followed 2 groups of women, all of whom were thrombophilic and/or had a history of VTE: OAT users and non-users. Bleeding patterns, blood pressure, body mass index (BMI), weight, complete blood count and waist circumference were compared between the 2 groups before and 6 and 12 months after LNG-IUS insertion. **Results:** The patient cohort consisted of 33 women aged 18 to 45 years old, including 16 OAT users and 17 non-users. Body weight increased by 3.9% and BMI by 3.8% in OAT users 12 months after LNG-IUS insertion ( $p < 0,01$ ). Hemoglobin and hematocrit levels increased by approximately 10% in both groups. There was no difference between the groups in bleeding patterns, with amenorrhea being the most frequent pattern in both groups (41.2% each) 12 months after LNG-IUS insertion. OAT did not increase the frequency of prolonged and/or frequent bleeding. **Conclusion:** OAT users and non-users had similar bleeding patterns after insertion of the LNG-IUS. Hemoglobin and hematocrit levels increased in both groups.

**Keywords:** thrombophilic women, LNG-IUS, anticoagulant, venous thrombosis

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fluxograma do estudo .....	32
<b>Figura 2</b> – Padrão de sangramento de mulheres usuárias e não-usuárias de anticoagulante (ATCO) A) Seis meses e B) Doze meses após inserção do uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel .....	40

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Critérios de elegibilidade para uso de métodos contraceptivos segundo Organização Mundial de Saúde .....	16
<b>Tabela 2</b> – Critérios para uso dos contraceptivos em mulheres de risco para trombose venosa, segundo Organização Mundial de Saúde .....	17
<b>Tabela 3</b> – Impacto do uso de contraceptivos pelas mulheres que não têm suas necessidades contraceptivas atendidas em países em desenvolvimento .....	18
<b>Tabela 4</b> – Percentual de mulheres que engravidaram no primeiro ano de uso do método contraceptivo e percentual de continuidade do uso no final do primeiro ano .....	22
<b>Tabela 5</b> – Características das mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral (ATCO) incluídas no estudo .....	35
<b>Tabela 6</b> – Comparação intragrupo de mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral em 12 meses após a inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel .....	37
<b>Tabela 7</b> – Comparação intergrupo de mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral em 12 meses após a inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

**ATCO** – anticoagulante oral

**AHC** – anticoncepcional hormonal

**AHST** – Ambulatório de Hemostasia

**AMPD** – acetato de medroxiprogesterona de depósito

**CA** – circunferência abdominal

**CC** – contraceptivo combinado

**DIU** – dispositivo intrauterino

**DP** – desvio-padrão

**EP** – embolia pulmonar

**Hb** – hemoglobina

**HC-FMRP-USP** – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto –  
Universidade de São Paulo

**Ht** – hematócrito

**IMC** – índice de massa corpórea

**INR** – índice internacional de normatização

**LARCS** – long-acting reversible contraceptives (contraceptivos reversíveis de longa duração)

**Leu** – leucócitos

**MS** – Ministério da Saúde

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PAI** – Inibidor do ativador do Plasminogênio

**Plaq** – plaquetas

**PP** – progestagênios isolados

**SAAF** – síndrome dos anticorpos antifosfolípidos

**SHBG** – globulina transportadora de hormônios sexuais

**SIU-LNG** – sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

**TEV** – tromboembolismo venoso

**TVP** – trombose venosa profunda

**WHO** – World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1 Hemostasia e Trombose.....	19
1.2 Impacto da gestação no sistema hemostático .....	20
1.3. Anticoncepção em trombofilicas e/ou com passado de trombose.....	21
1.3.1 Métodos Contraceptivos Não-Hormonais .....	21
1.3.2 Métodos Contraceptivos Hormonais .....	23
1.3.2.1 Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).....	23
1.4 Estudos com trombofilicas e com usuárias de ATCO – revisão da literatura .....	24
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>29</b>
3.1 Objetivos Gerais .....	29
3.2 Objetivos Específicos .....	29
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
4.1 Critérios de inclusão .....	30
4.2 Critérios de exclusão .....	31
4.3 Aspectos Éticos .....	33
4.4 Protocolo de coleta dos exames e métodos .....	33
4.4.1 Variáveis independentes:.....	34
4.4.2 Variáveis dependentes .....	34
4.5 Análise estatística .....	34
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
5.1 Comparação intragrupo .....	36
5.2 Comparação intergrupo .....	38
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>44</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>45</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>50</b>
<b>ARTIGO CIENTÍFICO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA CONTRACEPTION.....</b>	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A trombose consiste na formação inadequada de coágulos na circulação venosa e/ou arterial levando a uma consequente oclusão e obstrução do fluxo sanguíneo local. Quando há desprendimento do trombo formado e oclusão à distância de um vaso sanguíneo, denomina-se de tromboembolismo. As variantes clínicas mais frequentes do tromboembolismo venoso (TEV) são a trombose venosa profunda e a embolia pulmonar. A estase venosa e hipercoagulabilidade mediante uma lesão vascular (tríade de Virchow) é essencial para o evento tromboembólico (FURIE, 2009).

Apesar da baixa incidência de TEV em mulheres na idade reprodutiva (1 a 10 casos para 10.000 mulheres/ano) (HEINEMANN; DINGER, 2007), as repercussões sobre a morbimortalidade e qualidade de vida tornam essa enfermidade de grande relevância. No Brasil, a razão de mortalidade materna por causas circulatórias relacionadas a gestação, dentre elas o TEV, corresponde a 4,2 por 100.000 nascidos vivos (MS, 2012). É uma importante causa de mortalidade materna evitável nos países desenvolvidos (cerca de 10%) (JAMES et al., 2009), chegando a proporção de 20% de morte materna por embolia pulmonar no Reino Unido (CANTWELL et al., 2011).

História prévia de TEV e ser portadora de trombofilia são os fatores de maior risco para desenvolver um TEV durante a gestação ou o puerpério, causa relevante de morte materna e complicações gestacionais e perinatais (GRAY; NELSON-PIERCY, 2012). Mulheres trombofílicas e/ou com passado de trombose devem ser orientadas sobre o risco gestacional e a busca de métodos contraceptivos eficazes a fim de planejar uma gravidez e de utilizar trombopprofilaxia adequada nesse período, em caso de desejo de concepção (LUSSANA et al., 2012).

Como profilaxia para TEV no puerpério, em mulheres com história de trombose de repetição, portadoras de próteses valvares e fibrilação atrial, é recomendado uso de

anticoagulantes orais, muitas vezes de forma contínua. A warfarina é um anticoagulante oral (ATCO) que inibe a síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K, bastante utilizado pela sua eficácia e custo-efetividade, sendo distribuído gratuitamente pelo sistema de saúde público brasileiro.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou em 2009 os critérios para uso de contracepção hormonal em mulheres sob risco de tromboembolismo venoso (WHO, 2009). De acordo com esses critérios de elegibilidade para o uso de anticoncepcionais (Tabela 1) (WHO, 2009), mulheres com história de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, tem benefícios com uso de métodos contraceptivos não-hormonais e com progestagênios isolados (Tabela 2).

Os contraceptivos de longa duração (LARCS – long-acting reversible contraceptives) têm mostrado eficácia e custo-efetividade em diversos estudos populacionais de planejamento familiar, apresentando vantagens na satisfação e adesão ao método, e como importante redutor de gestações não-planejadas (SECURA et al., 2010; TRUSSEL et al., 2013; BLUMENTHAL et al., 2013). São considerados LARCS: o dispositivo intrauterino (DIU) de Cobre, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e os implantes subdérmicos. O estudo CHOICE americano, avaliou 10.000 mulheres num período de 3 anos num projeto de planejamento familiar, entre 14 a 45 anos de idade. Através da análise das primeiras 2500 mulheres do estudo, de 2007 a 2008, os autores observaram que 67% optaram pelos LARCS como contraceptivo (56% preferiram o DIU e 11% implante). Observou-se ainda que mais de 63% das mulheres tinham menos de 25 anos, mostrando que a idade não deve ser um fator impeditivo para uso de LARCS. Os autores atribuem as altas taxas de uso dos LARCS à promoção de informações breves e objetivas sobre os métodos contraceptivos, ao fato desses métodos serem oferecidos gratuitamente no estudo e no fato de serem disponibilizados a todas as mulheres elegíveis, incluindo nulíparas e mulheres com história de



doenças sexualmente transmissíveis (SECURA et al., 2010). Uma revisão sobre o uso de LARCS em adolescentes e adultos jovens enfatiza que a aceitação do uso desses métodos, nessa população, depende também da segurança do médico em indicá-los e das informações fornecidas às pacientes (TEAL et al., 2013).

**Tabela 1** - Critérios de elegibilidade para uso de métodos contraceptivos segundo Organização Mundial de Saúde

<b>Categoria</b>	<b>Classificação</b>	<b>Julgamento Clínico</b>
1	Condição para a qual não há restrição ao uso do método contraceptivo.	Utilize o método em quaisquer circunstância
2	Condição quando as vantagens em utilizar-se o método geralmente superam aos 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.	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 anticoncepcional seja utilizado	Não utilizar o método

**Tabela 2** - Critérios para uso dos contraceptivos em mulheres de risco para trombose venosa, segundo Organização Mundial de Saúde.

<b>Condição</b>	PP	SIU-LNG	DIU-Cu	CC
<b>Via administração</b>	Independente			Independente
<b>Antecedente de TVP/EP</b>	2	2	1	4
<b>TVP/EP agudas</b>	3	3	1	4
<b>TVP/EP em uso de anticoagulante oral</b>	2	2	1	4
<b>Antecedentes familiares de TVP/EP</b>	1	1	1	2
<b>Cirurgia maior</b>				
Com imobilização prolongada	2	2	1	4
Sem imobilização prolongada	1	1	1	2
<b>Cirurgia menor sem imobilização</b>	1	1	1	1

PP: progestagênio isolado, CC: contraceptivo combinado, SIU: sistema intrauterino, LNG: levonorgestrel, DIU: dispositivo intrauterino, TVP: trombose venosa profunda, EP: embolia pulmonar.

*Adaptada WHO, 2009*

O uso de contraceptivos reduz taxas de gestações não-planejadas com reflexo sobre a mortalidade materna e perinatal ao reduzir a incidência de abortos espontâneos e induzidos, prenhez ectópica e complicações inerentes a gravidez (TRUSSEL et al., 2013). O uso de LARCS mostrou ainda redução adicional nessas taxas devido à melhor eficácia e adesão do método (SINGH; SINGH; MAHAPATRA, 2012) (Tabela 3).

**Tabela 3** - Impacto do uso de contraceptivos pelas mulheres que não têm suas necessidades contraceptivas atendidas em países em desenvolvimento.

Variável	Porcentagem de redução com uso de vários contraceptivos eficazes (%)	Redução adicional se usados LARCS (%)
Gestações indesejadas	67	11
Partos indesejados	71	11
Abortos provocados	64	11
Abortos provocados de forma insegura	71	11
Abortos espontâneos	68	11
Mortalidade materna	27	12
Mortalidade infantil	19	12

LARCS – *long-acting reversible contraceptives* (contraceptivos de longa duração)  
Adaptada de SINGH S and DARROCHE JE, 2012.

O SIU-LNG é um contraceptivo hormonal de progestagênio isolado, reversível, de longa duração (5 anos) e de eficácia comparada à esterilização feminina (Índice de Pearl 0,2) (TRUSSELL,2011). Sabe-se que ele reduz a duração e a quantidade de sangramento menstrual (BELSEY; MACHIN; D'ARCANGUES, 1986; KADIR et al., 2007), sendo inclusive utilizado no tratamento de sangramento uterino aumentado (PAKARINEN et al., 2008; MANSOUR, 2012).

Muitos estudos demonstraram redução de fluxo menstrual e ausência de alteração na hemostasia com SIU-LNG, porém a maioria em mulheres saudáveis (BLANCO-MOLINA et al. 2012, CULWELL et al. 2009, LUKES, et al, 2007, KILIC et al., 2009, vanVLIET et al.,

2009). Poucos estudos avaliaram o uso de SIU-LNG em portadoras de trombofilia e/ou com passado de TEV (KINGMAN et al., 2004; SCHAEDEL et al., 2005; PISONI et al., 2006, LUKES, et al, 2007, KILIC et al., 2009). Faz-se importante avaliarmos dados de segurança deste contraceptivo em mulheres portadoras de trombose e/ou trombofilia, usuárias ou não de anticoagulantes.

### **1.1 Hemostasia e Trombose**

O sistema hemostático compõe um conjunto de mecanismos que regulam a manutenção da integridade do endotélio vascular permitindo o estado fluido sanguíneo e a perfusão adequada a todos os tecidos do organismo (CHAN; PAREDES, 2013). Os vasos sanguíneos, as plaquetas, fatores de coagulação e anticoagulantes naturais fazem parte desse sistema e o equilíbrio entre os fatores pró-coagulantes e anticoagulantes mantém a integridade do endotélio evitando a perda excessiva de sangue (JESPERSEN, 1988). Quando há lesão vascular, ocorre adesão do fator de von Willebrand na parede do vaso e por conseguinte adesão de plaquetas. A ativação de fatores de coagulação culmina com a formação de fibrina que estabiliza o aglomerado de plaquetas formando o tampão hemostático. A formação desse tampão deve-se manter restrita ao sítio da lesão endotelial, de forma a prevenir a coagulação disseminada e a doença tromboembólica. Os anticoagulantes naturais como a antitrombina, proteínas S e C, atuam principalmente degradando fatores de coagulação, enquanto o sistema fibrinolítico atua sobre a fibrina formada no local da lesão (DAHLBÄCK, 2000).

O TEV ocorre quando há uma estase sanguínea num local de lesão vascular associado à hipercoagulabilidade, normalmente causada por um aumento de fatores pró-coagulantes em relação ao de anticoagulantes (KUMAR et al., 2010). A estase e a hipercoagulabilidade representam os principais fatores etiopatogênicos para o desencadeamento do TEV, enquanto a lesão do endotélio (principalmente pela formação de aterosclerose) representa o principal

determinante da trombose arterial (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) (BRITO; NOBRE; VIEIRA, 2011).

## **1.2 Impacto da gestação no sistema hemostático**

Na gestação e no puerpério há um aumento de fatores pró-coagulantes: fatores V, VII, VIII, IX, X, XII, fibrinogênio e Von Willebrand além de diminuição da proteína S, um anticoagulante natural. Da mesma forma, há alteração de antitrombina e proteína C desenvolvendo aumento da resistência à proteína C ativada, além de redução da fibrinólise por redução do inibidor do plasminogênio ativado (PAI). Na gestação, o efeito vasodilatador da progesterona, em níveis elevados, associado ao aumento do volume plasmático favorece a estase venosa (CABRAL, 2009). O estado gestacional e puerperal pode aumentar em até 80 vezes a chance de um evento trombótico (LUSSANA et al. 2012). Sendo assim, a gestação é muito mais trombogênica do que qualquer método contraceptivo hormonal.

A trombose venosa profunda corresponde a cerca de 80% dos casos de TEV na gestação. A embolia pulmonar, embora menos frequente, torna-se uma importante causa de morte materna por TEV (CANTWELL et al, 2011).

Em mulheres trombofílicas ou com história de TEV, a gestação e o puerpério estão associados a um maior risco de evento tromboembólico e de complicações obstétricas e perinatais (BLANCO-MOLINA et al., 2012; BRILL-EDWARDS et al., 2000). Oferecer métodos contraceptivos eficazes e seguros, capazes de evitar gestações não-planejadas, implica em redução de morbimortalidade materna e perinatal (SINGH; SINGH; MAHAPATRA, 2012, TSUI-AO; MCDONALD-MOSLEY; BURKE, 2010)

### 1.3 Anticoncepção em trombofílicas e/ou com passado de trombose

#### 1.3.1 Métodos Contraceptivos Não-Hormonais

Os contraceptivos não-hormonais não interferem no risco de tromboembolismo por não modificarem o estado de coagulabilidade da mulher.

O preservativo (seja masculino ou feminino) é um método contraceptivo de barreira, eficaz, disponível na maioria dos serviços públicos e que, além de prevenir uma gestação indesejada, protege o casal das doenças sexualmente transmissíveis. Seu efeito está no impedimento da passagem dos espermatozóides pela vagina e, por conseguinte, no colo uterino. O método requer a motivação do casal para o uso e suas taxas de falha variam de 2 a 18% em um ano dependendo do modo de utilização (WHO; 2009, TRUSSELL; 2011). Assim, como todos os métodos que requerem a modificação do comportamento sexual do casal para funcionar, o preservativo tem eficácia variável e relativamente baixa quando comparado a outros métodos não-hormonais como o DIU medicado com cobre e a laqueadura tubária (Tabela 4).

O diafragma vaginal também se constitui num método de barreira e 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, necessitando de acesso à profissional especializado para o reajuste, o que pode tornar um fator limitante em populações mais desfavorecidas. Os índices de falha variam de 6 a 12 % em um ano de uso (WHO; 2009, TRUSSELL; 2011). Os melhores resultados são encontrados em mulheres com mais de 35 anos, que já apresentam declínio da fertilidade, casadas e com o uso prolongado do método (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995). Uma desvantagem é que não protege contra doenças sexualmente transmissíveis como os preservativos.

O DIU de Cobre é um método contraceptivo não-hormonal de longa duração, alta eficácia (taxas de 0,6% a 0,8% em um ano de uso) e reversibilidade imediata após sua retirada. Age liberando cobre livre e sais de cobre no endométrio produzindo uma reação inflamatória e espermicida interferindo no transporte de espermatozóides e do óvulo (SPEROFF; GLASS; KASE, 1995). Pode ser indicado em mulheres trombofílicas ou com história prévia de TEV, porém, em usuárias de ATCO, o DIU-Cobre pode aumentar o sangramento menstrual e o risco para anemia nestas mulheres (LOWE; PRATA,2012).

**Tabela 4** - Percentual de mulheres que engravidaram no primeiro ano de uso do método contraceptivo e percentual de continuidade do uso no final do primeiro ano.

<b>Método</b>	<b>Uso típico (%)</b>	<b>Uso perfeito (%)</b>	<b>Continuidade (%)</b>
Nenhum	85	85	
Coito interrompido	22	4	46
Comportamentais	24	?	47
Diafragma	12	6	57
Condom Masculino	18	2	43
Condom feminino	21	5	41
AHC	9	0,3	67
Injetável Trimestral	6	0,2	56
DIU-cobre	0,8	0,6	78
SIU-LNG	0,2	0,2	80
Implante	0,05	0,05	84
Laqueadura Tubária	0,5	0,5	100
Vasectomia	0,15	0,10	100

Adaptada de Trussell, 2011.

AHC – Anticoncepcional Hormonal Combinado (oral, anel vaginal ou adesivo) e oral apenas com progestagênio, DIU – Dispositivo intrauterino, SIU-LNG – Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

### 1.3.2 Métodos Contraceptivos Hormonais

O estrogênio utilizado nos contraceptivos combinados, principalmente o etinilestradiol, induz metabolismo hepático, aumenta a geração de fatores de coagulação (fibrinogênio, VII, VIII, X, XII e XIII) e reduz os anticoagulantes naturais (proteína S e antitrombina) (ROSENDAAL et al., 2003). Através de testes associados aos níveis da globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e resistência adquirida à proteína C (principal marcador de resistência à ação do anticoagulante natural – proteína C) evidencia-se o aumento na geração de trombina desencadeada pelo uso de contraceptivos combinados (vanVLIET et al., 2005). O mesmo não foi observado nos contraceptivos contendo progestagênios isolados, como o SIU-LNG, que afetam de forma mínima o sistema de coagulação (vanVLIET et al., 2009, LIDEGAARD et al., 2009, 2011). Os progestagênios isolados não são associados a alterações marcantes nos parâmetros de coagulação ou fibrinólise, podendo, por isso, ser indicados para pacientes com risco para TEV (WINKLER et al., 1998; WHO, 2009).

Assim, segundo a OMS, em mulheres com história de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, os benefícios da prescrição dos progestagênios isolados superam os possíveis efeitos adversos (Tabela 3). Em um evento agudo de TEV, não se recomenda uso de contraceptivo hormonal (WHO, 2009), apenas após o estabelecimento de anticoagulação.

#### 1.3.2.1 Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)

Consiste em uma matriz de plástico em forma de T, com reservatório na haste vertical contendo levonorgestrel, um progestagênio, que é liberado em doses baixas por cinco anos (CCP-WHO, 2008).

Além de agir como um dispositivo intrauterino, ao produzir reação inflamatória no endométrio, interferir no transporte de espermatozóides no aparelho genital e alterar os



espermatozoides e óvulos, por meio de modificações bioquímicas; devido seu componente hormonal, altera a característica do muco cervical e em alguns casos inibe a ovulação e diminui a espessura do endométrio, tornando-o não receptivo (CCP, WHO, 2008). Com isso, é considerado um dos mais eficazes métodos contraceptivos de longa duração, com taxa de gestação em torno de 0-0,2% nos cinco anos de uso (WHO, 2009, TRUSSELL et al. 2011). Além disso, é um método com altas taxas de continuidade, após o primeiro ano de uso do método, 81% das usuárias permanecem utilizando-o (WHO, 2009, TRUSSELL et al., 2011).

Embora o SIU-LNG tenha sido aprovado com objetivo de contracepção, estudos recentes indicam que ele representa um tratamento eficaz para sangramento menstrual aumentado. Em uma revisão publicada por Stewart et al. (2001), o SIU-LNG foi associado a redução de perda sangramento menstrual em torno de 74 a 97%.

Suas vantagens e desvantagens são semelhantes ao DIU cobre, com a vantagem de levar amenorréia ou redução de sangramento em cerca de 90% das usuárias em 1 ano da inserção (MANSOUR, 2012). Além disso, sabe-se que os progestagênios não alteram de forma significativa o risco para trombose (VASILAKIS et al., 1999; CONARD, 2004; WHO 2009; VAN VLIET et al., 2009; LIDEGAARD et al., 2009, 2011). Um estudo avaliando os níveis de SHBG e resistência à proteína C ativada evidenciou que o SIU-LNG diminui a resistência da proteína C ativada indicando que ele não tem efeito protrombótico. Considerando os benefícios não-contraceptivos do SIU-LNG, ele se torna um método atrativo para mulheres usuárias de ATCO. Porém, mais dados de segurança metabólica precisam ser estabelecidos nestas mulheres.

#### **1.4 Estudos com trombofilicas e com usuárias de ATCO – revisão da literatura**

Em casos de trombose de repetição, há indicação do uso contínuo de ATCO, o qual pode levar ao aumento do fluxo menstrual, anemia e redução da qualidade de vida das

usuárias (HUQ et al. 2011). Além de alteração na qualidade de vida pela patologia, muitas vezes, estas mulheres tem dificuldade na escolha de um método contraceptivo reversível. Poucas são as opções contraceptivas disponíveis para portadoras de trombofilia e/ou passado de TEV, assim como a terapêutica para tratamento do aumento do volume menstrual (muito comum entre as usuárias de ATCO), pois as medicações utilizadas devem interferir o mínimo possível nos parâmetros hemostáticos, para adequada prevenção da recorrência de trombose.

Uma revisão da literatura encontrou pouca evidência científica (total de 83 sujeitos nas pesquisas) avaliando o uso de contracepção hormonal em mulheres com passado de trombose em uso de ATCO, tanto em relação ao tratamento do aumento de volume menstrual decorrente da anticoagulação, como em relação ao risco do início/inserção das medicações (implante, injetável ou SIU-LNG) (CULWELL et al., 2009). Após ampla revisão da literatura científica, os autores incluíram seis artigos na meta-análise. Destes, em três estudos observacionais o SIU-LNG foi efetivo para o tratamento do aumento do volume menstrual nas mulheres em uso de terapia ATCO ou com desordens menstruais (KINGMAN et al., 2004; SCHAEDEL et al., 2005; PISONI et al., 2006). Um pequeno estudo observou sucesso no uso de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) em usuárias de ATCO para prevenção de cisto ovariano hemorrágico (SONMEZER et al., 2005). Em estudo observacional prospectivo de 16 mulheres com aumento do volume menstrual e distúrbios hemorrágicos hereditários (13 portadoras de Doença de von Willebrand, duas com deficiência do Fator II e uma com Síndrome de Hermansky–Pudlak) não foi observado complicações após inserção do SIU-LNG (KINGMANN et al., 2004). Foram incluídos dois estudos de farmacocinética: um relato de caso de uma mulher de 35 anos usuária de ATCO, na qual houve elevação do INR três dias após administração de contracepção de emergência, com 2 doses de 0,75 mg de levonorgestrel via oral (ELLISON et al., 2000); e, outro que não observou diferença estatística na interação entre contraceptivo oral combinado e a warfarina

(SHELEPOVA et al., 2005). Apenas uma paciente no estudo de Schaedel et al. (2005) portadora de trombofilia em uso de anticoagulante oral desenvolveu trombose de seio transversal em uso de SIU-LNG. O dispositivo foi removido por precaução, mas os autores afirmam que a paciente já desejava remover o mesmo (SCHAEDEL et al., 2005).

Pisoni et al. (2006) avaliaram o tratamento do aumento do volume menstrual em mulheres com história prévia de TEV e trombofilia em uso de ATCO perene. Os autores avaliaram, retrospectivamente, 23 mulheres em uso de ATCO (warfarina) que haviam sido tratadas por aumento do volume menstrual com SIU-LNG em termos de satisfação em relação ao tratamento administrado. No total, 17 mulheres responderam ao questionário, destas, 82,3% relataram redução do fluxo menstrual ou amenorréia após a inserção do SIU-LNG e 70,6% consideraram-se satisfeitas ou muito satisfeitas com o tratamento (PISONI et al., 2006).

Uma série de casos publicada por Sonmezer et al. (2005) avaliou a segurança na terapia anticoagulante em 13 usuárias de prótese de válvula cardíaca que foram submetidas a cirurgia ou hospitalizadas para tratamento de cisto ovariano hemorrágico, uma complicação da anticoagulação. Estas mulheres foram medicadas, após a alta hospitalar, com AMPD para prevenir a ovulação e, acompanhadas prospectivamente durante 39,9 meses. Os autores não observaram reaparecimento de mais nenhum corpo lúteo hemorrágico. Para avaliar a segurança do AMPD na anticoagulação, avaliou-se o índice internacional de normatização (INR), que se manteve em níveis terapêuticos, com exceção de elevação esporádica reportada em 3 pacientes no 9º, 12º e 24º mês. Todas estas elevações foram resolvidas com aumento da dose de warfarina e nenhuma complicação de sangramento menstrual foi reportada (SONMEZER et al., 2005).

Lukes et al. (2007) publicaram uma série de 7 casos retrospectivamente de mulheres portadoras de distúrbios hemostáticos (quatro delas faziam uso de ATCO) com quadro de

aumento do volume e da duração do sangramento menstrual, tratadas com SIU-LNG. Setenta por cento das mulheres reportaram redução do sangramento menstrual e melhoria na qualidade de vida.

O estudo com maior casuística em mulheres em uso de ATCO e SIU-LNG foi publicado por Kilic et al (2009). Foram randomizadas 40 mulheres com queixa de aumento do volume menstrual após início do ACO por substituição de válvula cardíaca metálica: 20 para uso de SIU-LNG e 20 sem tratamento (grupo controle). Houve redução de perda menstrual e elevação da hemoglobina no grupo tratado, e não houve diferença nos parâmetros de coagulação avaliados (tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de protrombina, INR e fibrinogênio) entre os grupos. Concluíram, então, que o SIU-LNG melhorou a qualidade de vida destas mulheres sem interferir na terapia medicamentosa em uso; e, este pode representar um tratamento alternativo para aumento do volume menstrual em alguns grupos de pacientes, como usuárias de ATCO.

Publicou-se uma série de casos com 10 mulheres obesas com passado de TEV em uso de ATCO e sangramento uterino anormal (VILOS et al., 2009). Nos primeiros seis meses pós-inserção do SIU-LNG todas reportaram redução do sangramento menstrual. Entre 6 e 12 meses, uma delas expulsou o SIU-LNG e foi submetida a embolização de artéria uterina, e outra expulsou o SIU-LNG no 3º ano e foi histerectomizada e diagnosticada adenomiose severa. Os autores concluíram que o tratamento do sangramento uterino anormal para este grupo de pacientes (no qual a terapia com estrogênio está contraindicada e o risco cirúrgico é elevado) com o SIU-LNG foi benéfico; e, deve ser considerado pelos médicos (VILOS et al., 2009).

Esses são os únicos estudos disponíveis na literatura sobre uso do SIU-LNG em usuárias de ATCO, sendo a maioria constituída de usuárias de próteses cardíacas ou portadoras de distúrbios hemorrágicos. Assim, em portadoras de trombofilia e/ou TEV prévios, avaliou-se o controle de sangramento e a recorrência de TEV, sempre com casuística pequenas em estudos observacionais.

## **2 JUSTIFICATIVA**

As mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de TEV não podem utilizar estrogênio, pelo risco aumentado de trombose associado a esta terapêutica. Medicamentos injetáveis podem causar hematoma em usuárias de ATCO, e a laqueadura tubária envolve adequação da terapêutica anticoagulante em uso, transição da via oral para subcutânea e ajuste nos parâmetros de coagulação, o que nem sempre é fácil. Além disso, devido à terapêutica anticoagulante, a maioria destas mulheres evoluirá com aumento de fluxo menstrual, necessitando de tratamento hormonal posterior. Pelo alto risco de trombose, as opções de contracepção e tratamento para sangramento uterino anormal para estas mulheres são limitadas. Sob tais circunstâncias, progestagênios isolados como o SIU-LNG, podem ser as escolhas mais seguras de terapia, mas os dados sobre sua utilização permanecem bastante escassos, necessitando de mais estudos para evidências dos efeitos deste contraceptivo neste grupo de mulheres portadoras de trombofilia e/ou passado de TEV.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivos Gerais**

Avaliar segurança clínica do uso do SIU-LNG em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de tromboembolismo venoso durante 12 meses.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar os efeitos do uso do SIU-LNG sobre o padrão de sangramento de mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose venosa usuárias e não usuárias de ATCO durante 12 meses.
- Avaliar peso corporal, IMC e circunferência abdominal em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose venosa usuárias e não-usuárias de ATCO durante 12 meses após inserção do SIU-LNG.
- Avaliar os efeitos do uso do SIU-LNG sobre os níveis de hemoglobina e hematócrito em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose venosa usuárias e não-usuárias de ATCO durante 12 meses.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo, do tipo coorte prospectiva constituída de mulheres trombofílicas e/ou com história de TEV, divididas em grupos usuárias e não usuárias de anticoagulante oral (ATCO), que optaram por usar SIU-LNG e que foram avaliadas em aspectos clínicos e hematemétricos durante todo período de uso do referido contraceptivo. Estas mulheres foram recrutadas do Ambulatório de Hemostasia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP), Brasil, no período de 2006 a 2010. Este ambulatório é a referência regional para casos de TEV e/ou trombofilia (abrange uma área de 1.300.000 habitantes).

### 4.1 Critérios de inclusão

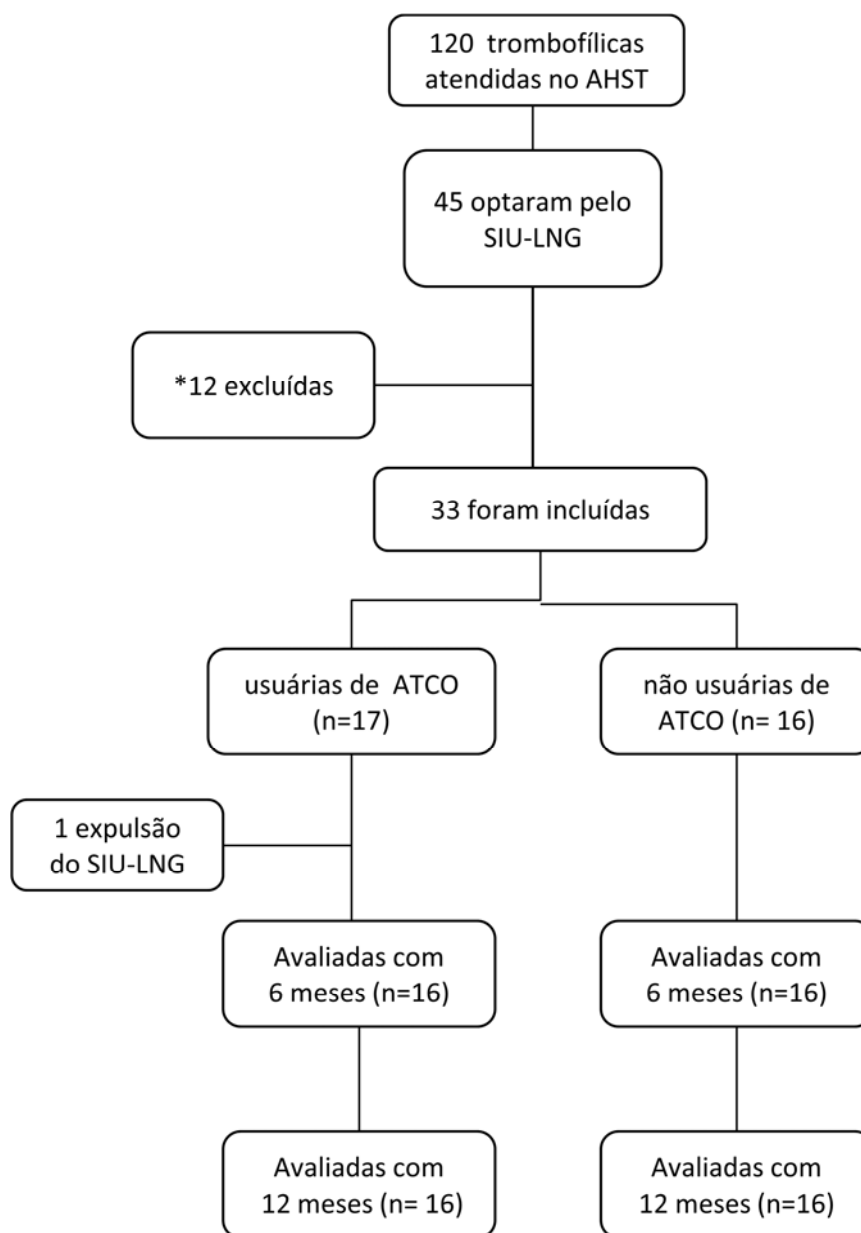
- Diagnóstico confirmado de trombofilia (hereditária ou adquirida) ou passado de trombose venosa ou arterial confirmada com exame de imagem, em uso ou não de anticoagulante oral
  - Idade entre 18 e 45 anos;
  - Desejo de contracepção hormonal de longa duração (pelo menos dois anos sem desejo de gravidez);
  - Tempo mínimo de 90 dias entre o parto e a inserção;
  - Em caso de uso prévio de contraceptivo apenas de progestagênio (implante ou oral), ter suspenso uso do mesmo no mínimo 60 dias antes da inserção. Em caso de uso de injetável trimestral, ter suspenso uso pelo menos seis meses antes da inclusão no estudo;
- Concordância em participar do estudo, após leitura e assinatura do termo de consentimento informado. Anexo 1.

## 4.2 Critérios de exclusão

- Gravidez;
- Condições clínicas classificadas como 3 (risco maior que benefício) ou 4 (risco inaceitável) pela OMS para elegibilidade do SIU-LNG (WHO, 2009);
- Uso de medicações que sabidamente podem interferir na coagulação sanguínea, por exemplo, anti-inflamatórios não-hormonais;
- Desejo de manter padrão de sangramento menstrual cíclico;
- Alcoolismo e/ou drogadição.

Dentre 120 mulheres com idade fértil atendidas no ambulatório de hemostasia durante o período citado, após aconselhamento contraceptivo realizado pelo ginecologista, 45 optaram pela utilização do SIU-LNG, porém 5 foram excluídas pois estavam a menos de 12 semanas do parto, 3 estavam na categoria 3 dos critérios de elegibilidade da OMS (WHO, 2009), 2 desejavam manter sangramento cíclico e 2 apresentavam má-adesão ao uso de ATCO. Desta forma, 33 foram incluídas no estudo, divididas em 16 não usuárias de ATCO e 17 usuárias de ATCO. Uma paciente do grupo de usuárias de ATCO teve expulsão espontânea do SIU-LNG após 3 meses da inserção. O ATCO utilizado pelas pacientes foi a warfarina, antagonista da vitamina K. A Figura 1 apresenta o fluxograma do estudo.





**Figura 1.** Fluxograma do estudo

\* Excluídas: 5 puérperas há menos de 12 semanas, 3 tinham categoria 3 dos Critérios de Elegibilidade da OMS, 2 queriam manter ciclos regulares e 2 mostraram pouca adesão ao uso de ATCO.

Abreviaturas: AHST: Ambulatório de Hemostasia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto; SIU-LNG: Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel. ATCO: Anticoagulante oral, OMS: Organização Mundial de Saúde.

### 4.3 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), processo nº 15020/2010, e todas voluntárias assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

### 4.4 Protocolo de coleta dos exames e métodos

O SIU-LNG (Mirena®, Bayer, Leverkusen, Germany) foi inserido na fase folicular (até o 5º dia do ciclo menstrual) das voluntárias que apresentavam ciclos regulares e em qualquer época naquelas com ciclos irregulares, desde que descartada gravidez, presença de corpo lúteo ou folículo  $\geq 10$  mm. O estudo acompanhou as mulheres após 6 e 12 meses da inserção do SIU-LNG.

Antes da inserção do SIU-LNG, foram colhidas amostras de sangue no Laboratório de Ginecologia do HC-FMRP-USP, entre oito e nove horas da manhã, após jejum mínimo de oito horas. Foi colhido 5 mL para realização do hemograma em tubo a vácuo contendo EDTA. O hemograma foi processado no mesmo dia da coleta. Hemoglobina, hematócrito, leucograma, contagem de plaquetas foram dosados por contagem automatizada, utilizando-se o aparelho PentraDX120 instrument (Horiba™, Kyoto, Japan).

Foram avaliados padrão de sangramento, peso corporal e índice de massa corpórea (IMC: peso/ altura<sup>2</sup>) e circunferência abdominal nas consultas clínicas. Definindo os padrões de sangramento genital, consideramos amenorréia, ausência de sangramento ou escape por 90 dias; sangramento infrequente quando ocorre 2 ou menos episódios de sangramento em 90 dias; regular, 3-5 episódios de sangramento em 90 dias; frequente quando há mais de 5 episódios de sangramento em 90 dias; e sangramento prolongado quando ocorre 14 ou mais dias consecutivos de sangramento.

Para avaliar o padrão de sangramento foi distribuído em calendário menstrual às voluntárias conforme critérios propostos pela OMS em 1986 para avaliar o padrão de sangramento vaginal em usuárias de progestagênios isolados (RODRIGUEZ; FAUNDES;

ATKINSON, 1976, BELSEY; MACHIN; d'ARCANGUES, 1986). Todas as variáveis foram analisadas antes da paciente iniciar o método e repetidas após 6 e 12 meses do início do uso.

#### 4.4.1 Variáveis independentes:

- Uso de anticoagulante;
- Tempo de tratamento (0, 6,12 meses)

#### 4.4.2 Variáveis dependentes

Foram avaliados os seguintes parâmetros antes do uso da medicação, com 6 e 12 meses após o início do tratamento:

- Hemoglobina (g%) / Hematócrito (%)
- Leucócitos (cél./mm<sup>3</sup>)
- Plaquetas ( x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)
- Peso (Kg)
- IMC (Kg/m<sup>2</sup>)
- Medida da cintura (cm)
- Padrão de sangramento

#### 4.5 Análise estatística

A análise estatística foi feita utilizando os testes de Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade das variáveis. A idade foi avaliada pelo teste de ANOVA, no entanto as demais variáveis contínuas foram avaliadas usando-se a regressão linear de efeitos mistos, devido ao fato haver múltiplas variáveis, em 3 tempos e em 2 grupos. Para variáveis qualitativas foi usado teste de Qui-quadrado ou Fisher. Consideraram-se como significativas as diferenças com  $p < 5\%$ . Para os cálculos, foi utilizado o software SAS 9.0 (SAS Institute Inc., North Carolina University, Cary, NC,USA).

## 5 RESULTADOS

Não foi observado diferença entre as características dos grupos de usuárias e não usuárias de ATCO no período basal (Tabela 5).

**Tabela 5** - Características das mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral (ATCO) incluídas no estudo.

	Usuárias de ATCO (n= 17)	Não-usuárias de ATCO (n=16)	p
Idade (anos) [média (DP)]	27.8 (4.6)	27.5 (6.3)	0.9 <sup>a</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.4 (8.8)	25.3 (4.9)	0.12 <sup>b</sup>
Tabagista [% (n)]	17.6% (3/17)	6.2% (1/16)	0.6 <sup>b</sup>
Paridade			1.0 <sup>b</sup>
≤ 2	88% (15/17)	87.5% (14/16)	
>2	12% (2/17)	12.5% (2/16)	
Escolaridade/anos [média (DP)]	9 (2.5)	8 (3.0)	0.85 <sup>a</sup>
Estado marital			0.12 <sup>b</sup>
Solteira	88% (15/17)	62.5% (10/16)	
Casada	12% (2/17)	37.5% (6/16)	
Raça			
Branca	88% (15/17)	87.5% (14/16)	1.0 <sup>b</sup>
Não-branca	12% (2/17)	12.5% (2/16)	

a: teste ANOVA , b: teste Exato de Fisher e Qui-quadrado.  
DP: Desvio-padrão. IMC: Índice de massa corpórea.

## 5.1 Comparação intragrupo

Nas usuárias de ATCO, em um período de 12 meses, observou-se aumento de 3,9% do peso corporal (Basal:  $77,1 \pm 21,1$  Kg vs. 12 meses:  $80,1 \pm 23,8$  Kg,  $p < 0,01$ ) e de 3,8% do IMC (Basal:  $29,4 \pm 8,8$  Kg/m<sup>2</sup> vs. 12 meses:  $30,5 \pm 9,7$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ). Observou-se também, nas usuárias de ATCO, em 12 meses, um aumento de 9,6% dos níveis de hemoglobina (Basal:  $13,4 \pm 0,9$ g% vs. 6 meses:  $13,9 \pm 0,9$ g% vs. 12 meses  $14,0 \pm 0,8$ g%) e de hematócrito (Basal:  $40,3 \pm 2,9$ % vs. 12 meses:  $42,1 \pm 2,2$ %,  $p < 0,05$ ).

Nas não-usuárias do ATCO, em 12 meses de uso do SIU-LNG, foi observado diminuição de 3,8% de circunferência abdominal (Basal:  $83,9 \pm 11,6$  cm vs. 12 meses:  $80,7 \pm 11,2$  cm,  $p < 0,01$ ). Observou-se um aumento de 9,6% dos níveis de hemoglobina (Basal:  $13,3 \pm 0,8$ g% vs. 12 meses:  $13,7 \pm 1,1$ g%,  $p < 0,05$ ) e de hematócrito (Basal:  $40,2 \pm 2,2$ % vs. 12 meses:  $41,5 \pm 3,4$ %,  $p < 0,05$ ). Neste período, a contagem de plaquetas diminuiu em 9% (Basal:  $248,6 \times 10^3 \pm 63,2 \times 10^3$ /mm<sup>3</sup> vs. 12 meses:  $226,1 \times 10^3 \pm 46,6 \times 10^3$ /mm<sup>3</sup>,  $p < 0,05$ ) (Tabela 6).

Nas demais variáveis, não houve diferença na comparação intragrupo. Nenhuma paciente do estudo apresentou evento trombótico nos 12 meses de observação.

**Tabela 6** - Comparação intragrupo de mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral em 12 meses após a inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

	Usuárias de ATCO média ( $\pm$ DP)			Não-usuárias de ATCO média ( $\pm$ DP)		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
<b>Peso (Kg)</b>	77,1(21,1)	78,3 (21,8)	80,1 (23,8)**	67,8 (17,4)	66,5 (16,0)	67,4 (16,7)
<b>IMC(kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,4 (8,8)	29,8 (9,0)	30,5 (9,7) **	25,3 (4,9)	24,8 (4,8)	25,2 (4,9)
<b>CA(cm)</b>	93,2 (18,1)	92,2 (19,0)	92,6 (22,9)	83,9 (11,6)	81,2 (12,4)	80,7 (11,2)*
<b>Hb (g%)</b>	13,4 (0,9)	13,9 (0,9) *	14,0 (0,8) **	13,3 (0,8)	13,4 (0,9)	13,7 (1,1)*
<b>Ht (%)</b>	40,3 (2,9)	41,9 (3,0)	42,1 (2,2)*	40,2 (2,2)	40,4 (2,6)	41,5 (3,4)*
<b>Leu (cél/s/mm<sup>3</sup>)</b>	7156,2 (1695,6)	7606,2 (1710,9)	7650 (1892,1)	6106,2 (1505,7)	6562,5 (1478,2)	6418,7 (1408,2)
<b>Plaq(x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	268,7 (63,2)	265,6 (66)	249,9(63,3)	248,6 (63,2)	247,4(49,7)	226,1 (46,6)*

\* p< 0,05; \*\* p<0,01, vs basal.

Abreviações: TEV: tromboembolismo venoso; ATCO: anticoagulante oral, IMC:índice de massa corporal, CA:circunferência abdominal, Hb: hemoglobina, Ht: hematócrito, Leu:leucócitos totais, Plaq: contagem de plaquetas, DP: desvio padrão

## 5.2 Comparação intergrupo

A análise entre os grupos mostrou aumento do peso (ATCO:  $3,0 \pm 5,8$  Kg vs. não-ATCO:  $-0,4 \pm 4,1$  Kg,  $p < 0,05$ ) e do IMC (ATCO:  $1,1 \pm 2,2$  Kg/m<sup>2</sup> e não-ATCO:  $-0,1 \pm 1,6$ ,  $p < 0,05$ ) no grupo de usuárias de ATCO em relação as não-usuárias de ATCO após 12 meses de uso do SIU-LNG (Tabela 7). As demais variáveis não se diferiram entre os grupos.

Em 6 meses, não houve diferença estatística do padrão de sangramento entre os grupos, sendo o sangramento infrequente o padrão mais prevalente (ATCO: 53% vs. não-ATCO: 41,2%) (Figura 2). Após 12 meses, manteve-se a ausência de diferença no padrão de sangramento entre os grupos, sendo a amenorréia mais frequente em ambos os grupos (ATCO: 41,2% vs. não-ATCO: 41,2%) (Figura 2). Não houve mulheres com padrão frequente ou prolongado em 12 meses de observação, independente do uso ou não de ATCO.

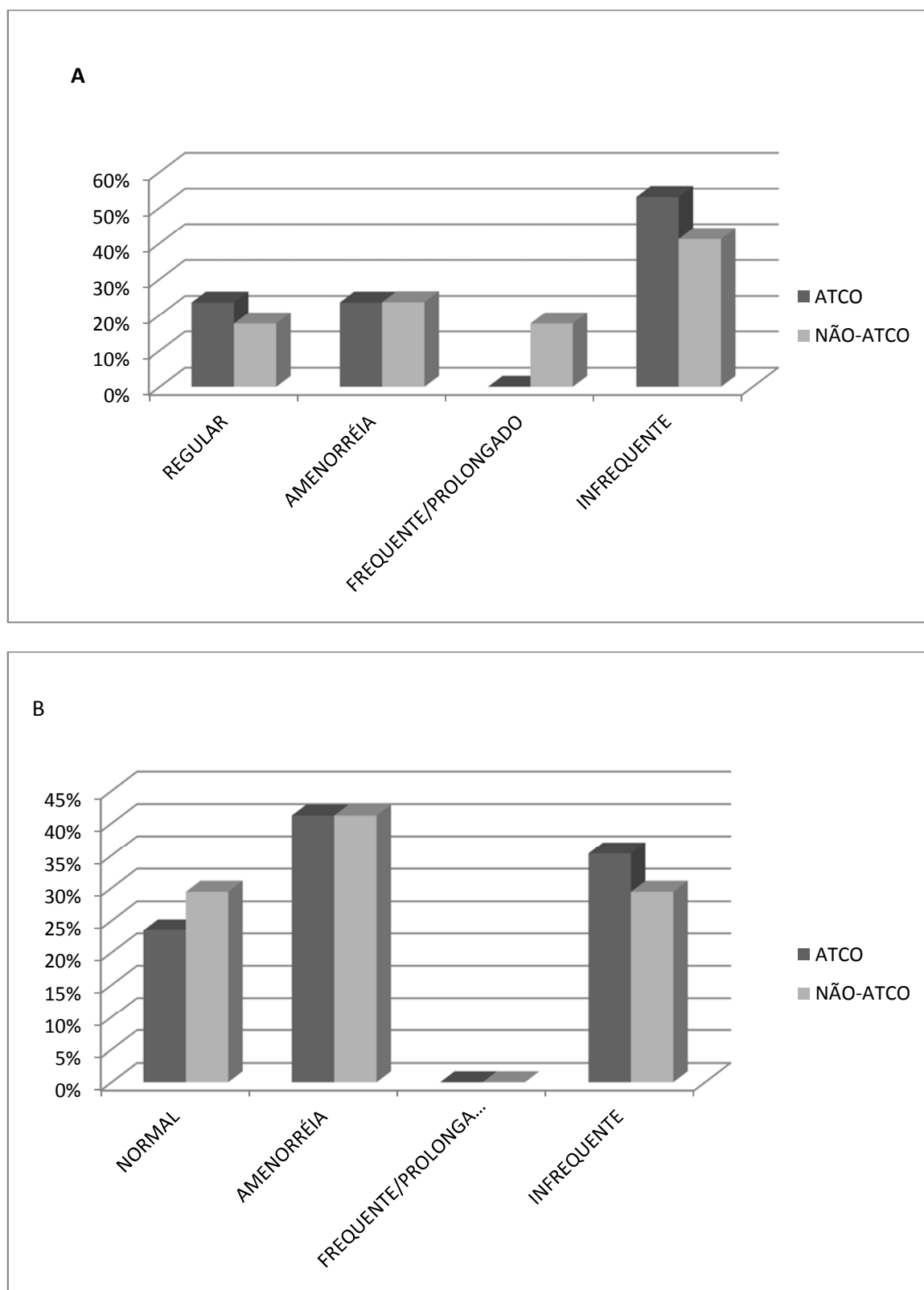
**Tabela 7** - Comparação intergrupo de mulheres trombofílicas e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de anticoagulante oral em 12 meses após a inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

	<b>Usuárias de ATCO</b> <b>Média (±DP)</b>	<b>Não-usuárias de ATCO</b> <b>Média (±DP)</b>
Peso (kg)		
Δ6m	1,2(3,7)	-1,2(3,0)
Δ12m	3,0(5,8)*	-0,4(4,1)*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		
Δ6m	0,5(1,4)	-0,4(1,1)
Δ12m	1,1(2,2)*	-0,1(1,6)*
CA (cm)		
Δ6m	-1,1(4,9)	-2,7(4,8)
Δ12m	-2(8,1)	-3,2(5,4)
Hb (g%)		
Δ6m	0,5(0,7)	0,1(0,8)
Δ12m	0,6(0,9)	-0,4(0,8)
Ht (%)		
Δ6m	1,5(2,2)	0,2(2,2)
Δ12m	0,6(0,9)	1,3(2,0)
Leu (cél/mm <sup>3</sup> )		
Δ6m	450(1637,5)	456,3(1587,4)
Δ12m	493,7(1338,4)	312,5(1166,1)
Plaq (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		
Δ6m	-3,1(41,7)	-1,1(39,4)
Δ12m	-18,8(33,6)	-22,5(43,3)

\*, $p < 0,05$ . Os valores são apresentados como variação da média no período avaliado [(Δ6: Média da variável em 6 meses – Média da variável no período basal); (Δ12: Média da variável em 12 meses – Média da variável no período basal)].

Abreviações: TEV: tromboembolismo venoso; ATCO: anticoagulante oral, IMC: índice de massa corporal, CA: circunferência abdominal, Hb: hemoglobina, Ht: hematócrito, Leu: leucócitos totais, Plaq: contagem de plaquetas, DP: desvio padrão





**Figura 2.** Padrão de sangramento de mulheres usuárias e não-usuárias de anticoagulante (ATCO). A) Seis meses e B) Doze meses após inserção do uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.

## 6 DISCUSSÃO

No presente estudo, não houve diferença no padrão de sangramento entre as usuárias e não usuárias de ATCO, mantendo-se a maioria em amenorréia ou sangramento infrequente (73,5% de todas as trombofílicas avaliadas), mostrando que o SIU-LNG reduz o sangramento menstrual no período de 12 meses independente do uso de ATCO. Além disto, o fato de usar ATCO não aumentou a frequência de sangramento prolongado e/ou frequente.

A maioria dos estudos avaliou o efeito do SIU-LNG em usuárias de ATCO no tratamento de sangramento uterino aumentado secundário a anticoagulação. Além de possuírem um número reduzido de mulheres, a maioria era portadora de próteses valvares e doenças hemostáticas variadas, com predomínio de doenças que levam a hemorragia, como doença de von Willebrand e deficiência de fatores de coagulação. Um destes estudos avaliou 24 mulheres portadoras de doenças hematológicas cujo SIU-LNG foi inserido com o objetivo de reduzir sangramento uterino aumentado. Havia apenas 7 trombofílicas neste estudo, sendo 4 delas usuárias de ATCO (SCHAEDEL; DOLAN; POWELL, 2005). O SIU-LNG mostrou melhora no sangramento em 19 (79,1%) das 24 pacientes, porém não foi estabelecido calendário menstrual para avaliar padrão de sangramento. Em outro estudo retrospectivo, 23 mulheres em uso de ATCO, que haviam sido tratadas para sangramento uterino aumentado com SIU-LNG, foram avaliadas sobre a satisfação quanto ao tratamento administrado, 16 eram portadoras de síndrome dos anticorpos antifosfolípeidos (SAAF) (PISONI et al., 2006). Dezesete mulheres responderam ao questionário, destas 82,3% relataram redução do fluxo menstrual ou amenorréia após a inserção do SIU-LNG e 70,6% consideraram-se satisfeitas ou muito satisfeitas com o tratamento. Também não utilizaram calendário para avaliar padrão de sangramento e não havia um grupo controle de não-usuárias de ATCO.

No estudo de maior casuística em mulheres usuárias de ATCO e SIU-LNG, foram randomizadas 40 mulheres com queixa de sangramento uterino aumentado após início do ATCO por válvula cardíaca metálica: 20 para uso de SIU-LNG e 20 sem tratamento (grupo controle) (KILIC et al. 2009). Houve redução de perda menstrual e elevação da hemoglobina no grupo tratado, e não houve diferença nos parâmetros de coagulação avaliados (tempo de tromboplastina parcial ativado, tempo de protrombina, INR e fibrinogênio) entre os grupos. Concluíram, então, que o SIU-LNG melhorou a qualidade de vida destas mulheres e reduziu o volume menstrual nas usuárias de ATCO com queixa de sangramento uterino aumentado (PISONI et al., 2006). Como a comparação foi com usuárias de ATCO sem método hormonal, o padrão de sangramento nas usuárias de SIU-LNG não foi avaliado.

O aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito em ambos os grupos observado no presente estudo foi concordante com os dados da literatura (LOWE; PRATA, 2012, KINGMANN et al., 2004, PISONI et al., 2006) e se associa à diminuição do fluxo menstrual causada pelo SIU-LNG (MANSOUR, 2012). Em torno de 73% das mulheres do presente estudo apresentaram amenorréia ou sangramento infrequente ao longo de 12 meses. Em revisão da literatura, encontramos apenas um estudo que avaliou os níveis de hemoglobina em portadoras de doenças hemostáticas com uso de SIU-LNG. As 16 pacientes do estudo apresentavam discrasias sanguíneas (Doença de Von Willebrand, Deficiência de fator XI, dentre outras patologias), não eram trombofílicas e nem utilizavam ATCO. Observou-se aumento de hemoglobina e redução do sangramento menstrual nessas mulheres durante 9 meses de seguimento (KINGMANN et al., 2004).

Observou-se também a diminuição de 9% na contagem de plaquetas das não-usuárias de ATCO. Considerando que coeficiente de variabilidade do exame é em torno de 10% (DE LA SALLE et al., 2012) e que os valores encontrados estavam dentro dos valores de referência ( $150-450 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), essa informação não teve relevância clínica.

As pacientes em uso de ATCO (warfarina) são geralmente orientadas a controlar a ingestão de vegetais ricos em vitamina K, que interferem no metabolismo do ATCO reduzindo seu efeito e dificultando seu controle clínico-terapêutico (BOOTH; CENTURELLI, 1999). Assim, podemos sugerir que o aumento de peso e IMC observado nesse estudo, nas trombofílicas usuárias de ATCO, seja devido a escolhas nutricionais mais calóricas com ausência de vegetais, ou num desequilíbrio entre o peso e IMC iniciais entre os grupos. Entendemos que se o SIU-LNG fosse o responsável pelo ganho ponderal seria esperado que o fato ocorresse em ambos os grupos de usuárias do método contraceptivo.

O SIU-LNG não altera o risco de trombose assim como os demais progestagênios isolados (LIDEGAARD, 2009, 2011), e diminui a resistência da proteína C ativada indicando que ele não tem efeito protrombótico (vanVILLET et al., 2009). Como método contraceptivo de longa duração, o SIU-LNG possui boa eficácia e adesão (WHO, 2009, TRUSSELL et al., 2011) sendo uma escolha adequada para trombofílicas e/ou mulheres com passado de TEV, cuja morbimortalidade perinatal é elevada (BRILL-EDWARDS, 2000). Apesar do número amostral desse estudo ainda ser considerado pequeno, temos a maior casuística de trombofílicas e/ou com passado de TEV em uso de SIU-LNG e ATCO encontrada na literatura, sendo justificada pela baixa incidência de TEV durante a vida reprodutiva da mulher (HEINEMANN, 2007).

Desta forma, o presente estudo mostra que não há diferença no padrão de sangramento promovido pelo SIU-LNG entre em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de TEV usuárias e não-usuárias de ATCO, ocorrendo aumento nos níveis de hemoglobina e hematócrito em ambos grupos. Assim, a presença de ATCO não interfere no padrão de sangramento associado ao SIU-LNG.

## **7 CONCLUSÕES**

Não houve diferença no padrão de sangramento associado ao uso do SIU-LNG em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose, usuárias ou não de ATCO, em 12 meses de avaliação. A amenorréia e o sangramento infrequente foram os padrões mais encontrados nas trombofílicas, independente do uso de ATCO. O uso de ACO não foi associado à maior frequência ou duração do sangramento genital.

Com relação às variáveis clínicas, houve de 3,9% no peso e de 3,8% de IMC das usuárias de ATCO.

Com relação aos parâmetros hematológicos, houve um aumento de hemoglobina e hematócrito nas mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose, usuárias ou não de ATCO.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thrombosis Research*. 2012;129: 257-262.
- Blumenthal PD, Shah NM, Jain K, Saunders A, et al. Revitalizing long-acting reversible contraceptives in settings with high unmet need: a multicountry experience matching demand creation and service delivery. *Contraception*. 2013; 87:170-175.
- Boletim 1/2012 - Mortalidade Materna no Brasil- do Ministério da Saúde. 2012. [Acesso em 20 de abril de 2013]. Disponível em:<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/index.cfm?portal=pagina.visualizarTexto&codConteudo=6403&codModuloArea=783&chamada=bole%20tim1/2012-mortalidade-materna-no-%20%20brasil>.
- Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev*. 1999;57(9 Pt 1):288-96.
- Brill-Edwards P, Ginsberg J, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1439-44.
- Brito MB, Nobre F, Vieira CS. Hormonal contraception and cardiovascular system. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(4):e81-e89.
- Cabral ACV. Fundamentos e prática em obstetrícia. São Paulo: Atheneu; 2009. P.37-42
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG*. 2011;118(1):1-203.
- Chan Ak, Paredes N. The coagulation system in humans. *Methods Mol Biol*. 2013; 992: 3-12.

- 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.
- Culwell KR, Curtis KM. Use of contraceptive methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception*. 2009; 80(4):337-45.
- Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000; 24(2):169-174.
- De la Salle BJ, McTaggart PN, Briggs C, et al. The accuracy of platelet counting in thrombocytopenic blood samples distributed by the UK National External Quality Assessment Scheme for General Haematology. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(1):65-74.
- Ellison J, Thomson AJ, Greer IA, et al. Drug Points: apparent interaction between warfarin and levonorgestrel used for emergency contraception. *BMJ*. 2000;321:1382.
- Furie B. Pathogenesis of thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009: 255-8.
- Gray G, Nelson-Piercy. Thrombotic disorders in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obst Gyn*. 2012;26:53-64.
- Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception*. 2007;75: 328–36.
- Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation. *Contraception* 2011;84(2):128-32
- James AH. Venous Thromboembolism in Pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(3):326-31.
- Jespersen J. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. *Dan Med Bull* 1988; 35(1):1-33.
- Kadir RA, Chi C. Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy. *Contraception*. 2007;75(6):S123-9.

- Kilic S, Yuksel B, Doganay M, Bardakci H, Akinsu F, Uzunlar O, Mollamahutoglu L. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception*. 2009;80(2):152-7.
- Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG*. 2004;111:1425-8
- Kumar DR, Hanlin ER, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's Contribution to the Understanding of Thrombosis and Cellular Biology. *Clin Med Research*. 2010; 8:168-172.
- Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Carsten A. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skiedestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423
- Lowe GDO. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various age. *Maturitas*. 2004; 47(4): 259-63
- Lukes AS, Reardon B, Arepally G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *FertilSteril*. 2008;90:673-677.
- Lussana F, Coppens M, Cattanemo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thrombosis Research*. 2012; 129: 673-680
- Mansour D. Review article: The benefits and risks of using a levonogestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception*. 2012; 85: 224-234.
- Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception*. 2007; 75(6): S118-S122.
- Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena®). *Lupus*. 2006;15:877-80.



- Rosendaal FR, Van HylckamaVlieg A, tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. *J ThrombHaemost.* 2003, 1(7):1371-80.
- Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of the Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J ObstetGynecol.* 2005; 193:1361-3.
- Secura GM, Allsworth JE, Madden T, Mullersman JL, Peipert MD. The contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *AmJournObstGyn.* 2010; 203:115.e1-7.
- Shelepova T, Nafziger AN, Victory J, et al. Effect of a triphasic oral contraceptive on drug-metabolizing enzyme activity as measured by the validated Cooperstown 5+1 cocktail. *J ClinPharmacol.* 2005; 45:1413-21.
- Singh A, Singh A, Mahapatra B. The consequences of unintended pregnancy for maternal and child health in rural india: evidence from prospective data. *MaternChild Health J.* 2012;18. [Epubaheadofprint]
- Singh S, Darroche JE. Adding It Up: Cost and benefits of contraceptives services – estimates for 2012, New York Guttmacher Institute and United Nations Population Fund (UNFPA), 2012.[Acesso em 6 de novembro de 2012]. Disponível em <http://www.guttmacher.org/pubs/FB-Cost-Benefits-Contraceptives.html>.
- Sonmezer M, Atabekoglu C, Cengiz B, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate in anticoagulated patients with previous hemorrhagic corpus luteum. *Eur J ContraceptReprod Health Care.* 2005;10:9-14.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade.* São Paulo. Manole. 5ª Ed. 1995. p.815-842.
- Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W, Stewart A, et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review [see comment]. *BJOG.* 2001;108:74-86.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011; 83: 397-404.
- Trussell J, Henry N, Hassan F, Prezioso A, Law A, Filonenko A. Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. *Contraception.* 2013; 87:154-161.

- TsuiAO, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family Planning and unintended pregnancies. *Epidemiol Rev.* 2010;32:152–174.
- vanVliet HAAM, Frolich M, Thomassen LGD, Doggen CJM, Rosendaal FR, et al. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Human Reproduction.* 2005; 20(2):563-568.
- vanVliet HA, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to activated protein C (APC). *ThrombHaemost.* 2009; 101(4):691-5.
- 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.
- Vilos GA, Tureanu V, Garcia M, Abu-Rafea B. The levonorgestrel intrauterine system is an effective treatment in women with abnormal uterine bleeding and anticoagulant therapy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(4):480-4.
- Winkler UH, Howie H, Buhler K, Korver T, Geurts TB, CoelinghBennink HJ. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 microgram desogestrel or 30 microgram levonorgestrel. *Contraception.* 1998; 57(6): 385-92.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use - 4<sup>th</sup> Edition, 2009.
- World Health Organization of Reproductive Health and Research and John Hopkins Bloomberg School of Public Health. Family Planning: A global handbook for providers (2008). Baltimore and Geneva: CCP and WHO.

## ANEXOS

### ANEXO1. Termo de consentimento pós-informação

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:

Efeitos metabólicos do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose.

### Pesquisador responsável:

Dra. Carolina Sales Vieira – CRM/SP: 99967

Dra. Milena Bastos Brito – CRM/SP: 122067

Dra. Giordana Campos Braga – CRM/SP: 149517

Tel de contato: 3602-2814 ou 3962-8200.

### **1. Informações sobre a medicação e modo de inserção**

O Mirena® é um sistema intrauterino (funciona como um DIU) liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), porém difere do dispositivo intrauterino (DIU) porque contém um tipo de hormônio feminino chamado progesterona (levonorgestrel) ao invés do cobre, presente nos DIUs mais comuns.

A grande vantagem dele em relação ao DIU com cobre é a redução do sangramento menstrual causada pelo hormônio ao tornar o endométrio (a casquinha do útero) tão fino, que diminui e, em 60% dos casos, deixa a mulher sem menstruar, o que não lhe causa nenhum prejuízo futuro para engravidar ou de saúde. O fluxo menstrual aumentado é um problema para as mulheres que usam anticoagulante oral (como marevan®) para tornar o sangue “mais fino” e reduzir o risco de novo episódio de trombose.

Já existem estudos que mostraram que este hormônio pode ser utilizado por mulheres com risco elevado para trombose, ou seja ele não altera o risco de quem já teve trombose ou tem risco para desenvolver a doença.

Por conta do componente hormonal, 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 sistema é inserido na cavidade uterina sob anestesia local durante o período da menstruação. Você sentirá apenas uma leve dor da picada da agulha e o ardor da injeção do anestésico, posteriormente pode sentir apenas uma cólica abdominal ao colocarmos o Mirena® no útero.

O Mirena® não é biodegradável (ou seja, deve ser retirado pois o organismo não absorve o material do DIU) e tem efeito para prevenção de gravidez por 5 anos, quando deverá ser removido.

## **2. Eficácia em prevenir gravidez**

É um método contraceptivo de longa duração (5 anos) e reversível (retirou o DIU você poderá engravidar nos próximos 12 meses).

Ele previne a gravidez através de inflamação no endométrio (camada de dentro do útero: casquinha), dificulta a subida dos espermatozóides pela vagina da mulher e promove alterações nos óvulos (“semente feminina”) e espermatozóides (“semente masculina”) dificultando o encontro dos dois para formação do embrião. Além disso, por conter o hormônio altera a característica do muco cervical (secreção vaginal que facilita a entrada dos espermatozóides no útero feminino); em alguns casos inibe a ovulação (a liberação do óvulo), como as pílulas comuns fazem.

É um método bastante eficaz, com chance de 2 (duas) gravidezes em cada 1000 usuárias do método (similar a laqueadura tubárea) ao ano.

A vantagem é que não necessita de lembrar diariamente de tomá-lo e em caso de desejo de uma nova gravidez, basta removê-lo que a chance de uma nova gestação é igual àquela observada após a parada da pílula anticoncepcional.

## **3. Justificativa e objetivos da pesquisa**

A despeito de tantas opções contraceptivas disponíveis no mercado, para as mulheres com trombofilia ou com passado de trombose, por estarem contra-indicados os anticoncepcionais que contenham o hormônio estrogênio, as opções tornam-se mais restritas. Pode-se prescrever contracepção não hormonal (camisinha e DIU com cobre) e os anticoncepcionais somente de progestagenios (na forma de comprimidos, injeção trimestral, implante e SIU-LNG), entretanto no Sistema Único de Saúde encontram-se disponíveis apenas os métodos não hormonais e injetável trimestral (acetato de medroxiprogesterona de depósito).

A camisinha precisa de motivação do casal para seu uso correto em as todas relações sexuais, apresenta eficácia mediana com chance de falha variando entre 5 a 21 gravidezes para cada 100 usuárias do método por ano, e metade das usuárias desistem do método após um ano de uso do mesmo. É importantíssima para lhe proteger de doença sexualmente transmissível, devendo sempre ser usada.

O DIU com cobre é um método bastante eficaz (6 a 8 gravidezes para cada 1000 usuárias do método por ano), é um método de longa duração e independe da ação da paciente. Entretanto, aumenta o fluxo menstrual e a cólica abdominal em algumas usuárias, o que torna um problema para mulheres usuárias de anticoagulantes orais (como marevan®), que necessitam ficar com INR mais alargado (sangue mais fino) devido risco aumentado de trombose.

A injeção de três meses (Depo-provera®) previne a gestação liberando diariamente hormônio (acetato de medroxi-progesterona) que impedirá a ovulação. Com relação à prevenção da gestação, trata-se de um método bastante eficaz, com chance de 3 (três) gravidezes em 100 usuárias do método ao ano, entretanto metade das mulheres descontinua o método após 1 (um) ano e apresenta risco aumentado de hematoma no local da aplicação em usuárias de anticoagulante oral.

O Mirena® age como um DIU, portanto bastante eficaz; e, devido ao componente hormonal torna o endométrio fino, reduzindo assim o sangramento menstrual. Após 1 (um) ano em torno de 70% das usuárias evoluem com ausência de sangramento menstrual.

É importante avaliar a ação deste medicamento sobre o metabolismo de portadoras de risco aumentado para trombose (como é o seu caso) para complementar os dados, já disponíveis na literatura, de ausência de efeitos clínicos metabólicos importantes em mulheres saudáveis e, justificar seu uso na rede pública, especialmente para mulheres com contra indicação aos métodos combinados (que contenham estrogênio), como portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose.

#### 4. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto implica na permissão para retirada de 40 ml de sangue antes da inserção do Mirena® (que será feito nos primeiros 7 dias após a data da próxima menstruação) e após, 3,6,9, 12, 24,36, 48 e 60 meses após a inserção do mesmo. A retirada de sangue envolve desconforto suportável da picada de agulha. Além disto, você fará exames de ultrassonografia das artérias (vasos que levam sangue do coração para o corpo) do pescoço e braço para avaliar o efeito do hormônio nas artérias.

Os exames de sangue serão dosados ao final do trabalho e você receberá por escrito com o comportamento de seu organismo com o Mirena®.

#### 5. Reações adversas descritas pelo fabricante

Serão explicados todos os efeitos adversos e se, em algum momento da pesquisa, você desejar retirar o DIU, você tem todo direito de fazê-lo.

- **Reações com frequência entre 1% a 10%:** edema (inchaço) aumento de peso corpóreo, labilidade emocional (humor instável), humor depressivo, dor de cabeça, acne, dor abdominal, náuseas, dor na mama, aumento de secreção vaginal, dor nas costas;
- **Reações pouco frequentes (<1%):** infecção vaginal, alopecia (queda de cabelo), prurido (coceira);
- Além disso, podem ocorrer, raramente (<1%), alterações na libido (na vontade de ter relação sexual); distensão abdominal e perfuração de útero (! Caso em 3000 inserções).

## 6. Benefícios desse contraceptivo:

- Não precisará lembrar de ingeri-lo diariamente;
- Tem alta eficácia contraceptiva (semelhante à laqueadura tubárea);
- Não interfere na coagulação do sangue;
- 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, o Mirena® é uma opção a ser considerada;
- Há redução da perda de sangue menstrual;
- Há uma tendência de manter sangramento em pequena quantidade, 88% das mulheres tem redução do volume de sangramento menstrual após 3 meses da inserção da medicação.
- Protege por um longo período contra gestação (5 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 Mirena® pois este será fornecida pela pesquisadora .

Carolina Sales Vieira - Pesquisadora responsável  
Milena Bastos Brito – co-investigadora  
Giordana Campos Braga – co-investigadora

## 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 “**Efeitos metabólicos do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel em mulheres portadoras de trombofilia e/ou com passado de trombose**”, 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 a forma de indenização por danos decorrentes da pesquisa, declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram assegurados, a seguir relacionados:

1. A garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionada com a pesquisa e o tratamento a que serei submetida;
2. A liberdade de retirar o meu consentimento e deixar de participar do estudo, a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo à continuidade do meu tratamento;
3. A segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada à minha privacidade;
4. O compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando;
5. O compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

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

---

## ARTIGO CIENTÍFICO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO NA CONTRACEPTION

### Mensagem original

**De:** Contraception <contraceptionjournal@gmail.com >

**Para:** carol.sales@uol.com.br

**Cópia:** vanlookp@bluewin.ch

**Assunto:** Decision on CONTRACEPTION-D-13-00112R1

**Enviada:** 30/06/2013 10:03

Ms. Ref. No.: CONTRACEPTION-D-13-00112R1

Title: Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis

CONTRACEPTION

Dear Dr. Carolina S Vieira,

I am happy to inform you that your revised manuscript entitled "Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis" has been accepted for publication in CONTRACEPTION. Your uncorrected, accepted manuscript will appear online within weeks, and you will be contacted in due course by the production staff regarding proofs.

Thank you for submitting your manuscript and we hope you will submit additional manuscripts in the future.

When your paper is published on ScienceDirect, you want to make sure it gets the attention it deserves. To help you get your message across, Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

Yours sincerely,

Carolyn Westhoff  
Editor-in-Chief  
CONTRACEPTION



Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis

**Running title:** Use of LNG-IUS in women on anticoagulant therapy

Giordana Campos Braga<sup>1</sup>, Milena Bastos Brito<sup>2</sup>, Rui Alberto Ferriani<sup>1,3</sup>, Luciana Correa Oliveira<sup>4</sup>, Andrea Aparecida Garcia<sup>4</sup>, Maria Carolina Pintão<sup>4</sup> and Carolina Sales Vieira<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Medical School of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil. Avenida Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Monte Alegre - Ribeirão Preto, SP, Brazil. CEP: 14049-900

<sup>2</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Federal University of Bahia. R. Augusto Viana, 1 - Canela, Salvador - BA, Brazil. CEP: 40110-060

<sup>3</sup> National Institute of Hormones and Women's Health, Ribeirao Preto, SP, Brazil. CEP: 14049-900.

<sup>4</sup> Hemostasis Division, Medical School of Ribeirao Preto, University of São Paulo, Brazil. Avenida Bandeirantes, 3900 - Campus Universitário - Monte Alegre - Ribeirao Preto, SP, Brazil. CEP: 14049-900

\*Corresponding author:

Carolina Sales Vieira

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto/USP

Av. Bandeirantes 3900, Campus Universitário, Ribeirao Preto - SP, Brasil

CEP: 14049-900

Telephone #: 55 16 3602-2804/Fax #: 55 16 3633-0946

E-mail: [carol.sales@uol.com.br](mailto:carol.sales@uol.com.br)/[carol.sales@usp.br](mailto:carol.sales@usp.br)

## Abstract

**Background:** Progestogen-only contraceptives (POCs) are suitable for women with thrombophilia and/or a history of venous thromboembolism (VTE). Several of these women, however, use oral anticoagulant therapy (OAT), which can impair the bleeding pattern associated with POC use. We evaluated the effects of OAT use on the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in women with thrombophilia and/or a history of VTE.

**Study Design:** This prospective cohort study followed 2 groups of women, all of whom were thrombophilic and/or had a history of VTE: OAT users and non-users. Bleeding patterns, blood pressure, body mass index (BMI), weight, complete blood count and waist circumference were compared between the 2 groups before and 6 and 12 months after LNG-IUS insertion.

**Results:** The patient cohort consisted of 33 women aged 18 to 45 years old, including 16 OAT users and 17 non-users. Body weight increased by 3.9% and BMI by 3.8% in OAT users 12 months after LNG-IUS insertion. Hemoglobin and hematocrit levels increased by approximately 10% in both groups. There was no difference between the groups in bleeding patterns, with amenorrhea being the most frequent pattern in both groups (41.2% each) 12 months after LNG-IUS insertion. OAT did not increase the frequency of prolonged and/or frequent bleeding.

**Conclusion:** OAT users and non-users had similar bleeding patterns after insertion of the LNG-IUS. Hemoglobin and hematocrit levels increased in both groups.

**Keywords:** thrombophilic women, LNG-IUS, anticoagulant, venous thrombosis

## 1. Introduction

Despite the low incidence of venous thromboembolism (VTE) in women of reproductive age (1 to 10 per 10,000 women/year), this condition can have major effects on morbidity, mortality and quality of life [1]. Repeated thrombosis can indicate the need for continuous oral anticoagulant therapy (OAT), which can induce increased menstrual flow and anemia [2].

In thrombophilic women and in women with histories of VTE, pregnancy and puerperium are associated with higher risks of thromboembolic events and obstetric and perinatal complications [3,4]. Safe, effective contraceptive methods prevent unplanned pregnancies, reducing maternal and perinatal morbidity and mortality [5,6]. Few contraceptive options are available for women with thrombophilia and/or a history of VTE because a contraceptive should interfere as little as possible with hemostatic parameters to avoid a recurrence of the VTE. Progestogen-only contraceptives (POCs) and copper intrauterine devices (IUDs) are both acceptable contraceptive methods for these women, based on the World Health Organization's (WHO) Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use [7]. POCs do not increase the risk of thrombosis [8,9], and they tend to reduce the volume of menstrual bleeding [10]. In contrast, a copper IUD can increase menstrual bleeding and the risk of anemia [11,12], which can be a particular problem for women using OAT.

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) is a long-acting (5 years), reversible POC with an efficacy comparable to that of female sterilization (Pearl Index: 0.1), without adversely affecting future fertility [7]. This device reduces the duration and quantity of menstrual bleeding [13,14], and it has been used to treat women with heavy menstrual bleeding [10, 15].

Most studies evaluating the use of the LNG-IUS in women with thrombophilia and/or a history of VTE have included women using valvular prostheses and OAT or women with non-thrombogenic hematologic diseases (such as von Willebrand disease and clotting factor

deficiencies) who were using the LNG-IUS to reduce menstrual bleeding [16-18]. It is unclear whether OAT induces more frequent and/or prolonged bleeding among users of POCs. To the best of our knowledge, no comparative studies including only women with a risk of VTE have evaluated whether OAT affects bleeding patterns after LNG-IUS insertion. We therefore assessed the effects of OAT use on the bleeding patterns associated with the use of the LNG-IUS in women with thrombophilia and/or a history of VTE.

## **2. Materials and Methods**

This prospective cohort study included women with thrombophilia and/or a history of VTE who opted to use the LNG-IUS as a contraceptive method. The women were recruited at the Hemostasis Outpatient Clinic of the University Hospital, Faculty of Medicine of Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP), Brazil, from 2006 to 2010. This center is a regional reference center covering an area inhabited by 1,300,000 people, intended for patients with VTE and/or thrombophilia. The study was approved by the institutional review board of HC-FMRP-USP, and all of the participants signed an informed consent form before entering the study.

The primary outcome was the effect of OAT use on the bleeding patterns associated with the use of the LNG-IUS in women with thrombophilia and/or a history of VTE. The secondary outcomes were the hemoglobin and hematocrit levels in OAT users and non-users 12 months after LNG-IUS insertion.

Women were included if they were between 18 and 45 years old, wanted to use the LNG-IUS, did not wish to become pregnant for 5 years and had not been taking hormonal contraception for at least 2 months. Women were excluded if they had clinical contraindications for LNG-IUS use (i.e., conditions classified as 3 or 4 by the WHO) [7], were alcohol or drug abusers, had given birth less than 12 weeks before the study, showed poor compliance with OAT use or wished to maintain a cyclic pattern of menstrual bleeding.

The use of an OAT was indicated by the Hemostasis Sector of HC-FMRP-USP, according to standardized criteria for the long-term use of anticoagulation therapy [19,20]. The OAT used was warfarin, a vitamin K antagonist [19].

The LNG-IUS was inserted during the follicular phase (up to the 5th day of the menstrual cycle) in women with regular cycles or at any time in women with irregular cycles, after ruling out pregnancy and the presence of a corpus luteum with a follicle  $\geq 10$  mm. The women were followed up at 6 and 12 months after LNG-IUS insertion.

Before insertion of the LNG-IUS, blood samples were collected for a complete blood count (CBC) by the Laboratory of Gynecology at the HC-FMRP-USP between 8:00 and 9:00 a.m., after at least 8 hours of fasting. Blood samples were drawn before LNG-IUS insertion (on the same day) and 6 and 12 months after insertion, following the same protocol for CBC evaluation.

Bleeding pattern, body weight and body mass index (BMI:  $\text{weight}/\text{height}^2$ ) were determined at baseline and at 6 and 12 months after LNG-IUS insertion. To evaluate bleeding patterns, a menstrual calendar was provided to each study participant, according to the criteria proposed by the WHO to assess vaginal bleeding in POC users [13, 21].

The normal distribution of the data was determined using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Age was evaluated by ANOVA, whereas the remaining continuous variables were evaluated using a linear regression model with mixed effects due to the multiple variables, the 3 time points of the study and the 2 groups. Qualitative variables were analyzed by the chi-square or Fisher's test. The level of significance was set at  $p < 0.05$ . All of the statistical analyses were performed using SAS software (SAS Institute Inc., North Carolina University, Cary, NC, USA), version 9.0.

### 3. Results

Of the 120 women of reproductive age who attended the hemostasis outpatient clinic during the study period, 45 wanted to use the LNG-IUS after counseling on contraceptives by a gynecologist. Twelve patients, however, were excluded, including 5 who had given birth less than 12 weeks before the study, 3 who had medical eligibility criteria category 3 for the LNG-IUS, 2 who wished to maintain a regular cycle of menstrual bleeding and 2 who showed poor compliance with the use of OAT. Thus, 33 women were included: 16 OAT non-users and 17 OAT users. One OAT user experienced spontaneous expulsion of the LNG-IUS 3 months after insertion. Figure 1 presents the flowchart of the study.

All of the women included in this study had regular cycles (21- to 35-day intervals and 3 to 7 days of bleeding) before LNG-IUS insertion. There was no significant difference in the baseline variables between the groups (Table 1).

#### Within-group comparisons

During the 12-month period, OAT users showed an increase of 3 kg (3.9%) in their mean body weight (from  $77.1 \pm 21.1$  kg at baseline to  $80.1 \pm 23.8$  kg at 12 months,  $p < 0.01$ ), a  $1.1 \text{ kg/m}^2$  (3.8%) increase in their mean BMI (from  $29.4 \pm 8.8 \text{ kg/m}^2$  at baseline to  $30.5 \pm 9.7 \text{ kg/m}^2$  at 12 months,  $p < 0.01$ ), a 0.6 g% (9.6%) increase in their mean hemoglobin levels (from  $13.4 \pm 0.9$  g% at baseline to  $14.0 \pm 0.8$  g% at 12 months,  $p < 0.05$ ) and a 1.8% (9.6% from the baseline) increase in their mean hematocrit levels (from  $40.3 \pm 2.9\%$  at baseline to  $42.1 \pm 2.2\%$  at 12 months,  $p < 0.05$ ).

During 12 months of use of the LNG-IUS, OAT non-users showed a reduction in their mean abdominal circumference of 3.2 cm (3.8%) (from  $83.9 \pm 11.6$  cm at baseline to  $80.7 \pm 11.2$  cm at 12 months,  $p < 0.01$ ), a 0.4 g% (9.7%) increase in their mean hemoglobin levels (from  $13.3 \pm 0.8$  g% at baseline to  $13.7 \pm 1.1$  g% at 12 months,  $p < 0.05$ ), a 1.3% (9.6% from the

baseline) increase in their mean hematocrit levels (from  $40.2 \pm 2.2\%$  at baseline to  $41.5 \pm 3.4\%$  at 12 months,  $p < 0.05$ ) and a  $22.5 \times 10^3$  (9%) reduction in their mean platelet count (from  $248.6 \pm 63.2 \times 10^3/\text{mm}^3$  at baseline to  $226.1 \pm 46.6 \times 10^3/\text{mm}^3$  at 12 months,  $p < 0.05$ ) (Table 2).

No other intragroup differences were observed, and no patients in either group experienced thrombotic events during the 12 months of the study.

#### Between-group comparisons

The ages of the women in the 2 groups were similar. Intergroup analysis showed that after 12 months of LNG-IUS use, the group receiving OAT showed greater increases in weight (OAT:  $3.0 \pm 5.8$  kg vs. non-OAT:  $-0.4 \pm 4.1$  kg,  $p < 0.05$ ) and BMI (OAT:  $1.1 \pm 2.2$  kg/m<sup>2</sup> vs. non-OAT:  $-0.1 \pm 1.6$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.05$ ) than the non-OAT group (Table 3). The remaining variables were similar between the 2 groups.

During the first 6 months after LNG-IUS insertion, there was no significant difference in bleeding pattern between the 2 groups, with infrequent bleeding being the most prevalent pattern in both the OAT (53%) and the non-OAT (41.2%) groups (Figure 2) ( $p = 0.43$ ). Additionally, no difference in bleeding patterns was observed after 12 months, with amenorrhea being the most frequent pattern in both groups (41.2% each) (Figure 2) ( $p = 0.99$ ). No woman had a frequent or prolonged bleeding pattern by 12 months after LNG-IUS insertion, regardless of OAT use.

#### 4. Discussion

There were no observed differences in bleeding patterns between OAT users and non-users during the first 12 months of use of the LNG-IUS, with 73.5% of the women experiencing amenorrhea or infrequent bleeding. This result showed that LNG-IUS use for 12 months

reduced menstrual bleeding, regardless of OAT use. In addition, using OAT did not increase the frequency of prolonged and/or frequent bleeding following insertion of the LNG-IUS.

Most of the available studies on the LNG-IUS in OAT users have evaluated women treated with the LNG-IUS for heavy menstrual bleeding secondary to the use of OAT. These studies have enrolled relatively small numbers of women, most of whom had valvular prostheses and various hemostatic diseases, such as von Willebrand disease and clotting factor deficiencies. One of these studies evaluated 24 women with hematologic disease who underwent LNG-IUS insertion to treat heavy menstrual bleeding; of these, only 7 women were thrombophilic, and only 4 were OAT users [18]. The LNG-IUS improved bleeding in 19 of the 24 women (79.1%), but a menstrual calendar for the evaluation of bleeding patterns was not included. Another retrospective study included 23 women receiving OAT, 16 of whom had antiphospholipid antibody syndrome, who underwent LNG-IUS insertion for heavy uterine bleeding. Of the 17 women who completed a questionnaire, 14 (82.3%) reported a reduction in menstrual flow or amenorrhea after LNG-IUS insertion, and 12 (70.6%) reported being satisfied or very satisfied with the treatment [22]. Again, however, a menstrual calendar to assess bleeding patterns and a control group of OAT non-users were not included.

In a study of women with heavy uterine bleeding after starting OAT due to insertion of a metal cardiac valve, 40 women were randomized: 20 to LNG-IUS insertion; and 20 to no treatment (control) [23]. Compared to the control group, the treated group showed a reduction in menstrual bleeding and an increased hemoglobin concentration, with no between-group differences in clotting parameters, including the partial activated thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio (INR) and fibrinogen concentration. These findings suggest that LNG-IUS insertion improved quality of life and reduced menstrual volume in OAT users with increased uterine bleeding. Because OAT users with the LNG-IUS



were compared with OAT users without hormonal contraception, the bleeding patterns of the LNG-IUS users were not evaluated.

The increased hemoglobin and hematocrit levels that we observed in both OAT users and non-users were consistent with previous findings [11, 17, 23] and were associated with an LNG-IUS-induced reduction in menstrual flow [10]. Approximately 73% of the women in the 2 groups experienced amenorrhea or infrequent bleeding over the 12-month period. A study of the effects of the LNG-IUS on hemoglobin levels in 16 women with hemostatic diseases (e.g., von Willebrand disease or factor XI deficiency), none of whom was thrombophilic or was using OAT, found that hemoglobin levels increased, and menstrual flow decreased over 9 months [17].

We also observed a 9% reduction in the platelet count of non-OAT users. Because the coefficient of variation of this test was approximately 10% [24] and because the values measured were within the reference limits ( $150 \times 10^3/\text{mm}^3$  to  $450 \times 10^3/\text{mm}^3$ ), this reduction was likely not clinically relevant.

Patients receiving OAT (warfarin) are usually instructed to control their intake of vegetables rich in vitamin K, which can interfere with the metabolizing of OAT, reducing its effects and impairing its clinical-therapeutic control [25]. Thus, the increased weight and BMI that we observed in thrombophilic patients receiving OAT could have been due to increases in caloric intake with low ingestion of vegetables or to an imbalance in initial weight and BMI between the groups. Although there was no significant difference in weight or BMI between the groups, there was a clinical difference between the groups that could account for the difference in weight gain. If the LNG-IUS were responsible for the gains in weight and BMI, these gains would have been observed in both groups of women.

Similar to other POCs, the LNG-IUS does not change the risk of thrombosis [26, 27] or reduce the resistance of activated C protein (the primary indicator of thrombosis risk in users

of hormonal contraceptives), indicating that the LNG-IUS does not have a prothrombotic effect [28]. As a long-acting, reversible contraceptive (LARC), the LNG-IUS has good efficacy and a good continuation rate [7], and it is an appropriate contraceptive choice for thrombophilic women and/or women with histories of VTE, who have high morbidity and mortality rates in the pregnancy-puerperium cycle [4]. LARCs, such as the LNG-IUS, also reduce the rate of unplanned pregnancies and therefore decrease induced abortions, miscarriages and maternal and neonatal mortality [5, 29].

We have reported 100% follow-up of the patients, which is a strong point of our study. This high follow-up rate might be due to the proximity of the Hemostasis and Contraception sectors of our hospital in Brazil. Thus, our patients receive a high level of medical care and contraception advice in the same unit.

Although the number of subjects in the present study was small, this study represents the largest series to date that has evaluated the LNG-IUS and OAT in women with thrombophilia and/or a history of VTE.

In conclusion, this study showed that OAT use did not result in different bleeding patterns in women with thrombophilia using the LNG-IUS for contraception, compared with women not using OAT.

### **Acknowledgments**

This study received funding from the National Institute of Hormones and Women's Health, National Council for Scientific and Technological Development (CNPq).

We wish to thank our nurse, Océlia de Vasconcelos, for ensuring the well-being of the patients.

### **References**

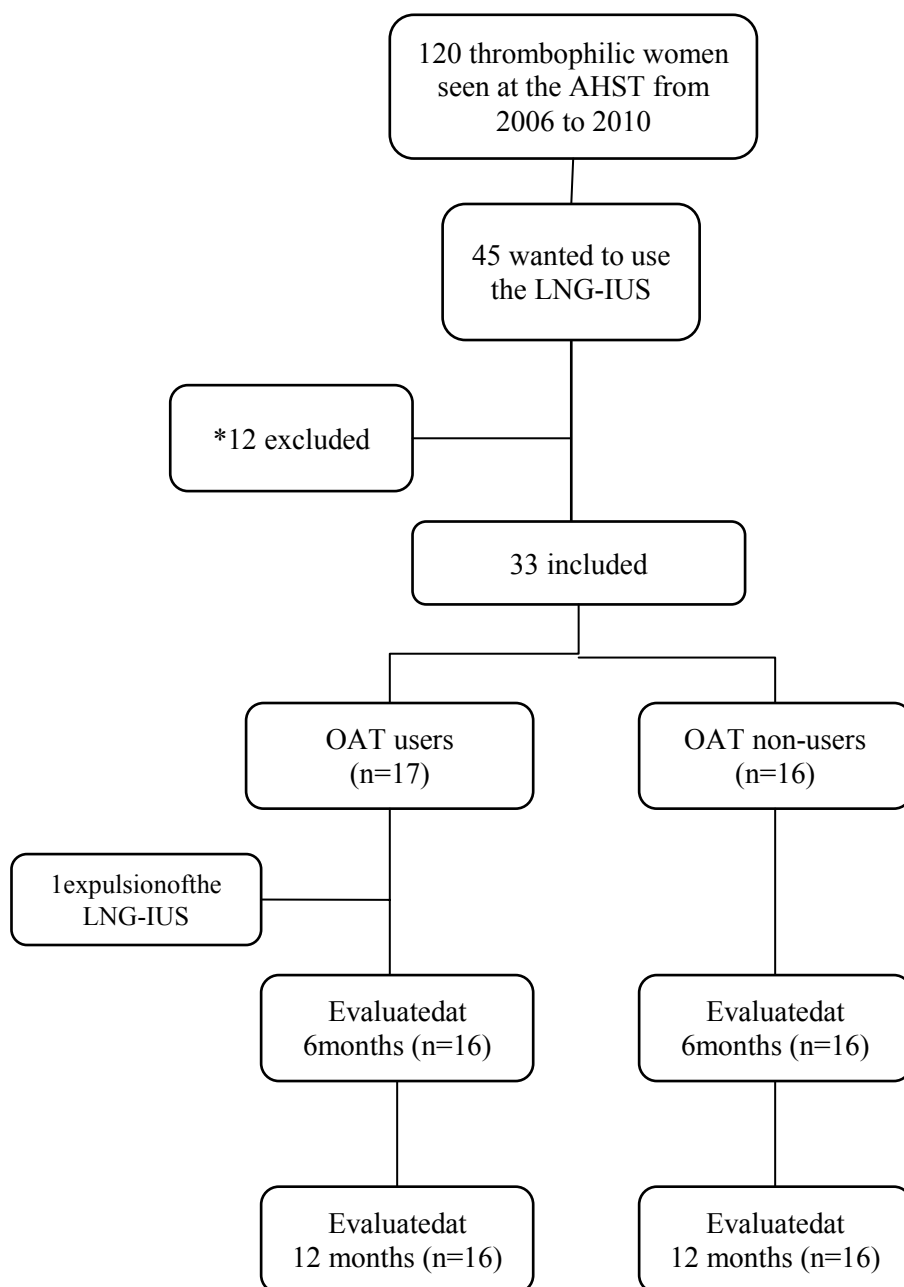
- [1] Heinemann LAJ, Dinger JC. Range of published estimates of venous thromboembolism incidence in young women. *Contraception* 2007; 75: 328–36.
- [2] Huq FY, Tvarkova K, Arafa A, Kadir RA. [Menstrual problems and contraception in women of reproductive age receiving oral anticoagulation](#). *Contraception* 2011;84(2):128-32
- [3] Blanco-Molina MA, Lozano M, Cano A, Cristobal I, Pallardo LP, Lete I. Progestin-only contraception and venous thromboembolism. *Thrombosis Research* 2012; (129): 257-262.
- [4] Brill-Edwards P, Ginsberg J, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. *NEJM* 2000; 343:1439–44.
- [5] Singh A, Singh A, Mahapatra B. The consequences of unintended pregnancy for maternal and child health in rural India: evidence from prospective data. *Matern Child Health J* 2012: 18. [Epub ahead of print]
- [6] Tsui AO, McDonald-Mosley R, Burke AE. Family planning and unintended pregnancies. *Epidemiol Rev* 2010; 32: 152–174.
- [7] World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*, 4<sup>th</sup> ed. WHO 2009.
- [8] Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. [Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis](#). *BMJ* 2012; 7:345:e4944.
- [9] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ* 2012; 10:344:e2990.
- [10] Mansour D. Review article: The benefits and risks of using a levonogestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception* 2012; 85: 224–234.

- [11] Lowe RF, Prata N. Hemoglobin and serum ferritin levels in women using copper-releasing or levonorgestrel-releasing intrauterine devices: a systematic review. *Contraception* 2013; 87(4):486-96.
- [12] Andrade AT, Pizarro Orchard E. Quantitative studies on menstrual blood loss in IUD users. *Contraception* 1987; 36(1):129-44.
- [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(3):253-60.
- [14] Kadir RA, Chi C. [Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy.](#) *Contraception* 2007; 75(6):S123-9.
- [15] Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception* 2007; 75(6): S118-22.
- [16] Culwell KR, Curtis, KM. Use of contraception methods by women with current venous thrombosis on anticoagulant therapy: a systematic review. *Contraception* 2009; 80: 337-345.
- [17] Kingman CE, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111:1425–8.
- [18] Schaedel ZE, Dolan G, Powell MC. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1361-3.
- [19] Kearon C, Ginsburg JS, Kovacs M, et al. Comparison of low intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349:631–639.

- [20] Kearon, C., Akl, E.A., Comerota, A.J., Prandoni, P., Bounameaux, H., Goldhaber, S.Z., Nelson, M.E., Wells, P.S., Gould, M.K., Dentali, F., Crowther, M. & Kahn, S.R. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
- [21] 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.
- [22] Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, et al. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena®). *Lupus* 2006; 15:877–80.
- [23] Kilic S, Yuksel B, Doganay M, et al. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception* 2009; 80(2):152-7.
- [24] [De la Salle BJ](#), [McTaggart PN](#), [BriggsC](#), et al. The accuracy of platelet counting in thrombocytopenic blood samples distributed by the UK National External Quality Assessment Scheme for General Haematology. *Am J Clin Pathol* 2012;137(1):65-74.
- [25] Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev* 1999; 57(9 Pt 1):288-96.
- [26] Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Carsten A. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339:b2890.
- [27] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skieldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423.

[28] van Vliet HAAM, Tchaikovski SN, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the resistance to Activated protein (APC). [Thromb Haemost](#) 2009; 101(4):691-5.

[29] Trussell J, Henry N, Hassan F, Prezioso A, Law A, [Filonenko A](#). Burden of unintended pregnancy in the United States: potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. [Contraception](#) 2013; 87(2):154-61.



\* Patients excluded: 5 had given birth less than 12 weeks before the study, 3 had Medical Eligibility Criteria category 3, 2 wanted a regular menstrual cycle, and 2 showed poor compliance with the use of OAT.

Abbreviations: AHST: Hemostasis Outpatient Clinic of the University Hospital; LNG-IUS; levonorgestrel-releasing intrauterine system; OAT: oral anticoagulant therapy

Figure 1. Flow chart of the study

**Table 1.** Baseline characteristics of women with thrombophilia and/or a history of VTE who did or did not use oral anticoagulant therapy (OAT) and were included in the study

	<b>OAT Users (n=17)</b>	<b>OAT Non-Users (n=16)</b>	<b>p</b>
Age (years)(mean [SD])	27.8 (4.6)	27.5 (6.3)	0.9 <sup>a</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.4 (8.8)	25.3 (4.9)	0.12 <sup>b</sup>
Smokers (% [n])	17.6% (3/17)	6.2% (1/16)	0.6 <sup>b</sup>
Parity			1.0 <sup>b</sup>
≤2	88% (15/17)	87.5% (14/16)	
>2	12% (2/17)	12.5% (2/16)	
Years of schooling (mean [SD])	9 (2.5)	8 (3.0)	0.85 <sup>a</sup>
Marital status			0.12 <sup>b</sup>
Single	88% (15/17)	62.5% (10/16)	
Married	12% (2/17)	37.5% (6/16)	
Race			
White	88% (15/17)	87.5% (14/16)	1.0 <sup>b</sup>
Non-White	12% (2/17)	12.5% (2/16)	

a: ANOVA; b: chi-square or Fisher's test;  
SD: standard deviation; BMI: body mass index



**Table 2.** Intragroup comparison of clinical and laboratorial variables of women with thrombophilia and/or a history of VTE who did or did not use oral anticoagulant therapy (OAT) during the 12 months after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system

	OAT Users			OAT Non-Users		
	Mean (SD)			Mean (SD)		
	Baseline	6 months	12 months	Baseline	6 months	12 months
<b>Weight (kg)</b>	77.1(21.1)	78.3 (21.8)	80.1 (23.8)**	67.8 (17.4)	66.5 (16.0)	67.4 (16.7)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.4 (8.8)	29.8 (9.0)	30.5 (9.7)**	25.3 (4.9)	24.8 (4.8)	25.2 (4.9)
<b>AC (cm)</b>	93.2 (18.1)	92.2 (19.0)	92.6 (22.9)	83.9 (11.6)	81.2 (12.4)	80.7 (11.2)*
<b>Hb (g%)</b>	13.4 (0.9)	13.9 (0.9)*	14.0 (0.8)**	13.3 (0.8)	13.4 (0.9)	13.7 (1.1)*
<b>Ht (%)</b>	40.3 (2.9)	41.9 (3.0)	42.1 (2.2)*	40.2 (2.2)	40.4 (2.6)	41.5 (3.4)*
<b>Leu. (cells/mm<sup>3</sup>)</b>	7156.2 (1695.6)	7606.2 (1710.9)	7650 (1892.1)	6106.2 (1505.7)	6562.5 (1478.2)	6418.7 (1408.2)
<b>Plat. (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>	268.7 (63.2)	265.6 (66)	249.9(63.3)	248.6 (63.2)	247.4(49.7)	226.1 (46.6)*

\* p<0.05, \*\* p<0.01 vs. baseline.

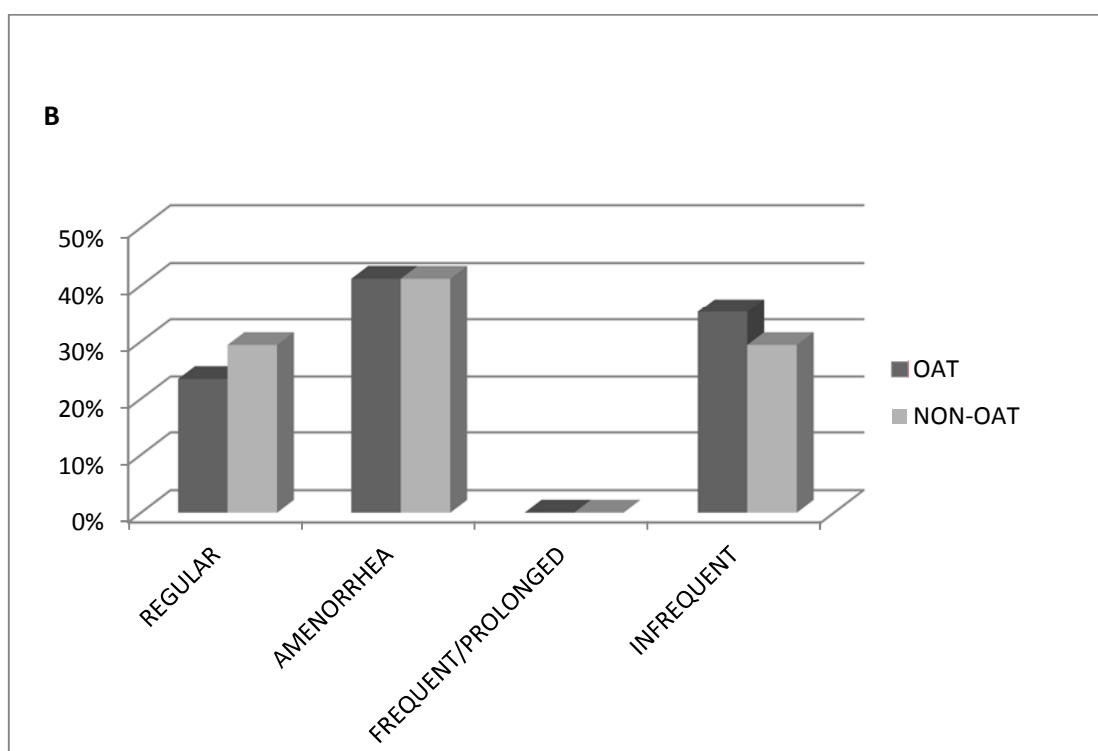
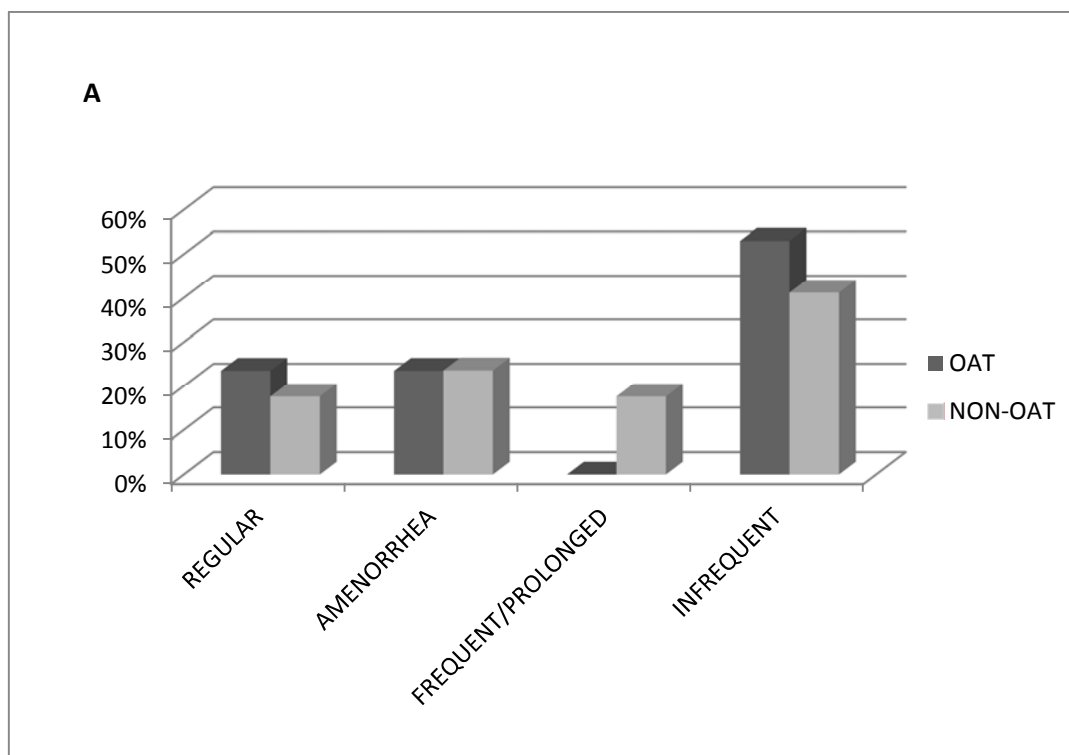
Abbreviations: VTE: venous thromboembolism; OAT: oral anticoagulant therapy; BMI: body mass index; AC: abdominal circumference; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; Leu: total leukocytes; Plat.: platelet count; SD: standard deviation

**Table 3.** Changes in the clinical characteristics of women with thrombophilia and/or a history of VTE who did or did not receive oral anticoagulant therapy (OAT) during the 12 months after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system

	<b>OAT Users Mean(<math>\pm</math>SD)</b>	<b>OAT Non-Users Mean(<math>\pm</math>SD)</b>
Weight (kg)		
$\Delta$ 6m	1.2(3.7)	-1.2(3.0)
$\Delta$ 12m	3.0(5.8)*	-0.4(4.1) *
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
$\Delta$ 6m	0.5(1.4)	-0.4(1.1)
$\Delta$ 12m	1.1(2.2)*	-0.1(1.6)*
AC (cm)		
$\Delta$ 6m	-1.1(4.9)	-2.7(4.8)
$\Delta$ 12m	-2.0(8.1)	-3.2(5.4)
Hb(g%)		
$\Delta$ 6m	0.5(0.7)	0.1(0.8)
$\Delta$ 12m	0.6(0.9)	-0.4(0.8)
Ht (%)		
$\Delta$ 6m	1.5(2.2)	0.2(2.2)
$\Delta$ 12m	0.6(0.9)	1.3(2.0)
Leu. (cells/mm <sup>3</sup> )		
$\Delta$ 6m	450(1637.5)	456.3(1587.4)
$\Delta$ 12m	493.7(1338.4)	312.5(1166.1)
Plat. (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		
$\Delta$ 6m	-3.1(41.7)	-1.1(39.4)
$\Delta$ 12m	-18.8(33.6)	-22.5(43.3)

\*p<0.05 using a linear regression model with mixed effects. Values are reported as the mean changes during the period evaluated.  $\Delta$ 6m = mean at 6 months – mean at baseline;  $\Delta$ 12m = mean at 12 months – mean at baseline.

Abbreviations: VTE: venous thromboembolism; OAT: oral anticoagulant therapy; BMI: body mass index; AC: abdominal circumference; Hb: hemoglobin; Ht: hematocrit; Leu: total leukocytes; Plat.: platelet count; SD: standard deviation



$p > 0.05$  for comparisons using Fisher's exact test. OAT: oral anticoagulant therapy  
 Definition of bleeding patterns: amenorrhea: absence of bleeding/spotting episodes for 90 days; infrequent: 2 or fewer bleeding/spotting episodes in 90 days; regular: 3 to 5 bleeding/spotting episodes in 90 days; frequent: more than 5 bleeding episodes in 90 days; and prolonged bleeding: 14 or more consecutive days of bleeding/spotting

Figure 2. Bleeding pattern of women with thrombophilia and/or a history of VTE who did or did not use oral anticoagulant therapy A) 6 and B) 12 months after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system