

MARIA MARGARETE HIDALGO

**ACEITABILIDADE, DESEMPENHO CLÍNICO E
PADRÃO DE SANGRAMENTO EM MULHERES
USUÁRIAS DO SISTEMA INTRA-UTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2001**

MARIA MARGARETE HIDALGO

**ACEITABILIDADE, DESEMPENHO CLÍNICO E
PADRÃO DE SANGRAMENTO EM MULHERES
USUÁRIAS DO SISTEMA INTRA-UTERINO
LIBERADOR DE LEVONORGESTREL**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

**UNICAMP
2001**

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

H53a Hidalgo, Maria Margarete
Aceitabilidade, desempenho clínico e padrão de sangramento em mulheres usuárias do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel / Maria Margarete Hidalgo. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

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

1. Anticoncepção. 2. Hormônio. 3. Menstruação. I. Luis Bahamondes. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: MARIA MARGARETE HIDALGO

Orientador: Prof. Dr. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 19/12/2001

*...com especial carinho,
agradeço ao Pedro Baldin,
meu amado esposo, companheiro e amigo.
Seu incentivo e paciência foram muito importantes
durante os momentos mais difíceis.*

Agradecimentos

Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, meu querido orientador, pessoa admirável, que esteve sempre presente em todos os momentos, não só durante a execução deste trabalho, mas principalmente dando incentivo e estímulo, das mais diferentes formas à minha vida profissional nos últimos anos. Muito obrigada por tudo!

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Petta e Prof. Dr. Marcos Perrotti, por suas orientações e incentivo, tornando mais fácil o término deste estudo.

À Veronica Barros, pela ajuda desinteressada em diversos momentos, por sua solidariedade e paciência.

Aos funcionários do CEMICAMP - Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas, especialmente à Maria Helena, pela contribuição no processamento e análise dos dados.

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

A Margsrete Amado, pela atenção e apoio durante todo o decorrer da pós-graduação.

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

Às mulheres usuárias do SIU-LNg que participaram voluntariamente deste estudo, sem as quais nada disso seria possível.

Sumário

Resumo	
Summary	
1. Revisão da Literatura -----	11
2. Objetivos -----	19
2.1. Objetivo geral -----	19
2.2. Objetivos específicos -----	19
3. Sujeitos e Métodos -----	21
3.1. Desenho do estudo -----	21
3.2. Tamanho amostral -----	21
3.3. Método -----	22
3.4. Critérios de inclusão -----	22
3.5. Critério de exclusão -----	23
3.6. Seleção dos sujeitos -----	23
3.7. Acompanhamento dos sujeitos -----	23
3.8. Variáveis -----	24
3.8.1. Variáveis independentes -----	24
3.8.2. Variáveis dependentes -----	25
3.9. Coleta de dados -----	26
3.10. Processamento e análise dos dados -----	26
3.11. Aspectos éticos -----	27
4. Publicações -----	29
4.1. Artigo 1 -----	29
4.2. Artigo 2 -----	29
5. Conclusões -----	49
6. Referências Bibliográficas -----	50
7. Bibliografia de Normatizações -----	55
8. Anexos -----	56

Resumo

O objetivo deste estudo foi o de avaliar a aceitabilidade, desempenho clínico e padrão de sangramento até dois anos de uso do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNg) como método anticoncepcional (MAC), quando oferecido como opção adicional num regime de livre escolha e quando proposto como alternativa ao dispositivo intra-uterino com cobre em mulheres que apresentavam sangramento aumentado ou mulheres que, usando um DIU com cobre, desejavam removê-lo por sangramento aumentado. O estudo foi realizado entre abril e setembro de 1998. Neste período, houveram 1.101 novas usuárias de MAC, das quais 256 escolheram o SIU-LNg como MAC. Dentre elas, 50 mulheres que desejavam usar DIU com cobre como MAC colocaram o SIU-LNg, por apresentarem sangramento aumentado. A análise da aceitabilidade foi realizada avaliando-se a aceitação relativa dos diferentes métodos durante o período do estudo. O desempenho clínico foi avaliado pelo método de tabela de vida e as diferenças estatísticas entre os padrões menstruais testadas pelo método de Qui-Quadrado. A taxa de expulsão foi três vezes maior em mulheres com menorragia anterior à inserção do dispositivo, sendo que a única gravidez,

no decorrer do estudo, ocorreu neste grupo após uma expulsão não detectada. O padrão menstrual predominante foi a amenorréia, presente em cerca de 50% das usuárias; e o abandono por alterações menstruais concentrou-se principalmente no início do uso do método, ocorrendo tanto por hipo/amenorréia como por sangramento aumentado. Conclui-se que, devido à alta eficácia e aos efeitos no padrão menstrual do SIU-LNg, este método amplia as opções anticoncepcionais disponíveis no Brasil para mulheres que desejam um contraceptivo intra-uterino. Além disso, esta é uma nova possibilidade para mulheres que desejam usar um dispositivo intra-uterino e que têm sangramento aumentado.

Summary

The objectives of this study were to evaluate the acceptability, clinical performance and bleeding patterns up to two years of the use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (IUS-LNg) as a contraceptive method, when offered as an additional option in a free choice context and when proposed as an alternative to women who choose a copper device intrauterine but cannot use because presented heavy bleeding or women who, using copper IUD, wish to remove it due to increased bleeding. The study was performed between April and September, 1998. In this period, there were 1.101 new users of contraceptive methods. Two hundred and fifty-six women of this total choose the IUS-LNg. Between them, 50 women that wish to use copper IUD with copper inserted the IUS-LNg, because they presented increased bleeding. The analysis of the acceptability was accomplished evaluating the relative acceptance of the different methods during the period of the study. The clinical performance was evaluated by life-table and the statistical differences between the bleeding patterns tested by Chi-Square method. The rate of the expulsion was three times higher in women with menorrhagia before to the insertion of the device.

The only one pregnancy during the study, occurred in this group after one inadvertent expulsion. The predominant bleeding pattern was amenorrhea, present in approximately 50% of the users, and the discontinuation due to bleeding changes concentrated mainly at the beginning of the use of the method, due to oligo/amenorrhea or menorrhagia. In conclusion, because of the high efficacy and the effects in the bleeding patterns of the IUS-LNg, this method improves the contraceptive options available in Brazil for women who wish an intrauterine method. In addition, this is a new possibility for women who wish to use an intrauterine device and who have heavy bleeding.

1. Revisão da Literatura

A introdução do dispositivo intra-uterino (DIU) com cobre, no início da década de 70, permitiu o uso de dispositivos pequenos em formato de T, mantendo os efeitos anticoncepcionais dos DIUs inertes, mas diminuindo as taxas de complicações. O primeiro DIU com cobre testado em estudos clínicos foi o TCu-200, assim chamado devido à área de 200mm² de sua superfície de cobre. Ele apresentou baixa taxa de expulsão e de remoção por sangramento e/ou dor, comparado aos DIUs inertes, porém sua eficácia não foi superior à do dispositivo Lippes Loop (TIETZE & LEWIT, 1972; JAIN, 1975).

O DIU TCu-380A representou um grande avanço na eficácia anticoncepcional. Em uma ampla experiência clínica colaborativa randomizada, mostrou ter uma taxa de gravidez de uma em cada 100 mulheres por ano (TATUM, 1975). Vários outros estudos têm confirmado a elevada eficácia dos dispositivos TCu-380A e do Multiload 375 (SIVIN & STERN, 1979; COLE et al., 1985). Por outro lado, a maioria das usuárias de DIUs com cobre apresentam um aumento do sangramento intra-uterino, não sendo recomendado para mulheres

com nível baixo de hemoglobina, deficiência nutricional ou com menstruações abundantes (GUTTORM, 1971; GOH, HARIHARAN, TAN, 1980).

A demonstração de que os progestogênios podem ser liberados de cápsulas de silastic, em uma taxa constante por um longo período de tempo, abriu novas possibilidades para a anticoncepção e permitiu o desenvolvimento dos implantes contraceptivos subdérmicos NORPLANT^(R)(SIVIN, 1988), método já aprovado em muitos países. A idéia da liberação constante em pequenas quantidades de levonorgestrel, colocado em cápsulas de silastic, foi também aproveitada para anticoncepção intra-uterina.

Estudos pioneiros sobre administração intra-uterina de progestogênios foram realizados em animais por DOYLE & CLEWE (1968), e verificou-se que a adição de progesterona ao dispositivo diminuía o risco de expulsão em ratas e coelhas e levava a uma progressiva atrofia endometrial em macacas. Os primeiros testes em humanos foram feitos por SCOMMEGNA et al. (1970; 1974), que obtiveram resultados muito bons com dispositivos feitos à mão, que liberavam progesterona, encorajando a Alza Corporation, EUA, a implementar um projeto cujo objetivo foi se desenvolver um DIU de longa duração liberador de progesterona. O resultado foi o desenvolvimento do Progestasert®, um DIU liberador de 65µg/dia de progesterona.

Esse modelo não significou um avanço importante, porque sua eficácia e as taxas de complicações não foram melhores do que as dos DIUs com cobre disponíveis. Sua eficácia é comparável com o TCU-200, mas deve ser trocado a

cada 12 a 18 meses. Além disso, alguns pesquisadores relataram altas taxas de gravidezes ectópicas com seu uso (PIZARRO et al., 1977; FYLLIN & FAGERHOL, 1979; DÍAZ et al., 1980; LARSEN, 1981). Este DIU foi aprovado pela Administração de Drogas dos Estados Unidos (USFDA). Ainda é comercializado neste país, embora sua prevalência de uso seja muito baixa.

As primeiras experiências com DIUs liberadores de levonorgestrel foram empreendidas na Escandinávia, em 1976. Nos primeiros estudos, foi utilizado um DIU T de Tatum, no qual o cobre foi trocado por uma cápsula de silastic, liberando aproximadamente 50µg de levonorgestrel por dia. Os autores observaram supressão da ovulação em cinco das seis mulheres incluídas na pesquisa. Verificou-se também que o padrão de sangramento tornou-se irregular, porém com diminuição da quantidade total da perda sangüínea em relação ao nível anterior (NILSSON, JOHANSSON, LUUKKAINEN, 1976).

DIUs liberadores de doses mais baixas de levonorgestrel também foram testados. A conclusão foi que, com 15 e 12,5µg/dia, o padrão menstrual continuou irregular e o risco de gravidez cresceu significativamente (NILSSON, LÄHTEENMÄKI, LUUKKAINEN, 1980; EL MAGHOUB, 1982). Foram ainda testados dois modelos, liberadores de 20µg e 30µg de levonorgestrel, em dois clínicas na Finlândia e uma no Brasil. Os autores observaram que em mais da metade das voluntárias, não ocorreu completa supressão da ovulação, pois estas apresentaram níveis elevados de progesterona durante o uso do método; No entanto, apenas uma gravidez foi detectada após cinco anos de uso.

Ocorreu redução significativa do sangramento menstrual e todas as biópsias de endométrio mostraram supressão endometrial (LUUKKAINEN et al., 1986).

A partir de então, as pesquisas ficaram concentradas em dois modelos de DIU-LNG, liberando 20 μ g e 30 μ g/dia. Foram realizados diversos estudos clínicos colaborativos, um deles com a participação do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Os resultados mostraram que o método era altamente eficaz, apresentando uma elevada taxa de continuação e baixa taxa de complicações. Observou-se também, que a liberação intra-uterina diária de 20 μ g de LNG era suficiente para manter níveis plasmáticos de levonorgestrel estáveis por vários anos, sendo desnecessário usar uma dose mais alta de esteróide (NILSSON et al., 1981; NILSSON et al., 1982; SIVIN et al., 1987).

O produto final desses estudos foi o desenvolvimento, pelo Laboratório Leiras na Finlândia, do sistema intra-uterino liberador de 20 μ g diários de levonorgestrel, que passou a ser comercializado naquele país em 1990. Atualmente, ele é utilizado em quase toda a Europa, E.U.A. e América Latina, incluindo o Brasil, onde foi introduzido na segunda metade do ano 2000.

O SIU consiste de uma estrutura de polietileno em forma de "T" que possui, em sua haste vertical (com 32mm de comprimento), um cilindro contendo uma mistura de polidimetilsiloxano e 52mg de levonorgestrel. Esta cápsula é revestida por uma membrana de polidimetilsiloxano (Silastic®), que regula a liberação contínua de levonorgestrel para a cavidade uterina. O seu tempo de uso

recomendado é de até cinco anos. Após este período, deverá ser removido e, se necessário, substituído por um novo dispositivo (LUUKKAINEN, LÄHTEENMÄKI, TOIVONEN, 1990).

A liberação intra-uterina de LNG causa supressão uniforme do crescimento endometrial, com atrofia glandular e decidualização do estroma, tornando o endométrio resistente à estimulação estrogênica, o que leva à redução significativa do volume e dias de sangramento (LUUKKAINEN et al., 1986; SILVERBERG et al., 1986). Em média, a diminuição da perda de sangue menstrual é de 40ml por mês. Entretanto, muitas mulheres apresentam *spotting* nos três a seis primeiros meses após a inserção do SIU, que tende a diminuir depois deste período (ANDERSSON, ODLIND, RYBO, 1994). Ao final do primeiro ano, cerca de 20% das usuárias estão em amenorréia e 50% apresentam oligomenorréia. A amenorréia tende a crescer com o passar do tempo, sendo observado após 12 anos de uso contínuo do SIU em aproximadamente 60% das mulheres (RONNERDAG & ODLIND, 1999).

Devido a esse efeito sobre o padrão menstrual, as usuárias do SIU-LNg geralmente têm um aumento nas concentrações de hemoglobina e ferritina. Um estudo do Population Council mostrou um aumento médio de 1,17g/dl nos níveis de hemoglobina após cinco anos de uso, comparando-se com os valores da admissão (SIVIN et al., 1991). Além disso, foram observados, em dois centros latino-americanos, valores médios de ferritina duas vezes mais altos entre usuárias do SIU-LNg (34,3mg/dl) que entre usuárias de TCU-380Ag

(13,4mg/dl) e de controles que não usavam métodos contraceptivos (15,2mg/dl) (FAÚNDES, ALVAREZ, DÍAZ, 1993).

Os efeitos do LNg sobre a função ovariana são dependentes dos níveis plasmáticos de levonorgestrel e, apesar de ocorrer acentuadas variações entre indivíduos, as concentrações plasmáticas são relativamente constantes (XIAO et al., 1990). Para que houvesse completa supressão da ovulação, seria necessária a liberação intra-uterina diária de mais de 50 μ g de levonorgestrel e, conseqüentemente, níveis plasmáticos acima de 0,2ng/ml (NILSSON et al., 1976; BARBOSA et al., 1990).

Com o SIU liberador de 20 μ g μ g/dia de levonorgestrel, observaram-se quatro diferentes padrões de função ovariana: ciclos ovulatórios normais, ovulação com fase lútea inadequada, anovulação com alta atividade folicular e anovulação com alguma inibição na produção de estradiol (BARBOSA et al., 1990; XIAO et al., 1990).

A experiência clínica global com esse método, após diversos estudos clínicos comparativos, acumulam dados de mais de 12.000 mulheres-ano usuárias do SIU-LNg, com taxas acumuladas de gravidez entre 0-0,2% no primeiro ano de uso, e 0,5-1,1%, ao final de cinco anos. Somente em um estudo multicêntrico europeu, somaram-se quase 6.000 mulheres-ano com um índice de Pearl de 0,1 (essas taxas são similares às de esterilizações cirúrgicas). Notou-se também que a eficácia não esteve relacionada à idade da usuária. As taxas de gravidez permaneceram baixas em diferentes faixas etárias, o que não

foi observado em usuárias de DIU Nova T, nas quais a falha do método tende a diminuir com a idade (LUUKKAINEN et al., 1987).

Devido à altíssima eficácia do SIU-LNg as gestações ectópicas são raras, apresentando uma incidência de 0,02 por 100 mulheres-ano. Existe uma redução no risco de 80% a 90% quando se comparam as taxas de gravidezes extra-uterinas em mulheres que não usam métodos contraceptivos, que variam de 1,2 a 2,6 por 1.000 mulheres-ano (LÄHTEENMÄKI, RAURAMO, BACKMAN, 2000).

Em dois estudos comparativos, ambos com duração de cinco anos com o DIU Nova T, as taxas de gravidez foram significativamente mais baixas com o SIU-LNg, todavia os índices de expulsão e a continuação foram similares nos dois métodos. As taxas de continuação com o SIU-LNg estiveram em torno de 80% anualmente, e o principal efeito adverso que levou à descontinuação do uso foi mudança no padrão menstrual (ANDERSSON, ODLIND, RYBO, 1994). O mesmo foi observado com outros métodos anticoncepcionais que contêm apenas progestogênios e que têm como principal efeito secundário a alteração do padrão de sangramento, em que a descontinuação do método é verificada principalmente no primeiro ano de uso (DATEY, GAUR, SAXENA, 1995).

Apesar desse MAC estar se tornando bastante difundido, e já estar sendo utilizado em mais de 25 países (LÄHTEENMÄKI et al., 2000), não há estudos que avaliem o grau de aceitabilidade deste modelo de SIU quando oferecido num regime de livre escolha entre os demais MACs. Além disso, não há estudos que mostrem o comportamento de mulheres com sangramento uterino aumentado

com este contraceptivo e não existem estudos brasileiros que avaliem o padrão menstrual das mulheres usuárias de SIU-LNg. Portanto, a proposta deste estudo constituiu em avaliar a aceitabilidade do método como mais uma opção anticoncepcional dentro de uma Clínica de Planejamento Familiar e analisar o padrão menstrual de suas usuárias.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Estudar a aceitabilidade, o desempenho clínico e o padrão menstrual de mulheres usuárias do SIU-LNg como método anticoncepcional, até dois anos de uso.

2.2. Objetivos específicos

1. Estudar a aceitabilidade e o desempenho clínico do SIU-LNg quando oferecido como uma opção anticoncepcional no Ambulatório de Planejamento Familiar do DTG da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da UNICAMP em um contexto de escolha livre e informada, até dois anos de uso.
2. Avaliar a aceitabilidade e o desempenho clínico do SIU-LNg em mulheres que desejavam iniciar o uso de um MAC e que apresentavam menstruações abundantes, até dois anos de uso.

3. Estudar a aceitabilidade e o desempenho clínico do SIU-LNg em usuárias de um DIU com cobre que desejavam sua extração por apresentarem sangramento aumentado.
4. Estudar o padrão menstrual das mulheres usuárias do SIU-LNg e a taxa de abandono por alteração menstrual, até dois anos de uso.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo em que foram acompanhadas usuárias do SIU-LNg desde o momento da inserção até dois anos, ou até a descontinuação do uso.

3.2. Tamanho amostral

Estipulou-se que a clínica recrutaria voluntárias até se completar um número superior a 250 (200 para aceitabilidade e 50 para mulheres com sangramento aumentado). Este número foi considerado suficiente para as análises por tabela de vida e para se detectar diferenças estatisticamente significativas entre as usuárias (ARMITAGE, 1974). Ao final, foram admitidas 256 mulheres, sendo que 206 elegeram o SIU-LNg como primeira opção de MAC e 50 por apresentarem sangramento aumentado.

3.3. Método

Foi utilizado um sistema intra-uterino liberador de 20µg/dia de levonorgestrel (Mirena®, Schering, AG, Berlim), fabricado na Finlândia pelo Laboratório Leiras.

Como o procedimento e inserção do SIU-LNg é diferente do utilizado para o DIU TCu-380, padronizou-se que as inserções fossem realizadas pelos mesmos profissionais já treinados no uso do método, e aconteceram sempre nos primeiros sete dias do ciclo menstrual. Quando a mulher escolhia este contraceptivo, era preenchida uma ficha de admissão desenhada para o estudo e solicitava-se às voluntárias que lessem e assinassem o termo de consentimento informado (ANEXO1). Logo a seguir realizava-se a consulta médica, o exame ginecológico e a inserção do dispositivo.

Em cada um dos retornos, de 1, 6, 12, 18 e 24 meses, as mulheres passaram novamente por uma consulta médica, em que se juntou outra ficha desenhada para o seguimento (ANEXO 4).

3.4. Critérios de inclusão

- Mulheres que livremente escolheram o SIU-LNg, após receberem informação detalhada sobre todos os métodos disponíveis.
- Mulheres usando DIU com cobre e que apresentavam queixas de sangramento e desejavam sua extração.

- Mulheres que desejavam usar um DIU com cobre, mas tinham sangramento aumentado, o que tornava o uso desse método não recomendável.

3.5. Critério de exclusão

Não foram admitidas mulheres com contra-indicações para o uso do SIU-LNg, de acordo com a última revisão da OMS (Medical eligibility criteria for Contraceptive use, WHO, Geneve, 1996).

3.6. Seleção dos sujeitos

No estudo, foram incluídas mulheres que consultaram no Ambulatório de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia do CAISM/UNICAMP, no período de 1º abril a 30 de setembro de 1998, e que após receberem informações sobre todas as opções anticoncepcionais disponíveis na clínica (métodos naturais, hormonais, DIUs e anticoncepção cirúrgica), escolheram o SIU-LNg como contraceptivo.

3.7. Acompanhamento dos sujeitos

As participantes retornaram a clínica para controle após 1, 6 e 12 meses da inserção e semestralmente a partir de um ano. A cada consulta de acompanhamento, as mulheres informavam possíveis queixas sobre sua saúde, a duração e quantidade de seu fluxo menstrual, bem como o intervalo entre

suas menstruações. Após esse procedimento, eram submetidas ao exame ginecológico de rotina. Os dados correspondentes a cada consulta foram registrados em ficha de seguimento própria da pesquisa (ANEXO 4).

As mulheres retornavam a clínica para atendimento ginecológico em outras datas, quando julgavam necessário e tinham a liberdade de descontinuar o uso do método por qualquer causa médica ou pessoal. Também foram retirados os SIUs de mulheres em que ao exame clínico, foi constatado que este se encontrava em expulsão parcial. Nestes casos, foram trocados por outro dispositivo ou por outro método anticoncepcional, segundo o desejo de cada usuária.

As mulheres que não retornaram a clínica para seguimento foram contatadas por telefone, carta ou visita domiciliar.

3.8. Variáveis

3.8.1. Variáveis independentes

- Tipo de escolha: motivo pelo qual a mulher escolheu o SIU-LNg, que poderia ser escolha primária, ou em decorrência de sangramento aumentado.
- Padrão de sangramento prévio à inserção: que foi classificado em eumenorréia ou menorragia.
- Idade: anos completos por ocasião da admissão no estudo.
- Paridade: número de partos, incluindo partos normais e cesarianas.

3.8.2. Variáveis dependentes

- Taxas de expulsão: foram avaliadas baseadas no número de expulsões parciais ou totais aos 12 e 24 meses. Considerou-se expulsão parcial quando, ao exame especular, o extremo distal da haste vertical do SIU foi visualizado no orifício externo do colo uterino ou quando o dispositivo estava localizado na região intracervical, na avaliação ultra-sonográfica.
- Taxas de gravidez: número de gravidezes ocorridas no período de 12 e 24 meses após a inserção do dispositivo.
- Remoção por causa médica: demais motivos de retirada que não pessoais, gravidez e expulsão.
- Taxas de continuação: número de mulheres que estavam usando o dispositivo até a data de corte do estudo.
- Padrão de sangramento pós-inserção: classificou-se, baseado nas combinações possíveis obtidas das informações da ficha de seguimento, em: amenorréia, oligomenorréia, *spotting*, metrorragia e ciclos regulares. Foi definida como amenorréia a ausência de sangramento menstrual por um período maior que três meses; oligomenorréia como a presença de sangramento num intervalo maior que 45 dias e sangramento escasso; *spotting* como a ocasional e imprevisível descarga sangüínea em pequena quantidade; metrorragia como sangramentos irregulares; e abundantes e ciclos regulares aqueles que ocorriam em intervalos entre 25 e 32 dias, com duração não superior a 5 dias.
- Abandono por alterações menstruais: número de usuárias que descontinuaram o uso do SIU-LNg por distúrbios de sangramento.

3.9. Coleta de dados

Todas as informações fornecidas pelas mulheres quanto às queixas e ao padrão menstrual, bem como os dados do acompanhamento clínico, foram registradas, pelos profissionais da clínica, em fichas pré-codificadas especialmente preparadas para o estudo (Anexos 3 e 4) na admissão e em todos os retornos de acompanhamento, agendados ou não.

3.10. Processamento e análise dos dados

Os dados foram digitados através do programa de entrada de dados "DATA ENTRY" do SPSS PC, para gerar o banco de dados. Estes dados foram digitados uma única vez, e fazendo-se a consistência, após a finalização da digitação, que foi realizada identificando as respostas ignoradas e, em seguida, executando-se, por sua vez, a consistência lógica.

O número total de mulheres que aceitaram o uso do SIU-LNg no período do estudo, em comparação aos outros métodos, servirão de medida de sua aceitação.

As mulheres que escolheram o SIU-LNg como primeira opção (206) foram denominadas Grupo A, as que haviam escolhido o DIU com cobre primariamente e que tinham sangramento aumentado (31) e as usuárias de DIU de cobre que desejavam sua remoção por sangramento (19) foram agrupadas para a análise no Grupo B.

O desempenho clínico aos 12 e 24 meses de uso foi analisado através de método de tabela de vida e a significância estatística entre os grupos foi testada pelo método de Log-Rank. As diferenças estatísticas entre os padrões menstruais foram avaliadas pelo método de Qui-Quadrado. O nível de significância foi estabelecido em 0,05 (ARMITAGE, 1974).

3.11. Aspectos éticos

A clínica participante sempre utilizou o critério de escolha livre e informada, entre um leque de opções de anticoncepcionais. As voluntárias recrutadas no estudo, tiveram livre acesso à escolha de qualquer um dos métodos oferecidos na clínica, respeitando as contra-indicações.

As mulheres foram informadas de que este SIU já foi estudado em vários países, desenvolvidos e em desenvolvimento. Inclusive, alguns pesquisadores brasileiros desenvolveram estudos clínicos com o método, que já foi aprovado e registrado em vários países europeus, incluindo a Finlândia, país onde é manufaturado. As mulheres foram informadas de que, no momento da inserção dos SIUs, este método ainda não estava registrado no Brasil.

Todas as candidatas ao uso do SIU-LNg assinaram um termo de consentimento informado, após receberem informações completas acerca das características do método e do estudo. As mulheres também foram informadas sobre as possíveis complicações e que elas poderiam solicitar a remoção por qualquer razão médica ou pessoal. O estudo foi conduzido de acordo com os

princípios da IV Declaração de Helsinki (DECLARACIÓN DE HELSINKI, 1990) que estabelece os procedimentos adequados para pesquisa em seres humanos.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM da UNICAMP e pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

4. Publicações

4.1. ARTIGO 1

Maria Margarete Hidalgo, Luis Bahamondes, Marcos Perrotti, Juan Díaz, Cecilia Monteiro Dantas, Carlos Petta - Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel - releasing intrauterine system (Mirena®) up to two years. **Contraception**. Aceito para publicação em fevereiro de 2002.

4.2. ARTIGO 2

Juan Díaz, Luis Bahamondes, Ilza Monteiro, Carlos Petta, Maria Margarete Hidalgo, Ximena Espejo Arce - Acceptability and performance of the levonorgestrel – releasing intrauterine system (Mirena®) in Campinas, Brazil. **Contraception** 62:59- 61, 2000.

Bleeding Patterns and Clinical Performance of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System (Mirena®) up to Two Years.

Maria Margarete Hidalgo, Luis Bahamondes, Marcos Perrotti, Juan Diaz, Cecilia Dantas-Monteiro and Carlos Petta

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil.

Acknowledgements: Financial support for this study was partially provided by Schering do Brasil, São Paulo, Brazil.

Mirena® is a registered trademark of Leiras Oy, Turku, Finland.

Address for correspondence:

Dr. Luis Bahamondes
Caixa Postal 6181
13081-970, Campinas – SP – Brazil
Telephone: +55-19-3289-2856
FAX: +55-19-3289-2440
E-mail: bahamond@caism.unicamp.br

Abstract

The objectives of this study were to evaluate the bleeding patterns and clinical performance during the first two years of use of an intrauterine system releasing 20 µg-day of levonorgestrel (LNG-IUS, Mirena®). Two-hundred-fifty-six women accepted use of Mirena from April 1998 through September 1998. The gross cumulative discontinuation rate due to pregnancy and expulsion were significantly higher in women who used the device because of heavy bleeding. There was one pregnancy at the fifteenth month of use after an inadvertent expulsion of the device. The continuation rate was 66.2 at the end of the second year. Forty-four percent of women reported amenorrhea at the sixth month of use. This rate maintained stable at 50% after 12 and 24 months of use. Spotting was present in 25% of the users at 6 months, decreasing to 8% and 11% at 18 and 24 months, respectively. Oligomenorrhea was described by one-quarter of women and was similar at each observation period. Removals due to menstrual bleeding problems were concentrated in the first 6 months of use and mostly due to amenorrhea or menorrhagia. In conclusion, LNG-IUS showed a high contraceptive efficacy and a good continuation rate up to 2 years. In addition, a reduction of blood loss was observed a few months after insertion.

Key words: IUS, levonorgestrel-releasing; levonorgestrel-releasing IUS (intrauterine system); clinical performance, bleeding patterns, Mirena®

1. Introduction

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS, Mirena®) is a contraceptive method registered in Europe, Latin American, US and Canada. The effectiveness was tested up to 7 years in different settings and the cumulative pregnancy rate was from 0.0 to 0.5 up to 7 years of use [1 - 3].

One of the main characteristics of the LNG-IUS is to cause a reduction in the amount of blood loss during each menstrual period. Due to this characteristic, it has been used as a medical treatment for women with menorrhagia [4]. However, the reduction of blood loss is the principal cause of discontinuation among women using the device for contraception [1].

The menstrual pattern of LNG-IUS users varies depending on the population studied. However, these differences could be, in part, resulting from the women's interpretation, the service providers' opinion regarding bleeding pattern or the system of evaluation. The knowledge of bleeding pattern may be helpful to counsel potential users of the device and for future clinical indications of the method.

The objectives of this study were to evaluate the bleeding patterns and clinical performance in women using LNG-IUS as a contraceptive method for up to 2 years in Campinas, Brazil.

2. Materials and Methods

This was a prospective trial conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The Institutional Review

Board approval was obtained from the Ethical Committee of the University. All women voluntarily signed an informed consent.

A total of 256 women aged 18 to 39 years (mean 27.0 ± 0.41), who requested an IUD as a contraceptive method and accepted the LNG-IUS after explanation of all contraceptive methods available at the clinic were enrolled from April 1998 through September 1998. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena®, Leiras Oy, Turku, Finland) was inserted within the first 7 days of the menstrual cycle. Follow-up visits occurred every 6 months up to 2 years of use. From this cohort, 50 women had initially requested a copper-T IUD, but decided to use the LNG-IUS because they had heavy menstrual bleeding. Subjects were instructed to contact the clinic staff at any time if needed. Details about this study were published previously [3].

The study was open and non-randomized. Each woman was her own control for changes in the menstrual pattern. Subjects were asked to record the length of menstrual cycles, days of bleeding and self-assessment of the heaviness of the menstrual loss.

Amenorrhea was defined as the absence of bleeding for at least 3 months; oligomenorrhea as the presence of scanty bleeding in an interval longer than 45 days; spotting as occasional and unpredictable discharge of small amounts of blood, menorrhagia as heavy and frequent bleeding, and regular cycles when the bleeding occurred in an interval between 25 and 32 days and the length of bleeding was not more than 5 days. The clinical performance was evaluated by life table analysis according to Potter [5]. The statistical significance of the differences between groups was tested by the log-rank test.

The statistical differences between menstrual patterns were evaluated by chi-square [5, 6]. The level of significance was established at 0.05. The cut-off date for analysis was November 30, 2000.

3. Results

Complete characterization of the cohort was published elsewhere [3]. In summary, 60% of acceptors were in the 20 to 29 years age bracket and more than 70% of the women had one or 2 previous pregnancies. The gross cumulative discontinuation rates by reason and the continuation rate are presented in Table 1. There was one pregnancy at the fifteenth month of use after an inadvertent expulsion of the device. The expulsion rate was significantly higher in the group that had insertion of the device due to heavy menses ($p < 0.01$). The other reasons for discontinuation were mainly due to bleeding disturbances and personal reasons, but there were no differences between groups. At the end of the second year, almost two-thirds of women continued using the device.

The bleeding patterns through the 2 years of observation are presented in Figure 1. At the sixth month of use, 44% of women reported having amenorrhea and this rate was almost stable at 50% at 12 and 24 months of use. Spotting was observed in 25% of the users at 6 months and decreased to 8% and 11% at 18 and 24 months of use, respectively. Oligomenorrhea was reported by one-quarter of women and was almost equal throughout the observation period. Menorrhagia and regular cycles were observed in a few women at the 4 time points of observation.

The numbers of women who discontinued use of LNG-IUS at each observation period is shown at Table 2. Women who requested removal of the device due to menstrual bleeding problems were concentrated in the first 6 months of use and mostly due to menorrhagia or amenorrhea/oligomenorrhea.

4. Discussion

The clinical performance of the LNG-IUS was similar to the findings of other previous studies, confirming that the device is associated with high contraceptive efficacy, low risk of infection, high continuation rate, and significant reduction of menstrual bleeding [1-3, 7-12]. The only reason for discontinuation, which was significantly higher in the group with heavy menses before insertion of the device, was expulsion. This finding was also observed in our clinic in women who were inserted with LNG-IUS as a treatment for menorrhagia and could suggest that those women need more frequent control visits in order to detect an inadvertent expulsion. The difference on the expulsion rate may be a consequence of the heavy menses and not a provider bias because the same professionals performed the insertions with the same technique. Unfortunately, those women were not screened for the presence of uterine leiomyomata or endometrial polyps.

The bleeding amount dramatically decreased after insertion, and the spotting frequency decreased in the same proportion as amenorrhea increased after the sixth month of observation. This effect may reflect the strong endometrial suppression provoked by the high levonorgestrel concentration in the uterine cavity [13].

The bleeding reduction was observed in every women participating in the study, independently of the menstrual pattern they presented before the insertion of the device. The percentage of women with amenorrhea at the end of the first and second year of use was higher than that observed in the literature, described as 20% in the first year and 30% in the second year of use [14 - 16].

A criticism of the methodology used in this study is that the subjective evaluation of blood loss could be biased. Women could evaluate the bleeding pattern according to the menstrual pattern before insertion or may be influenced by their own ideas regarding menstrual patterns. In a previous study, the information provided by the women was compared to the real blood loss measured in a laboratory. A discrepancy between the information provided by the woman and the menstrual loss assessed at the laboratory was observed [17].

Although it is true that we cannot assure that the menstrual pattern presented here is totally accurate for these LNG-IUS users, for counseling purposes, acceptability of the method, and continuation rate, the bleeding pattern that was reported by the women is the only one that makes sense, because they decided to continue use or have the device removed based only on her own perception about menstrual pattern.

Analyzing the removals due to bleeding problems, it was be observed that from the 20 women who requested removal of the LNG-IUS due to bleeding problems, two-thirds requested the removal during the first six months of use and a few number of removals due to this reason occurred during the remaining 18 months of the study. Similar behavior was observed during the use of other

progestin-only contraceptive method like Norplant® implants and DMPA in which menstrual disturbances and removals were also frequently observed in the first six months of use [18, 19].

In conclusion, the use of LNG-IUS was associated to a high contraceptive efficacy and a good continuation rate up to 2 years. In addition, the most common effect on uterine bleeding was the reduction of the amount of blood loss due to amenorrhea, oligomenorrhea or spotting. A good counseling regarding the expected bleeding pattern after the insertion of the LNG-IUS could reduce unnecessary removals. It is also important to consider that although LNG-IUS is available in Brazil there is poor knowledge between Brazilians as well as in women from other Latin American countries regarding progestin-only methods and for this reason it is necessary to widely disseminate the expected bleeding patterns with this type of contraceptive methods.

References

- [1] Faundes A, Alvarez F, Diaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med* 1993;25:149-53.
- [2] Diaz J, Faundes A, Diaz M, Marchi N. Evaluation of the clinical performance of a levonorgestrel-releasing IUD, up to seven years of use, in Campinas, Brazil. *Contraception* 1993;47:169-75.
- [3] Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hidalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. *Contraception* 2000;62:59-61.
- [4] Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Philips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001, 108:74-86.
- [5] Tietze C, Lewit S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Stud Fam Plann* 1973; 4:35-42.
- [6] Azen S, Roy S, Pike M. A new procedure for the statistical evaluation of intrauterine contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 329-33.
- [7] Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years' experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertil Steril* 1983; 39: 187-92.
- [8] Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odlin V, Johansson E. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1990; 42: 51-66.

- [9] Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1996; 54:201-8.
- [10] Ronnerdag, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1999; 78: 716-21.
- [11] Datey S, Gaur LN, Saxena BN. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills) An Indian Experience. *Contraception* 1995; 51: 155-65.
- [12] Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T, Lahteenmaki P. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997; 68: 59-64.
- [13] Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2390-4.
- [14] Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-71.
- [15] Sivin I, Stern J, International Committee for Contraception Research (ICCR). Health during prolonged use of levonorgestrel 20 µg/d and the Copper TC 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *Fertil Steril* 1994; 61: 70-7.
- [16] Backman T, Huhtala S, Blom T, Luoto R, Rauramo I, Markku K. Length of use and symptoms associated with premature removal of the levonorgestrel

intrauterine system: a nation-wide study of 17,360 users. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:335-9.

[17] Chimbira TH, Anderson A, Turnbull AC. Relation between measured menstrual blood loss and patient's subjective assessment of loss, duration of bleeding, number of sanitary towels used, uterine weight and endometrial surface area. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 603-9.

[18] European Society of Human Reproduction Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod 2001; 16: 1527-35.

[19] Hubacher D, Goco N, Gonzalez B, Taylor D. Factors affecting continuation rates of DMPA. Contraception 1999; 60:345-51.

Table1. Gross cumulative discontinuation rates by reason and continuation rate up to 2 years of Mirena use

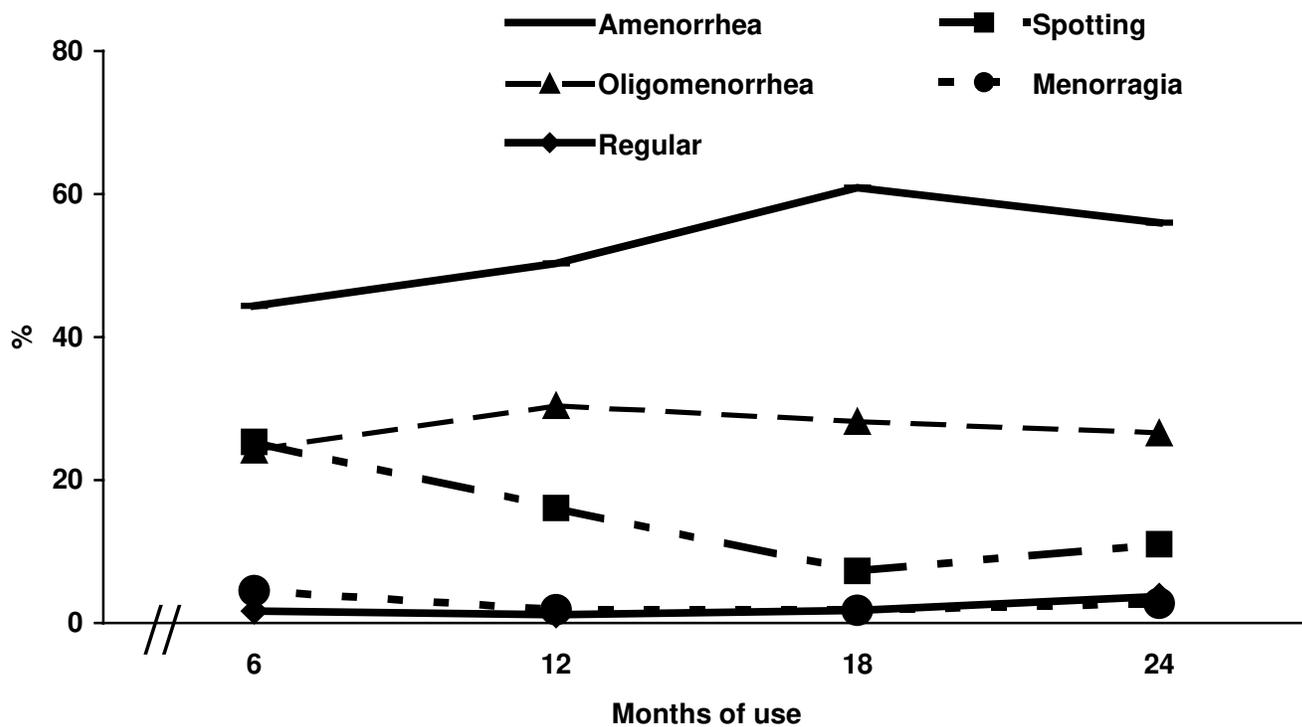
Reason	All women	Group A	Group B	P value
Pregnancy	0.6	0.0	3.0	0.04
Expulsion	6.6	5.0	13.0	0.01
Oligo/amenorrhea	9.3	8.3	13.6	NS
Pain	6.6	6.1	8.8	NS
Infection	0.5	0.6	0.0	NS
Other medical reasons	5.2	5.8	2.6	NS
Personal	10.8	11.8	6.1	NS
Cumulative continuation rate	66.2	67.5	60.8	NS
LFU*	17.9	19.4	11.2	NS
Women-years	340	309	71	
Number of insertions	256	206	50	

*LFU, lost-to-follow-up.

Table 2. Number of women and bleeding pattern of women who had removal of the device due to bleeding problems

Menstrual patterns leading to LNG-IUS removals	Months after insertion			
	6	12	18	24
Menorrhagia	6	1	0	0
Amenorrhea/oligomenorrhea	5	2	2	0
Spotting	2	0	1	1
Total removals	13	3	3	1

Fig. 1 Percentage of women according to bleeding pattern through 2 years



5. Conclusões

1. Vinte e três por cento das novas usuárias de métodos anticoncepcionais da clínica optaram pelo uso do SIU-LNg, que apresentou uma alta eficácia, com uma boa taxa de continuação, até os dois anos.
2. O desempenho clínico entre os dois grupos foi muito similar, a não ser pelas taxas de expulsão e gravidez que foi significativamente maiores em mulheres que apresentavam menorrágia anterior à inserção do sistema.
3. O padrão menstrual predominante foi a amenorréia, ocorrendo em aproximadamente 50% casos, em todos os períodos da observação. O abandono por alterações menstruais concentrou-se principalmente nos primeiros seis meses de uso do método e ocorreu tanto por hipo/amenorréia como por sangramento aumentado.

6. Referências Bibliográficas

ANDERSON, K.; ODLIND, V.; RYBO, G. - Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception*, **49**:56-72, 1994.

ARMITAGE, P. - **Statistical methods in medical research**. New York, John Wiley and Sons, 1974. p504.

BARBOSA, I.; BAKOS, O.; OLSSON, S.; ODLIND, V.; JOHANSSON, E.D.B. - Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*, **42**:51-66, 1990.

COLE, L.P.; POTTS, D.M.; ARANDA, C.; BEHLILOVIC, B.; ETMAN, E.S.; MORENO, J.; RANDIC, L. - An evaluation of the TCu 380Ag and the Multiload Cu 375. *Fertil. Steril.*, **43**:214-7, 1985.

DATEY, S.; GAUR, L.N.; SAXENA, B.N. - Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (Implants, Injectables, IUDs, Oral Pills) an Indian experience. *Contraception*, **51**:155-65, 1995.

DECLARACIÓN DE HELSINKI - Recomendaciones para guiar los médicos en la investigación biomédica en seres humanos. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, **108**:626-37, 1990.

DÍAZ, S.; CROXATTO, H.B.; PAVEZ, M.; QUINTEROS, E.; CARRILLO D.; SIMONETTI, L.; CROXATTO H-D.; ROSATI S. - Ectopic pregnancies associated with low dose progestagen releasing IUDs. *Contraception*, **22**: 259-69, 1980.

DOYLE, L.L. & CLEWE, H. - Preliminary studies on the effect of hormones releasing intrauterine devices. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **101**:564-8, 1968.

EL MAGHOUB, S. – Long-term intracervical contraception with a levonorgestrel device. *Contraception*, **25**:357-74, 1982.

FAÚNDES, A.; ALVAREZ, F.; DÍAZ, J. - A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Contraception* **25**:149-53, 1993.

FYLLING, P. & FAGERHOL, M. - Experience with two different medicated intrauterine devices: a comparative study of the Progestasert® and Nova T. *Fertil. Steril.*, **31**:138-41, 1979.

GOH, T.H.; HARIHARAN, M.; TAN, C.H. - A longitudinal study of serum iron indices and haemoglobin concentration following copper-IUD insertion. *Contraception*, **22**:389-97, 1980.

GUTTORM, E. - Menstrual bleeding with intrauterine contraceptive devices. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **50**:9-16, 1971.

JAIN, A.K. - Comparative performance of three types of IUDs in the United States. In: HEFNAWI, E.F. & SEGAL, S.J., (eds.) - **Analysis of intrauterine contraception**. Elsevier, New York, 1975.

- LÄHTEENMÄKI, P.; RAURAMO, I.; BACKMAN, T. - The levonorgestrel intrauterine system in contraception. ***Steroids*** **65**:693-7, 2000.
- LARSEN, S. - Comparison between two IUDs: Progestasert® and T-Cu 200. ***Contracept. Deliv. Syst.***, **2**:281-6, 1981.
- LUUKKAINEN, T.; ALLONEN, H.; HAUKKAMAA, M.; LÄHTEENMÄKI, P.; NILSSON, C.G.; TOIVONEN, J. - Five years experience with levonorgestrel-releasing IUDs. ***Contraception***, **33**:139-48, 1986.
- LUKKAINEN, T; ALLONEN H; HAUKKAMMAA M; HOLMA, P.; PYÖRÄLÄ, T.; TERHO, J.; TOINOVEN, J.; BATAR, I.; LAMPE, L.; ANDERSSON, K.; ATTERFELDT, P.; JOHANSSON, E.D.B.; NILSSON, S.; NYGREN, K.G.; ODLIND, V.; OLSSON, S.E.; RYBO, G.; SIKSTRÖM, B.; NIELSEN, N.C.; BUCH, M.O; OSLER, M.; STEIER, A.; ULSTEIN, M. - Effective contraception with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. 12-month report of a European multicenter study. ***Contraception***, **36**:169-79, 1987.
- LUUKKAINEN, T.; LÄTHEENMÄKI, P.; TOIVONEN, J. - Levonorgestrel-releasing Intrauterine device. ***Ann. Med.***, **22**:85-90, 1990.
- NILSSON, C.G.; JOHANSSON, E.D.B.; LUUKKAINEN, T. - A d-Norgestrel-releasing IUD. ***Contraception***, **13**: 503-14, 1976.
- NILSSON, C.G.; LÄHTENNMÄKI, P.; LUKKAINEN,P. – Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel IUD. ***Contraception***, **21**:225-33, 1980.
- NILSSON, C.G.; LUUKKAINEN, T.; DÍAZ, J.; ALLONEN, H. - Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomized clinical performance study. ***Lancet***, **1**: 577-80, 1981.

- NILSSON, C.G.; LUUKKAINEN, T.; DÍAZ, J.; ALLONEN, H. - Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a Nova-T Copper device. **Contraception**, **25**: 345-56, 1982.
- PIZARRO, E.; GOMEZ-ROGERS C.; ROWE, P.J.; LUCERO, S. - Comparative study of the progesterone T (65 mcg daily) and Copper 7 IUD. **Contraception**, **16**: 313-23, 1977.
- RONNEDAG M. & ODLIND V. - Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, **78**:716-21., 1999.
- SCOMMEGNA, A.; PANDYA, G.N.; CHRIST, M.; LEE A. W.; COHEN, M.R. - Intrauterine administration of progesterone by a slow release device. **Fertil. Steril.**, **21**:201-10, 1970.
- SCOMMEGNA, A.; FACOG, T.A.; LUNA, M.; RAO R.; DMOWSKI W. P. - Fertility control by intrauterine release of progesterone. **Obstet. Gynecol.**, **43**:769-79, 1974.
- SILVERBERG, S.; HAUKKAMAA, M.; ARKO, H.; NILSSON, C.G.; LUUKKAINEN, T.- Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing IUD. **Int. J. Gynecol. Pathol.**, **5**:235-41, 1986.
- SIVIN, I. & STERN, J. - Long-acting, more effective Copper T IUDS: A summary of U.S. experience, 1970-1975. **Stud. Fam. Plann.**, **10**:263-9,1979.
- SIVIN, I.; STERN, J.; DÍAZ J.; DÍAZ M.M.; FAÚNDES, A.; EL MAHGOUB, S.; DIAZ, S.; PAVEZ, M.; COUTINHO, E.; MATTOS, C.E. et al. - Two years of Intrauterine contraception with levonorgestrel and copper: a randomized comparison of the T-Cu 380Ag and Levonorgestrel 20 mcg/day devices. **Contraception**, **35**:245-55, 1987.

- SIVIN, I. - International experience with NORPLANT® and NORPLANT®² contraceptives. ***Stud. Fam. Plann.***, 19:81-8, 1988.
- SIVIN, I.; STERN, J.; COUTINHO, E.; MATTOS, C.R.; EL MAHGOUB, S.; DIAZ, S.; PAVEZ, M.; ALVAREZ, F.; BRACHE, V.; THEVENIN, F.; DIAZ, J.; FAÚNDES, A.; DIAZ, M.M.; McCARTHY, T.; MISHELL, D.R.; SHOUBE, D. - Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag IUDs. ***Contraception*** 44:473-80, 1991.
- TATUM, H.J. - **Comparative experience with newer models of the Copper T in the United States.** In: HEFNAWI, E.F. & SEGAL, S.J., (eds.) - **Analysis of intrauterine contraception.** New York, Elsevier, 1975.
- TIETZE, C. & LEWIT, S. - Comparison of the Copper-T and Loop D: A research report. ***Stud. Fam. Plann.***, 3:277-81, 1972.
- XIAO, B.; ZHOU, L.; ZHANG X.; LUUKKAINEN, T.; ALLONEN, H. - Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. ***Contraception***, 41:353-361, 1990.

7. Bibliografia de Normatizações

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

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

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

8. Anexos

8.1. Anexo 1

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____ abaixo assinado, fui informada pelo Dr. _____, que participei voluntariamente de um projeto de pesquisa a ser realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do CAISM, UNICAMP. O estudo tem como objetivos a) observar se mulheres que tem menstruações volumosas e pretendem usar um método anticoncepcional, apresentam uma boa adaptação ao DIU-LNg, como tem sido verificado em outros países, b) verificar se substituindo o DIU com cobre a mulheres que tem problemas de sangramento exagerado resolverão este problema com o DIU com LNg, e c) conhecer qual é a aceitação deste tipo de DIU quando oferecido junto com os outros métodos anticoncepcionais. Fui informada que, não receberei nenhum benefício pela minha participação, além da possibilidade de usar um DIU da mais alta eficácia e a satisfação de contribuir com o progresso da ciência.

Se eu decidir usar o LNg-DIU, fui informada que muito provavelmente terei uma diminuição da quantidade de sangramento menstrual e inclusive falta total de menstruação por longos períodos.

Fui informada que, este DIU já foi estudado em vários países e inclusive já está registrado em vários países europeus, mas no Brasil ainda não foi registrado. Existem suficientes dados de estudos clínicos que permitem afirmar que este DIU é muito seguro.

Fui informada também que, apesar deste DIU ser muito efetivo, com uma taxa de fracasso de 0,2% por ano, existe a possibilidade de que eu fique grávida durante o seu uso. Nesse caso, o DIU será extraído e eu deverei procurar atendimento pré-natal.

Eu tenho o direito de solicitar a extração do DIU, ou me retirar do estudo em qualquer momento sem perder nenhum direito na clínica.

Pesquisador

Paciente

Testemunha

Testemunha

Data: ____ / ____ / ____

8.2. Anexo 2

INFORMAÇÃO A SER FORNECIDA A TODAS AS PARTICIPANTES DO ESTUDO DE ACEITABILIDADE DO DISPOSITIVO INTRA-UTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (DIU-LNG) COMO ANTICONCEPCIONAL

Como participante potencial neste estudo, a Sra. deverá estar ciente do seguinte:

- O DIU com cobre já está aprovado no Brasil. Entretanto, este é um novo modelo de DIU (DIU-LNg) que já está aprovado para uso clínico e distribuição comercial em vários países europeus. mas ainda não foi aprovado no Brasil. Por essa razão, se a senhora escolher esse método, deverá assinar um termo de consentimento informado.
- O DIU-LNg é muito efetivo. Os estudos tem demonstrado que, ocorre uma gravidez por cada 500 mulheres que usam este DIU no primeiro ano. O risco de gravidez é semelhante ao verificado após ligadura de trompas (laqueadura). Se ocorrer gravidez o DIU deverá ser retirado.
- A duração do efeito deste DIU é de cinco anos. Ao completar este período, a senhora deverá retirá-lo e poderá solicitar re-inserção de um novo DIU, se assim o desejar.
- O DIU-LNg contém um hormônio, o levonorgestrel, que é o mesmo da maioria das pílulas anticoncepcionais tais como o Nordette ou o Microvlar. A quantidade de hormônio que uma mulher recebe por dia, é muito menor que a quantidade contida em uma pílula. Por conseguinte, os efeitos hormonais gerais são menores que com a pílula.
- O hormônio atuante dentro do útero, faz com que o sangramento menstrual diminua de forma importante e, inclusive a menstruação pode parar por vários meses. A diminuição do sangramento é muito freqüente e não significa nenhum risco para a saúde.
- Como com qualquer tipo de DIU as mulheres podem apresentar alguns sintomas, que podem fazer que seja recomendável a extração do DIU.
- Além disso a senhora poderá solicitar a extração do DIU em qualquer momento, inclusive por razões pessoais.

- A senhora deverá estar disposta a voltar à clínica para controle do DIU em intervalos regulares (1 mês, 6 e 12 meses) depois da inserção e uma vez por ano daí em diante. Além disso, poderá se consultar quando considerar adequado além dos controles já citados.
- Se a senhora não voltar aos controles será visitada em seu domicílio por alguém da clínica, para saber sobre seu estado de saúde.
- O objetivo do estudo no qual a senhora participará é: a) observar se mulheres que tem menstruações volumosas e pretendem usar um método anticoncepcional, apresentam uma boa adaptação ao DIU-LNg, como tem sido verificado em outros países, b) verificar se substituindo o DIU com cobre a mulheres que tem problemas de sangramento exagerado resolverão este problema com o DIU com LNg, e c) conhecer qual é a aceitação deste tipo de DIU quando oferecido junto com os outros métodos anticoncepcionais.
- A senhora não receberá nenhum tipo de pagamento pela sua participação no estudo.
- Se tiver quaisquer dúvidas ou não entenda as explicações sobre o DIU que a Sra. colocará, não hesite em perguntar a quem a está orientando.
- Todas as informações ao seu respeito será tratada de forma confidencial. Apenas o pessoal a cargo do estudo terá acesso aos dados da senhora.
- A senhora poderá sair do estudo em qualquer momento, sem perder nenhum dos seus direitos na clínica. Inclusive poderá continuar usando o DIU sem participar do estudo.
- O único benefício que a senhora terá por participar do estudo, será o de ter acesso ao que se tem de mais moderno e eficaz em anticoncepção intrauterina e a satisfação de colaborar com o progresso da ciência.

