

JOSÉ CARLOS GAMA DA SILVA

*Este exemplar corresponde à
versão final da tese de
Doutorado do médico José
Carlos Gama da Silva, apresen-
tada à Faculdade de Ciências
Médicas da Unicamp,
Campinas, 21 de Abril de 1989.*

Aníbal Faundes
Prof. Dr. Aníbal Faundes Lathan
- Orientador -

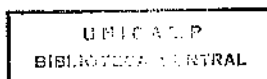
AVALIAÇÃO CLÍNICO - LABORATORIAL DA ADMINISTRAÇÃO DE
ESTERÓIDES ANTICONCEPCIONAIS EM ANÉIS VAGINAIS DE SILASTIC

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
- UNICAMP -

ORIENTADOR : PROF. DR. ANÍBAL FAUNDES

CAMPINAS - SP

1989



A meus pais,

José

Guilhermina

A

Maria Helena
Marcelo
Daniel

AGRADECIMENTOS

É tarefa difícil enumerar aqui as pessoas e a intensidade de suas participações na execução deste trabalho, pois a ajuda, desde a mais simples à mais complexa é revestida da maior importância.

Meus sinceros agradecimentos a:

Dra. Eliana M.A. Freitas da Silva
Dr. José Guilherme Cecatti
Dr. Ricardo Barini
Dr. Renato Passini Jr.
Dr. Belmiro Gonçalves Pereira
Prof. Dr. João Luiz C.P. e Silva
Prof. Dr. Gustavo Antonio de Souza
Prof. Dr. Jessé de Paula Neves Jorge
Dr. Paulo César Giraldo
Dr. Abraham J.A. Díaz Moraguez
Dr. Marcos Cabello dos Santos
Sérgio A. Vera Schneider
Ellen Susana F. Hardy
Enf. Maria Margarita Díaz Montenegro
Enf. Nadia Maria Marchi
Enf. Ximena Espejo Arce
Secret. Maria Lúcia de Brito
Secret. Neusa Maria Ferreira Nery
Secret. Conceição Aparecida S. Santos
Bibliot. Sueli Chaves
Bibliot. Luzia Gonçalves Aguiar
The Population Council

As pacientes o meu profundo respeito

Finalmente, um agradecimento muito especial ao Professor Aníbal Faúndes, Orientador desta tese, pelo seu apoio, estímulo, boa vontade e carinho, sem o que seria impossível a realização deste trabalho.

INDICE

	PAGINA
I - INTRODUÇÃO	01
II - ANÁLISE DA LITERATURA	09
III - OBJETIVOS	19
IV - CASUÍSTICA E MÉTODOS	20
V - RESULTADOS	33
VI - DISCUSSÃO	76
VII - CONCLUSÕES	87
VIII - SUMÁRIO	89
IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	90
ANEXOS	

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

AVC	- Acidente Vascular Cerebral
Cl	- Classe
cm	- centímetro
Col.s	- Colaboradores
Diam. Fol.	- Diâmetro Folicular
D.I.P.	- Doença Inflamatória Pélvica
DIU	- Dispositivo Intra-uterino
D.P.	- Desvio Padrão
E2	- Estradiol
E.P.M.	- Erro Padrão da Média
F.S.H.	- Hormônio Folículo Estimulante
g	- grama
HDL-C	- Lipoproteína de alta densidade carregadora de colesterol
Hg	- Mercúrio
Int.	- Intervalo
Kg	- Kilograma
LH	- Hormônio Luteinizante
mcg	- milicentigrama (micrograma)
MHz	- megahertz
ml	- mililitro
mm	- milímetro
ng	- nanograma
Nº	- Número
N.S.	- Não significativo
P	- Probabilidade
P.A.	- Pressão Arterial
pg	- picograma
R.I.A.	- Radio Imuno Análise
Sig.	- Significativo
S.N.C.	- Sistema Nervoso Central
UNICAMP	- Universidade Estadual de Campinas
X ²	- Qui-Quadrado
WHO	- World Health Organization
%	- Porcentagem
<	- Menor
△	- Diferença

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A procura crescente de métodos para planejar a família é fato já amplamente demonstrado em diversas regiões do mundo. (Lapham & Mauldin, 1984).

A disponibilidade de métodos anticoncepcionais de alta eficácia não ligados à relação sexual, é um dos fenômenos médico-sociais mais importantes da segunda metade do século XX. A descoberta, o desenvolvimento e acessibilidade de métodos como os dispositivos intrauterinos (DIUs) e a pílula anticoncepcional, além da simplificação e popularização das técnicas de ligadura tubária, têm causado uma influência significativa sobre alguns dos fenômenos sociais mais importantes da época, ou seja a reversão do crescimento demográfico, ainda em processo e o movimento de 'emancipação' feminina.

Os métodos existentes têm eficácia e segurança razoáveis e satisfazem as necessidades anticoncepcionais de um grande grupo de mulheres; entretanto, nem todas contam hoje com contraceptivos que sejam adequados para as suas características de saúde, sociais, culturais e até religiosas. Frente a esta realidade, tem-se procurado novos métodos anticoncepcionais que sejam eficazes, aceitáveis e inócuos (WHO, 1973).

No histórico evolutivo dos contraceptivos constatou-se que durante a década de 60, ocorreu um grande otimismo em relação às vantagens dos métodos da época, DIU e pílula, assim como também da possi-

bilidade de se desenvolver anticoncepcionais mais avançados.

Na década de 70, começaram a surgir as primeiras evidências dos efeitos colaterais dos DIUs e da pílula, pouco se avançando no desenvolvimento de novos métodos (Royal College of General Practitioners, 1974; Rosenfield, 1978).

Com o intento de diminuir a concentração do progestogênio que poderia ser, de alguma forma, metabólicamente danoso, Lachnit-Fixson (1979), desenvolveu nova fórmula em que a combinação do estrogênio e do progestogênio mimetizava as fases do ciclo menstrual. Surgiram, assim, os anticonceptivos denominados trifásicos. Na década de 80, novos progestogênios foram desenvolvidos com o objetivo de diminuir o efeito androgênico atribuído a estes esteróides (Runnebaum & Rabe, 1987).

Na experiência mundial admite-se que a pílula é o método anticoncepcional mais utilizado pelas mulheres (Population Reports, 1979; Arruda e cols, 1986).

Entretanto estudos clínicos, farmacológicos e epidemiológicos têm mostrado que o uso dos esteróides contidos nas pílulas anticoncepcionais provocavam diversas alterações metabólicas (Beckerhoff e cols 1972; Ramcharam e cols, 1980; Ahren e cols 1981; Stadel, 1981; Beller & Ebert 1985), que explicam a maior incidência de doenças vasculares entre as usuárias, tais como, a doença tromboembólica, o infarto do miocárdio e até os acidentes vasculares cerebrais (AVC) (Inman e cols, 1970; Collaborative group for the Study of Stroke in Young Women,

1975; Mann e cols, 1975; Stolley e cols, 1975; Mann e cols, 1976; Ory, 1977; Jain, 1977; Population Reports, 1979; Stadel, 1981; Slone e cols, 1981; Royal College of General Practitioners, 1981; Notelovitz, 1985).

O alarme inicial em torno destes efeitos colaterais foi muito grande e obrigou a estabelecer critérios mais rígidos na indicação e contra-indicação da pílula; ao mesmo tempo laboratórios de pesquisa do mundo inteiro passaram a procurar formas de minimizar os efeitos metabólicos e, conseqüentemente, os riscos vasculares da anticoncepção hormonal (Bounds e cols, 1979; Dalen & Hickler, 1981; Bialy, 1982).

Assim as pesquisas se dirigiram em três sentidos diferentes: redução progressiva da quantidade de hormônios administrados por dia ou por mês, síntese de novos esteróides com menores efeitos metabólicos, e novas vias de administração dos hormônios tais como a injetável, a subdérmica, a transdérmica e finalmente a vaginal.

As evidências de que os efeitos secundários das pílulas anticoncepcionais poderiam ser eliminados, caso não fosse utilizado a via oral tem crescido intensamente nos últimos anos (Roy e cols, 1980; Roy e cols 1981; Robertson e cols, 1981); assim sabe-se que a absorção intestinal, pelo sistema porta, faz com que o fígado receba a totalidade da droga administrada antes que se dilua na circulação geral e se fixe nos receptores específicos dos tecidos (Goodman, 1955; Halbe, 1981).

Há, por outro lado fortes indícios de que alguns dos efeitos indesejáveis dos anticoncepcionais orais são de responsabilidade dos estrógenos sintéticos que são metabolizados no fígado; entre eles citam-se o aumento do fibrinogênio e do angiotensinogênio que poderiam explicar em parte o tromboembolismo e a hipertensão arterial respectivamente (Crane e cols, 1971; Beckerhoff e cols, 1972; Spellacy & Birk, 1972; Royal College of General Practitioners, 1977; Roy e cols, 1980). Quanto aos progestogênios, sabe-se que os 19 Nor-derivados, potencialmente androgênicos, atuam sobre as lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) reduzindo-as (Ory, 1977); este fenômeno tem sido implicado na patogênese do infarto do miocárdio pela aceleração da aterosclerose (Bradley e cols, 1978; Fotherby, 1985; Aldrighi, 1987). Por causa dos efeitos metabólicos adversos, a formulação das pílulas anticoncepcionais tem sido desenvolvida no sentido de reduzir as doses daqueles esteróides.

Assim, baseado nestes achados, o Comitê Internacional de Pesquisas em Anticoncepção do Population Council desenvolveu um método de contracepção chamado Anel Contraceptivo Vaginal (Roy & Mishell, 1980), constituído de um progestágeno, o levonorgestrel e um estrogênio, o 17-Beta estradiol.

Estes dispositivos são feitos de dimetilpolisiloxano, material sintético de uso médico e livre de toxicidade (Selmanowitz, 1977). Os esteróides que eles contêm são liberados em doses diretamente proporcionais à sua superfície (Dziuk & Cook, 1966) e inversamente à espessura de sua parede (Henzl e cols, 1973); a quantidade de este-

róide em seu interior determina a duração de sua ação (Crank & Park, 1966).

Quando os progestágenos são administrados por via vaginal, obtêm-se níveis sanguíneos aproximadamente constantes, em contraste com altos picos de progestágenos mensuráveis no soro poucas horas depois da administração oral (Mishell e cols, 1978). Os picos que ocorrem com o contraceptivo oral combinado contendo levonorgestrel são em média de 4 a 8 mcg/ml, em contraste com os níveis de aproximadamente 1 a 3 mcg/ml encontrados nas usuárias de anel (Brenner e cols, 1977); estas diferenças estão ilustradas esquematicamente na Figura 1 (Population Reports, 1983).

A quantidade média de levonorgestrel liberada do anel tem sido calculada em 289 mcg por dia, enquanto que a de estradiol oscila ao redor de 212 mcg por dia (Mishell e cols, 1975; Jackanicz, 1981); a dose aparente de levonorgestrel administrada no anel é, portanto, maior que a quantidade ingerida com o anticonceptivo oral combinado (Brenner e cols, 1977). Entretanto, nem todo o levonorgestrel que sai do anel é absorvido através da mucosa vaginal, (Mishell e cols, 1975; Burton e cols, 1979), uma vez que alguns autores têm encontrado que a mesma dose desse esteróide atinge níveis duas vezes maiores quando administrados pela via oral (Alvarez e cols, 1983); outros autores tem constatado diferenças menores nos níveis sanguíneos, mas uma absorção mais lenta dos esteróides administrados pela via vaginal (Back e cols, 1987).

As primeiras experiências com o anel contraceptivo contendo esteróides em associação sugeriram várias vantagens, em relação à administração oral; entre elas destacam-se a ausência de alguns efeitos metabólicos adversos, a comodidade de uso com uma única administração mensal e o perfeito controle do ciclo (Roy e cols, 1980; Robertson e cols, 1981).

Alguns grupos têm questionado a conveniência de insistir na utilização e aperfeiçoamento dos métodos hormonais; para eles, a utilização de hormônios sintéticos exógenos constitui-se numa agressão ao organismo feminino, independentemente do aperfeiçoamento do método. Alegam ainda que utilizá-los é submeter a mulher a riscos que deveriam ser evitados. (Seaman, 1969).

Entretanto, a discussão sobre a conveniência ou não de se desenvolver novos métodos hormonais deveria levar em consideração não apenas os riscos mas também os benefícios.

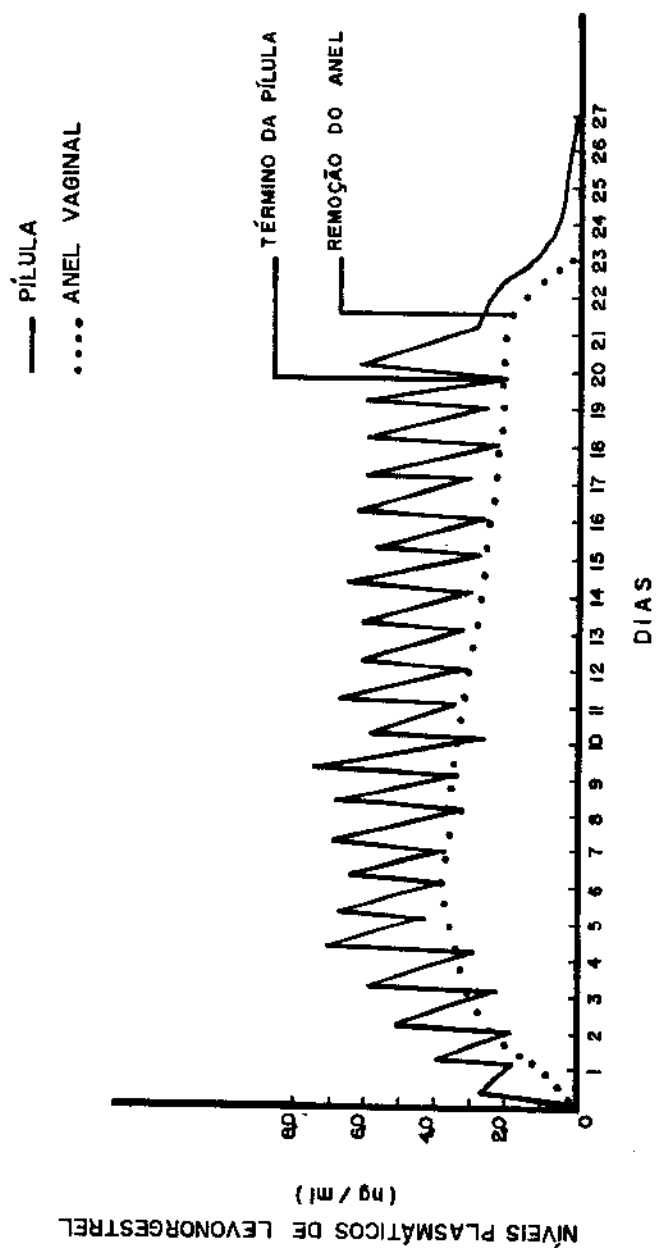
Quanto aos benefícios do uso dos anticoncepcionais hormonais, os grandes estudos epidemiológicos referem-se especificamente aos orais; entre eles, listam-se menor incidência de câncer de endométrio, de ovário e da doença inflamatória pélvica (DIP) (Casagrande e cols, 1979; Weiss & Sayvetz, 1980; Kaufman e cols, 1980; Dry, 1982; Rubin e cols, 1982).

Os dados epidemiológicos permitem ainda avaliar o balanço real entre os riscos e benefícios; ele é considerado positivo em mulheres abaixo dos 30 anos e negativo para aquelas acima dos 35 anos. Merece destacar que todos estes dados referem-se às pílulas com altas doses de esteróides sintéticos diferentemente daquelas utilizadas atualmente (Fortney e cols, 1986; Goldzieher, 1987).

Em relação aos riscos da anticoncepção hormonal parece possível que os mesmos sejam reduzidos sem perder as características que geram os benefícios. Os riscos derivam principalmente de alterações no metabolismo dos lípideos, que favorecem a arteriosclerose e, portanto, o infarto do miocárdio e o AVC, e dos fatores de coagulação que aumentam o risco de tromboembolismo. Citam-se ainda outros benefícios: espessamento do muco cervical, dificultando a infecção ascendente, efeito inibitório direto dos progestágenos sobre a multiplicação de algumas bactérias (*Neisseria*) (Eschenbach e cols, 1977; Westrom, 1980), efeito direto antiproliferativo dos progestágenos sobre as células endometriais, explicando a menor incidência do câncer endometrial e o menor número de ovulações justificando a redução da ocorrência do câncer do ovário (Fathalla, 1971; Zajicek, 1978; Drill, 1980).

Existe, portanto, condições de se manter os efeitos positivos da anticoncepção hormonal, reduzindo, ao mesmo tempo, os seus riscos; uma destas poderia ser a administração de hormônios anticoncepcionais em anéis de silastic.

FIGURA 1. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE LEVONORGESTREL DURANTE O PRIMEIRO MÊS DE USO DA PÍLULA ORAL COMBINADA E DO ANEL VAGINAL



POPULATION REPORTS - 1983

2. ANÁLISE DA LITERATURA

2. ANÁLISE DA LITERATURA

A utilização da via vaginal para a administração preventiva ou terapêutica de hormônios esteroides não é uma grande novidade como poderia parecer. De fato, a mucosa vaginal permite a absorção, com pouca ou nenhuma alteração metabólica, de todos os esteróides que se tem tentado aplicar por esta via (Johansson e cols, 1978; Roy & Mishell, 1980,

Uma importante vantagem da via vaginal é a ausência de degradação do hormônio, que é parcial ou totalmente destruído, quando administrado por via oral (Goodman, 1955).

A via vaginal tem sido utilizada para a administração substitutiva de esteróides (Jones, 1973); Jones foi uma das primeiras a indicar esta via no tratamento da insuficiência lútea, utilizando supositórios de progesterona (Jones & Delf, 1951). Desde então, os supositórios vaginais têm sido difundidos e amplamente utilizados na correção da deficiência de progesterona em diferentes situações (Soules e cols, 1977; Wentz, 1979; Hensleigh & Fainstat, 1979; Quigley & Hammond, 1981; Rothchild, 1983).

A bem sucedida experiência com o uso da via vaginal para a administração de esteroides, associado ao desenvolvimento do silastic como matriz, que permite liberação lenta e contínua destes esteróides, levou à combinação destes conceitos para o uso prolongado de hormônios

com liberação de doses constantes como é necessário na terapia anticoncepcional.

Inicialmente a anticoncepção hormonal vaginal limitou-se aos ensaios com anéis vaginais de silastic. Mais recentemente, tem-se proposto a administração de pílulas vaginais, num esquema diário semelhante ao utilizado na oral (Coutinho e cols, 1982; Coutinho e cols, 1984).

Outra indicação terapêutica, proposta mais recentemente usando a via vaginal é a estrogênioterapia substitutiva na pós-menopausa; mais uma vez, como trata-se de um tratamento prolongado que necessita uma dose constante e contínua do hormônio esta via torna-se particularmente vantajosa. Assim tem-se usado anéis liberadores de estrona que parece ser mais vantajoso para este fim (Sipinen e cols, 1980).

Os estudos iniciais com o anel vaginal com o propósito anticonceptivo foram realizados com dispositivos de 70 e 80 mm em seu maior diâmetro e com 10 mm de espessura, contendo o progestágeno acetato de medroxiprogesterona (Mishell e cols, 1970). Nestes estudos não foram observados expulsões, mas erosões vaginais ocorreram em mais da metade das usuárias; a simples remoção fez com que houvessem regressão espontânea das lesões (Mishell & Lumkin, 1970; Mishell e cols, 1972; Mishell e cols, 1978).

Um outro estudo, com anéis de diâmetro externo de 65 mm e com espessura de 7 mm, contendo também acetato de medroxiprogesterona, de-

monstrou que estes anéis sendo mais delgados produziam maior número de erosões vaginais (Mishell e cols, 1972). Posteriormente, outros anéis foram testados, com diâmetros externos de 61 mm (Mishell e cols, 1977; Mishell e cols, 1978), 60 mm (Johansson e cols, 1975; Mishell e cols, 1975; Victor e cols, 1975; Akinla e cols, 1976; Victor e cols, 1977), 58 mm (Sivin e cols, 1981), 55 mm (Henzl e cols, 1973; Thierry e cols, 1976) e 50 mm (Sivin e cols, 1981) e com espessura de 9 para 9,5 mm; todos estes modelos de diâmetro menor foram muito bem tolerados.

Estas investigações permitiram determinar o tamanho ideal do anel vaginal baseados quer no conforto relatado pela paciente como também na menor possibilidade de expulsão; assim, conclui-se que os anéis de melhor aceitação são aqueles de diâmetro externo de 50 a 60 mm e de espessura em torno de 9 a 9,5 mm.

Evidenciou-se também que não é necessário tomar medidas da vagina para prescrever o tipo de anel, uma vez que, dentro dos limites acima, é adequado para praticamente todas as mulheres. Diferentemente do diafragma, este dispositivo não precisa ser colocado numa posição exata, apesar de geralmente ele se orientar ao redor do colo uterino.

Em multíparas, com rotura perineal, o anel pode ser expulso durante esforços; as expulsões espontâneas podem ser facilmente corrigidas pela recolocação imediata pela própria usuária. Com anéis de menor tamanho, não se observaram mudanças do epitélio vaginal adjacente ao anel; isto foi confirmado em mulheres seguidas com exames colposcópicos durante dois anos de uso (Roy & Mishell, 1983).

Além das variações no tamanho, vários modelos de anéis foram desenvolvidos; entre eles incluem-se o "homogêneo", o "core" (núcleo central), o "shell" (concha) e o de "fita de colágeno" (banda) (Figura 2 e 3).

O modelo inicial foi um anel feito da mistura de esteróide e silastic (Mishell e cols, 1970); ele foi idealizado para liberar doses iniciais elevadas do hormônio, o que resultava de início altos níveis na corrente sanguínea, seguida por uma rápida queda que coincidia com os episódios de sangramento vaginal ou de "spotting" (Johansson e cols, 1975; Victor e cols, 1975; Weiner e cols, 1976).

O modelo "core" (núcleo central) foi desenhado para evitar os altos níveis iniciais e o rápido declínio posterior; eram anéis de 9 mm de espessura, com esteróides contidos dentro de um núcleo central de 3.5 mm. Após testados mostraram que os níveis sanguíneos liberados eram uniformes exceto por um curto pico no período inicial. A quantidade de esteróides contidos no anel mostrou-se suficiente para vários ciclos de tratamento (Akinla e cols, 1976).

O modelo "shell" também foi desenvolvido com a finalidade de liberar taxas de esteróides de uma maneira mais uniforme; ele têm uma camada constituída por uma mistura de esteróide e silastic aplicado ao redor de um núcleo interno do mesmo silastic inerte (Mishell e cols, 1972; Victor & Johansson, 1976; Mishell e cols, 1978). A camada ativa é coberta por outra camada inerte de silastic, fazendo com que exista

uma distância uniforme através da qual o esteróide deverá atravessar para depois ser absorvido pela mucosa vaginal (Henzl e cols, 1973; Victor & Johansson, 1976; Weiner e cols, 1976; Mishell e cols, 1977; Victor & Johansson, 1977; Mishell e cols, 1978; Jackanicz, 1981).

O modelo "fita de colágeno" (banda) foi desenvolvido como um dispositivo que poderia potencialmente usar menos esteróide e seria mais fácil de se fabricar. A banda de colágeno contém esteróide; ela se coloca num "entalhe" do anel de silastic inativo que serve apenas como veículo. Cada mês, ou cada dois meses, troca-se apenas a banda de colágeno, sendo que o mesmo anel pode ser usado por um grande número de ciclos. Estes modelos foram abandonados porque as bandas quebravam ou eram deslocadas, dando lugar a níveis imprevisíveis de esteróides sanguíneos (Weiner e cols, 1976; Victor e cols, 1977).

Os primeiros estudos com anel vaginal impregnado com esteróides foram relatados em 1970 (Mishell & Lumkin, 1970; Mishell e cols, 1970); estes estudos demonstraram que os progestágenos colocados na vagina eram absorvidos através do epitélio quando veiculados em um anel de polímero de silicone de forma cilíndrica (Mishell e cols, 1970). Os níveis sanguíneos do esteróide atingem valores suficientemente altos para inibir a ovulação como também para alterar o padrão histológico endometrial (Mishell & Lumkin, 1970; Weiner e cols, 1976; Victor e cols, 1978).

Em relação ao estrógeno, uma quantidade relativamente menor é liberada do anel vaginal, diminuindo ainda mais após os primeiros dias de cada ciclo de tratamento. Isto se explica pelo fato do estradiol ter uma menor taxa de difusão através do polisiloxane quando comparado ao levonorgestrel. Embora ambos os esteróides sejam liberados e absorvidos tão logo o anel esteja em contato com o epitélio vaginal, o estrógeno não é substituído na superfície do anel tão rapidamente como o levonorgestrel. Daí resulta que, poucos dias após a sua inserção, os níveis de estradiol no plasma caem enquanto os níveis de levonorgestrel permanecem constantes (Mishell e cols, 1978; Jackanicz, 1981).

Durante os sete dias de intervalo em que o anel fica fora da vagina, o levonorgestrel obviamente não é absorvido; nesse período o estradiol do interior do reservatório se equilibra na parede do polisiloxane e outro pico de estradiol no plasma é observado quando o mesmo é reinserido (Mishell e cols, 1978; Jackanicz, 1981).

O surpreendente, é que durante o uso do anel com os dois esteróides combinados o pico inicial do estradiol associado a uma liberação constante do levonorgestrel mostra-se capaz de manter o endométrio por um período de três semanas; este efeito é a base para se propor a utilização de um anel vaginal combinado ou seja, contendo levonorgestrel e estradiol como um método alternativo que forneceria vantagens potenciais sobre a pílula anticoncepcional (Roy & Mishell, 1980).

Assim interessados em estudar esta nova via de administração de hormônios com a finalidade anticonceptiva, pareceu-nos muito interessante verificar a aceitação em nosso meio, seus efeitos secundários, bem como as repercussões de seu uso sobre a função ovárica.

Figura 2 = Corte transversal representando os diferentes tipos de anel vaginal contraceptivo.

Figura 2a = Anel vaginal feito de uma mistura homogênea de esteróide contraceptivo e Silastic.

Figura 2b = Anel vaginal tipo "shell", feito com um núcleo central de Silastic, rodeado por uma camada de mistura homogênea de esteróide contraceptivo e Silastic e envolvido por um outro tubo deste último.

Figura 2c = Anel vaginal tipo "core" (núcleo central) com uma espessura total de 9 mm e um núcleo central de 3.5 mm rodeado por 5 mm de Silastic.

Figura 2d = Anel vaginal tipo "fita de colágeno", (banda) contendo esteróide contraceptivo numa banda de colágeno fixada em um entalhe de anel inerte de Silastic.

**FIGURA 2. CORTE TRANSVERSAL REPRESENTANDO OS
DIFERENTES TIPOS DE ANEL VAGINAL
CONTRACEPTIVO**

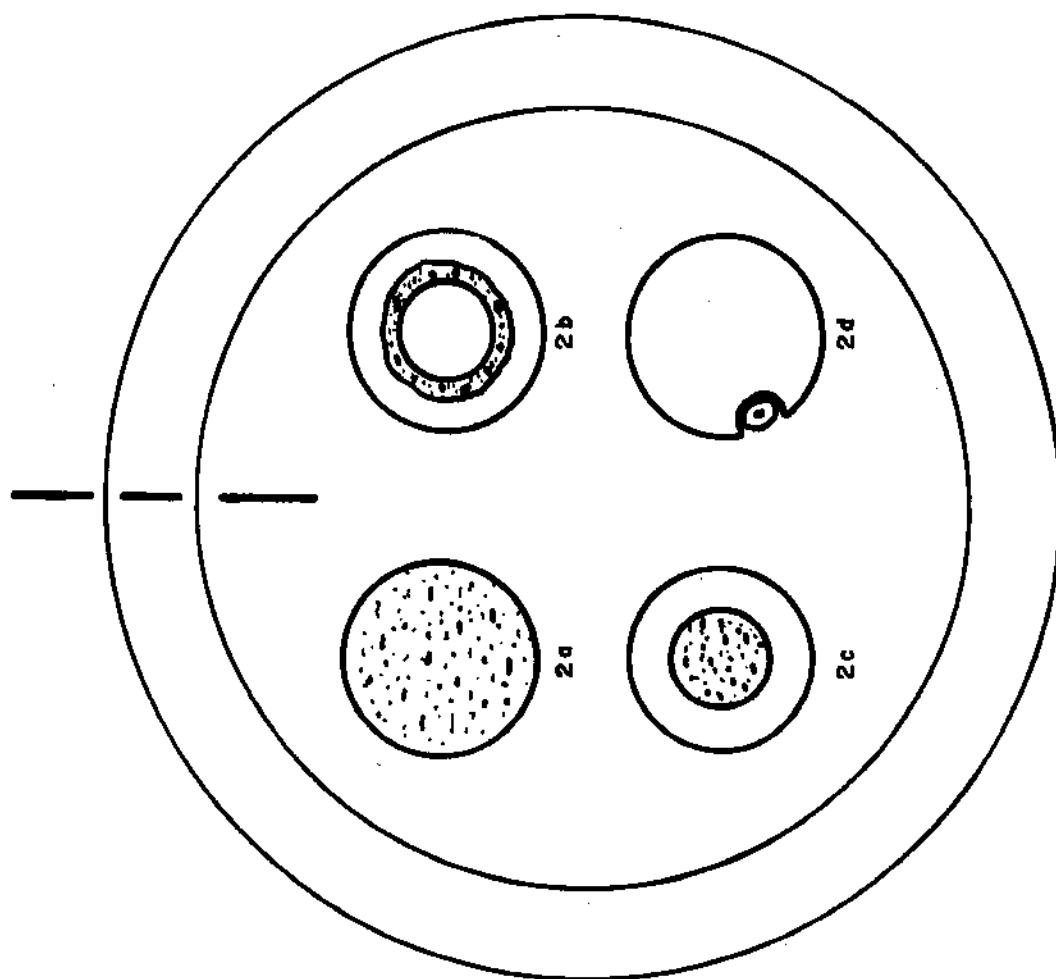
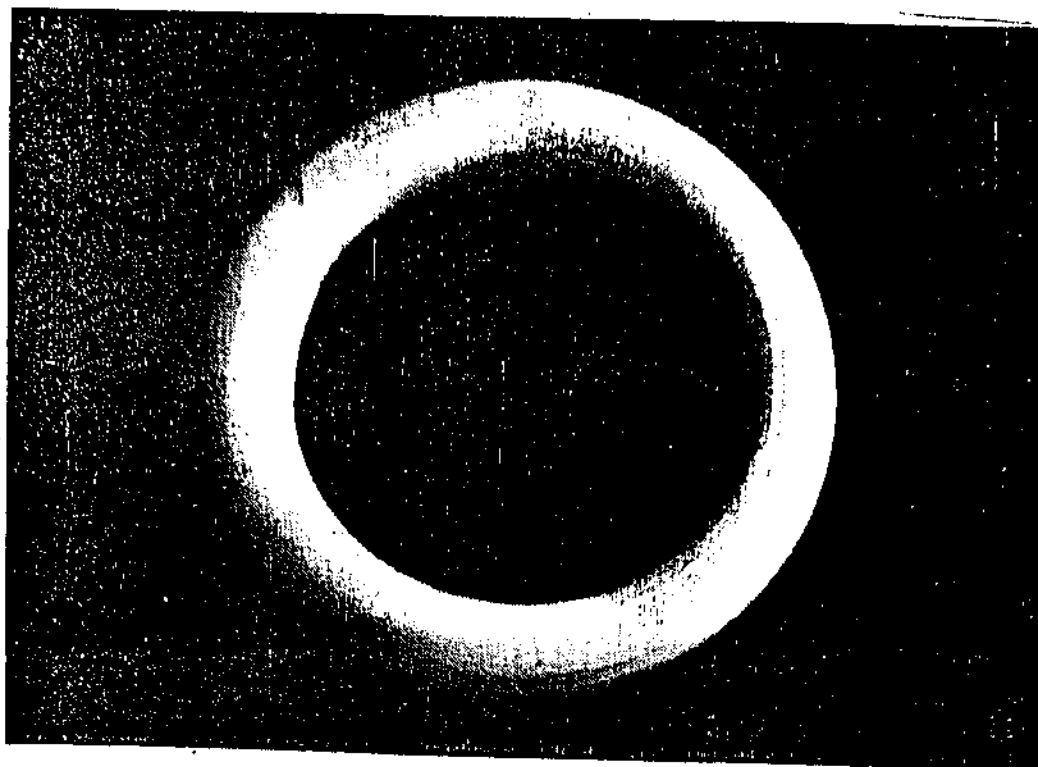


FIGURA 3. ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO
MODELO "SHELL"



3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

O presente estudo se propõe a:

1. Avaliar a aceitação de um anticoncepcional hormonal administrado pela via vaginal sob a forma de anel e seus efeitos colaterais.
2. Comparar a taxa de continuidade de uso de dois anéis vaginais de tamanhos diferentes (50mm e 58mm) liberadores de hormônios anticoncepcionais com a de uma pílula anticoncepcional oral.
3. Comparar a eficácia e os efeitos clínicos de dois tamanhos de anel vaginal com os da pílula anticoncepcional oral.
4. Avaliar a função ovárica durante o uso do anel anticoncepcional vaginal de 58mm de diâmetro.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliadas 225 pacientes distribuídas em três grupos: 75 usuárias de anel com diâmetro externo de 50 mm, 75 usuárias de anel com 58 mm e finalmente 75 pacientes usuárias de pílula anticonceptiva; todas pacientes eram do Ambulatório de Reprodução Humana da UNICAMP.

As pacientes que consultam este serviço participam, em grupos de oito a doze, de uma atividade educativa em que se explica e discute a anatomia e fisiologia reprodutiva, e, onde se descreve todos os métodos anticonceptivos disponíveis na clínica, incluindo aqueles em processo de avaliação.

As mulheres participantes do estudo foram selecionadas entre aquelas que solicitaram o uso da pílula ou do anel vaginal após serem devidamente informadas de todos os métodos.

Para serem admitidas no estudo, as pacientes não deveriam apresentar quaisquer das seguintes condições: antecedente de problema cardiovascular, icterícia, diabetes, doença inflamatória pélvica, descarga mamária anormal, galactorréia, doença mental ou depressão, epilepsia, gravidez ectópica, neoplasia de qualquer espécie, varizes severas, lesão vaginal ou cervical. Infecções vaginais foram diagnosticadas, tratadas e curadas antes da admissão. Mulheres com cefaléias frequentes e/ou severas também não foram admitidas no estudo.

Toda paciente deveria ter níveis de hemoglobina de pelo menos 8,5 g/100 ml.

Além desses critérios a paciente deveria preencher outros, denominados critérios gerais de seleção. Ei-los:

Ter procurado espontaneamente o Serviço de Reprodução Humana da UNI-CAMP;

Ter idade entre 18 e 35 anos;

Ter sido devidamente informada sobre o objetivo do estudo e o risco para a sua saúde, bem como da possibilidade de falha do método e consequente gravidez;

Aceitar o uso exclusivo do método que foi escolhido por ela, ou seja, o anel ou a pílula;

Estar acessível para um seguimento regular;

Estar exposta regularmente ao risco de gravidez;

Não estar grávida;

Não ter usado esteróides injetáveis num período de um ano anterior à admissão, nem qualquer esteróide nos 30 dias prévios à mesma e

Ter ocorrido pelo menos uma menstruação depois da última gravidez, ou ser nuligesta.

Cumpridas estas condições e sendo admitidas no estudo, as pacientes optavam pelo uso do anel ou pílula.

Os anéis utilizados foram do modelo "Shell", descrito anteriormente, produzidos pelo Population Council, impregnados com levonorgestrel e estradiol.

Foram usados dois tamanhos, um de 58 mm no maior diâmetro e outro de 50 mm; ambos continham 110 mcg de levonorgestrel e 60 mcg de 17 Beta estradiol.

O tamanho do anel oferecido mudava a cada 25 pacientes aceitantes do método. As primeiras 25 receberam o anel de 50 mm, as 25 seguintes o anel de 58 mm, e assim sucessivamente até completar as 150 aceitantes.

Baseado em estudos "in vitro", estimava-se uma liberação diária de 289 mcg de levonorgestrel e 212 mcg de 17 Beta estradiol por dia (Mishell e cols, 1975; Jackanicz, 1981).

A pílula contraceptiva usada era constituída de 150 mcg de levonorgestrel e 30 mcg de etinil-estradiol.*

* Nordette, da casa Fontoura Wyeth

A dinâmica de estudo procedeu-se da seguinte forma:

As pacientes que iriam usar o anel, já o inseriam por si mesmas pelo menos uma vez no momento em que eram admitidas no estudo. Caso tivessem dificuldade ao fazê-lo, uma enfermeira poderia inserir o anel inicialmente; depois de colocado e após sentir que não havia desconforto, a paciente o retirava, e em seguida o reinseria, saindo da clínica com o mesmo colocado na vagina.

As 150 pacientes usuárias de anel foram orientadas para iniciarem o estudo entre os dias 5 e 7 do primeiro ciclo, permanecerem três semanas com o mesmo colocado na vagina, seguidos de remoção por uma semana, e assim sucessivamente.

Os anéis eram trocados ao final do sexto ciclo, por um segundo anel que seria utilizado por mais sete ciclos. O estudo foi concluído depois do uso do segundo anel, isto é, ao final do 13º ciclo, exceto no caso de interrupção de uso por indicação médica ou simples desejo da paciente.

O início da pílula anticonceptiva deveria ser entre os dias 5 e 7 do primeiro ciclo, diariamente por três semanas, seguido de pausa de uma semana, e assim sucessivamente.

O número de cartelas entregues estava de acordo com o número de ciclos que a mesma teria até o próximo seguimento.

Quanto ao seguimento destas pacientes, após a visita inicial e sua consequente admissão ao estudo, foi marcado o primeiro retorno no final do primeiro mês, isto é, na semana 4 ou 5 após o ingresso. A seguir, os seguintes retornos eram marcados: ao final do terceiro mês (semanas 13-14); no sexto mês (semanas 24-25); no nono mês, (semanas 37-38), e ao final do décimo-segundo mês, (semanas 53 e 54). No caso de falta da paciente a um retorno marcado, realizava-se um contato por telefone, carta ou uma visita à sua casa quando possível.

Nas visitas de seguimento, foram realizados exames clínicos e testes de laboratório indicados abaixo pela letra X:

SEGUIMENTO EM MESES							
	ADMISSÃO	1	3	6	9	12	
		(ou encerramento)					

Exame físico geral	X	X	X	X	X	X	
Altura	X						
Peso	X	X	X	X	X	X	
Pressão arterial	X	X	X	X	X	X	
Exame vaginal	X	X	X	X	X	X	
Exame de mama	X			X		X	
Citologia oncótica	X					X	
Hemoglobina	X					X	

A frequência dos exames foi aumentada quando a paciente tinha algum problema com o método.

Durante cada visita as pacientes eram interrogadas com a pergunta "Como você tem se sentido desde a sua última visita?" e as suas respostas eram codificadas e analisadas.

Os dados obtidos com as pacientes após sua admissão ao estudo, foram colocados numa Ficha de Admissão (Anexos I e II). Cada paciente informou sobre suas últimas menstruações e também sobre algum sangramento intermenstrual ou "spotting". Foi fornecido calendário a cada paciente e explicado como marcar a ocorrência de sangramento e os dias de menstruação que seriam registrados na visita subsequente em "Fichas de Seguimento", (Anexos III e IV), onde também se registrariam os dias de uso e retirada do anel ou uso da pílula.

Todas as voluntárias eram claramente informadas do objetivo do estudo, do risco de gravidez e de possíveis efeitos colaterais e lhes foram entregues livretos de orientação, conforme modelo no Anexo V; desta forma, informou-se que:

Os objetivos da tese eram compreender melhor os efeitos anticoncepcionais, colaterais, padrão menstrual e aceitabilidade dos anéis vaginais e depois comparar os resultados com aqueles encontrados nas usuárias de contraceptivo oral;

As usuárias do anel vaginal deveriam usá-lo por três semanas e retirá-lo por uma semana, e assim sucessivamente. As usuárias de pílula deveriam obedecer o mesmo calendário, tomando-a por três semanas, sempre no mesmo horário e interrompendo por uma semana para reiniciá-la no oitavo dia, independente da menstruação;

As drogas encontradas no anel eram esteróides, como nas pílulas, sendo o levonorgestrel o mesmo progestágeno do anticoncepcional oral e o estradiol idêntico ao estrogênio natural produzido pelos ovários. No entanto, pouco se sabia sobre seus efeitos quando usado no anel vaginal;

A quantidade de droga no anel vaginal tinha duração de pelos menos oito a nove meses. Para maior precaução, o primeiro anel seria usado por não mais de seis meses (6 ciclos ou 24 semanas), quando deveria ser trocado por outro;

Os anéis podiam ser removidos durante a relação sexual, caso desejasse, mas em tais casos não poderiam ser deixados fora da vagina por mais de três horas;

Se os anéis fossem usados corretamente, o seu efeito seria comparável ao das pílulas. Entre 100 mulheres usando o anel por um ano, de uma a três poderiam ficar grávidas;

Se não ocorresse sangramento no final do primeiro ciclo de uso, deveriam continuar com o anel ou pílula e procurar a clínica para maiores orientações;

Os efeitos colaterais do anel se assemelham aos da pílula, agregando-se que poderiam causar alguma lesão vaginal;

O método poderia ser interrompido a qualquer momento que a paciente desejasse ou fosse indicado e imediatamente haveria orientação para outras formas de anticoncepção;

Deveriam concordar que seriam submetidas a exame físico, incluindo ginecológico e colheita de sangue na admissão e final do estudo, e que deveriam retornar nas datas estabelecidas, trazendo consigo calendário onde anotariam sangramentos e interrupção do método;

Não deveriam associar outros métodos anticonceptivos, e finalmente

Deveriam informar imediatamente caso cessassem o uso do método.

CONDUTAS FRENTE ÀS INTERCORRÊNCIAS.

Gravidez.

As pacientes deveriam reiniciar o uso do anel ou pílula independente de ocorrer ou não sangramento menstrual durante a semana quatro do ciclo (sem tratamento). Se não ocorresse depois de dois ciclos completos, deveriam interromper o uso do anel ou pílula até que um teste urinário de gravidez confirmasse ou não a gestação. Dependendo

do resultado e outros sintomas, o teste podia ser repetido. Hormônio esteroideal não podia ser administrado como teste de gravidez nem para induzir sangramento. A contracepção por esteróide era interrompida imediatamente se a gravidez fosse confirmada. Observou-se atentamente a possibilidade de gravidez extra-uterina. Toda gestação deveria ser seguida até o seu término.

Sangramentos irregulares.

Em caso de sangramentos irregulares ou "spottings", que não chegassem a comprometer a saúde da mulher, autorizava-se o uso de ferro ou vitaminas, o que não excluía o caso do estudo. Porém, este tratamento devia ser informado no retorno da paciente e registrado na ficha de seguimento. Nenhum tratamento específico do sangramento endometrial podia ser dado antes que as pacientes interrompessem o uso do anel ou pílula; ao ser feito, significaria o término de estudo para essa voluntária. Se o sangramento fosse intenso ou prolongado, podendo induzir à anemia (por exemplo, se o nível de hemoglobina caísse abaixo de 8,5 g/ 100 ml), a contracepção deveria ser interrompida para fazer tratamento da anemia e do sangramento.

Efeitos colaterais esperados.

Efeitos colaterais menores como cefaléia leve, acne, náuseas, aumento de peso, etc., se tolerados pelas pacientes, podiam ser observados sem interrupção do estudo.

Infeção vaginal ou urinária.

A presença do anel na vagina poderia levar a desconforto e até a infecção. Casos de corrimento vaginal ou de infecção vaginal ou urinária deveriam ser tratados de acordo com a etiologia. Não se interromperia o uso do anel para fazer tratamento, que podia ser realizado com o mesmo "in situ". O tratamento e sua duração deveriam ser anotados na visita posterior.

Reações adversas inesperadas.

No seguimento das pacientes, devíamos ficar atentos a reações adversas que poderiam aparecer com o uso de contraceptivos hormonais. As pacientes eram informadas a respeito da necessidade de consultar caso apresentassem reações adversas que poderiam ser atribuídas ao método.

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO OVÁRICA EM USUÁRIAS DO ANEL VAGINAL.

Para a avaliação da função ovárica durante uso do anel, selecionou-se um grupo de voluntárias que não participou do estudo clínico e que tinha facilidades para voltar ao hospital com a frequência quase diária que esta parte do estudo requeria. Utilizou-se o anel de 58 mm.

Deste grupo, participaram dez voluntárias com idade entre 18 e 38 anos, que não tinham usado anticoncepção hormonal de depósito (acetato de medroxiprogesterona) durante o ano anterior, nem pílula contraceptiva no último mês, livres de qualquer patologia clínica e com ciclos menstruais regulares.

As voluntárias foram seguidas durante um ciclo controle e dois ciclos de tratamento, incluindo o intervalo seguinte do segundo ciclo e o início do terceiro. Isto permitiu a observação de dois intervalos em cada paciente.

O tamanho do folículo em ambos os ovários foi medido pelo ultrassom e a função endócrina dos mesmos pelas dosagens de estradiol e progesterona no soro, durante o controle e os dois ciclos de tratamento.

Os exames pelo ultrassom foram iniciados no dia oito do ciclo controle e repetidos dia sim, dia não, até que o folículo atingisse 15 mm de diâmetro. Se algum folículo atingisse 15 mm, o exame era repetido diariamente para se ter certeza de não perder a observação da rotura do mesmo caso ela acontecesse. Se ocorresse rotura o exame ultrasonográfico diário continuaria por mais dois dias.

Durante os ciclos de tratamento, o exame pelo ultrassom era realizado três vezes por semana até o dia dezoito de uso do anel (três dias antes do início do intervalo). Deste dia em diante, os exames eram feitos diariamente até o último dia de intervalo sem o uso do anel.

Observações diárias continuavam após o reinício de uso do anel, somente se um folículo de 15 mm estivesse presente. Neste caso, as observações continuavam até a ovulação ou a regressão do folículo dominante.

Amostras de sangue foram tomadas duas vezes por semana no começo do ciclo e em dias alternados durante o período de exames diários pelo ultrassom. Se o folículo atingisse 15 mm ou mais, as amostras seriam obtidas diariamente até a rotura do folículo, se isso ocorresse, ou até a sua regressão.

Em resumo, exames pelo ultrassom e amostras de sangue começaram na primeira metade do ciclo-controle e terminaram com o segundo intervalo ou primeiros dias do terceiro ciclo de tratamento, se um (1) folículo de 15 mm de diâmetro estivesse presente até o último dia de intervalo.

Para as medidas do diâmetro folicular, utilizou-se um ecógrafo linear dinâmico marca Toshiba Sac 12 com transdutor abdominal de 3,5 MHz. Selecionaram-se pacientes não obesas, nas quais a observação dos ovários era relativamente simples.

As medições hormonais foram realizadas por Radio Imuno Análise (R.I.A.), no Laboratório de Primatas (Primat Lab) da Universidade de Uppsala, Suécia. Para a progesterona, utilizou-se a técnica de Thorneycroft & Stone (1972) modificada por Bosu e cols (1976). Para o estradiol usou-se a técnica de Edqvist & Johansson (1972).

TRATAMENTO ESTATÍSTICO UTILIZADO

Foram utilizados os seguintes tratamentos estatísticos para a avaliação dos resultados deste trabalho:

- Teste Qui-Quadrado
- Teste Q de Cochran para amostras relacionadas
- Teste t de Student para amostras emparelhadas
- Análise de variância
- Teste Scheffé para comparações múltiplas.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ESTUDADAS

Os três grupos estudados foram comparados quanto a diversas variáveis tais como idade, paridade, forma de término da última gravidez, desejo de ter mais filhos, altura, peso, pressão arterial sistólica e diastólica, hemoglobina e citologia oncológica.

A distribuição por idade apresenta-se na Tabela I-A. Pode-se observar que a maioria das pacientes (mais que 75%) de cada grupo tinha idade entre 20-29 anos na admissão. A distribuição percentual por faixas de idade, para cada grupo e o grau de significância das diferenças entre elas estão ilustrados nesta tabela.

Verifica-se que o grupo de usuárias de pílula tinha uma média de idade dois anos menor que a dos outros grupos, diferença esta estatisticamente significativa. (Tabela I-B).

TABELA I-A

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA IDADE DA MULHER
DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

Idade	Anel de 50 mm	Anel de 58 mm	Pílula
até 19	8	3	20
20-24	44	53	53
25-29	36	31	23
30-34	12	13	4
N =	75	75	75

$\chi^2 = 18.6$ Significativo: $p < 0.005$

TABELA I-B

MÉDIA DE IDADE DAS MULHERES DE ACORDO
COM O MÉTODO USADO

Método	Média	D. Padrão	Casos
Anel de 50 mm	24.7	3.9	75
Anel de 58 mm	24.7	3.7	75
Pílula	22.5	3.3	75
p < 0.0003			

A observação da Tabela II-A permite verificar que mais de 70% das mulheres tinham menos de três filhos antes de entrarem no estudo. A distribuição porcentual dos diferentes grupos, por paridade e por método de uso também é ilustrada nesta tabela.

O grupo de usuárias de pílula apresentou uma paridade significativamente menor (Tabela II-B). Não houve diferenças entre os dois tipos de anel.

TABELA II-A

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA PARIDADE DE ACORDO
COM O MÉTODO USADO

Paridade	Anel de 50 mm	Anel de 58 mm	Pílula
0	17	11	32
1	31	24	29
2	40	36	24
3 ou +	12	29	15
N	75	75	75
$\chi^2 = 19.7$ Significativo: $p < 0.005$			

TABELA II-B

MÉDIA DE PARIDADE DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

Método	Média	D.Padrão	Casos
Anel de 50 mm	1.5	1.1	75
Anel de 58 mm	1.9	1.1	75
Pílula	1.3	1.2	75
p < 0.003			

A Tabela III mostra o tipo de término da última gravidez nos diferentes regimes de contracepção. Verifica-se que não existe diferença significativa em relação ao tipo de término da última gravidez nos três grupos.

TABELA III

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO "TIPO DE TÉRMINO DA ÚLTIMA GRAVIDEZ"
DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

	Anel de 50 mm	Anel de 58 mm	Pílula
Parto Vaginal	58	63	58
Cesárea	22	26	20
Abortamento Espontâneo	13	6	17
Abortamento Provocado	7	6	5
N	69	70	60

$\chi^2 = 4,51$

As pacientes na admissão eram interrogadas sobre o "desejo ou não de ter mais filhos" sendo que a resposta SIM foi encontrada em torno de 2/5 das aceitantes dos dois tipos de anéis e por quase 2/3 das de pílula (Tabela IV). A diferença entre o grupo que preferiu usar pílula e as usuárias dos dois tipos de anéis foi estatisticamente significativa.

TABELA IV

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DO "DESEJO OU NÃO DE TER MAIS FILHOS"
DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

	Anel de 50 mm	Anel de 58 mm	Pílula
SIM	43	40	64
NÃO	36	52	17
DÚVIDA	21	8	19
N	75	75	75
X ² = 22.8	Significativo: p < 0.001		

A Tabela V mostra a distribuição por altura das pacientes nos diferentes regimes de uso. Análises de variância e testes de homogeneidade mostraram que os três grupos são homogêneos quanto à altura dos indivíduos.

TABELA V

MÉDIA DA ALTURA (CM) DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

Método	Média (X)	Desvio Padrão	Nº de casos
Anel de 50 mm	156.7	6.2	75
Anel de 58 mm	157.1	6.7	75
Pílula	156.7	7.2	75
Total	156.8	6.7	225

Na Tabela VI verifica-se que, em relação ao peso, não existe diferença significativa entre os três grupos estudados, sendo portanto homogêneos.

TABELA VI
DISTRIBUIÇÃO DO PESO MÉDIO (Kg) DE ACORDO
COM O MÉTODO USADO

Método	Média (X)	Desvio Padrão	Nº de casos
Anel de 50 mm	54.9	9.1	75
Anel de 58 mm	55.4	8.8	75
Pílula	53.2	9.8	75
Total	54.5	9.2	225

A distribuição dos três grupos quanto a pressão arterial se encontra na Tabela VII. Nota-se aqui também que a pressão arterial sistólica e diastólica são perfeitamente homogêneas entre os três grupos, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre as mesmas.

TABELA VII

VALORES MÉDIOS DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA (mm Hg)
DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

P.A. SISTÓLICA (mm Hg)			
Método	Média	Desvio Padrão	Nº de casos
Anel de 50 mm	105.4	12.4	75
Anel de 58 mm	109.6	12.6	75
Pílula	106.9	13.4	75
Total	107.3	12.9	225

P.A. DIASTÓLICA (mm Hg)			
Anel de 50 mm	65.9	11.0	75
Anel de 58 mm	67.6	11.5	75
Pílula	66.8	12.8	75
Total	66.8	11.7	225

A observação da Tabela VIII mostra-nos que os valores médios da hemoglobina foi acima de 12 g% nos três grupos de estudo. O grupo de usuárias de pílula apresentou uma dosagem de hemoglobina significativamente menor que as do grupo de anéis vaginais, mas entre os dois tipos de anéis não houve diferença significativa.

TABELA VIII

DISTRIBUIÇÃO DA MÉDIA DE HEMOGLOBINA (g %) DE ACORDO
COM O MÉTODO USADO

Método	Média (X)	Desvio Padrão	Nº de casos
Anel de 50 mm	13.1	1.0	75
Anel de 58 mm	13.1	1.0	75
Pílula	12.4	1.0	75
Total	12.9	1.0	225
Significativo : $p < 0.0001$			

A citologia oncótica no início do estudo foi classe II em 88% ou mais das pacientes, para os diferentes métodos de uso e é mostrada na Tabela IX. Nota-se que não existe diferença significativa na distribuição porcentual nas classes do Papanicolau entre os três grupos estudados.

TABELA IX

DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DAS CITOLOGIAS ONCÓTICAS (PAPANICOLAU)
DE ACORDO COM O MÉTODO USADO

	Anel de 50 mm	Anel de 58 mm	Pílula
Classe I	12	5	12
Classe II	88	95	88
N x2= 2.5	75	75	75

5.2 MUDANÇAS EM PARÂMETROS NOS TRÊS GRUPOS ESTUDADOS

Na avaliação de mudanças em parâmetros do exame físico, associadas ao uso dos métodos estudados, compararam-se os dados do início e do fim do tratamento, incluindo só aquelas pacientes que completaram os doze meses de estudo.

Hemoglobina

A Tabela X mostra os valores da hemoglobina para os três grupos de estudo, no início e no fim dos doze meses de tratamento. A análise da mesma não mostra diferença significativa nos valores de hemoglobina após um ano.

TABELA X

CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA (g %) INICIAL E AO FINAL DO ESTUDO

Método	Inicial			12 meses		P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.	
Anel de 50	40	13.1	0.2	13.1	0.2	NS
Anel de 58	40	13.1	0.9	13.2	0.8	NS
Pílula	18	12.3	0.9	12.7	1.1	NS

Pressão arterial

As pressões arteriais sistólica e diastólica foram determinadas em cada visita, e as mudanças foram avaliadas utilizando a pressão na admissão e ao final de um ano.

A análise das Tabelas XI e XII não mostra diferença significativa nem para a pressão arterial sistólica, nem para a diastólica, quando os valores iniciais foram comparados com os valores após um ano de uso de cada um dos três métodos.

TABELA XI
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) INICIAL E APÓS
UM ANO DE TRATAMENTO

Método	Inicial			12 meses		P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.	
Anel de 50	40	104.4	2.0	107.4	1.7	NS
Anel de 58	40	111.2	2.2	109.2	2.1	NS
Pílula	18	107.8	2.7	105.6	3.3.	NS

TABELA XII

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mmHg) INICIAL E APÓS
UM ANO DE TRATAMENTO

Método	Inicial			12 meses		P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.	
Anel de 50	40	65.4	1.6	65.0	1.5	NS
Anel de 58	40	67.7	1.9	67.2	1.6	NS
Pílula	18	67.2	3.2	65.0	3.1	NS

Peso

Um aumento significativo no peso foi observado nas mulheres usando cada um dos três anticoncepcionais. Como pode ser observado na Tabela XIII, quando comparamos o peso das pacientes na admissão e aos seis meses de uso, notamos uma mudança na média de peso que varia de 2,7 Kg no anel 50 até 0,8 Kg nas usuárias de pílula.

TABELA XIII
PESO INICIAL (Kg) E APÓS SEIS MESES DE TRATAMENTO

Método	Inicial			6 meses		Δ	P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.		
Anel de 50	56	53.8	1.2	56.5	1.2	2.7	< 0.04
Anel de 58	56	55.7	1.2	57.1	1.1	1.4	< 0.001
Pílula	39	54.6	1.8	55.4	1.9	0.8	< 0.04

Quando comparamos o peso da admissão e aos doze meses de uso, também notamos um aumento na média do peso que varia entre 1.5 Kg nas usuárias de pílula, e 4.0 Kg, nas que usavam anel 50. Todas diferenças foram estatisticamente significantes. Estes dados podem ser observados na Tabela XIV.

TABELA XIV

PESO INICIAL (Kg) E APÓS UM ANO DE TRATAMENTO

Método	Inicial			12 meses		Δ	P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.		
Anel de 50	40	53.1	1.4	57.1	1.5	4.0	< 0.003
Anel de 58	40	55.6	1.5	58.1	1.4	2.5	< 0.001
Pílula	18	53.4	1.8	54.9	2.0	1.5	< 0.04

Foi também estudada a variação no peso entre seis meses e doze meses de tratamento, dados estes observados na Tabela XV, que mostram uma diferença na média de peso estatisticamente significativa para os dois modelos de anel. No entanto, não houve diferença significativa nesse período para as usuárias de pílula.

TABELA XV
PESO (Kg) APÓS SEIS MESES E UM ANO DE TRATAMENTO

Método	6 meses			12 meses		Δ	P.
	N	X	E.P.M.	X	E.P.M.		
Anel de 50	40	56.4	1.4	57.1	1.5	0.7	< 0.03
Anel de 58	40	57.1	1.4	58.1	1.4	1.0	< 0.02
Pílula	18	54.7	1.9	54.9	2.0	0.2	NS

Mudanças na citologia oncótica

Na Tabela XVI, demonstra-se a distribuição percentual da citologia oncótica na admissão e ao final de um ano na população em estudo. A tabela mostra que não existem diferenças significativas entre início e final do estudo, para nenhum dos três grupos, na distribuição do percentual das citologias oncóticas por classe.

TABELA XVI

**DISTRIBUIÇÃO PORCENTUAL DA CITOLOGIA ONCÓTICA (PAPANICOLAU)
NA ADMISSÃO E AO FINAL DE 1 ANO**

Método	N	Início		12 meses		Significância
		Cl I	Cl II	Cl I	Cl II	
Anel de 50	40	17	83	5	95	N.S.
Anel de 58	40	10	90	7	93	N.S.
Pílula	18	11	89	0	100	N.S.

5.3. INTERCORRÊNCIAS DURANTE O USO DOS TRÊS MÉTODOS ESTUDADOS.

Gravidez

Tivemos durante o período de doze meses de estudo a ocorrência de uma gravidez em usuárias de anel de 50 mm e uma nas usuárias de anel de 58 mm. Não ocorreu gravidez nas aceitantes de pílula. Não houve diferença significativa em relação à gravidez entre os três regimes estudados.

Efeitos colaterais

A incidência das várias queixas referidas pela questão "Como você tem se sentido desde a sua última visita?", bem como as diferenças entre os regimes de uso, resume-se em uma tabela única (Tabela XVII) que mostra sua ocorrência nos diferentes trimestres de uso do método.

TABELA XVII

QUEIXAS GERAIS DAS MULHERES NOS DIFERENTES TRIMESTRES DE USO DO MÉTODO

PERÍODO MÉTODO QUEIXAS	1-3 MESES		4-6 MESES		7-9 MESES		10-12 MESES					
	50 mm	PÍLULA	50 mm	PÍLULA	50 mm	PÍLULA	50 mm	PÍLULA				
	%		%		%		%					
Problemas menstruais	25.3	14.5	15.7	14.2	10.2	14.6	13.6	8.3	15.0	7.5	16.6	
		(1)			(1)							
Alterações vaginais	19.4	18.8	3.2	22.8	7.1	5.1	7.3	6.8	4.1	5.0	2.5	5.5
		(2)										
Náuseas	0.0	0.0	8.0	0.0	0.0	5.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cefaleia	7.4	1.4	4.8	3.5	1.7	7.6	4.8	0.0	0.0	2.5	0.0	5.5
						(2)						
Outra queixa médica	2.9	2.8	4.8	1.7	0.0	12.8	2.4	0.0	0.0	0.0	2.5	0.0
Outro problema rela-									(1)			
cionado com o método	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	0.0	0.0	0.0	8.3	0.0	0.0	0.0
Queixa pessoal	2.9	1.4	4.8	7.0	5.3	7.6	0.0	4.5	0.0	0.0	2.5	0.0

(1) significativo $p < 0.05$ (2) Significativo $p < 0.005$

Teste Qui-Quadrado

A análise da Tabela XVII denota que as alterações menstruais são as mais frequentes, seguidas das vaginais.

No entanto, em relação aos problemas menstruais aqui caracterizados como sangramentos aumentado ou diminuído e amenorréias, a comparação dos três regimes de uso nos quatro trimestres analisados não mostraram diferenças significativas.

A observação da Tabela XVII mostra ainda que no primeiro trimestre há diferenças significativas na incidência de queixas vaginais entre as usuárias dos três métodos ($p < 0.05$), sendo que as de pílula tiveram menos queixas do que as de anéis. Quanto a análise dos problemas vaginais no segundo trimestre nota-se maior ocorrência entre as usuárias de anel de 50 mm do que as de 58 mm e de pílula, diferença esta que foi estatisticamente significante entre os três métodos. No terceiro e quarto trimestre não houve diferença significativa (Tabela XVII).

Em relação à queixa de náuseas no primeiro trimestre, quando comparamos as usuárias dos três regimes encontramos uma frequência significativamente maior entre as usuárias de pílula ($p < 0.005$).

Em relação a cefaléia, a comparação dos três grupos de pacientes não mostrou nenhuma diferença durante os quatro trimestres de estudo.

Para a questão sobre "outras queixas médicas", somente houve diferença significativa ($p < 0.005$) entre as usuárias durante o segundo trimestre de uso, com uma porcentagem maior de queixa no grupo da pílula. Nos outros trimestres, não houve diferença. As queixas mais comuns no grupo da pílula foram, dor abdominal, mastalgia e um caso de flebite superficial.

Em relação à queixa de "outro problema relacionado com o método", a análise dos dados mostrou que somente no terceiro trimestre é que ocorreu uma diferença significativa entre as usuárias dos três métodos ($p < 0.05$), com uma porcentagem maior de acontecimentos entre o grupo de pílula (Tabela XVII). A queixa de expulsão do anel ocorreu em apenas uma paciente, o que a levou à interrupção de uso. Raríssimas pacientes removiam o anel para a relação sexual.

Para os problemas ou queixas aqui classificados como "outra queixa pessoal", a comparação dos resultados obtidos entre os regimes de uso nos diferentes trimestres não mostrou nenhuma diferença significativa. Entre estas queixas, incluem-se o desejo pessoal ou do companheiro para a interrupção do método, mudança do estado civil, mudança para residência fora da região, uso incorreto do método, etc.

Nas Tabelas XVIII a XXII, pode-se observar, com mais detalhes, as queixas apresentadas pelas usuárias dos três métodos.

QUEIXAS RELACIONADAS A MUDANÇAS DO PADRÃO MENSTRUAL DURANTE O USO DE ANEL VAGINAL E PÍLULA

	1-3 MESES	4-6 MESES	7-9 MESES	10-12 MESES
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				
52				
53				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				
74				
75				
76				
77				
78				
79				
80				
81				
82				
83				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				

55

QUEIXAS ATRIBUÍDAS A ALTERAÇÕES VAGINAIS DURANTE O USO DE ANEL VAGINAL E PÍLULA

	1-3 MESES	4-6 MESES	7-9 MESES	10-12 MESES
Queixas	A.50 A.58 Pílula	A.50 A.58 Pílula	A.50 A.58 Pílula	A.50 A.58 Pílula
Interferência	4.4 0.0 0.0	3.5 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0
com o coito				
Leucorréia	15.0 17.3 3.2	19.3 5.3 5.1	7.3 6.8 4.1	5.0 2.5 5.5
Dispareunia	0.0 1.5 0.0	0.0 1.8 0.0	0.0 0.0 0.0	0.0 0.0 0.0
Total	19.4 18.8 3.2	22.8 7.1 5.1	7.3 6.8 4.1	5.0 2.5 5.5

(1) Significativamente diferente ($p < 0.05$)

56

TABELA XX

QUEIXAS RELACIONADAS A MUDANÇAS NO S.N.C. DURANTE O USO DE ANEL VAGINAL E PÍLULA

DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM

	1-3 MESES		4-6 MESES		7-9 MESES		10-12 MESES				
Queixas	A.50	A.58	Pílula	A.50	A.58	Pílula	A.50	A.58	Pílula		
Cefaleia	7.4	1.4	4.8	3.5	1.7	7.6	4.8	0.0	2.5	0.0	5.5
Nervosismo	4.5	4.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Depressão	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Tontura	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Diminuição da Libido	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0
Total	14.9	5.7	4.8	3.5	1.7	10.2	4.8	2.3	0.0	2.5	5.5

TABELA XXI

QUEIXAS ATRIBUÍDAS A ALTERAÇÕES GASTRO-INTESTINAIS DURANTE O USO DE ANEL VAGINAL E PÍLULA

DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM

Queixas	1-3 MESES		4-6 MESES		7-9 MESES		10-12 MESES	
	A.50	A.58 Pílula	A.50	A.58 Pílula	A.50	A.58 Pílula	A.50	A.58 Pílula
Náusea	0.0	0.0	8.0	0.0	0.0	5.1	0.0	0.0
Dor Abdominal	7.5	4.3	3.2	7.0	3.6	5.1	0.0	5.5
Total	7.5	4.3	11.2	7.0	3.6	10.2	0.0	5.5

(1) Significativamente diferente ($p < 0.005$)

Teste Qui-Quadrado

TABELA XXII

QUEIXAS ATRIBUÍDAS AO EFEITO ANDROGÊNICO DURANTE O USO DE ANEL VAGINAL E PÍLULA

DISTRIBUIÇÃO EM PORCENTAGEM

	1-3 MESES		4-6 MESES		7-9 MESES		10-12 MESES		
Queixas	A.50	A.58	Pílula	A.50	A.58	Pílula	A.50	A.58	Pílula
Hirsutismo	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Acne	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0
Total	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	0.0	0.0	0.0

5.4. TAXAS ACUMULADAS DE TÉRMINO E DE CONTINUAÇÃO DE USO NOS TRÊS GRUPOS

A Tabela XXIII mostra as taxas de término e de continuação de uso dos dois modelos de anel vaginal e da pílula, ao fim de doze meses de observação, pelo método da Tabela de Vida, segundo as definições de Tietze (The Population Council, 1967).

Os resultados com ambos os anéis foram muito semelhantes, mas se observam algumas diferenças significativas em relação à pílula, testados pelo método "log rank" modificado (Azen e cols, 1977). Esta última apresentou maior taxa de término por causas médicas, devidas principalmente à maior incidência de sangramento, cefaléia e náuseas. A outra diferença significativa refere-se ao término de uso por interferência com o coito, o que foi observado apenas nas usuárias do anel de 50 mm.

A taxa de continuação entre as usuárias dos anéis foi semelhante, com ligeira vantagem para o anel de 58 mm. A taxa de continuação para a pílula foi 20 pontos percentuais inferior às taxas correspondentes aos anéis.

TABELA XXIII

TAXAS ACUMULADAS DE DESCONTINUAÇÃO AOS DOZE MESES DE USO

CAUSAS	ANEL (50mm)	ANEL (58mm)	PÍLULA	SIGNIFICÂNCIA
Gravidez	1.7	1.6	0.0	
Causas médicas	11.4	11.9	26.2	*
Sangramento	3.0	5.8	11.2	
Amenorréia	5.0	1.5	0.0	
Erosão vaginal	0.0	1.4	0.0	
Leucorréia	1.7	0.0	1.8	
Cefaléia	0.0	0.0	3.9	
Náusea	0.0	0.0	4.7	
Outra médica	1.7	3.2	4.6	
Problemas relacionados ao método	9.8	0.0	5.9	
Interferencia com coito	6.5	0.0	0.0	
Outra com o método	3.3	0.0	5.9	
Causas pessoais	9.7	15.0	19.5	
Desejo de ter filhos	0.0	3.5	7.3	
Outras	9.7	11.5	12.2	
Taxa acumulada de continuidade	67.4	71.5	48.5	*
Mulheres que completaram o estudo	40	40	18	
Meses/ Mulheres	548.5	603.5	379.5	
Total de pacientes	75	75	75	

(*) - Estatisticamente significativa para $p < 0.05$

5.5 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO OVÁRICA DURANTE USO DO ANEL.

As dez mulheres completaram os três meses de observação e os dados obtidos são mostrados nos gráficos 1 a 10 e Tabelas XXIV e XXV.

Um pequeno grau de crescimento folicular foi observado em vários ciclos durante o uso do anel, mas só em um caso ele atingiu mais do que 15 mm de diâmetro (na metade do segundo ciclo do caso 2).

Um achado interessante destes dados é que em 15 ciclos houve crescimento folicular bem definido (igual ou maior que 10 mm), sendo que, em três deles, o crescimento folicular foi observado em duas das quatro semanas do ciclo. A Tabela XXIV permite verificar que houve desenvolvimento parcial do folículo nos intervalos de uso do anel em oito casos; na primeira semana houve um caso de crescimento de 14 mm na primeira observação, um dia após o início de uso do método, e mais dois casos no primeiro dia do terceiro ciclo de uso; na segunda semana de uso houve três casos e na terceira semana quatro casos de crescimento folicular (Tabela XXIV). A observação da Tabela XXV mostra que o intervalo é o período em que mais ocorre o crescimento folicular, sendo a diferença significativa ($p < 0.05$) em relação às semanas de uso do anel.

A análise das medidas hormonais do estradiol e progesterona obtidas dos dez indivíduos em estudo mostra que somente em oito ciclos, verificou-se um aumento do estradiol plasmático de 100 pg/ml ou

mais. Em uma oportunidade, esse "pico" de estradiol foi observado durante um intervalo, sendo as outras sete na primeira semana de uso do anel (três no primeiro, uma no segundo e três no terceiro ciclo de uso).

Chama a atenção que apenas em duas oportunidades houve coincidência entre desenvolvimento folicular e "pico" de estradiol (primeira semana do primeiro ciclo no caso 5 e primeira semana do terceiro ciclo no caso 10).

As medidas obtidas na dosagem da progesterona plasmática mostraram sempre um valor abaixo de 4 ng/ml e, em 90% dos casos, valores menores do que 2 ng/ml, dosagens compatíveis com a não ocorrência de ovulação.

TABELA XXIV

CRESCIMENTO FOLICULAR DE 10 mm OU MAIS E ESTRADIOL SÉRICO
DE 100 pg/ml OU MAIS DE ACORDO COM AS SEMANAS DE OBSERVAÇÃO
DURANTE USO DO ANEL VAGINAL ANTICONCEPCIONAL

Nº DO CASO	PARÂMETRO	SEMANAS				SEMANAS				SEMANAS	
		1	2	3	Int.	1	2	3	Int.	1	2
1	Diam. Fol.	-	-	11	---	-	12	-	---	-	-
	E2	140	-	---	---	135	-	-	---	115	-
2	Diam. Fol.	-	-	11	12	-	19	-	---	10	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	-	-
3	Diam. Fol.	-	-	-	---	-	-	-	10	-	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	-	-
4	Diam. Fol.	-	-	-	10	-	-	-	12	-	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	-	-
5	Diam. Fol.	14	10	-	---	-	-	12	---	-	-
	E2	200	-	-	---	-	-	-	100	-	-
6	Diam. Fol.	-	-	-	11	-	-	-	---	-	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	-	-
8	Diam. Fol.	-	-	-	11	-	-	-	12	-	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	-	-
9	Diam. Fol.	-	-	-	---	-	-	11	10	-	-
	E2	145	-	-	---	-	-	-	---	150	-
10	Diam. Fol.	-	-	-	---	-	-	-	---	12	-
	E2	-	-	-	---	-	-	-	---	145	-

O caso 7 não apresentou crescimento folicular nem pico de Estradiol (E2).

TABELA XXV

NÚMERO DE FOLICULOS QUE ATINGIRAM 10mm OU MAIS DURANTE
AS SEMANAS E INTERVALOS DE OBSERVAÇÃO DURANTE O USO
DO ANEL VAGINAL ANTICONCEPCIONAL.

	INTERVALO	SEMANAS DE USO	TOTAL
CRESCIMENTO FOLICULAR	8 *	10	18
AUSÊNCIA DE CRESCIMENTO	12	60	72
TOTAL	20	70	90

(*) - Significativo para $p < 0.05$

FIGURA 1

PACIENTE 1
L.A.M.

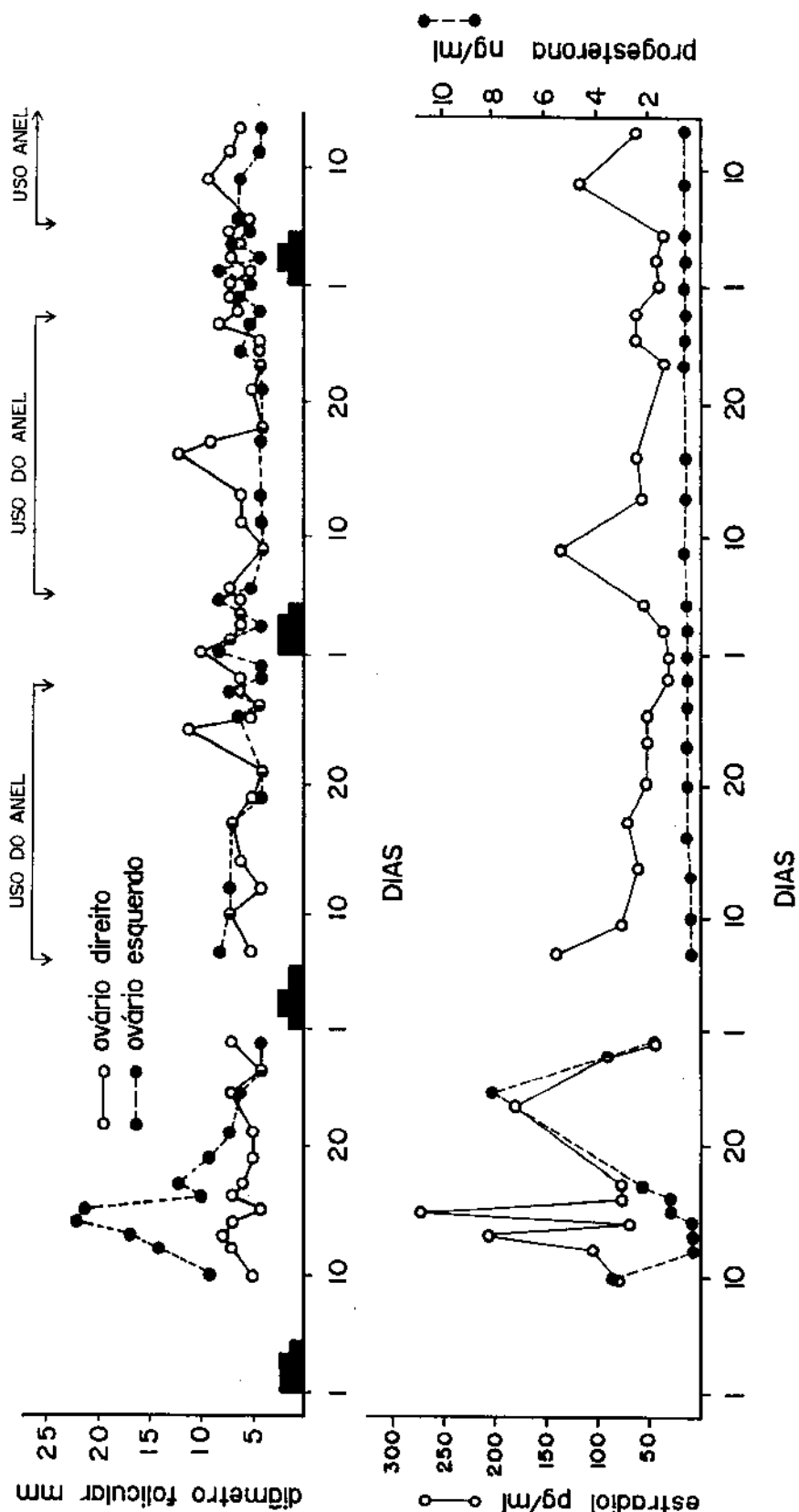


FIGURA 2

PACIENTE 2

M.J.E.

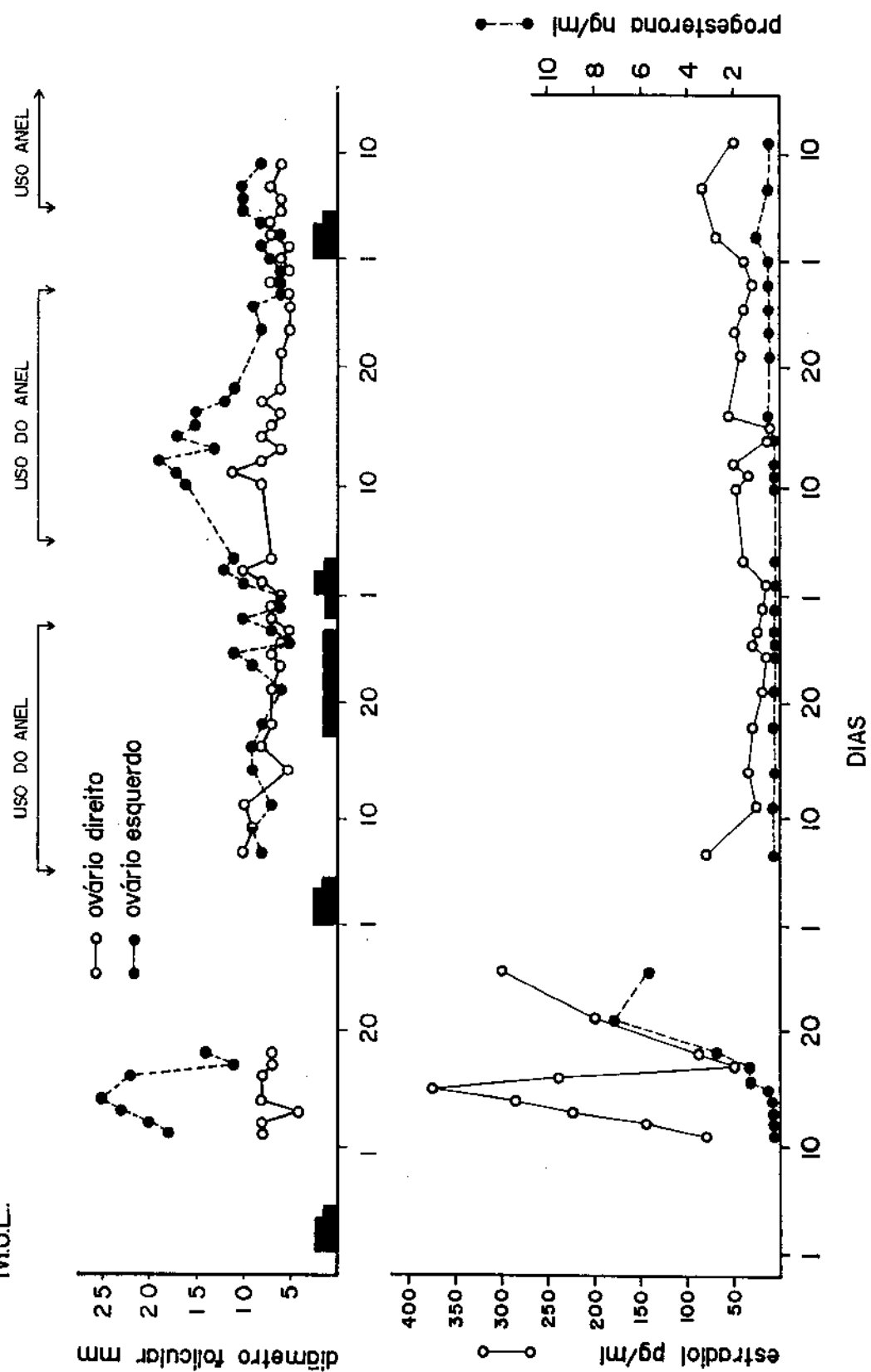


FIGURA 3

PACIENTE 3

D.C.S.

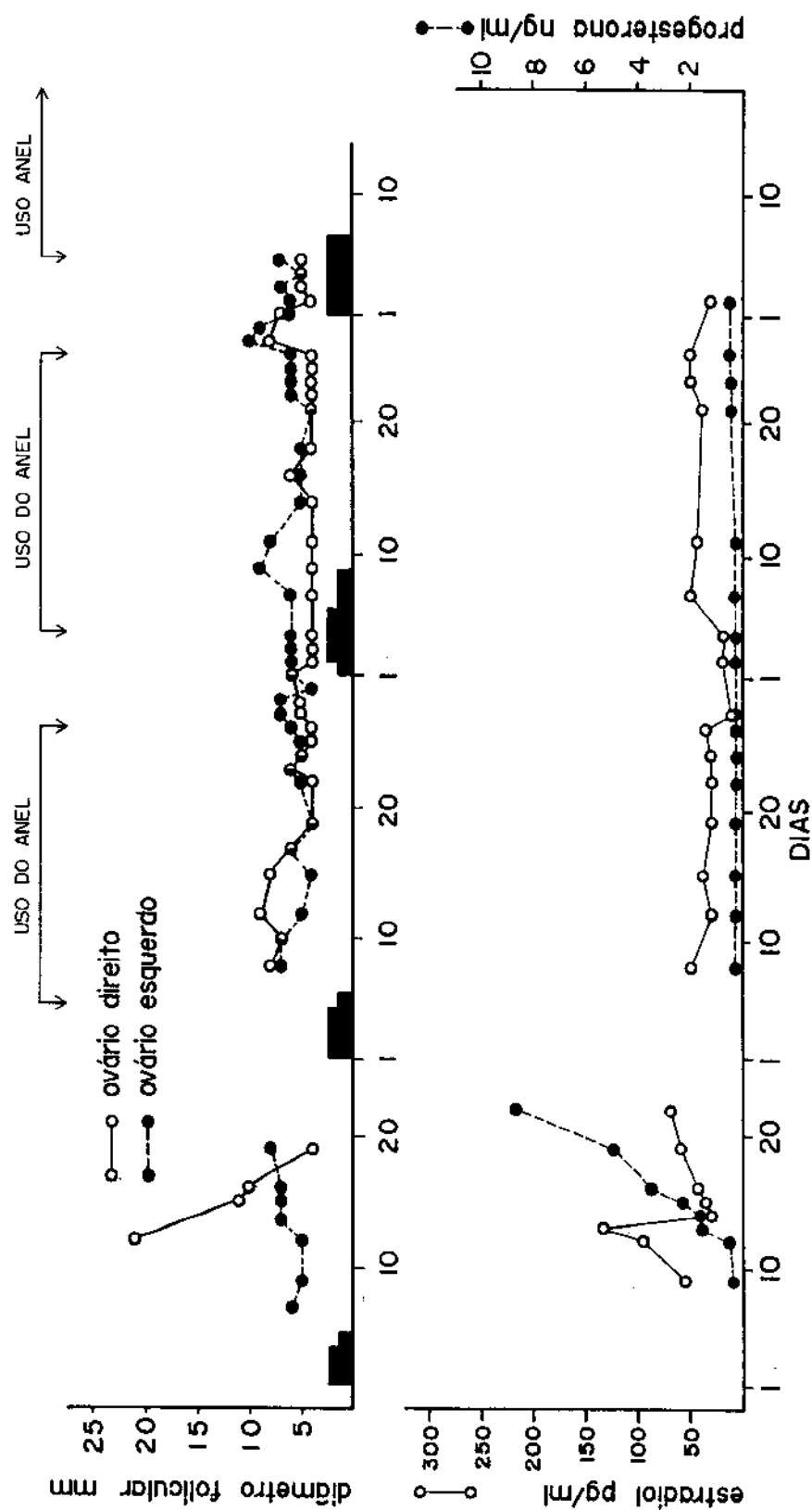


FIGURA 4

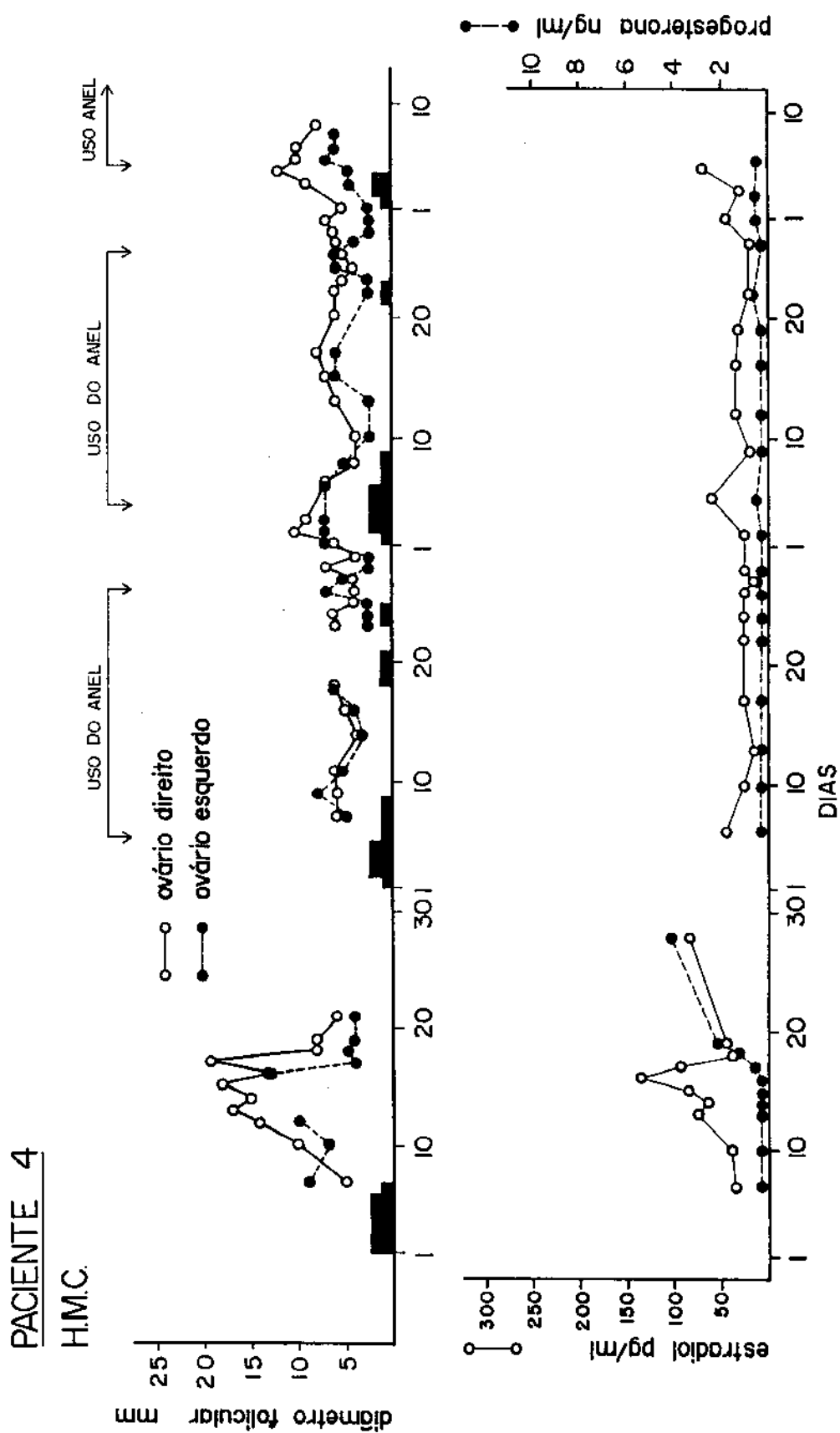


FIGURA 5

PACIENTE 5

V.L.C.

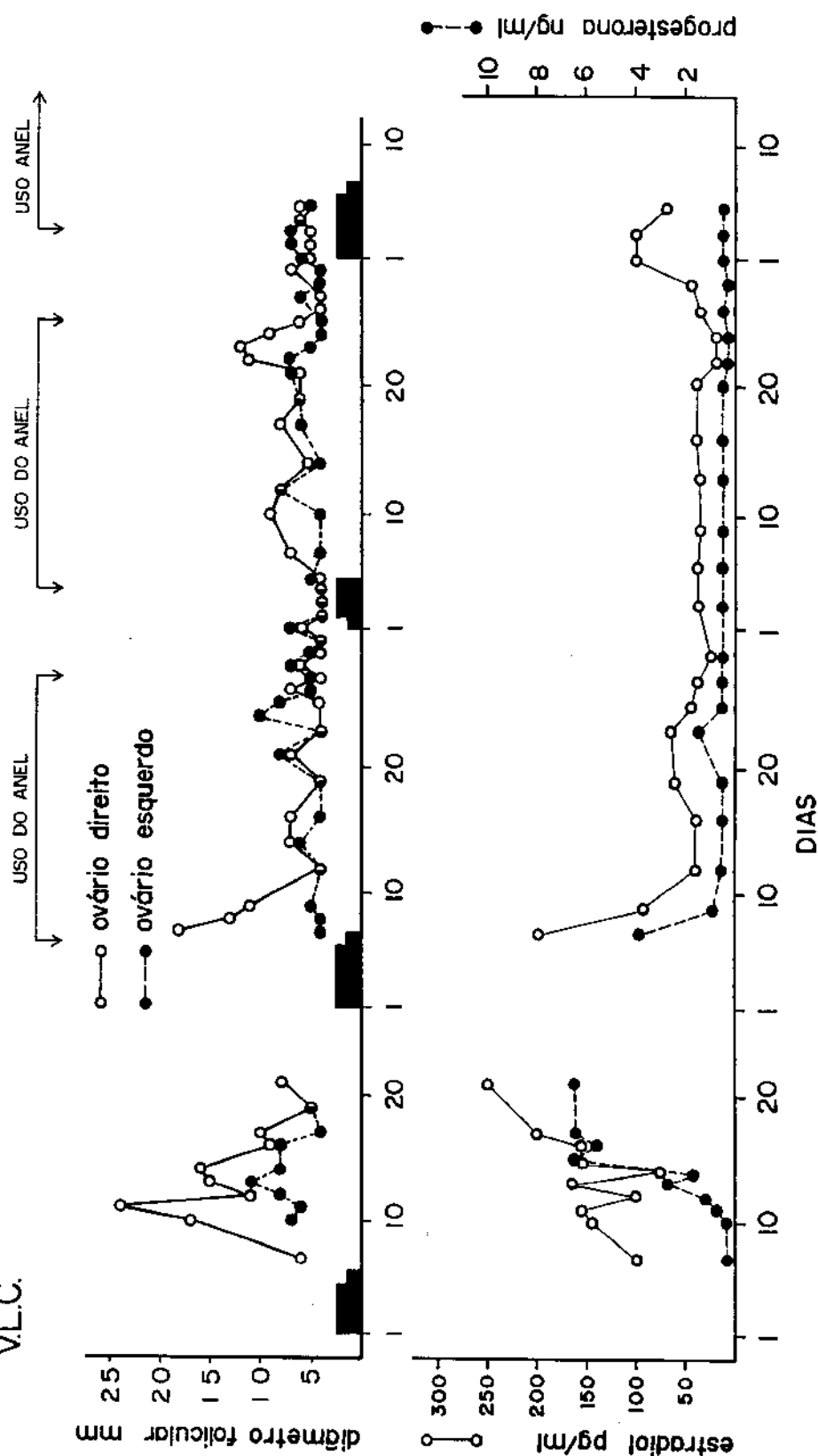


FIGURA 6

PACIENTE 6

GM.Q.

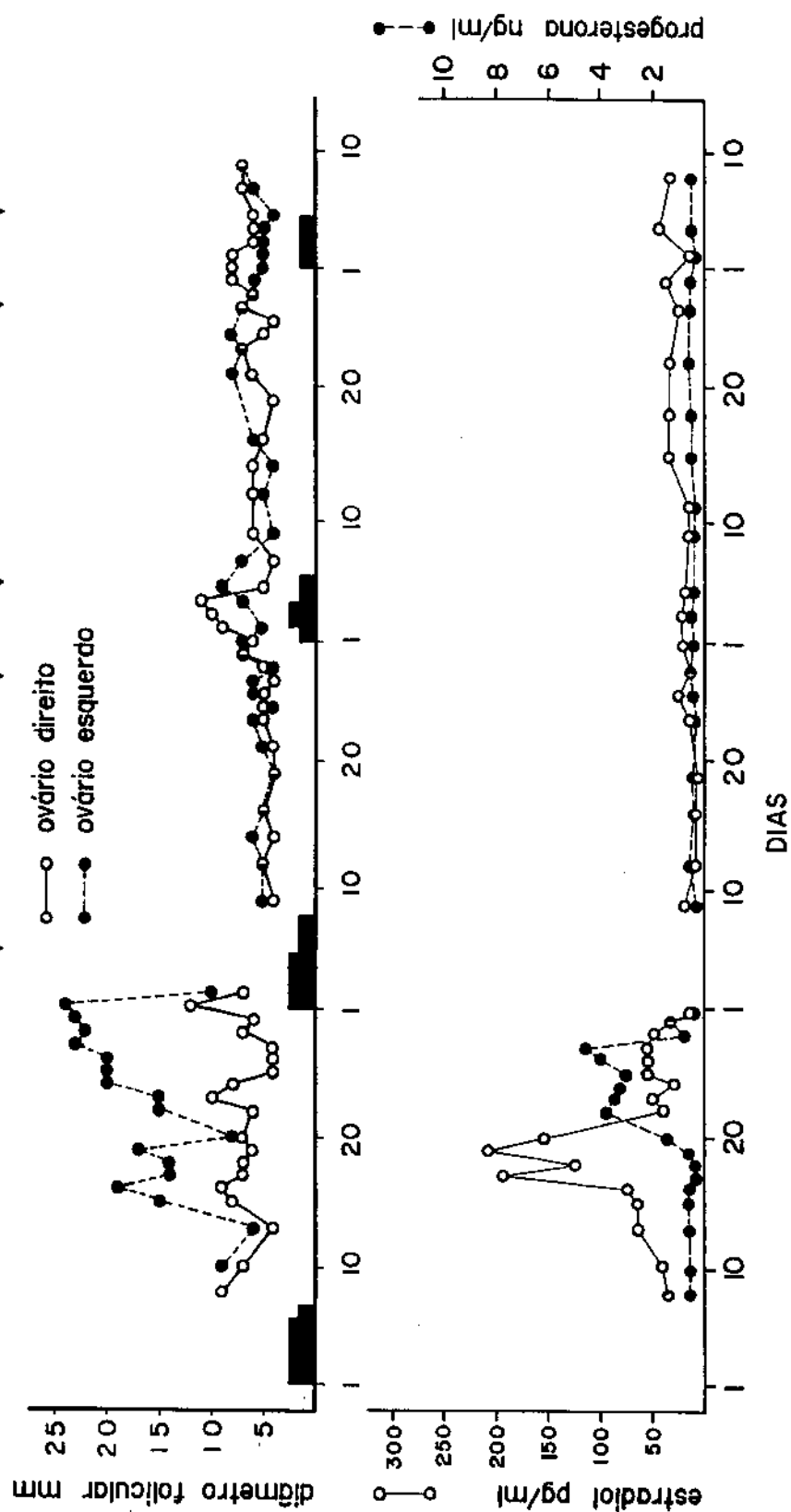
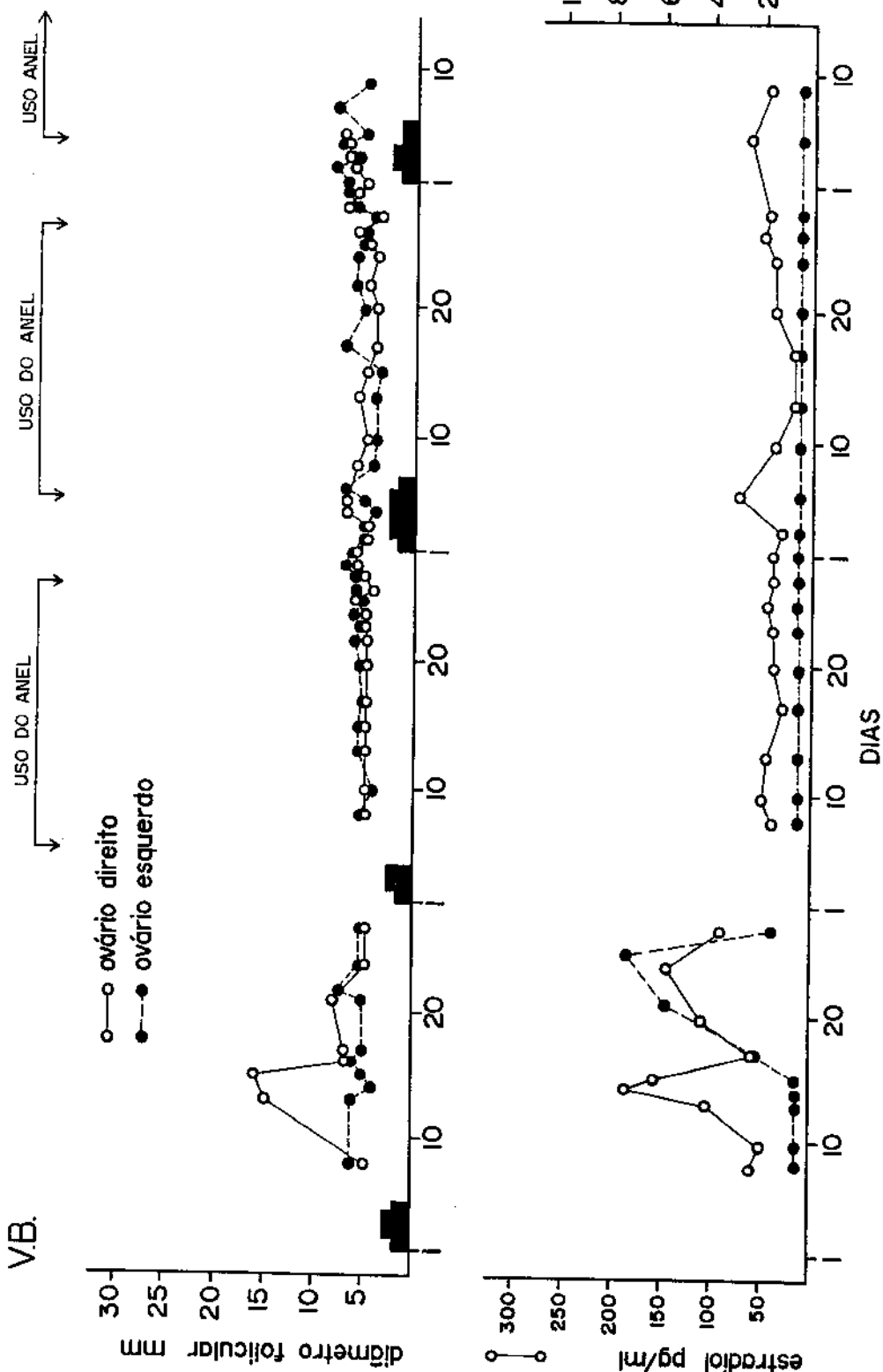


FIGURA 7

PACIENTE 7

VB.



PACIENTE 8

L.T.C.

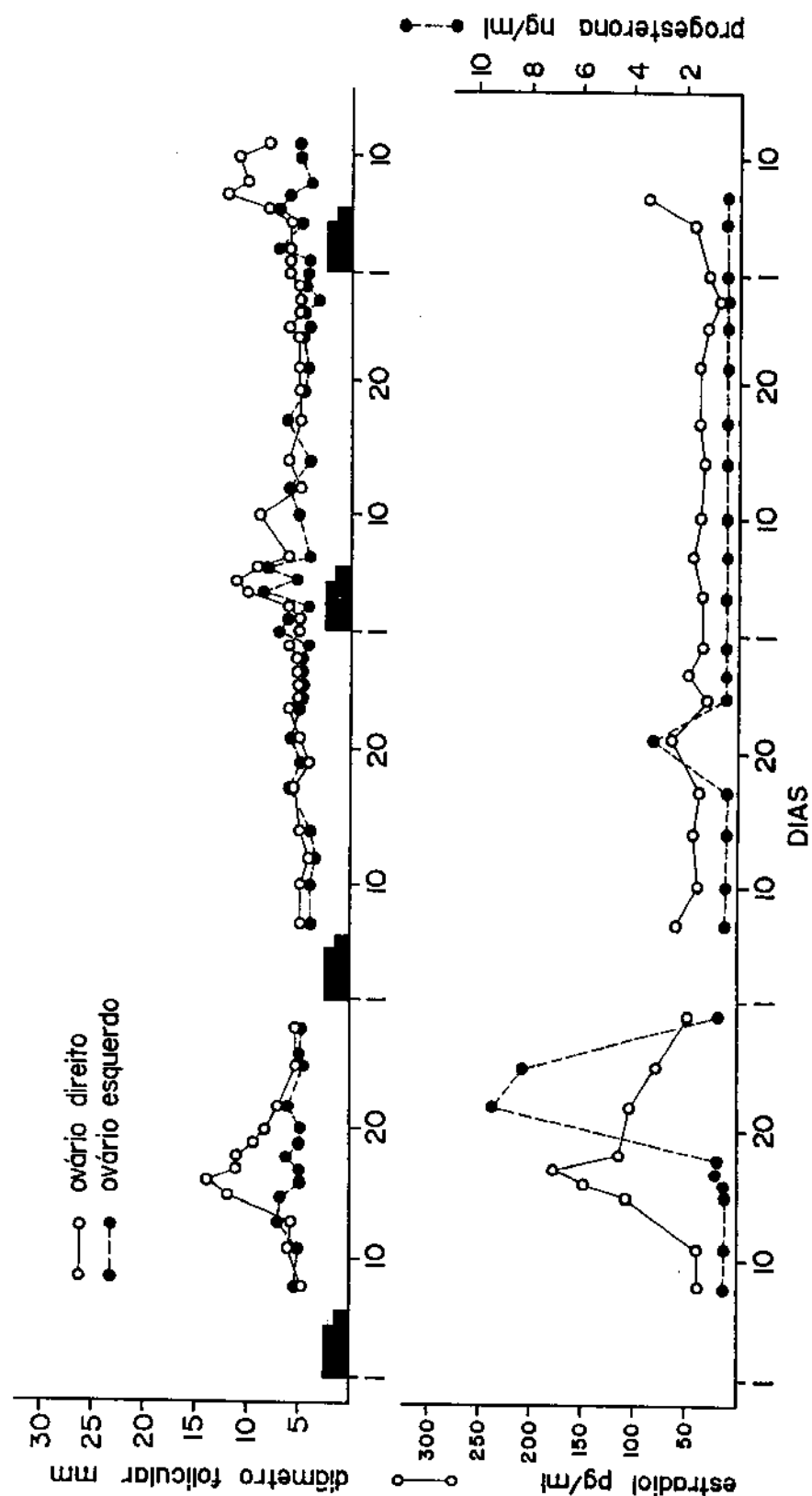


FIGURA 8

FIGURA 9

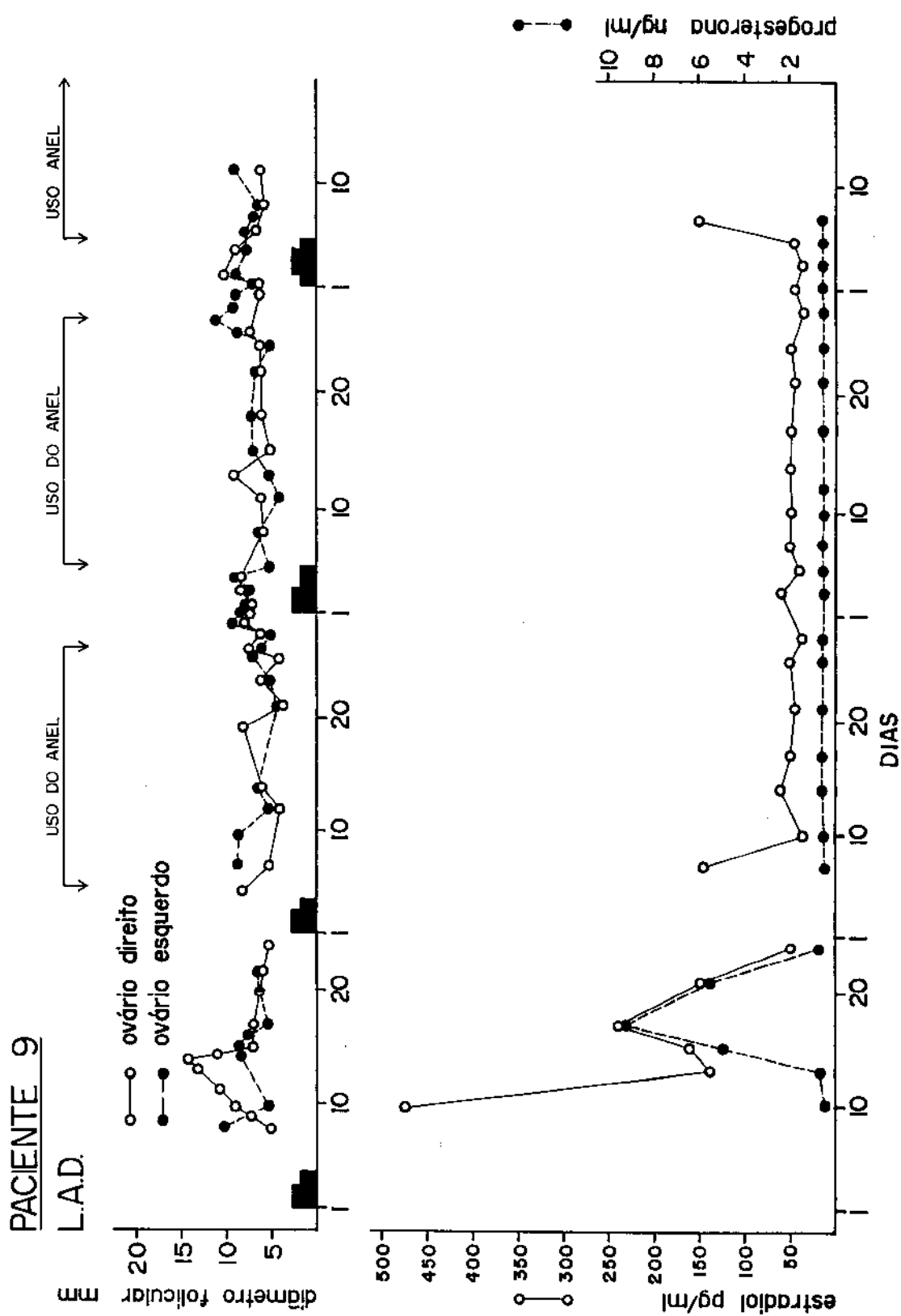
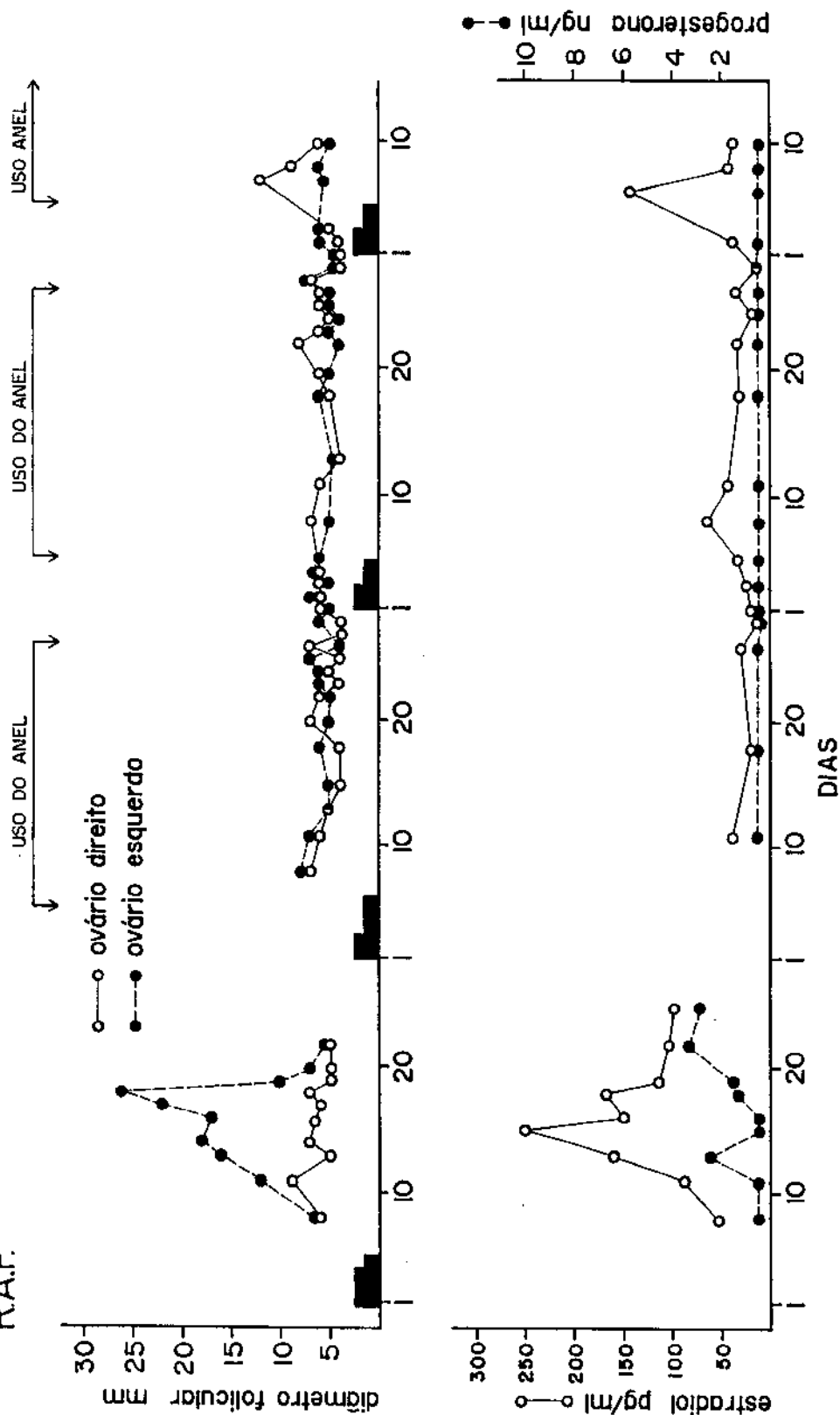


FIGURA 10

PACIENTE 10

R.A.F.



6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Idealmente, qualquer avaliação de novas formas terapêuticas implicaria no caráter duplo-cego do estudo, isto é, nem a paciente nem o observador deveriam conhecer a identidade do agente avaliado no momento de se registrar os resultados. No caso presente, isto era impossível já que a aparência externa dos três métodos era evidentemente diferente e impossível de se disfarçar.

Uma segunda boa alternativa seria a distribuição aleatória das pacientes entre as terapêuticas estudadas; isto, no entanto, só poderia ser parcialmente aplicado em nosso estudo, uma vez que eticamente seria inadequado impor às mulheres uma das duas formas de administração tão diferentes entre si. Assim sendo, só pôde ser utilizada a distribuição aleatória entre os dois modelos de anéis, deixando a seleção da pílula apenas à decisão das próprias pacientes.

Uma consequência inconveniente para os objetivos do estudo foi a diferença encontrada entre as características das aceitantes da pílula, em comparação com aquelas que utilizaram os anéis. O grupo da pílula foi mais jovem, de menor paridade e, conseqüentemente, desejando mais filhos em uma proporção significativamente maior comparativamente aos dois grupos de usuárias de anel.

A importância dessas diferenças reside na certeza de que o desejo de ter mais filhos tem uma influência significativa sobre a

performance dos métodos anticoncepcionais; isto é demonstrado por diversos estudos em que mulheres desejosas de mais filhos interrompem o uso do método com maior frequência e, conseqüentemente, apresentam uma menor taxa de continuação de uso (Wright & Pereira, 1973; Bhatia e cols, 1982; Grady e cols, 1986).

Aplicando esses dados ao nosso estudo, é possível supor que as diferentes características do grupo que usou a pílula poderiam explicar as diferenças constatadas nos resultados quando comparados com aqueles das usuárias de anéis. Portanto, a análise dos resultados comparativos entre pílula e anéis terá que ser interpretada à luz dessas diferenças.

A análise dos nossos resultados confirma que a anticoncepção hormonal por anéis vaginais de silastic é uma possibilidade real, com boa aceitação por uma parcela importante de pacientes do Ambulatório de Reprodução Humana da UNICAMP. A eficácia e os efeitos secundários foram semelhantes aos observados com a pílula anticoncepcional de baixa dosagem.

Quanto à avaliação de mudanças em parâmetros do exame físico a única diferença significativa encontrada entre o anel e a pílula refere-se ao ganho de peso, significativamente maior para ambos os grupos de anéis até um ano de uso; entretanto nas usuárias de pílula isto ocorreu somente nos seis primeiros meses de uso desse método.

Poucas diferenças foram observadas também quanto às queixas durante o uso dos três métodos. As alterações vaginais foram mais frequentes com o uso do anel, porém limitaram-se ao primeiro trimestre para o de 58 e nos primeiros seis meses para o anel de 50. A partir daí, não houve diferenças entre usuárias dos métodos vaginal e oral.

As outras diferenças foram todas desfavoráveis para a pílula; assim constatou-se maior incidência de náuseas nos três primeiros meses, "outras queixas médicas" no segundo trimestre e finalmente "outros problemas relacionados com o método" no terceiro trimestre de estudo.

Em nenhum dos grupos foram observados incrementos na incidência de sintomas interpretados como androgênicos, tais como acne e hirsutismo.

As taxas de término por razões médicas resultaram mais de duas vezes superiores entre as usuárias de pílula em comparação com os dois modelos de anéis. Comparando as causas de abandono com a proporção que apresentou a queixa correspondente, chama a atenção que não há mais terminos por queixas vaginais entre as usuárias de anel, apesar da maior incidência da queixa. Isto sugere que a alteração vaginal não teve maiores repercussões sobre estas mulheres. Por outro lado, houve quase 5% de abandono decorrente de náuseas no grupo da pílula, em comparação com a ausência do sintoma nas usuárias do anel, diferença estatisticamente significativa.

é também surpreendente que o abandono do método por sangramento tenha sido duas a três vezes superior entre as usuárias de pílula em comparação a aquelas de anel, apesar da queixa ter igual incidência nos três grupos. Acreditamos que a maior incidência de abandono entre as usuárias de pílula seja decorrente apenas da menor motivação do grupo que, em maior porcentagem, deseja mais filhos.

A interferência com o coito foi causa de abandono apenas para as usuárias de anel 50, não se registrando nenhum caso nos outros grupos. Também só em um caso, com este mesmo anel, houve registro de expulsão. Assim, diferentemente do que se poderia pensar, o anel maior foi melhor tolerado que o de menor tamanho, coincidindo com a experiência mundial (Sivin e cols, 1981).

De toda a descrição acima, depreende-se que há apenas pequenas diferenças entre a administração de hormônios anticoncepcionais pela via oral e vaginal. Uma delas é a incidência de moléstias vaginais, que se limitam aos primeiros meses de uso dos anéis e que não chega a ser causa de abandono em proporções maiores que nas usuárias de pílula; por outro lado, há a ausência do problema de náuseas quando os hormônios são administrados pela via vaginal.

O maior aumento de peso nas usuárias de anel poderia ser interpretado como resultado do efeito anabólico/ androgênico do levonorgestrel, que seria maior no anel; no presente estudo isto é questionado uma vez que não se observaram diferenças em outras manifestações

androgênicas (acne, hirsutismo). Portanto é difícil descartar esta possibilidade e isto serve como abertura para um novo campo de investigação.

A dose do levonorgestrel liberada diariamente do anel é praticamente duas vezes maior que a ingerida pela pílula que serviu de comparação em nosso estudo. Teoricamente a quantidade que passaria à circulação poderia não ser muito diferente, já que estudos anteriores comparando a mesma pílula administrada pelas vias oral e vaginal mostraram um menor nível do progestágeno para esta última via (Álvarez e cols, 1983). Estudos posteriores porém, encontraram diferenças não significativas na quantidade total absorvida, mas uma maior lentidão na absorção pela via vaginal (Back e cols, 1987).

Ao admitir que houve realmente um maior efeito androgênico, poderíamos deduzir que a menor absorção de esteróides a partir de uma pílula colocada na vagina não se aplicaria quando o mesmo esteróide é liberado lentamente de um anel de silastic. Nesse caso, é possível que a dose absorvida do anel seja realmente maior e, portanto, excessiva.

Uma outra possibilidade é a de que a menor potência estrogênica do estradiol, comparativamente ao etinil-estradiol, ocasione um menor efeito anti-androgênico no anel. Este menor efeito estrogênico pode ser responsável pelas pequenas irregularidades menstruais observadas nas pacientes usuárias de anel.

Nesse caso, talvez seja possível melhorar os resultados com este método reduzindo a dose do levonorgestrel e aumentando a de estradiol, ou ainda, substituir o estradiol pelo etinil-estradiol, apesar de se perder a vantagem do uso de esteróide natural.

O efeito anticoncepcional do anel vaginal liberador de uma combinação de levonorgestrel/estradiol, administrado no esquema de três semanas de tratamento e uma de descanso, baseia-se fundamentalmente no bloqueio da ovulação. De fato, o mecanismo de ação e o esquema de tratamento apenas imita o efeito da pílula anticoncepcional sobre a função ovariana (Pincus e cols, 1958; Garcia e cols, 1958).

Sabe-se que o modelo de anel vaginal anticoncepcional por nós estudado é capaz de provocar anovulação (Mishell e cols, 1977; Toivonen, 1978). Assim sendo, parecia não haver justificativa para se repetir uma avaliação da função ovárica durante o uso desta forma de contracepção. Existe, porém, a evidência de que esse efeito anovulatório não acontece em 100% dos ciclos, visto que algumas gravidezes ocorrem durante seu uso (Sivin e cols, 1981). Sabe-se ainda que gravidezes ocorreram durante o uso da pílula, porém a maioria delas atribui-se ao esquecimento de uma ou mais drágeas durante o mês, fato que não seria possível com o uso permanente do anel (Landgren & Diczfalusy, 1984).

Por outra parte, Toivonen e cols em 1978 mostraram que há um aumento significativo do FSH e LH durante a semana de intervalo do uso do anel, sugerindo que nesse período poderia haver maior risco de um escape ovulatório. Outros autores também têm mostrado que há um aumen-

to linear nos níveis de estradiol durante a semana de intervalo entre um ciclo de pílulas e o seguinte (Wang e cols, 1982). Esses achados sugerem que o risco de ovulação e, portanto, de gravidez, é maior se as primeiras pílulas de um determinado ciclo fossem esquecidas (Landgren & Diczfalusy, 1984). Um fenômeno equivalente poderia acontecer se a usuária de anel atrasasse um ou mais dias a recolocação após o descanso de uma semana.

Baseado nestes fatos, pareceu-nos de interesse verificar se efetivamente ocorre escapes ovulatórios e desenvolvimento folicular durante a semana de intervalo; assim, com esse intuito realizamos ecografias seriadas durante dois ciclos e seus intervalos subsequentes e no início do terceiro, determinando-se ainda o estradiol e a progesterona sérica.

Sabendo que o escape ovulatório é um fenômeno pouco frequente durante o uso do anel, conforme se constata pela reduzida taxa de gravidezes observada, é óbvio que não pretendíamos encontrar desenvolvimento folicular completo e ovulação no pequeno grupo de casos por nós estudados; apenas pensávamos na possibilidade de observar o grau de desenvolvimento folículo durante o período sem o uso do anel.

Os resultados por nós obtidos não foram claramente decisivos como se esperava, apesar de terem indicado que os intervalos são os períodos mais sujeitos a ocorrerem o escape ovulatório.

Resultados de desenvolvimento folicular de 10mm ou mais foram constatados em oito dos 20 intervalos estudados; este mesmo desenvolvimento ocorreu em apenas dez das 70 semanas de tratamento observadas (30 no 1º, 30 no 2º e 10 no 3º ciclo). O estudo estatístico mostrou que a possibilidade de crescimento folículo foi significativamente maior na semana de intervalo que nas semanas de uso do anel ($p < 0.05$).

Da mesma forma, níveis séricos de estradiol de 100 pg/ml ou mais foram observados em apenas oito oportunidades, sete delas logo após o início do ciclo de uso do anel e outra no intervalo, o que também sugere que esse é o momento mais provável de ocorrer o escape ovulatório. Ambos os achados confirmam a necessidade de não prolongar o intervalo de descanso além dos sete dias, ainda sugerindo a possibilidade de que um encurtamento do intervalo poderia melhorar a eficácia no uso deste método.

Quanto às possíveis vantagens da via vaginal, parece que ela gera menores efeitos metabólicos. Com a administração oral, todo o esteroide absorvido pelo intestino passa inicialmente pelo fígado, via sistema porta, enquanto que com a via vaginal passa primeiramente pela veia cava e a seguir entra na circulação geral (Goodman, 1955). Antes que os esteróides absorvidos pela vagina atinjam o fígado, grande parte deles é ligada aos receptores específicos em seus órgãos-alvo e chegam às células hepáticas em concentrações muito menores (Roy e cols, 1980).

Além do mais, o estrógeno administrado pela via vaginal, sob a forma de anel, não causou aumento significativo dos triglicerídeos ou dos corticosteróides ligados à globulina (Mishell e cols, 1978). É difícil, porém, precisar se a ausência de efeitos metabólicos do estrógeno administrado vaginalmente, nessa pesquisa, foi o resultado da via de administração ou do uso do estrógeno natural (estradiol) ao invés do etinil-estradiol, que é sintético. Portanto, uma forma de evitar esses dois inconvenientes, a absorção via porta-hepática e o uso de estrógenos sintéticos, tem sido a utilização da via vaginal com estrógenos naturais (Victor & Johansson, 1978; Roy e cols, 1980; Ahren e cols, 1981; Victor e cols, 1984). Fica a dúvida se essa vantagem teórica seria suficiente para compensar a desvantagem potencial de um método que obriga à manipulação dos genitais e a permanência prolongada de um corpo estranho na vagina.

Os dados de nosso trabalho mostram que os problemas vaginais não são importantes e não aumentam a taxa de abandono do método. Os nossos achados estão de acordo com o trabalho de Roy e cols (1981) que demonstrou a ausência de alteração da flora vaginal em usuárias de anéis hormonais contraceptivos. Por outro lado, embora seja verdade que uma proporção das mulheres, variáveis segundo a cultura, vejam como problema a colocação vaginal do anel, outras veem uma grande vantagem em um método auto-aplicável uma vez por mês diferentemente de terem que ingerir todos os dias a pílula anticonceptiva (Faúndes e cols, 1981; Hardy e cols, 1983).

A liberação contínua de hormônios é uma vantagem adicional; doses totais menores, pode-se manter o efeito anticoncepcional e evitar os picos diários observados na administração da pílula ou nas injeções, sendo estas últimas as que provocam picos mais altos e mais prolongados de hormônios sintéticos no sangue e nos tecidos.

A administração contínua e constante de hormônio tem demonstrado também suas vantagens na anticoncepção através de implantes subdérmicos, em que se consegue contracepção de uma eficácia maior com doses de hormônios várias vezes menores do que a anticoncepção oral de baixa dosagem (Faúndes, 1987).

O problema com os implantes é a necessidade de um ato médico, (uma pequena cirurgia) para a sua colocação e, mais ainda, para a sua remoção. Desta forma, submete-se a mulher à vontade e disponibilidade do médico para descontinuar o uso do método. Isto é visto como uma perda da liberdade individual e, de fato, há evidências que, por falta de disponibilidade do médico, do equipamento esterilizado e outras causas, a retirada do implante pode ser postergada de forma inconveniente para a usuária (Hardy e cols, 1987).

O anel, que se baseia no mesmo princípio do implante e utiliza a mesma matriz de silastic, oferece a grande vantagem para a mulher de depender apenas dela mesma, tanto no início como na interrupção de uso. Esta característica do anel, para muitas mulheres e em determinadas culturas, tem tanto ou mais valor que as vantagens metabólicas da via vaginal e das menores doses que poderiam ser utilizadas.

Assim sendo, justifica-se a continuidade dos esforços para desenvolver um anel anticoncepcional vaginal utilizando doses provavelmente menores de levonorgestrel e maiores de estradiol, ou progestágenos e estrógenos alternativos, até atingir aquele que ofereça as maiores vantagens e as menores inconveniências para quem os utiliza.

Do exposto acima, parece-nos claro concluir que a anticoncepção hormonal por anéis vaginais tem ainda muito para oferecer à população feminina interessada em regular a sua fertilidade, na medida de seu aprimoramento contínuo, para o qual este trabalho é uma modesta contribuição.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

O anel vaginal teve uma boa aceitação como um método anticoncepcional hormonal nas pacientes que frequentam o Ambulatório de Reprodução Humana da UNICAMP.

A taxa de continuação entre as usuárias dos dois tamanhos de anéis foi semelhante, e, superior à aquelas da pílula.

A eficácia dos anéis vaginais mostrou-se alta, sem apresentar diferenças estatisticamente significativas com a da pílula oral.

As razões médicas para abandono do método foram menos frequentes entre as usuárias de anéis em comparação com aquelas de pílula anticoncepcional.

Observou-se um maior ganho de peso entre as usuárias de anel vaginal em relação à pílula oral.

Observou-se uma menor incidência de náuseas, de "outras queixas médicas" e de "outros problemas relacionados com o método

do", durante o uso dos anéis vaginais que durante o uso da pílula oral de baixa dosagem.

Não foram observadas outras diferenças nos efeitos secundários entre usuárias de anéis vaginais de silastic comparadas com usuárias da pílula anticoncepcional de baixa dosagem.

A possibilidade de crescimento folicular é maior no intervalo sem uso do anel vaginal de 58mm que durante o período de uso do mesmo.

A anticoncepção por anéis vaginais que deve ainda ser aprimorada é uma alternativa válida com boas possibilidades de ocupar um lugar de destaque na Anticoncepção Hormonal.

8. SUMÁRIO

8. SUMÁRIO

Estudaram-se os efeitos de dois tamanhos de anéis vaginais liberadores de hormônios anticoncepcionais em relação aos seguintes parâmetros: aceitação, efeitos colaterais, eficácia e taxa de continuidade, e, compararam-se estes resultados com o uso de anticonceptivo hormonal oral. Num grupo de dez pacientes usuárias do anel vaginal de 58mm de diâmetro avaliou-se a função ovárica.

Os anéis vaginais eram constituídos de Silastic e continham cerca de 110mg de Levonorgestrel e 60mg de 17 Beta Estradiol. A pílula anticoncepcional utilizada foi do tipo combinada contendo Levonorgestrel 150mcg e Etinil-estradiol 30mcg.

Os resultados mostraram que o anel vaginal teve uma boa aceitação, a eficácia foi alta e a taxa de continuação foi superior à das usuárias de pílula. Observou-se maior ganho de peso entre as usuárias de anel, mas uma maior incidência de náuseas, de "outras queixas médicas" e de "outros problemas relacionados com o método", nas pacientes usuárias de pílula. Verificou-se também que a possibilidade de crescimento folicular é maior no intervalo sem uso do anel vaginal de 58mm que durante o período de uso do mesmo.

O autor conclui que a anticoncepção com anéis vaginais necessita aprimoramento, mas é uma alternativa com boas possibilidades de ocupar lugar de destaque na Anticoncepção Hormonal.

SUMMARY

SUMMARY

Patients using three forms of hormonal contraception were studied during one year. The methods studied were two models of vaginal rings made of sylastic(R) containing 110mg of Levonorgestrel and 60mg of 17 Beta-estradiol, one with 50mm and the other with 58mm of external diameter. These rings were compared with a combined pill containing 150mcg of Levonorgestrel and 30 mcg of Etinil-estradiol.

The effect of the three hormonal methods were compared with respect to acceptance, side-effects, effectiveness and continuation of use. Results showed that the vaginal rings were well accepted, had a high effectiveness and a better continuation rate than the pill. A greater weight gain was observed among ring's users, but the incidence of nausea, "other medical complaints" and "other problems related to method use" was higher among pill's users.

Follicular development and sex steroids serum levels were followed during one control and two treatment cycles in ten volunteers using the 58mm ring.

Follicular growth was greater during the treatment free interval. The author concludes that, with some improvements, the contraceptive vaginal ring has all the conditions to become part of the range of hormonal contraceptives available to the female population.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. AHREN, T.; LITHELL, H.; VICTOR, A. Comparison of the metabolic effects of two hormonal contraceptive methods: An oral formulation and a vaginal ring. II. Serum lipoproteins and apolipoproteins. *Contraception*, 24: 451-67, 1981.
02. AKINLA, O.; LAHTENMAKI, P.; JACKANICZ, T. Intravaginal contraception with the synthetic progestin, R 2323. *Contraception*, 14: 671-8, 1976.
03. ALDRIGHI, J.M. Contraceptivos hormonais orais trifásicos: Repercussões sobre o colesterol, triglicerídeos, Lipoproteínas de alta e baixa densidade e apoproteínas A e B em usuárias acima de 35 anos. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Doutor no Curso de Pós-Graduação da Disciplina de Ginecologia, 89 p., São Paulo, 1987.
04. ALVAREZ, F. et alii. Blood levels of levonorgestrel in women following vaginal placement of contraceptive pills. *Fertility and Sterility*, 40: 120-3, 1983.
05. ARMITAGE, P. Statistical Methods in Medical Research. Blackwell Scientific Publications. Oxford pp. 504, 1980.

06. ARRUDA, J.M. et alii. Pesquisa Nacional sobre Saúde Materno-Infantil e Planejamento Familiar. Brasil, 1986. REMEAM, Rio de Janeiro, 1986.
07. AZEN, S.P.; ROY, S.; PIKE, M.C. A new procedure for the statistical evaluation of intrauterine contraceptive. American Journal of Obstetric and Gynecology, 128: 329-35, 1977.
08. BACK, D.J., et alii. Comparative pharmacokinetics of levonorgestrel and ethinylestradiol following intravenous, oral and vaginal administration. Contraception, 36: 471-9, 1987.
09. BECKERHOFF, R. et alii. Plasma renin concentration, activity and substrate in hypertension induced by oral contraceptives. Journal Clinical Endocrinology Metabolic, 34: 1067-73, 1972.
10. BELLER, F.K.; EBERT, C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review: Obstetrical and Gynecological Survey, 40: 425-31, 1985.
11. BHATIA, S.; BECKER, S.; KIM, Y.J. The effect on fecundity of pill acceptance during postpartum amenorrhea in Rural Bangladesh. Studies in Family Planning, 13: 200-7, 1982.
12. BIALY G. Oral contraceptives. Advances in Fertility Research, edited by Daniel R. Mishell, Jr. Raven Press New York, 39-45, 1982.

13. BOSU, W.T.K. et alii. The effect of various dosages of lynestrenol on the plasma levels of oestrogens and progesterone during the menstrual cycle in the rhesus monkey. *Contraception*, 13: 677-84, 1976.
14. BOUNDS, W.; VESSEY, M.; WIGGINS, P. A Randomized Double-Blind Trial of two low-dose combined oral contraceptives. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 86: 325-9, 1979.
15. BRADLEY, D.D. et alii. Serum high-density-lipoprotein cholesterol in women using oral contraceptives, estrogens and progestins. *The New England Journal Medical*, 299: 17-20, 1978.
16. BRENNER, P.F. et alii. Serum levels of d-norgestrel, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone in women during and following ingestion of combination oral contraceptives containing dl-norgestrel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 129: 133-40, 1977.
17. BURTON, F.G.; SKIENS, W.E.; DUNCAN, G.W.. Low-level, Progestogen-Releasing Vaginal Contraceptive Devices. *Contraception*, 12: 507-16, 1979.
18. CASAGRANDE, J.T. et alii: 'Incessant ovulation' and Ovarian Cancer. *The Lancet* 2: 170-3, 1979.

19. COLLABORATIVE GROUP FOR THE STUDY OF STROKE IN YOUNG WOMEN.
Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA*, 231:
718-22, 1975.
20. COUTINHO, E.M., et alii. Ovulation suppression in women following vaginal administration of oral contraceptive tablets. *Fertility and Sterility*, 38: 380-1, 1982
21. COUTINHO, E.M., et alii. Ovulation inhibition following administration of pills containing norethindrone and mestranol. *Contraception*, 29: 197-202, 1984.
22. COUTINHO, E.M., et alii. Conception control by vaginal administration of pills containing ethynyl estradiol and dl-norgestrel. *Fertility and Sterility*, 42: 478-81, 1984.
23. CRANE, M.G.; HARRIS, J.J.; WINSOR, W. Hypertension, oral contraceptive agents, and conjugated estrogens. *Annals of Internal Medicine*, 74: 13-21, 1971.
24. CRANK, J.; PARK, G.S. Method of measurement. In Crank J., Park, G.S. (eds): *Diffusions in polymers*. New York, Academic Press, 1966.
25. DALEN, J.E.; HICKLER, R.B. Oral contraceptives and cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 101: 626-39, 1981.

26. DRILL, V.A. Relationship of estrogens and oral contraceptives to endometrial cancer in animals and women. The Journal Reproductive Medicine, 24: 5-13, 1980.
27. DZIUK, P.J.; COOK, B. Passage of steroids through silicone rubber. Endocrinology, 78: 208-11, 1966.
28. EDQVIST, L.E.; JOHANSSON, E.D.B. Radioimmunoassay of oestrone and oestradiol in human and bovine peripheral plasma. Acta Endocrinologica, 71: 716-30, 1972.
29. ESCHENBACH, D.A.; HARNISCH, J.P.; HOLMES, K.K. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 128: 838-50, 1977.
30. FATHALLA, M.F. Incessant ovulation-A factor in ovarian neoplasia? (letter). The Lancet, 2:163, 1971.
31. FAÚNDES, A., et alii. Acceptability of the contraceptive vaginal ring by rural and urban population in two Latin American countries. Contraception, 24: 393-414, 1981.

32. FAÚNDES, A. Implantes subdérmicos en anticoncepcion de accion prolongada NORPLANT. Avances recientes en regulacion de la Fertilidad. 1. Métodos Anticonceptivos de acción prolongada. Eds: G. Perez-Palacios, J. Garza-Flores y P.E. Hall. Editorial Piensa, México, D.F., 1987.
33. FORTNEY, J.A.; HARPER, J.N.; POTTS, M.. Oral contraceptives and life expectancy. Studies in Family Planning, 12: 117-25, 1986.
34. FOTHERBY, K. Oral contraceptives, lipids and cardiovascular disease. Contraception, 31: 367-91, 1985.
35. GARCIA, C.R.; PINCUS, G.; ROCK, J.. Effects of three 19-Nor Steroids on Human Ovulation and Menstruation. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 25: 82-97, 1958.
36. GOLDZIEHER, J.W. Hormonal contraception: Benefits versus risks. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 152: 1023-8, 1987.
37. GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. The pharmacological basis of therapeutics. The Macmillan Company, New York, 1955.
38. GRADY, W.R.; HAYWARD, M.D.; YAGI, J. Contraceptive failure in the United States: Evidence from the 1982 National Survey of Family Growth. Family Planning Perspectives, 18: 200-9, 1986.

39. HALBE, H.W.. Ginecologia Endócrina. Imprensa Metodita. Livraria Roca_LIDA. São Paulo, 1981.
40. HARDY, E.; et alii. User's perception of the contraceptive vaginal ring: A field study in Brazil and the Dominican Republic. Studies_in_Family_Planning, 14: 284-90, 1983.
41. HARDY, E.; et alii. User's attitudes about NORPLANT(R) Contraceptive Subdermal Implants and changes that occur with use of the method: Answers to pre-coded questions Dominican Republic. First of a two part report submitted of the Population Council by CEMI-CAMP in fulfillment of Grant N° 186.50A, December, 1987.
42. HENSLEIGH, P.A.; FAINSTAT, T. Corpus luteum dysfunction: Serum progesterone levels in diagnosis and assessment of therapy for recurrent and threatened abortion. Fertility_and_Sterility, 32: 396-400, 1979.
43. HENZL, M.R.; et alii. Basic studies for prolonged progestogen administration by vaginal devices. American_Journal_of_Obstetrics_and_Gynecology, 112: 101-6, 1973.
44. INMAN, W.H.W; et. alii. Tromboembolic Disease and the Steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. British_Medical_Journal, 2: 203-9, 1970.

45. JACKANICZ, T.M. Levonorgestrel and estradiol release from an improved contraceptive vaginal ring. *Contraception*, 24: 323-39, 1981.
46. JAIN, A.K. Mortality risk associated with the use of oral contraceptives. *Studies_in_Family_Planning*, 8, 50-4, 1977.
47. JOHANSSON, E.D.B.; et alii. The effect of progestin R2323 released from vaginal rings on ovarian function. *Contraception*, 12: 299-307, 1975.
48. JOHANSSON, E.D.B.; WEINER, E.; VICTOR, A. Non-oral routes for hormonal contraceptives. *International_Workshop_on_Clinical_Pharmacology_of_Contraceptive_Steroids*, Igles, Austria, May 4-7, 1978.
49. JONES, G.E.S.; DELF, E. Endocrine patterns in term pregnancies following abortion. *Jama*, 146: 212-20, 1951.
50. JONES, G.E.S. Luteal phase insufficiency. *Clinical_Obstetrics_Gynecology*, 16: 255-73, 1973.
51. KAUFMAN, D.W.; et alii. Decreased risk of endometrial cancer among oral contraceptive users. *The_New_England_Journal_of_Medicine*, 303: 1045-7, 1980.

52. LACHNIT-FIXSON, V. Erstes dreistufenpräparat zur hormonalen Konzeptionsverhütung. *Munch. Med. Wochenschr.*, 43: 1419-24, 1979.
53. LANDGREN, B.M.; DICZFALUSY, E. Hormonal consequences of missing the pill during the first two days of three consecutive artificial cycles. *Contraception*, 29: 437-46, 1984.
54. LAPHAM, R.J.; MAULDIN, W.P. Family planning program effect and birthrate decline in developing countries. *Interim Family Planning Perspectives*, 10: 109-18, 1984.
55. MANN, J.I. et alii. Myocardial infarction in young women with special reference to oral contraceptive practice. *British Medical Journal*, 2: 241-5, 1975.
56. MANN, J.I.; INMAN, W.H.W. Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *British Medical Journal*, 2: 245-8, 1975.
57. MANN, J.I.; INMAN, W.H.W.; THOROGOOD, M.. Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction. *British Medical Journal*, 2: 445:7, 1976.
58. MISHELL, D.R.Jr; et alii. Contraception by means of a silastic vaginal ring impregnated with medroxyprogesterone acetate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 102: 100-7, 1970.

59. MISHELL, D.R.Jr.; LUMKIN, M.E. Contraceptive effect of varying dosages of progestogen in Silastic vaginal rings. Fertility and Sterility, 21: 99-103, 1970.
60. MISHELL, D.R.Jr.; LUMKIN, M.E.; STONE, S. Inhibition of ovulation with cyclic use of progestogen-impregnated intravaginal devices. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 113: 927-32, 1972.
61. MISHELL, D.R.Jr.; LUMKIN, M.E.; JACKANICZ, T. Initial clinical studies of intravaginal rings containing norethindrone and norgestrel. Contraception, 12: 253-60, 1975.
62. MISHELL, D.R.Jr.; et alii. Clinical performances and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing d-norgestrel. Contraception, 16: 625-36, 1977.
63. MISHELL, D.R.Jr.; et alii. Clinical performances and endocrine profiles with contraceptive vaginal rings containing a combination of estradiol and d-norgestrel. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 130: 55-62, 1978.
64. NOTELOVITZ, M. Oral contraception and coagulation. Clinical Obstetrics Gynecology, 28: 73-83, 1985.

65. ORY, H.W. Association between oral contraceptives and myocardial infarction, a review. Journal of the American Medical Association, 232: 2619-22, 1977.
66. ORY, H.W. The noncontraceptive health benefits from oral contraceptive use. Family Planning Perspectives, 14: 182-4, 1982.
67. PINCUS, G.; et alii. Fertility control with oral medication. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 75: 1333-46, 1958.
68. "POPULATION REPORTS". Contraceptivos orais. Série A, Número 5, Junho, 1979.
69. "POPULATION REPORTS". Injectables and implants. Série K, Number 2, May 1983.
70. QUIGLEY, M.M.; HAMMOND, C.B. Luteal dysfunction in infertility. Contemporary Ob./Gyn., 12: 93-103, 1981.
71. RAMCHARAN, S.; et alii. The Walnut Creek contraceptive drug study. A prospective study of the side-effects of oral contraceptives. The Journal of Reproductive Medicine, 25 (suppl): 346-72, 1980.

72. ROBERTSON, D.N.; et alii. Lipoprotein patterns in women in Santo Domingo using a levonorgestrel/ estradiol contraceptive ring. *Contraception*, 24: 469-80, 1981.
73. ROSENFELD, A. Oral and intrauterine contraception: A 1978 risk assessment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 132(1): 92-106, 1978.
74. ROTHCHILD, I. Role of Progesterone in initiating and maintaining Pregnancy. Progesterone and progestins, edited by C. Wayne Bardin. *Raven Press, New York*, 219-29, 1983.
75. ROY, S.; MISHELL, D.R., Jr. Contraceptive vaginal rings: Mechanisms of action and historical development. In Hafez ESE, Van Os WAA (eds): Biodegradables and delivery systems for contraception, pp 163-174. *Lancaster, England*. MTP Press, Limited, 1980.
76. ROY, S.; et alii. Comparison of metabolic and clinical effects of four oral contraceptive formulations and a contraceptive vaginal ring. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 136: 920-31, 1980.
77. ROY, S.; WILKINS, J.; MISHELL, D.R.Jr. The effect of a contraceptive vaginal ring and oral contraceptives on the vaginal flora. *Contraception*, 24: 481-91, 1981.

78. ROY, S.; et alii. The effect on lipids and lipoproteins of a contraceptive vaginal ring containing levonorgestrel and estradiol. *Contraception*, 24: 429-49, 1981.
79. ROY, S.; MISHELL, D.R.Jr. Current status of research and development of vaginal contraceptive rings as a fertility control method in the female. *Research Frontiers in Fertility Regulation (REER)*, 2: 01-10, 1983.
80. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS'. Oral contraceptives and health. Pitman, New York, 1974.
81. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS'. Oral contraception study. Mortality among oral-contraceptive users. *The Lancet*, 2, 727-33, 1977.
82. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS'. Oral contraception study. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. *The Lancet*, 541-6, 1981.
83. RUBIN; G.L.; DRY, H.W.; LAYDE; P.M. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 144: 630-5, 1982.

84. RUNNEBAUM, B.; RABE, T. New progestogens in oral contraceptives. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 152: 1059-63, 1987.
85. SALMANDOWITZ, V.J.; ORENTREICH, N. Medical grade fluid silicone. Journal Dermatology and Surgery Oncology, 3: 597-605, 1977.
86. SEAMAN, B. The Doctor's Case against the pill. Peter H. Wyden Inc., New York, 1969 (273 pp.).
87. SIPINEN, S.; LAHTENHAK, I.P.; LUUKKAINEN, T. An oestrone - releasing vaginal ring in the treatment of climateric women. Maturitas, 2: 291-9, 1980.
88. SIVIN, I.; et alii. A multicenter study of levonorgestrel-estradiol contraceptive vaginal rings. I - Use effectiveness. An international comparative trial. Contraception, 24: 341-57, 1981.
89. SIVIN, I.; et alii. A Multicenter study of levonorgestrel-estradiol contraceptive vaginal rings. III - Menstrual patterns. An international comparative trial. Contraception, 24: 377-92, 1981.
90. SLONE, D; et alii. Risk of Myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptives. The New England Journal of Medicine, 305: 420-4, 1981

91. SOULES, M.R., et alii. The diagnosis and therapy of luteal phase deficiency. Fertility and Sterility, 28: 1033-7, 1977.
92. SPELLACY, W.N.; BIRK, S.A. The effect of intrauterine devices, oral contraceptives, estrogens, and progestogens on blood pressure. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 112: 912-9, 1972.
93. STADEL, B.V. Oral contraceptives and cardiovascular disease. The New England Journal of Medicine, 305: 612-8, 1981.
94. STOLLEY, P.D.; et alii. Thrombosis with low-estrogen oral contraceptives. American Journal Epidemiology, 102: 197-208, 1975.
95. THE POPULATION COUNCIL. Intrauterine contraception: Recommended Procedures for Data Analysis. Studies in Family Planning, No. 18, 1-6, 1967.
96. THIERY, M.; et alii. The medroxyprogesterone acetate intravaginal silastic ring as a contraceptive device. Contraception, 13: 605-17, 1976.
97. THORNEYCROFT, I.H.; STONE, S.C. Radioimmunoassay of serum progesterone in women receiving oral contraceptive steroids. Contraception, 5: 129-46, 1972.

98. TOIVONEN, J.; LAHTENMAKI, P.; LUUKKAINEN, T. Pituitary and gonadal function during the use of norgestrel-estradiol vaginal rings. *Contraception*, 18: 201-11, 1978.
99. VICTOR, A.; et alii. Peripheral plasma levels of d-norgestrel in women after oral administration of d-norgestrel and when using intravaginal rings impregnated with dl-norgestrel. *Contraception*, 12: 261-78, 1975.
100. VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. Plasma levels of d-norgestrel and ovarian function in women using intravaginal rings impregnated with dl-norgestrel for several cycles. *Contraception*, 14: 215-26, 1976.
101. VICTOR, A.; et alii. Collagen bands. A new vaginal delivery system for contraceptive steroids. *Contraception*, 16: 125-35, 1977.
102. VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. Contraceptive rings, Self-administered treatment governed by bleeding. *Contraception*, 16: 137-47, 1977.
103. VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. The characteristics of a levonorgestrel/ estradiol releasing contraceptive vaginal ring. VIII European Congress on Sterility and Fertility, Venice, October 2nd/6th, 1978.

104. VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. Experiences with contraceptive vaginal rings containing estradiol and d-norgestrel. *Nordisk_Foerening_for_Obstetrik_Og_Gynaekology_XX_Kongress*, Bergen, Juni 27-30, 1978.
105. VICTOR, A.; WEINER, E.; JOHANSSON, E.D.B. Ovarian function during treatment with gestagen impregnated vaginal rings. *Acta Obstetricia_et_Gynecologica_Scandinavica*, 47: 51, 1978.
106. VICTOR, A.; LITHELL, H.; VESSBY, B. Pharmacodynamics of a contraceptive vaginal ring releasing norethindrone and estradiol: ovarian function bleeding control and lipoprotein patterns. *Report_to_ICCR*, June, 1984.
107. WANG, E; et alii. Hormonal consequences of 'Missing the pill'. *Contraception*, 26: 545-66, 1982.
108. WEINER, E.; VICTOR, A.; JOHANSSON, E.D.B. New delivery systems for d-norgestrel. *Acta_Obstetricia_et_Gynecologica_Scandinavica*, 54: 35-43, 1976.
109. WEISS, N.S.; SAYVETZ, T.A. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *The_New_England_Journal_of_Medicine*, 302: 551-4, 1980.

110. WENTZ, A.C. Physiologic and clinical considerations in luteal phase defects. Clinical Obstetrics and Gynecology, 22: 169-85, 1979.
111. WESTROM, L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 138: 880-92, 1980.
112. WHO. Advances in methods of fertility regulation. World Health Organization Tech. Rep. Ser., (527): 01-45, 1973.
113. WRIGHT, N.H.; PERERA, T. Ceylon: continuing practice of contraception by acceptors of oral contraceptives and intrauterine devices in a field programme. Bulletin World Health Organization, 48, 639-47, 1973.
114. ZAJICEK, J. Prevention of ovarian cystomas by inhibition of ovulation: A new concept. The Journal of Reproductive Medicine, 20: 114, 1978.

ANEXOS

ANEXOS

	Pgs.
I - Estudo do anel vaginal contraceptivo: CHECKLIST	01-05
II - Estudo do anel vaginal contraceptivo: Ficha de admissão	06-08
III - Registro diário de sangramento	09
IV - Estudo do anel vaginal contraceptivo: Registro de seguimento	10-15
V - Instruções para as pacientes	16-21

ANEXO I

CHECKLIST

ESTUDO DO ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO

Registro de dados por círculos com respostas apropriadas ou colocando um X no lugar indicado. Somente podem participar mulheres que estão informadas do propósito do estudo e dos riscos potenciais e, que estão dispostas a usar os métodos incluídos no estudo.

MULHERES ADMITIDAS NO ESTUDO QUE ESTÃO DE ACORDO COM TODOS OS COMENTÁRIOS.

ADMISSÃO DEVE SER DENTRO DE 7 DIAS DA ÚLTIMA MENSTRUACÃO.

NOME DA PACIENTE REGISTRO
.....

I. Gerais

- | | | | |
|-----------------|--|-----|----------------|
| | 1. Você tem 18-35 anos de idade? | Sim | Não - Rejeitar |
| | 2. Você foi informada sobre o objetivo do estudo e dos possíveis efeitos colaterais? | Sim | Não - Informar |
| Pergunta 3 ou 4 | 13. Você está disposta a confiar somente no anel contraceptivo se ele for indicado a você? | Sim | Não - Rejeitar |
| | 14. Você está disposta a confiar somente na pílula, se ela for indicada a você? | Sim | Não - Rejeitar |
| | 5. Você está disposta a voltar à clínica no próximo mês e nos intervalos de 3 meses? | Sim | Não - Rejeitar |
| | 6. A paciente mora suficientemente próximo à clínica, para que uma atendente da clínica possa facilmente visitá-la em sua casa, caso necessário? | Sim | Não - Rejeitar |
| | 7. Você irá contar ao seu marido que você está usando o método que lhe foi indicado? | Sim | Não - Rejeitar |

- | | | |
|---|-----|----------------|
| 8. Você está regularmente exposta ao risco de gravidez? | Sim | Não - Rejeitar |
| 9. Sua última gravidez terminou há mais de 30 dias ? | Sim | Não - Rejeitar |
| 10. Você está grávida agora? | Não | Sim - Rejeitar |
| 11. Você está amamentando atualmente? | Não | Sim - Rejeitar |
| 12. Você usualmente fuma mais de 15 cigarros por dia ? | Não | Sim - Rejeitar |
| 13. Você usou Depoprovera ou algum outro esteróide injetável nos últimos 12 meses ? | Não | Sim - Rejeitar |
| 14. Você usou outros esteróides não injetáveis nos últimos 30 dias ? | Não | Sim - Adiar |
- Se sim :
- Providenciar contraceptivo não-esteroidal para mulheres de acordo com todos os outros critérios. Assinale data das admissões pelo menos 30 dias após o uso de esteróides.
- | | | |
|--|-----|-----|
| 15. Você usou anticoncepção não-esteroidal nos últimos 30 dias ? | Sim | Não |
|--|-----|-----|

II. Médicas

- | | | |
|--|------|------|
| 16. Antecedente pessoal: | Sim | Não |
| a. Problemas cardiovasculares | | |
| b. Icterícia | | |
| c. Diabetes | | |
| d. Doença inflamatória pélvica desde a última gravidez | | |
| e. Descarga mamária (anormal) | | |
| f. Galactorréia | | |
| g. Doença mental ou depressiva | | |
| h. Gravidez ectópica | | |

	Sim	Não
i. Câncer ou neoplasia de alguma espécie		

(Rejeitar pacientes se Sim em alguma das perguntas acima)

17. Outros antecedentes:

	Sim	Não
a. Cirurgia abdominal		
b. Infecção pélvica		
c. Doença venérea		
d. Descarga vaginal crônica		
e. Sangramento vaginal anormal		
f. Outra anormalidade pelvica ou abdominal		

Especificar alguma anormalidade

.....

.....

.....

18. Tem a paciente antecedentes de algum dos seguintes problemas de pele desde a idade de 18 anos?

	Sim	Não
a. Acne		
b. Cloasma		
c. Outros		

Especifique algum problema de pele

.....

.....

19. Tem a paciente algum dos seguintes sintomas?

	Sim	Não
a. Cefaléia frequente		
b. Cefaléia severa		
c. Nervosismo frequente		

(Rejeitar a paciente se ela teve Ambos, severa e cefaléia frequente)

20. Hemoglobina (Rejeitar se for menor de 8.5g/100ml)

III. Para uso somente do médico

21. Tem a paciente alguma das seguintes condições baseados no exame médico?

	Sim	Não
a. Problemas cardiovasculares		
b. Icterícia		
c. Diabetes		
d. Doença inflamatória pélvica		
e. Descarga mamária anormal		
f. Galactorréia		
g. Doença mental ou depressão		
h. Varicosidade severa		
i. Lesão vaginal ou cervical		
j. Epilepsia ou ataque		
k. Câncer ou neoplasia de algum tipo		

(Rejeitar a paciente se Sim para algum dos itens acima).

l. Infecção vaginal

Sim Não

|

Tratar a paciente. A paciente não deve ser admitida até que a condição não seja corrigida.

IV. Resumo

A. Paciente rejeitada Sim Não

B. Paciente solicitada para retornar Sim Não

1. Data marcada para próxima visita,
.....

C. Paciente admitida no estudo

22. Paciente número

23. Outras razões para rejeição da paciente, se aplicável:

.....

.....

24. Informação adicional para o uso da clínica:

.....

.....

Assinatura: Data:

ANEXO II

ESTUDO DO ANEL VAGINAL CONTRACEPTIVO

FICHA DE ADMISSÃO

IDENTIFICAÇÃO REGISTRO

A. NOME
 SOBRENOME NOME OUTROS

ENDEREÇO

B. Nome, parentesco e endereço de uma pessoa que poderia informar a seu respeito.

NOME PARENTESCO
 SOBRENOME NOME OUTROS

ENDEREÇO

I. Informações Gerais

1. Número do estudo		1 1 1 1	1 1 1 1	
2. Número do indivíduo		1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1
3. Número da visita				1 1 1 1
4. Data da visita	1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1	1 1 1 1
	DIA	MÊS		ANO
5. Idade				1 1 1 1
6. Número de filhos vivos (exclue natimortos) (8 = 8 ou mais)				1 1 1 1
7. Escolaridade (anos completos)				1 1 1 1
8. Deseja mais filhos?				1 1 1 1
1 Sim 2 Não 3 Incerta				
9. Resultado da última gravidez				1 1 1 1
1 Parto vaginal 2 Cesárea				
3 Aborto eletivo 4 Aborto espontâneo				
5 Gravidez ectópica 6 Nenhum				

10. Data de término da última gravidez
(Codificar 888888 se nunca engravidou) DIA MÊS ANO
11. Data da última menstruação
(Deve ser com 5-7 dias da inserção) DIA MÊS ANO
12. Data de penúltima menstruação
DIA MÊS ANO
13. Método anticoncepcional usado desde a penúltima menstruação
 0 Nenhum
 1 Esteróide injetável (rejeitar se usado no último ano)
 2 Outro esteróide (rejeitar se usado com 30 dias desta visita)
 3 DIU
 4 Condom/ diafragma/ geléia
 5 Outro, especificar
 6 Mais que um, especificar

II. Exame Médico

14. Altura (cms)
15. Peso (Kgs)
16. Pressão arterial: Sistólica (mmHg)
 Diastólica (mmHg)
17. Mamas
 1. Normal 2. Anormal
18. Abdomen
 1. Normal 2. Anormal
- Especifique alguma anormalidade detectada após exame das mamas e abdomen

19. Pelvis (vagina, cervix, útero, anexos)
 1. Normal 2. Corrimento vaginal
 3. Outro, especifique

20. Colposcopia
 1. Feita 2. Não feita
21. Papanicolau
 1. Feito 2. Não feito

III. Identificação do método

22. Método _ _ _ _
1. Anel
2. Pílula

23. Regime _ _ _ _
1-3 semanas com, 1 semana sem

24. Número do anel

25. Número do lote _ _ _ _

IV. Data marcada para próxima visita _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
DIA MÊS ANO

V Outros dados

26. Hemoglobina (g/ 100ml) _ _ _ _ _ _ _ _

27. Papanicolau, classe _ _ _ _

28. A paciente estava menstruada na admissão? _ _ _ _
0 = Não 2 = Spotting 3 = Sangramento normal

Observações:
.....
.....

Assinatura do médico: Data:

REGISTRO DIÁRIO DE SANGRAMENTO

EXEMPLOS

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31									
INOME										ESTUDO										CLINICA										PACIENTE									
MES 1 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31																																							
JAN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31																																							
FEV 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29																																							
MAR 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							
ABR 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30																																							
MAI 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							
JUN 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30																																							
JUL 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							
AGO 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							
SET 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30																																							
OUT 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							
NOV 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 30																																							
DEZ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 31																																							

	Data da última visita		Data da próxima visita	
	D	M	D	M

REGISTRO DE SEGUIMIENTO

6. Medicamentos usados desde a última visita
- | | | |
|--------------|-------------------------------|------|
| 0 Nenhum | 4 Preparados vaginais | ---- |
| 1 Analgésico | 5 Antibióticos (Não aplicados | 1--- |
| 2 Vitaminas | na vagina) | ---- |
| 3 Ferro | 6 Esteróides ou hormônios | 1--- |
| | 7 Outros | 1--- |

Especifique os medicamentos usados

.....

.....

.....

II. Informações sobre gravidez

7. Data da última menstruação (Escreva
8 em todos os espaços se não ocorreu
menstruação desde a última visita.
Providencie teste urinário de gravidez
se não ocorreu menstruação durante os
últimos 45 ou mais dias).
- | | | |
|-----------|-----------|-----------|
| 1--1 1--1 | 1--1 1--1 | 1--1 1--1 |
| DIA | MÊS | ANO |

8. Está a paciente grávida agora? (Providencie
teste de gravidez se há incerteza)
- | | | |
|-------|-------|------|
| 1 Sim | 2 Não | ---- |
| | | 1--- |

9. Bases para o diagnóstico de gravidez
- | | | |
|--------------------------|-----------------------------|------|
| 1 Teste do Latex | 4 Algum dos dois acima | ---- |
| 2 Teste de Hemaglutinina | 5 Todos os três | 1--- |
| 3 Exame clínico | 6 Outro (Especifique) | |
-

10. Duração estimada da gravidez (Semanas)
- | |
|-----------|
| 1--1 1--1 |
|-----------|

III. Exame médico

11. Peso (Kgs)
- | |
|-----------|
| 1--1 1--1 |
|-----------|

12. Pressão sanguínea: Sistólica (mmHg)
- | |
|-------------------|
| 1--1 1--1 1--1 |
| Diastólica (mmHg) |
| 1--1 1--1 1--1 |

13. Baseado no exame clínico há algumas das seguintes mudanças desde a última visita?

(Escreva 0 para Não e especifique a mudança se Sim)

a. Cardiovascular

111

b. Pele

111

c. Mamas

111

d. Fígado

111

e. Abdomen

111

f. Pelves

111

g. Veias

111

Especifique algumas mudanças das acima
ou alguma outra doença relevante
diagnosticada nesta visita.

111

14. Papanicolau Feito Não feito

1

Resultado

111

15. Hemoglobina (g/100ml.) (Escreva 88 se não feita)

111 111

Comentário:

.....
.....

IV. Informações de uso

16. A paciente seguiu o esquema de uso?

111

1 Exatamente 2 Não exatamente

17. Foi dado um novo anel ou um suplemento
de pílula nesta visita?

111

1 Sim 2 Não

Número do anel

Número do lote

18. Desde a última visita a paciente sangrou durante o uso do método? 1 1 1
 1 Sim 2 Não
19. Número de expulsão do anel desde a última visita? 1 1 1
 0 = Nenhum Escreva número se 1 - 7
 8 = Oito ou mais 9 = Desconhecido
20. Desde a última visita teve retirada do anel para relação sexual? 1 1 1
 0 = Nunca 1 = Algumas vezes 2 = Sempre

V. Término

21. Parou o uso do método? 1 1 1
 0 = Não 1 = Sim
22. Razão primária para término. (Ver código abaixo) 1 1 1 1 1 1
23. Razão secundária para término. 1 1 1 1 1 1
 (Ver códigos abaixo; escreva 99 se não houve razão secundária).

=====

Razões para término

01. Gravidez

Problemas menstruais

11. Sangramento irregular frequente (Metrorragia)
12. Fluxo menstrual aumentado (Menorragia)
13. Sangramento menstrual prolongado (Menorragia)
14. Dismenorréia
15. Amenorréia
16. Sangramento intermenstrual
17. Outros sangramentos irregulares

Problemas vaginais

- 21. Leucorréia vaginal
- 22. Erosão vaginal
- 23. Outros problemas vaginais

Problemas de pele

- 31. Acne
- 32. Hirsutismo
- 33. Outros problemas de pele

Outros problemas médicos

- 41. Cefaléia
- 42. Náusea
- 43. Depressão
- 44. Agressividade/ Irritabilidade
- 49. Outras causas médicas, especificar em comentários

Problemas relacionados ao método

- 51. Expulsão frequente
- 52. Interferência com o coito
- 53. Inserção desagradável
- 54. Odor do anel
- 56. Dificuldade em guardá-lo
- 57. Perda do anel
- 59. Outros problemas com anel ou pílula

Razão pessoal

- 61. Gravidez planejada
- 62. Objeção da família com anticoncepção
- 63. Viúva, divorciada, separada

69. Outras pessoais

Razões técnicas

71. Mudança

81. Fim do estudo

24. Data do término

____ ____ ____ ____ ____ ____
DIA MÊS ANO

Fazer estas perguntas somente ao término ou final do estudo.

25. Houve algumas das seguintes mudanças desde a admissão? (Pergunte por cada um dos sintomas relacionados abaixo. Tentar obter mudanças positivas ou negativas se possível).

Escreva 1 para Aumento; 2 para Inalterado; 3 para Diminuído

a. Cefaléia

b. Nervosismo

c. Náusea

d. Tontura, vertigem

e. Depressão

f. Acne

g. Outros problemas de pele

h. Dismenorréia

i. Fluxo menstrual

j. Dias de sangramento durante a menstruação

k. Extensão do ciclo menstrual

l. Sangramento intermenstrual

26. Data da próxima visita

____ ____ ____ ____ ____ ____
DIA MÊS ANO

Assinatura do médico Data

ANEXO V

INSTRUÇÕES PARA AS PACIENTES

1. Mulheres usando anel

A. Padrão de uso - 3 semanas sim/ 1 semana não

Deixar o anel na vagina por três semanas completas depois de começar seu uso. Retirá-lo no mesmo dia da semana em que começou a usar. Descansar uma semana sem o anel e recolocar no mesmo dia da semana em que o retirou. Manter este esquema durante todo o tempo em que participar do estudo.

B. Como inserir o anel:

Lavar as mãos com água e sabão antes de colocá-lo. Se o anel ficou sujo, limpá-lo antes da inserção. Comprimir suavemente o anel até torná-lo oval ou em forma de ovo; então, inseri-lo o mais profundamente possível na vagina. O anel se ajusta sozinho na posição sem precisar de outro auxílio.

C. Como remover o anel:

Lavar as mãos com água e sabão antes de removê-lo. Pegar o anel firmemente antes de tirá-lo. Não se preocupar com a aparência do anel que pode mudar de cor. Apenas lavar e guardar até a semana seguinte para usá-lo novamente.

D. Uso do anel durante a relação sexual:

Não há necessidade de tirar o anel durante a relação sexual. Entretanto, se o anel prejudicar na relação sexual, ele pode ser removido. Deve, no entanto, ser reinserido até três horas após a remoção.

E. Expulsão do anel:

Uma expulsão espontânea do anel dificilmente pode ocorrer. Se a expulsão ocorrer, o anel deve ser lavado com água e sabão e posteriormente reinserido dentro das três horas seguintes à expulsão.

F. Cuidados com o anel no período de descanso:

Limpar o anel com água, ou água e sabão, deixá-lo secar e guardá-lo em lugar seguro dentro do estojo de plástico entregue na clínica.

G. Sangramento menstrual enquanto o anel estiver em uso:

A senhora poderá apresentar algum tipo de sangramento nas três semanas durante o uso do anel. Se tal fato ocorrer, manter o anel colocado. Sangramento com o anel colocado na vagina pode ocasionar algum tipo de odor. Se ocorrer este desconforto, remover o anel, lavá-lo, reinseri-lo dentro de três horas. A lavagem pode prevenir a presença de odor.

Algumas vezes o sangramento menstrual pode ocorrer um a dois dias antes de sua remoção por uma semana. A senhora deve marcar esta ocorrência no calendário que lhe foi fornecido. O anel, entretando, poderá ser removido, lavado e imediatamente reinserido.

Em outras ocasiões, pode haver sangramento depois da semana em que o anel é removido. Reinserir o anel no 8º dia (uma semana depois da remoção). Se o sangramento continuar, o anel poderá ser removido para lavagem e prevenção de odor por acumulação.

H. Corrimento vaginal:

Se a senhora apresentar algum tipo de corrimento vaginal que a preocupe, deve retornar à clínica para diagnóstico e tratamento.

I. Atraso menstrual:

Na maioria das vezes, o sangramento menstrual vai ocorrer na semana em que o anel estiver fora da vagina. O anel deve ser reinserido após o final de uma semana, independente de que tenha ou não ocorrido sangramento. Se não ocorreu sangramento menstrual por 45 dias (seis semanas e meia), deve vir à clínica para teste de gravidez.

Se não ocorrer menstruação por dois ciclos consecutivos, não deve reinserir o anel até que um teste de gravidez mostre que não esteja grávida. Não deve usar o anel nem qualquer forma de esteróide se estiver grávida.

J. Novos anéis:

Depois de 24 semanas (seis meses) de ter começado um anel, deve retornar à clínica para a troca do mesmo. O segundo anel pode ser usado por sete ciclos (28 semanas), que terminam um ano depois de ter iniciado o primeiro anel.

L. O que fazer com o anel após o término de uso:

Quando terminar o uso do anel, pelo período de seis meses ou um ano, ou se interromper por qualquer outra razão, deve trazê-lo para

a clínica. Não deixar o anel num lugar onde crianças possam pegá-lo. As crianças podem pensar que o anel é um brinquedo, o que não é verdade.

M. Apontamento dos dias de sangramento:

Quando a senhora é admitida ao estudo, ganha um calendário no qual deverá marcar os dias de sangramento menstrual, "spotting" ou manchas e dias nos quais não usar o anel, ou o tiver removido por mais de três horas.

Deve marcar com um X cada dia que tenha sangramento menstrual ou em que precise usar uma proteção para suas roupas. Deve marcar com uma linha vertical (|), cada dia nos quais veja algum sangue, mas tão pequeno que não requeira proteção para suas roupas. Deve marcar com um círculo (O) cada dia em que não use o anel ou que mantenha o anel fora da vagina por mais de três horas. As visitas são marcadas aproximadamente um mês, três meses, seis, nove e doze meses da admissão ao estudo. Se tiver algum problema com o método, deverá retornar à clínica à qualquer hora. Se parar de usar o método, deve retornar à clínica tão logo quanto possível.

2. Mulheres usando pílula

A) Padrão de uso:

Iniciar a tomada de pílula entre o 5º e 7º dia do ciclo; tomar uma pílula ao dia, no mesmo horário durante três semanas. Após o término, descansar por uma semana e posteriormente recomeçar com uma pílula ao dia no mesmo esquema do primeiro ciclo.

B) Suprimento de pílulas:

A senhora vai receber inicialmente dois ciclos de pílulas. Posteriormente, irá receber uma quantidade suficiente para usar entre cada visita até o próximo retorno.

Durante sua participação no estudo, não deverá usar nenhum outro contraceptivo. Se o fizer, deverá relatar tal fato na próxima visita. Se interromper o uso, deverá voltar imediatamente à clínica.

C. Atraso menstrual:

Na maioria das vezes, o sangramento menstrual deve ocorrer no período de sete dias de não uso da pílula. A senhora deverá recomeçar um novo ciclo, ocorra ou não o sangramento.

Se o sangramento não ocorrer por 45 dias (seis semanas e meia), deverá vir à clínica para um teste de gravidez.

Se não ocorrer sangramento por dois ciclos consecutivos, não começar o próximo ciclo de pílulas até que um teste de gravidez mostre que a senhora não está grávida. Não usar outro contraceptivo ou nenhuma outra forma de esteróide se estiver grávida.

D. Apontamento dos dias de sangramento:

Quando a senhora é admitida ao estudo recebe um calendário para anotar os seus dias de sangramento menstrual, "spotting" ou manchas e dias nos quais não tome a pílula. Deverá marcar toda a ocorrência de sangramento neste calendário. Marcar com círculo (O) quando não toma a pílula por acidente e os dias em que realmente não é para tomar (período de sete dias).

Deve marcar com X os dias em que ocorrer sangramento menstrual, ou seja, nos dias em que a senhora necessitar de proteção para suas roupas. Marque com uma linha vertical (|) cada dia em que note algum pequeno sangramento, mesmo que não necessite de proteção para suas roupas.

As visitas à clínica serão marcadas um mês, três meses, seis, nove e doze meses depois da admissão ao estudo.

Se a senhora interromper o uso da pílula, deverá retornar à clínica tão logo quanto possível.