

Ilza Maria Urbano Monteiro

**DESEMPENHO CLÍNICO DE UM ANTICONCEPCIONAL INJETÁVEL
MENSAL CONTENDO 5MG DE CIPIONATO DE ESTRADIOL E 25MG
DE ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA**

*TESE APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE CAMPINAS PARA OBTENÇÃO
DO TÍTULO DE DOUTOR EM MEDICINA NA
ÁREA DE TOCOGINECOLOGIA*

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

**UNICAMP
1996**



9678912

UNIDADE	BC
N.º CHAM.	UNICAMP
	M764d
TRABO B.	29017
PROC.	667/96
C	<input type="checkbox"/>
P	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	05/11/96
N.º CPD	

CM-00094473-2

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Monteiro, Ilza Maria Urbano
M764d Desempenho clínico de um anticoncepcional injetável mensal
contendo 5mg de cipionato de estradiol e 25mg de acetato de
medroxiprogesterona. / Ilza Maria Urbano Monteiro. Campinas, SP:
[s.n.], 1996.

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

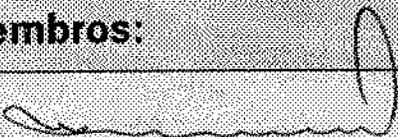
1. Anticoncepção injetável 2. Planejamento Familiar. 3.
Hormônios. I. Ilza Maria Urbano Monteiro. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Aluna: Ilza Maria Urbano Monteiro

Orientador: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

Membros:

1. 

2. 

3. 

4. 

5. 

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

Data: 18/9/96

ERRATA

NA TABELA 14

Página	Linha	Onde se lê	Leia-se
57	2ª linha	17/56	23/56
57	3ª linha	37/56	35/56
57	4ª linha	42/56	44/56
57	5ª linha	50/56	46/56

NO TEXTO

Página	Linha	Onde se lê	Leia-se
57	5ª linha	"Dentre as restantes, 50..."	"Dentre as restantes, 46..."
57	6ª linha	"Três gestações evoluíram para aborto."	"Três gestações evoluíram para aborto."

Acredito ser relevante ressaltar a importância da Organização Mundial da Saúde, através de seu Programa Especial de Pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento em Reprodução Humana, que ofereceu apoio e suporte financeiro para a realização desta pesquisa. Agradeço e saliento os nomes dos responsáveis pelo estudo introdutório do *Cyclofem* dos quatro países:

- Chile: Pablo Lavín
- Colômbia: Gabriel Ojeda
- Peru: Eduardo Maradiegue
- Brasil: Luis Bahamondes

Carlos Alberto Petta

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

Ao Léo e a nossa querida Isabela

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que participaram deste estudo, mas em especial:

- Ao Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes
- Ao Prof. Dr. Aloísio José Bedone
- Ao Prof. Dr. Aníbal Faúndes
- Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto
- Às funcionárias e às enfermeiras do Planejamento Familiar do CAISM, especialmente à Maria de Lourdes Cristofolletti e Nádia Maria Marchi
- Aos amigos Carlos Alberto Petta, Daniel Faúndes, Marcos Perrotti e Egle Cristina Couto
- À Margarete (Pós-Graduação)
- À Neusa de Oliveira Bonfante e Juliana
- Aos funcionários do CEMICAMP
- À ASTEC, em especial à Sueli Chaves e Isabel Gardenal
- À amiga Fernanda Atibaia
- Aos pesquisadores que fizeram parte do estudo nos quatro países
- A todas as pacientes que permitiram que o estudo fosse realizado

SUMÁRIO

	<i>Pág.</i>
RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	25
2.1. Objetivo Geral	25
2.2. Objetivos Específicos	25
3. METODOLOGIA	27
3.1. Sujeitos	27
3.2. Desenho do estudo	27
3.3. Forma de administração da droga	28
3.4. Critérios de inclusão	29
3.5. Critérios de exclusão	29
3.6. Critérios de seguimento	30
3.7. Critérios de descontinuação	32
3.8. Critérios para perda de seguimento	33
3.9. Tamanho amostral	34
3.10. Locais de pesquisa	34
3.11. Formulários utilizados	35
3.12. Material educativo e manuais de orientação	36
3.13. Definição de variáveis	36
3.14. Processamento dos dados	40
3.15. Análise dos dados	40
3.16. Estudo sobre o retorno da fertilidade	41
3.17. Aspectos éticos	42
4. RESULTADOS	44
5. DISCUSSÃO	58
6. CONCLUSÕES	78
7. ANEXOS	79
8. SUMMARY	89
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

RESUMO

RESUMO

Este estudo clínico prospectivo teve como objetivo avaliar o desempenho clínico de um anticoncepcional injetável mensal contendo 5mg de cipionato de estradiol e 25mg de acetato de medroxiprogesterona (Cyclofem). Foram acompanhadas 3.139 mulheres em quatro países, durante dois anos: Brasil, Chile, Colômbia e Peru. Determinaram-se as taxas de continuação e descontinuação com 12 e 24 meses de uso, nos quatro países. Também foram avaliadas as principais razões de descontinuação aos 12 e 24 meses. Estudaram-se alterações de peso em usuárias do Cyclofem durante o acompanhamento, assim como o retorno da fertilidade nas mulheres que descontinuaram o método por desejo de gravidez. Foram realizadas tabelas de vida para comparação das taxas brutas de descontinuação entre os quatro países e entre clínicas do mesmo país. As médias de variações de peso foram analisadas mediante o teste de Snedecor. A eficácia do Cyclofem no

estudo foi de 100% e as taxas de continuação nos quatro países aos 12 meses, com 1.789 anos/mulher, foram semelhantes, variando entre 42,6 e 53,4 por 100 mulheres/ano. Aos 24 meses, estas taxas variaram entre 24,3 e 41,0 mulheres/ano. As principais razões para a descontinuação foram as causas médicas e as causas pessoais. Houve aumento de peso das usuárias do Cyclofem, sendo que a média variou de 2,9kg entre as que descontinuaram o método e 4,1kg entre as que descontinuaram por alteração de peso. O retorno da fertilidade foi rápido (82,1% aos 12 meses). Concluímos que o Cyclofem mostrou-se um anticoncepcional seguro, que pode determinar aumento de peso e com rápido retorno da fertilidade após a interrupção do método.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. A anticoncepção e a emancipação feminina

Há várias décadas as mulheres iniciaram o seu processo de emancipação, porém ainda são poucos os resultados deste esforço para garantir os direitos femininos. Organizações de mulheres e governamentais muito se têm esforçado para tentar garantir a igualdade de direitos entre homens e mulheres, sendo que a forma de viabilização desta igualdade tem sido muito discutida. Há muitos aspectos envolvidos neste processo e, sem dúvida, o fator econômico é um dos que mais colaboram para manter o domínio masculino em todas as classes sociais.

Além disso, outro fator importante é o controle que a mulher exerce sobre sua fertilidade. Uma mulher que não puder controlar sua fertilidade, provavelmente não conquistará os mesmos direitos dos homens.

Tem havido muita discussão sobre o controle da fertilidade, e é evidente o papel da pílula na liberação feminina. Antes de sua introdução, os métodos disponíveis tinham seu uso vinculado ao ato sexual e, com isto, dependiam da participação ou colaboração masculina. Após o surgimento deste método anticoncepcional seguro, e que permitiu à mulher ter filhos quando e se desejasse, as discussões sobre a emancipação feminina tornaram-se muito mais freqüentes.

Apesar da eficácia da pílula, surgiram alguns problemas com o seu uso, principalmente em decorrência dos efeitos colaterais. Estes efeitos foram responsáveis pela diminuição na aceitabilidade deste método, além de evidenciar problemas quanto à sua segurança em determinadas situações.

Visando aprimorar os métodos anticoncepcionais, a indústria farmacêutica desenvolveu outros contraceptivos hormonais e não hormonais, e os estudos realizados permitiram que se aumentasse o conhecimento sobre a eficácia, os efeitos colaterais e as contra-indicações destes métodos. Surgiram programas governamentais e não governamentais de planejamento familiar para tentar compreender e

solucionar os problemas relacionados à aceitação dos métodos contraceptivos por parte da população. Nenhum dos métodos desenvolvidos até hoje têm aceitação similar em todas as culturas, sendo que esta aceitação depende de fatores próprios de cada cultura.

Na busca de aumentar a adesão ao uso de contraceptivos, os programas de planejamento familiar têm oferecido várias opções às usuárias, para que possam utilizar um método que, além de efetivo e seguro, seja aceitável segundo sua crença, cultura e com o menor número de efeitos colaterais. Estes programas mostram a importância da livre- escolha e da informação que deve ser dada às mulheres e/ou ao casal para uma melhor aceitação e menores taxas de descontinuação do método escolhido. O desenvolvimento de um plano de informação, educação e comunicação tornou-se vital na escolha e continuação de qualquer método contraceptivo (WHO, 1990).

Os profissionais de saúde devem ser adequadamente informados sobre os métodos contraceptivos oferecidos, e as potenciais usuárias devem ser capazes de realizar esta escolha de forma livre, após o conhecimento dos métodos disponíveis. Esta informação é dada

às usuárias para ajudá-las a escolher um método e não persuadi-las ou obrigá-las a optarem por algum deles. Isto implica em um entendimento não somente da efetividade dos métodos disponíveis, mas também das características próprias de cada método e dos riscos ou efeitos colaterais envolvidos com seu uso. Para isso são necessários profissionais treinados e material adequado.

Um outro aspecto que deve ser evidenciado é a diversidade populacional, mas fatores como o cultural e o religioso devem ser relevados. A presença de líderes da comunidade no programa de planejamento familiar de uma determinada localidade auxilia na derrubada de crenças e mitos sobre determinados métodos contraceptivos que poderiam interferir com a livre-escolha.

Apesar dos esforços e do aprimoramento dos programas de planejamento familiar, os problemas a serem solucionados ainda são muitos. Vários estudos, incluindo o Estudo Mundial de Fertilidade de 1980, indicam que aproximadamente metade das mulheres casadas ou que apresentam relação estável com um homem não querem ter mais

filhos, mas somente uma pequena proporção delas usa alguma forma de contracepção (WHO, 1990).

A experiência tem demonstrado que, quando se oferece uma grande variedade de métodos anticoncepcionais, aumenta a possibilidade da mulher eleger e usar um dos métodos disponíveis. Dentro do leque de alternativas a serem oferecidas, tem sido enfatizada a necessidade de um método contraceptivo seguro, eficaz, reversível, independente do coito, que possa ser administrado por profissionais não-médicos sem a necessidade de técnicas ou atos especializados. Para tentar suprir estas necessidades, muito se tem investido na anticoncepção hormonal.

1.2. Anticoncepção hormonal

A história da anticoncepção hormonal iniciou na primeira metade da década de 50, com a elaboração do primeiro Anticoncepcional Oral (AO), composto exclusivamente de progestogênios. Um dos principais inconvenientes deste AO era o seu curto tempo de ação. Estudos posteriores mostraram que, com a esterificação, era possível aumentar o efeito dos progestogênios, o que levou ao surgimento de um número

considerável de esteres de ação prolongada ¹(JUNKMANN, 1953). Embora altamente eficaz, este contraceptivo provocava sangramento menstrual irregular, e a adição de um estrogênio às formulações de progestogênios determinou o aparecimento da pílula anticoncepcional combinada, comercializada a partir da década de 1960 (POPULATION REPORTS, 1984).

Novas experiências foram realizadas e observou-se que, além da esterificação, a formação de microcristais também prolongava a ação dos esteróides, tornando mais lenta sua dissolução quando administrado por via intramuscular (BABCOCK e cols., 1958).

Vários esteres foram sintetizados, e inicialmente os contraceptivos injetáveis eram compostos apenas por progestogênios. Além de não conterem estrogênios, o que diminui as complicações, principalmente as relacionadas a fenômenos tromboembólicos, a via parenteral evita a primeira passagem da droga pelo fígado, determinando menor

¹ JUNKMANN, K. apud POPULATION REPORTS - Injectable progestogens: official debate but use increase. Washington, USA, 1975. 16p. (série K, nº 1).

sobrecarga hepática e impedindo a influência de fatores enterais sobre a absorção dos esteróides (LOBO, 1987).

Os mecanismos de ação dos contraceptivos injetáveis formulados exclusivamente com progestogênios incluem inibição da ovulação; dificuldade para o transporte do ovócito pela trompa de Falópio; aumento da viscosidade do muco cervical, dificultando a penetração de espermatozóides na cavidade uterina; e alteração do endométrio, tornando-o menos susceptível à implantação. Estes compostos são o Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito (AMP-D) e o Enantato de Noretisterona (NET-EN).

O AMP-D, sintetizado em 1958 (BABCOCK e cols., 1958), começou a ser utilizado em humanos em 1960, para prevenir ou inibir o trabalho de parto prematuro, como tratamento na ameaça de aborto, no tratamento de endometriose e como adjuvante no tratamento do câncer de endométrio. Mostrou-se, posteriormente, um eficiente contraceptivo (COUTINHO & SOUZA, 1968), sendo hoje utilizado em mais de 100 países (POPULATION REPORTS, 1995).

Os estudos sobre AMP-D e anticoncepção surgiram entre 1963 e 1966 e, no início da década de 1970, alguns estudos toxicológicos em animais levantaram dúvidas sobre o aumento no risco de desenvolver neoplasias, já que foi observada uma maior incidência de tumores em animais tratados com AMP-D que em animais do grupo-controle (POPULATION REPORTS, 1975). O uso de AMP-D em cadelas da raça *beagle*, em dose equivalente a 25 vezes a utilizada em humanos, determinou aumento na incidência de nódulos de mama benignos. Duas cadelas desenvolveram carcinoma de mama após quatro anos de estudo (FRANK e cols., 1979).

Várias publicações posteriores discutiram o modelo animal utilizado, pois, nas cadelas *beagle*, a neoplasia de mama é uma doença comum. Além disso, estudos mostraram que, no cão, os progestogênios ligam-se mais fortemente aos receptores de progesterona, tanto na mama quanto no endométrio, podendo induzir à formação de tumores, quando administrados continuamente e em altas doses durante vários anos (BRIGGS, 1980).

Devido às dúvidas observadas, organizações de saúde internacionais concluíram que as cadelas *beagle* não eram um modelo adequado para os experimentos e que não havia evidências de risco de desenvolver neoplasias associados ao uso do AMP-D (EL-TREBY e cols., 1979; IPPF, 1982; WHO, 1982; POPULATION REPORTS, 1984, 1987).

Novas controvérsias surgiram em estudos com macacas Rhesus e doses de AMP-D 50 vezes maior que as usadas em mulheres, sendo que duas de 12 macacas autopsiadas tinham desenvolvido carcinoma de endométrio, não se observando nenhum caso deste tipo de câncer nos animais do grupo-controle (WHO, 1982).

As controvérsias sobre aumento no risco de desenvolvimento de tumores associado ao uso do AMP-D levaram, em 1978, a Foods and Drugs Administration (FDA), órgão dos Estados Unidos da América (EUA), que controla o mercado de drogas e alimentos naquele país, a não autorizar a utilização do AMP-D como contraceptivo (BENETT, 1995), embora a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo de População das Nações Unidas (FNUAP) continuassem a fornecer este

medicamento aos países membros que o solicitavam. Esta proibição do uso do AMP-D como contraceptivo nos EUA retardou o desenvolvimento de pesquisas com contraceptivos injetáveis.

Para tentar elucidar as dúvidas levantadas, a OMS conduziu um estudo colaborativo controlado, entre 1979-1988, em dez países, para determinar se existia relação entre o uso de AMP-D e o desenvolvimento de tumores malignos em mulheres. Os resultados mostraram que o uso de AMP-D, além de não aumentar o risco de câncer de fígado, ovário ou do colo uterino, apresenta efeito protetor quanto ao câncer de endométrio. Com relação ao câncer de mama, os resultados não mostraram aumento no risco total em usuárias de AMP-D, porém sugeriram que o seu uso poderia levar ao desenvolvimento de tumores preexistentes, principalmente quando as mulheres tinham menos de 35 anos ao início do uso (THOMAS & NOONAN, 1991).

Diante dos resultados observados neste estudo, a FDA, em 1992, aprovou o uso do AMP-D como anticoncepcional em mulheres (JORDAN, 1992). Apesar desta demora, até 1985 aproximadamente

4.000.000 de mulheres já haviam utilizado este método anticoncepcional e, em 1990, o seu uso já estava aprovado em 90 países (POPULATION REPORTS, 1995).

O NET-EN, ainda que tenha sido desenvolvido em 1957, é menos difundido que o AMP-D. Está disponível em aproximadamente 30 países e em torno de 1.000.000 de mulheres já haviam escolhido este método para contracepção até 1985 (IPPF, 1992). Enquanto o AMP-D é veiculado sob a forma de microcristais, aplicado em injeções trimestrais, o NET-EN tem como veículo uma solução oleosa e desaparece mais rapidamente da circulação, devendo ser aplicado a cada dois meses.

Embora os contraceptivos injetáveis à base de progestágeno exclusivamente apresentem alta eficácia contraceptiva, provocam alterações menstruais, que vão desde sangramento irregular até amenorréia. Tais efeitos são responsáveis pela principal causa de descontinuação do método. Este fato levou ao desenvolvimento de várias pesquisas para tentar solucionar ou diminuir este problema. Estas pesquisas culminaram com a associação de um estrogênio a um progestágeno sintéticos, o que pareceu afetar o endométrio de forma

semelhante à observada no ciclo menstrual normal, diminuindo, portanto, a incidência de irregularidades menstruais (HALL & FRASER, 1983).

Altos níveis estrogênicos por longo tempo são indesejáveis e, por este motivo, os esteres de estrogênio utilizados nos contraceptivos injetáveis devem, preferencialmente, apresentar duração mais curta que os progestágenos. Para viabilizar a associação de estrogênios com progestágenos em contraceptivos injetáveis, a dose do progestágeno foi reduzida.

No início, os anticoncepcionais injetáveis mensais apresentavam grande concentração de estrogênios. O primeiro estudo sobre preparados contraceptivos injetáveis combinando estrogênio com progestágeno foi realizado por SIEGEL (1963). Participaram do estudo 25 mulheres que receberam durante seis meses injeções mensais contendo somente progestágeno (500mg de caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona) e, depois, associado ao estrogênio (10mg de valerato de estradiol). Embora a ovulação tenha sido inibida durante o uso das duas formulações, 50% das usuárias apresentaram irregularidade menstrual

nos primeiros seis meses, quando usaram o preparado que continha somente progestágeno. Com a adição do estrogênio esta irregularidade praticamente desapareceu. O estudo durou dois anos e não ocorreu nenhuma gravidez (SIEGEL, 1963).

Os contraceptivos injetáveis combinados mensais estão sendo estudados na República Popular da China desde 1964. Várias combinações têm sido testadas, destacando-se seis delas: caproato de hidroxiprogesterona 250mg e valerato de estradiol 5mg, acetato de megestrol 25mg e propionato de ciclopentila 5mg, acetato de megestrol 25mg e 17β estradiol 3,5mg, enantato de noretisterona 80mg e valerato de estradiol 5mg, enantato de noretisterona 50mg e valerato de estradiol 5mg e caproato de clormadinona 80mg e valerato de estradiol 5mg. Também neste país foi desenvolvido um contraceptivo injetável onde a dose dos esteróides foi reduzida pela metade e o composto contendo 250mg de caproato de 17α hidroxiprogesterona e 5mg de valerato de estradiol recebeu o nome de Injetável Chinês nº 1, utilizado por pelo menos 1% das usuárias de anticoncepcionais na China. Poucos estudos chineses tinham sido relatados, até que, em

1971, um estudo europeu, utilizando o injetável Chinês nº 1, observou ciclos muito curtos, entre 17 e 18 dias. Foi então proposta a mudança no esquema de administração, utilizando-se duas injeções no primeiro ciclo, porém os ciclos curtos persistiram. Além disso, a taxa de gravidez foi considerada alta, provocando o abandono do método (NEWTON, D'ARCANGUES, HALL, 1994).

Em estudo com 19.545 mulheres e 138.487 meses/mulher, todos estes compostos apresentaram boa eficácia contraceptiva, apesar do Injetável Chinês nº 1 ter apresentado taxa de gravidez de 1,4%. Este estudo mostrou um melhor controle do ciclo menstrual com preparados combinados do que com injetáveis à base de progestágenos exclusivamente, confirmando o observado em estudos anteriores. Após um ano de uso, a taxa de descontinuação por problemas relacionados a sangramento irregular foi 4% a 7% com os combinados e 15% com os de progestágenos. A taxa de descontinuação por amenorréia foi menor que 4%, nos três injetáveis combinados. Quando o progestágeno utilizado no anticoncepcional combinado foi acetato de megestrol ou

noretisterona, mais de 85% dos ciclos apresentaram duração normal (SANG, 1983).

Outros estudos mostraram que o uso de 150mg de acetofenido de diidroxiprogesterona, sintetizados a partir da $16\alpha 17\alpha$ diidroxiprogesterona, conseguiu bloquear a ovulação de forma potente e útil, através da inibição do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (TAYMOR, PLANCK, YAHIA, 1964; YUSSMAN & TAYMOR, 1970).

A esse progestágeno foram associados 10mg de enantato de estradiol e foram observados ciclos de sangramento regular em vários estudos clínicos (REIFENSTEIN JR. e cols., 1965). Esta associação utilizada em vários países da América Latina recebeu diversos nomes comerciais, e vários estudos clínicos comprovaram sua eficácia contraceptiva. Resultados de um estudo clínico com 2.796 mulheres, em um total de 29.714 meses/mulher, mostraram que a taxa de gravidez por 100 mulheres/ano foi zero (BENAGIANO & PRIMIERO, 1983). O principal efeito colateral foi a irregularidade menstrual, mas com taxas bem mais baixas do que as observadas com o progestágeno isoladamente. Este composto pode inibir a proliferação endometrial,

produzindo eventualmente atrofia (SHEFFIELD, SOULE, HERZOG, 1969; SAMMOUR & EL-HAFIZ, 1970).

Esse mesmo composto, estudado em diferentes populações, determinou irregularidades menstruais em 7,5% (WALLACH & GARCIA, 1970), 24,4% (KEIFER, LEE, SCOTT, 1970) e 13% (VECCHIO, 1976). Além da irregularidade dos ciclos, outros efeitos colaterais foram relatados, entre eles dismenorréia, tensão pré-menstrual, cefaléia e alteração da libido (BENAGIANO & PRIMIERO, 1983). Também em estudos toxicológicos com animais foi observada uma alta proporção de câncer de mama e hiperplasia de hipófise (NEWTON, 1994). As principais críticas sobre esta composição lembram a hipótese de acúmulo de estrogênio no organismo com o uso continuado, além da desnecessária alta dose de estrogênio contido no preparado. Isto baseia-se em pesquisas que mostraram que o enantato de estradiol pode estar presente no sangue até 60 dias após a injeção, sugerindo um possível acúmulo do esteróide após administração crônica (GUAL, PEREZ-PALACIOS, PEREZ, 1973).

Em alguns países da América Latina, a dose deste composto foi reduzida pela metade, e esta dose pode, apesar de poucos estudos, inibir a ovulação por no mínimo 30 dias (RECIO e cols., 1986). No México, este produto é comercializado com metade da dose de estrogênio e a dose completa do progestágeno. Atualmente, discutem-se mudanças significativas na formulação deste composto, e maiores estudos deverão ser realizados (SANG, 1994).

Em resposta à necessidade de certos países, principalmente aqueles em desenvolvimento, de dispor de um anticoncepcional injetável seguro e com baixas taxas de descontinuação, a OMS está se empenhando, desde a década de 70, para conseguir um produto que corresponda a tais exigências.

Dois anticoncepcionais têm sido exaustivamente estudados através do Programa Especial de Pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento em Reprodução Humana (HRP) da OMS. Um deles, contendo 5mg de valerato de estradiol e 50mg de enantato de noretisterona, recebeu o nome de Mesigyna, e vem sendo testado desde 1974.

Um outro composto, contendo 5mg de cipionato de estradiol e 25mg de acetato de medroxiprogesterona, foi testado pela primeira vez em 1968 (POPULATION REPORTS, 1995). Este último, inicialmente denominado HRP-112, já foi aprovado para comercialização em numerosos países, entre eles vários da América Latina, com o nome de Cyclofem/Cyclofemina, encontrando-se em fase de aprovação em outros países. Estes dois compostos foram avaliados em estudos toxicológicos com animais, contudo nenhum efeito inesperado foi observado (COOKSON, 1994; SEIBERT & GUNZEL, 1994).

Ainda, vários estudos introdutórios têm sido realizados com Cyclofem e Mesigyna. Cinco países participaram de um destes grandes estudos introdutórios do Cyclofem: México, Tailândia, Indonésia, Tunísia e Jamaica. As taxas de descontinuação variaram após um ano de uso entre 33,5 na Indonésia e 71,8 por 100 meses/mulher na Tunísia (HALL e cols., 1994).

A comparação entre Cyclofem e Mesigyna motivou a realização de um estudo randomizado envolvendo 17 centros colaboradores da OMS, com 2.320 mulheres e 10.969 meses/mulher para Cyclofem e 10.608

meses/mulher para Mesigyna. Observou-se taxa de gravidez zero e 0,2 por 100 meses/mulher, respectivamente. As taxas de descontinuação totais foram de 35,5 (Cyclofem) e 36,8 por 100 meses/mulher (Mesigyna), ao final do primeiro ano (WHO, 1993).

Além da eficácia, o desempenho dos contraceptivos foi avaliado através da determinação das principais causas de abandono do método. Estudos introdutórios com Cyclofem, previamente realizados, mostraram que, além das queixas relacionadas a problemas menstruais, a alteração de peso e a cefaléia foram importantes causas médicas e pessoais de descontinuação do método. A causa para estas queixas, principalmente o ganho de peso, pode estar relacionada com o AMP usado na composição do Cyclofem. Estudos anteriores com AMP-D mostraram haver ganho de peso de 2 quilogramas (kg), em média, após um ano de uso (WHO, 1977), até 3,1kg após 18 meses de uso (WHO, 1982).

Não se pode esquecer que, além de eficazes e seguros, os métodos anticoncepcionais idealmente não deveriam provocar alterações na fertilidade da usuária, apresentando uma reversibilidade rápida de seu

efeito contraceptivo. Com relação aos contraceptivos injetáveis mensais, podem provocar um curto período de anovulação, após cessado o tratamento, mas isto raramente se prolonga. Muito provavelmente, este período de anovulação deve-se ao excesso de esteróides do composto (HALL & FRASER, 1983).

A avaliação do retorno da fertilidade das usuárias que descontinuem o método nem sempre é tão simples. Estudos iniciais propuseram esta avaliação pela determinação de ovulação. Este método pode trazer dificuldades em sua interpretação, pois o diagnóstico de ovulação pode não ser exato.

Torna-se importante ressaltar que o retorno da ovulação não é garantia de retorno da fertilidade. Acredita-se que a melhor maneira seria a detecção de gravidez e não somente da ovulação. Os estudos sobre gravidez desejada, após suspensão dos contraceptivos injetáveis, sugerem que este retorno da fertilidade seja rápido, entretanto o número de mulheres acompanhadas não é muito grande (BENAGIANO, 1977; TOPOZZADA, 1977).

Para tentar avaliar o retorno da fertilidade em mulheres que descontinuaram o Cyclofem por desejo de gravidez, foi elaborado um estudo para acompanhamento das usuárias que suspenderam o método por desejo de gravidez por um ano. Os dados são fundamentais para poder informar às usuárias potenciais do Cyclofem quais seriam suas expectativas de gravidez após a descontinuação do método. Também, sabendo que o retorno à fertilidade é mais demorado em usuárias de AMP-D do que com outros métodos reversíveis e sendo o acetato de medroxiprogesterona um dos componentes do Cyclofem, torna-se necessário obter dados sobre o retorno à fertilidade.

Em vista do desempenho demonstrado durante a fase 3 destes estudos, a OMS decidiu adotar o Cyclofem como anticoncepcional injetável combinado mensal para ser introduzido nos programas de planejamento familiar dos países que o solicitarem.

Após o estudo introdutório realizado no México e a obtenção do registro para comercialização neste país, a OMS decidiu conduzir outros estudos na América Latina. Depois de contatos prévios com os

governos do Brasil, Chile, Colômbia e Peru, os estudos introdutórios foram iniciados.

A procura por alternativas em anticoncepção hormonal tem levado os órgãos de saúde a investirem em anticoncepcionais hormonais injetáveis, visando à sua facilidade de uso e minimizando possíveis falhas por esquecimento.

Os primeiros injetáveis elaborados com esta finalidade, à base de progestágenos exclusivamente, apesar de sua alta eficácia, têm como inconvenientes a alta incidência de irregularidades menstruais (conseqüentemente com altas taxas de descontinuação), mudanças importantes no peso corporal e demora para o retorno da fertilidade.

As evidências indicavam que parte desses problemas poderiam ser corrigidos com a adição de estrógenos aos injetáveis. Os primeiros combinados injetáveis continham uma alta dosagem de estrógeno e, por este motivo, vários efeitos colaterais foram relatados.

Mais recentemente, tem sido proposto um combinado injetável mensal com 5mg de cipionato de estradiol. Surgiu, pois, a necessidade

de se avaliar resultados de um programa introdutório deste injetável mensal, visando obter dados a respeito da eficácia deste anticoncepcional, assim como de seus efeitos indesejáveis.

Deve-se ressaltar que os estudos introdutórios são importantes para fornecer experiência com a tecnologia, a fim de se adquirir confiança com o método no local onde será utilizado e onde ocorrerá o registro do medicamento. Estes estudos permitem, por um lado, que os pesquisadores locais se familiarizem com o uso do novo método a ser introduzido e, por outro, serve às autoridades nacionais para dispor de dados locais para decidir se devem ou não permitir determinado método anticoncepcional nos programas de planejamento familiar. O tamanho das populações assim como o compromisso dos governos dos quatro países foram decisivos na escolha destes países para sediar e conduzir os estudos.

Em resumo, a necessidade de se aumentar o leque de métodos anticoncepcionais disponíveis, assim como a de se elaborar métodos seguros, eficazes e com boa aceitabilidade pelas mulheres, tem levado à descoberta de novos contraceptivos. Dentre eles, os combinados

injetáveis mensais têm surgido como uma nova forma de se expandir as chances de escolha para as usuárias. Torna-se importante a realização de estudos para avaliar sua eficácia, aceitabilidade, principais causas de abandono do método e retorno da fertilidade, principalmente antes de sua introdução no mercado de contraceptivos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar o desempenho clínico, com um e dois anos de uso, e o retorno da fertilidade após a descontinuação de um anticoncepcional combinado mensal contendo 25mg de acetato de medroxiprogesterona e 5mg de cipionato de estradiol (Cyclofem), no Brasil, Chile, Colômbia e Peru.

2.2. Objetivos Específicos

2.2.1. Determinar a eficácia do Cyclofem.

2.2.2. Determinar as taxas de continuação do Cyclofem.

2.2.3. Determinar as principais razões de descontinuação do Cyclofem.

2.2.4. Determinar as alterações de peso relacionadas ao uso do Cyclofem.

2.2.5. Avaliar o retorno da fertilidade em mulheres que descontinuaram o Cyclofem por desejo de gravidez.



METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1. Sujeitos

O estudo foi realizado com a colaboração de mulheres que procuraram Serviços de Planejamento Familiar nos quatro países.

3.2. Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo clínico prospectivo com um contraceptivo hormonal combinado injetável mensal composto por 5mg de cipionato de estradiol e 25mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), denominado Cyclofem, manufaturado por Aplicaciones Farmacêuticas de México, com licença da Fundação Concept. O estudo durou dois anos, o que

correspondeu a 1º de janeiro de 1993 até 31 de dezembro de 1994 no Chile e 1º de julho de 1995 até 30 de junho de 1996 nos outros três países.

3.3. Forma de administração da droga

O Cyclofem apresenta-se em 0,5ml de suspensão microcristalina aquosa, acondicionada em temperatura ambiente. Foi injetado por via intramuscular profunda, em região glútea ou no deltóide, sem a posterior massagem tradicionalmente realizada após injeção, para evitar a destruição dos microcristais de AMP depositados no músculo e, com isto, diminuir o efeito da droga. A primeira injeção foi aplicada dentro dos primeiros cinco dias do ciclo menstrual em mulheres que menstruavam regularmente. As mulheres que usavam AMP-D deveriam receber a primeira injeção de Cyclofem na data prevista para a injeção de AMP-D, ou seja, 90, mais ou menos sete dias da injeção anterior, e as que usavam outro contraceptivo injetável mensal receberam o Cyclofem um mês após a última injeção. Caso a usuária se encontrasse em período pós-aborto ou

pós-parto, a injeção seria administrada nos primeiros cinco dias do primeiro ciclo menstrual após o aborto ou parto.

3.4. Critérios de inclusão

Todas as mulheres eram saudáveis, voluntárias entre 18 e 40 anos de idade, e optaram pelo uso de um contraceptivo injetável mensal após serem oferecidas à mulher ou ao casal todas as opções contraceptivas acessíveis e viáveis.

3.5. Critérios de exclusão

Foram excluídas as mulheres que estavam amamentando, as que apresentavam diabetes diagnosticado ou suspeito, citologia oncológica da cérvix uterina classe III, IV ou V, história de tromboembolismo (incluindo distúrbios cerebrais ou enxaqueca incapacitante), sangramento vaginal de causa desconhecida e hipertensão confirmada. A pressão arterial foi medida em posição sentada e considerou-se hipertensão arterial quando a pressão diastólica foi superior a 90mmHg e/ou quando a pressão sistólica foi superior a 140mmHg. Também foram excluídas as

mulheres que apresentavam doença hepática severa ou recente (incluindo prurido recorrente da gravidez), malignidade suspeita ou conhecida da mama e descarga papilar mamária, exceto galactorréia. Também foram excluídas as que usavam barbitúricos, anticonvulsivantes, rifampicina, esteróides sistêmicos e drogas que afetassem os sistemas cardiovascular ou hepático.

3.6. Critérios de seguimento

As voluntárias foram submetidas a uma entrevista de seleção (ANEXO 1) e a um exame clínico, para certificação de preenchimento dos critérios de admissão. Aquelas mulheres entrevistadas foram orientadas a retornar à clínica nos primeiros cinco dias do ciclo menstrual subsequente para receber a primeira injeção, onde foi preenchido o formulário de admissão (ANEXO 2).

A partir desta injeção, as mulheres retornaram então a cada 30 dias, mais ou menos três (inclusive). Para contagem dos dias, considerou-se o dia seguinte à injeção como primeiro dia. À cada retorno foram submetidas a uma entrevista onde se perguntava sobre o último

episódio de sangramento e problemas ocorridos no período (ANEXO 3), e a cada três meses foi realizado um exame clínico, medidas de pressão arterial e peso. Cada usuária recebeu um cartão para marcação do sangramento vaginal na visita, onde recebeu a injeção e recebeu orientação para anotar os dias nos quais ocorreram sangramentos vaginais (ANEXO 4).

À cada visita de seguimento, as dúvidas das usuárias foram elucidadas por questionamento indireto, e um máximo de duas delas foi anotado. As usuárias foram orientadas a retornar à clínica toda vez que desejassem, mesmo que em visitas não programadas, época na qual as dúvidas seriam anotadas. Se por qualquer razão a usuária não retornasse para receber sua injeção no período máximo de 33 dias, mas desejasse continuar usando Cyclofem, era orientada a usar condom ou outro método de barreira até o próximo ciclo menstrual, quando voltaria a usar o Cyclofem. Quando houve desejo de descontinuar o método ou indicação do médico responsável pelo estudo para tal conduta, uma anotação das principais razões para esta descontinuação foi feita, preenchendo-se o formulário de descontinuação (ANEXO 5).

Realizou-se também um exame físico completo, sendo medidos novamente peso e pressão arterial. Quando após 90 dias da última injeção a paciente não compareceu ao Serviço, foi realizada uma visita domiciliar e preenchido um questionário com perguntas claras e, na maioria das vezes, pré-codificadas, para conhecer as razões de descontinuação (ANEXO 6).

No caso de gravidez indesejada, deveria ser preenchido o formulário de gravidez (ANEXO 7). Considerou-se, por experiência em estudos anteriores, que se o limite de confiança fosse inferior a 95% do intervalo de confiança para taxa de gravidez, o que corresponderia a três gestações por 100 mulheres/ano, o estudo seria interrompido imediatamente.

3.7. Critérios de descontinuação

As mulheres foram orientadas que poderiam descontinuar o Cyclofem em qualquer fase do estudo e por qualquer razão. Quando isto ocorreu, foi preenchido o formulário de descontinuação (ANEXO 5).

Caso a usuária tenha mudado de endereço, localizado perto de outra clínica onde pudesse obter o Cyclofem, o número da nova clínica foi anotado e a mulher recebeu outro número.

Reação adversa foi definida como surgimento de uma condição médica que colocasse em risco a vida da mulher, obrigasse sua hospitalização, determinasse incapacidade permanente ou severa, ou necessitasse de terapia medicamentosa. A usuária deveria então ser excluída do projeto. Era preenchido o formulário de reação adversa (ANEXO 8) e entrava-se em contato com o coordenador nacional do projeto, por telefone e por escrito.

3.8. Critérios para perda de seguimento

Considerou-se perda de seguimento quando a mulher não retornou à clínica após mais de 90 dias da última injeção e não foi encontrada em nenhum dos endereços por ela referidos em entrevista domiciliar ou por telefone, para conhecer as razões da descontinuação. Caso a mulher retornasse após 90 dias e desejasse continuar o uso do Cyclofem, foi readmitida como uma nova usuária.

3.9. Tamanho amostral

Considerando-se uma frequência esperada de 3% de falha do método, com valor de α igual a 1%, o tamanho amostral calculado para avaliar a eficácia foi de 2.118 pacientes. Para análise do peso, considerou-se uma variação de 10%, com $\alpha = 5\%$. O resultado foi um número de 35.

3.10. Locais de pesquisa

O estudo introdutório do Cyclofem foi realizado no Brasil, Chile, Colômbia e Peru. Os locais que participaram do estudo receberam números aleatórios para designá-los, e estão anotados a seguir:

- *Brasil*: Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Hospital ASA - Sul (Brasília), CAISM/ABC (São Bernardo do Campo), Escola Paulista de Medicina (São Paulo), Maternidade Escola Vila Nova Cachoeirinha (São Paulo), Regional de Saúde de Sobradinho (Distrito Federal) e Universidade Federal de Belo Horizonte (Minas Gerais).

- *Chile*: Hospital Barros Luco de Santiago, Consultório Julio Acuña Pinzón de Santiago, Consultório Victoria García de Santiago, Consultório Número 4 de Rancagua, Consultório Externo de Valdivia, Consultório Gil de Castro de Antofagasta, Policlínico Adosado do Hospital de Lota e Consultório Miraflores de Temuco.

- *Colômbia*: Clínicas de PROFAMÍLIA de Bogotá, Cáli e Medellín.

- *Peru*: Hospital Cayetano Heredia, Movimiento Flora Tristan, Hospital Arzobispo Loayza, Hospital Maria Auxiliadora e Asociacion de Profesionales para la Salud Materno-Infantil (APROSAMI). Todas estas instituições localizam-se em Lima/Peru.

3.11. Formulários utilizados

Os formulários utilizados foram desenvolvidos pela OMS em colaboração com o centro coordenador do estudo, o Centro de Pesquisas das Doenças Materno-Infantis de Campinas (CEMICAMP).

Formulários similares foram utilizados nos quatro países, sendo que no Chile, Peru e Colômbia foram traduzidos para o espanhol.

3.12. Material educativo e manuais de orientação

Foi elaborado um manual para o preenchimento dos formulários, que foi utilizado em todas as clínicas. Cada país também elaborou material educativo para as usuárias de acordo com o seu contexto.

3.13. Definição de variáveis

Variáveis independentes

- **Uso do contraceptivo:** aplicação mensal do Cyclofem.
- **Peso inicial:** peso em quilogramas (kg) obtido por ocasião da admissão ao estudo, no local de pesquisa.

Variáveis dependentes

- **Taxa de descontinuação por gravidez:** número de mulheres que descontinuaram o uso da droga por gravidez indesejada.
- **Taxa de descontinuação:** número de mulheres que descontinuaram o método em cada 100 mulheres em um ano de acompanhamento.
- **Problemas menstruais:** alterações menstruais referidas que poderiam ser por aumento no fluxo menstrual, aumento no número de dias de sangramento vaginal, em quantidade pequena, normal ou abundante, ou mesmo aumento ou diminuição no intervalo entre as menstruações.
- **Amenorréia:** definida como ausência de menstruação por no mínimo três ciclos menstruais ou 90 dias.
- **Causas médicas:** quaisquer sinais ou sintomas apresentados pela usuária, de surgimento ou intensificação posterior ao início do Cyclofem, como cefaléia ou reações alérgicas.

- **Desejo de filho:** manifestação da usuária de suspender a droga para gravidez.
- **Causas pessoais:** qualquer motivo pessoal da usuária que não o desejo de engravidar.
- **Outras causas:** quando a causa da descontinuação não se referiu a nenhuma queixa da paciente ou do médico.
- **Taxa de continuação ao final de 12 meses:** número de mulheres em cada 100 que estava usando a droga após 12 meses.
- **Taxa de continuação ao final de 24 meses:** número de mulheres em cada 100 que estava usando a droga após 24 meses.
- **Idade:** em anos completos, na data de admissão ao estudo.
- **Paridade:** número de partos referidos pela usuária.
- **Último método anticoncepcional:** método contraceptivo utilizado pela usuária imediatamente antes do estudo.

- **Varição do peso:** em kg, obtido através da média das diferenças entre o peso aos 4, 7, 10 e 13 meses, menos o peso inicial. Para avaliação da variação de peso, as usuárias foram divididas em três grupos:

a) Grupo 1

Usuárias que descontinuaram a droga por alteração de peso.

b) Grupo 2

Usuárias que descontinuaram por outra causa.

c) Grupo 3

Usuárias que não descontinuaram.

- **Retorno da fertilidade:** avaliado através da ocorrência de gravidez em usuárias que descontinuaram a droga por desejo de gravidez, levando-se em consideração o tempo transcorrido (em meses) entre a data de descontinuação do método e a ocorrência de gravidez.

3.14. Processamento dos dados

Foi utilizado o pacote estatístico SPSS/PC (Statistical Package for Social Sciences). Os dados foram digitados duas vezes para identificar inconsistências e códigos ilícitos, por meio do mesmo programa.

3.15. Análise dos dados

Para a análise das taxas de continuação e das causas de descontinuação por clínica e por país, foram estimadas as taxas brutas através do método de tabela de vida (TIETZE & LEWIT, 1987). Para a análise de comparação entre as taxas de cada um dos países participantes, foi utilizado o método *log rank*. A análise de variação do peso durante o estudo, desde o início até a descontinuação ou até o final do estudo, foi realizada mediante o teste de Snedecor (comparação de médias). Foram considerados significativos valores de *p* inferiores a 0,01.

3.16. Estudo sobre o retorno da fertilidade

Nos quatro países participantes do estudo introdutório do Cyclofem, as mulheres que descontinuaram seu uso por desejo de nova gravidez foram acompanhadas durante um ano após a última injeção ou até o final da gravidez. Os resultados foram apresentados em forma de frequência acumulada de gestação.

As entrevistas foram realizadas nos domicílios das usuárias por entrevistadoras treinadas em cada clínica. Foi utilizado um questionário estruturado e pré-testado, elaborado pelo centro coordenador do estudo latino-americano e revisado pela OMS (ANEXO 9).

Para identificar as mulheres, foram utilizados os mesmos números que tinham durante o estudo introdutório e foi registrada a data da última injeção, se a mulher tinha tido relações sexuais desde a interrupção do uso do Cyclofem, se tinha utilizado outro método anticoncepcional e, em caso de gravidez, a data da última menstruação.

As visitas foram realizadas aos sete meses após a última injeção e, caso não tivesse ocorrido gravidez, repetida aos 13 meses da

última injeção. Nos casos em que houve gravidez, uma nova entrevista foi feita perto da data do parto, para obter dados sobre o recém-nascido e alguma informação mais fidedigna sobre a idade gestacional. Nos casos em que não houve gravidez na entrevista do mês 13, não se realizou uma nova entrevista.

As mulheres que descontinuaram o uso do Cyclofem por desejo de gravidez, mas que iniciaram outro método anticoncepcional, não foram consideradas para o estudo, porém foram questionadas sobre os motivos reais da descontinuação.

3.17. Aspectos éticos

Todas as mulheres participantes foram voluntárias e aceitaram utilizar o Cyclofem, logo após serem orientadas sobre todos os outros métodos contraceptivos disponíveis nas clínicas, que incluiu: dispositivo intra-uterino, contraceptivos orais combinados, AMP-D e condom. Nas clínicas da Colômbia também tinham implantes Norplant à disposição das usuárias. Em todos os casos foi assinado um termo de consentimento informado (ANEXO 10), garantindo-se o mesmo atendimento nas

clínicas às mulheres que não escolheram o Cyclofem ou que descontinuaram este método por qualquer razão durante o estudo, sem nenhuma forma de sanção. O termo de consentimento foi assinado pelas mulheres, após ter sido lido pelo investigador e pela paciente.

Como o medicamento não estava registrado para venda pelos respectivos órgãos fiscalizadores, nos quatro países, todas as injeções foram administradas nas clínicas, não sendo permitido que as usuárias levassem injeções para serem aplicadas em seu domicílio, farmácia ou outro Serviço.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

O número total de participantes do estudo foi de 3.139 mulheres, divididas de acordo com o apresentado na TABELA 1. O estudo durou dois anos e a data de corte para a análise dos dados foi 31 de dezembro de 1994 no Chile e 30 de junho de 1996 para os outros três países. O número de mulheres recrutadas foi de 2,2 mulheres por mês no Brasil, 6 no Chile, 44,7 na Colômbia e 9,6 no Peru.

TABELA 1

DISTRIBUIÇÃO DAS MULHERES E NÚMERO DE CLÍNICAS POR PAÍS

País	nº de mulheres/país	nº de clínicas
Brasil	328	5
Chile	1113	8
Colômbia	600	3
Peru	1098	5
Total	3139	21

A distribuição das mulheres participantes do estudo de acordo com a faixa etária encontra-se na TABELA 2. A maior parte das mulheres apresentava entre 20 e 29 anos de idade e a distribuição das usuárias foi semelhante nos quatro países.

TABELA 2

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS MULHERES DE ACORDO COM A IDADE, NOS QUATRO PAÍSES

Idade	Brasil	Chile	Colômbia	Peru
até 19	10,1	8,4	7,7	6,5
20-24	33,2	25,8	37,6	34,5
25-29	32,4	32,2	32,0	31,6
30-34	18,3	21,7	18,0	17,7
35-39	6,0	10,8	4,5	9,4
40-46	0,0	1,1	0,2	0,3

As paridades variaram de zero a oito (TABELA 3). Nota-se que a grande maioria das mulheres tinham tido no máximo dois partos e, com exceção do Chile, aproximadamente um terço eram nulíparas.

TABELA 3

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS MULHERES DE ACORDO COM O NÚMERO DE PARTOS, NOS QUATRO PAÍSES

nº de partos	Brasil	Chile	Colômbia	Peru
0	29,1	7,1	37,0	23,9
1	28,7	32,5	33,3	32,2
2	22,8	35,8	24,2	26,1
3	12,3	17,7	4,8	12,0
4	4,1	4,9	0,7	4,0
5	1,9	1,4	0,0	1,2
6	0,4	0,5	0,0	0,6
7 ou mais	0,7	0,1	0,0	0,2

Com relação ao último método anticoncepcional utilizado, a TABELA 4 mostra resultados bastante diferentes nos quatro países. Com exceção do Peru, o método anticoncepcional que vinha sendo mais utilizado foi o AO, com prevalência duas vezes maior no Brasil e no Chile, em relação à Colômbia e ao Peru.

Quase um terço das mulheres do estudo na Colômbia não utilizavam nenhum método anticoncepcional prévio. A prevalência de uso dos anticoncepcionais injetáveis não foi alta em nenhum país, mas discretamente superior no Brasil, com maior prevalência de outro anticoncepcional injetável mensal sobre o injetável trimestral.

TABELA 4

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS MULHERES DE ACORDO COM ÚLTIMO MÉTODO ANTICONCEPCIONAL UTILIZADO, NOS QUATRO PAÍSES

Último método utilizado	Brasil	Chile	Colômbia	Peru
Medroxiprogesterona	3,8	3,7	2,5	6,9
Injetável mensal	9,8	0,0	1,2	0,9
Cyclofem	3,4	2,5	0,0	2,7
DIU	7,5	26,2	13,8	29,9
AO	44,7	47,1	26,5	23,8
Outro	25,2	11,7	26,0	16,4
Nenhum	5,6	8,8	30,0	19,4

Aos 12 meses foi possível avaliar 1.789 anos/mulher, nos quatro países. As taxas brutas de descontinuação do Cyclofem para o primeiro ano podem ser observadas para cada país na TABELA 5. Não houve nenhuma gravidez. A descontinuação por amenorréia e problemas menstruais variou entre 3,8 e 9,6 por 100 mulheres/ano. A taxa de descontinuação por causas médicas do Brasil foi quase um terço da taxa dos outros três países. Esta diferença foi estatisticamente significativa. As taxas de perda de seguimento foram altas no Brasil (36 por 100 mulheres/ano) e no Peru (41,9 por 100 mulheres/ano).

TABELA 5
TAXAS BRUTAS DE DESCONTINUAÇÃO DO CYCLOFEM SEGUNDO CAUSAS E CONTINUAÇÃO POR PAÍS, ATÉ 12 MESES DE USO

Causas	Brasil	Chile	Colômbia	Peru
Gravidez	0,0	0,0	0,0	0,0
Problemas menstruais	9,6	5,2	7,7	8,9
Amenorréia	3,8	6,7	8,1	5,7
Causas médicas*	7,7	19,5	26,3	20,6
Deseja filho	7,1	8,5	7,3	4,0
Causas pessoais*	17,1	17,1	20,5	20,7
Outra causa*	13,6	3,5	7,4	1,0
Continuação*	53,4	52,2	42,6	51,4
Perda de seguimento	36,0	9,3	1,7	41,9
Anos/mulher	149	747	367	526
Mulheres início	328	1113	600	1098

Tabelas de vida

* $p < 0,0001$

As taxas de descontinuação e continuação do Cyclofem acumuladas até o segundo ano de uso, com 2.364 anos/mulher, estão dispostas na TABELA 6. Nota-se que as taxas de continuação aos 24 meses foram estatisticamente diferentes nos quatro países, sendo maior no Brasil, País que apresentou a menor taxa de descontinuação por causas médicas.

TABELA 6

**TAXAS BRUTAS ACUMULADAS DE DESCONTINUAÇÃO DO CYCLOFEM
SEGUNDO CAUSAS E CONTINUAÇÃO POR PAÍS, ATÉ 24 MESES**

Causas	Brasil	Chile	Colômbia	Peru
Gravidez	0,0	0,0	0,0	0,0
Problemas menstruais	13,1	7,3	9,4	12,1
Amenorréia	7,0	9,0	11,0	13,3
Causas médicas*	7,7	29,3	36,0	30,2
Deseja filho	7,1	12,5	18,5	10,2
Causas pessoais	29,1	26,7	35,3	35,2
Outra causa*	16,5	3,9	10,8	3,2
Continuação*	41,0	36,8	24,3	29,9
Perda de seguimento	44,2	15,0	2,0	55,9
Anos/mulher	176	1058	480	650
Mulheres no início	328	1113	600	1098

Tabela de vida

* = $p < 0,0001$

Analisaram-se separadamente as queixas pessoais das usuárias até 24 meses de uso do Cyclofem no Chile, Colômbia e Peru. No Brasil, o baixo número de pacientes que descontinuaram por causas pessoais não permitiu esta análise. A maior parte destas pacientes descontinuou o Cyclofem por mudança ou não referiu o motivo exato da descontinuação (TABELA 7).

TABELA 7

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS QUEIXAS DAS PACIENTES QUE
DESCONTINUARAM POR CAUSAS PESSOAIS, ATÉ 24 MESES
DE USO DO CYCLOFEM**

Queixas	Chile	Colômbia	Peru
Mudança da paciente	25,3	22,6	24,1
Razões pessoais	23,2	25,7	56,1
Não precisa mais	13,9	20,1	6,2
Recusa	9,3	3,8	0
Mudança de método	4,1	3,8	0
Aumento de peso	2,0	0	0
Outros	22,2	24	13,6
Total (n)	194	159	162

Foram analisadas separadamente as causas mais comuns de descontinuação por outras causas médicas, como primeira causa de descontinuação no Chile, Colômbia e Peru. Isto não foi possível no Brasil, dado o pequeno número de casos. Nos três países, as duas causas principais de descontinuação foram a dor de cabeça e o aumento de peso, que oscilaram entre 18,4% e 36,2% entre todas as outras causas médicas de descontinuação (TABELA 8).

TABELA 8

**DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS QUEIXAS REFERIDAS PELAS
USUÁRIAS QUE DESCONTINUARAM POR OUTRA CAUSA
MÉDICA AOS 24 MESES DE USO DO CYCLOFEM**

Causa	Chile	Colômbia	Peru
Dor de cabeça	34,2	22,1	36,2
Aumento de peso	30,1	27,1	18,4
Tontura	2,4	2,9	1,4
Nervosismo	3,3	3,6	4,3
Outros	30,0	44,3	39,7
Total (n)	209	140	141

No Chile e no Peru, o aumento de peso foi a segunda causa de descontinuação por outras causas médicas e a primeira causa na

Colômbia. Por este motivo, realizou-se uma análise mais apurada desta queixa.

Para esta avaliação, as mulheres foram divididas em três grupos: as que descontinuaram por alteração de peso (Grupo 1), as que descontinuaram por outra causa (Grupo 2) e as que não descontinuaram (Grupo 3). A análise inicial mostrou médias de peso diferentes nos três grupos, sendo que o Grupo 1 apresentou média de peso significativamente maior que os outros dois grupos (TABELA 9).

TABELA 9

**MÉDIAS DE PESO DAS USUÁRIAS DO CYCLOFEM NO
INÍCIO DO ESTUDO**

Variável	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
peso (kg)	61,6	57,2	55,1	<0,001
DP	9,5	9,1	8,7	
n	190	2205	745	

*DP = Desvio-Padrão
teste F de Snedecor*

Grupo 1. Usuárias que descontinuaram por ganho de peso.

Grupo 2. Usuárias que descontinuaram por outra causa.

Grupo 3. Usuárias que não descontinuaram o método.

Ao se observar as variações de peso nos três grupos, notou-se que o Grupo 1 ganhou mais peso durante o estudo do que os outros dois (TABELA 10).

TABELA 10

COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DE VARIAÇÃO DO PESO AOS 4, 7, 10 E 13 MESES DE USO EM RELAÇÃO AO INÍCIO DO ESTUDO, NOS QUATRO PAÍSES

Variação do peso (kg)	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p*
início - 4 meses	1,7 (3,0) 153	0,5 (2,7) 1552	0,7 (2,8) 566	<0,001
início -7 meses	2,7 (3,8) 103	1,3 (3,1) 1168	1,7 (3,4) 456	<0,01
início -10 meses	3,8 (3,3) 69	1,8 (3,2) 917	2,3 (3,8) 369	<0,001
início -13 meses	4,1 (4,1) 37	2,2 (3,5) 729	2,9 (4,1) 301	<0,01

* teste F de Snedecor

() DP

número em negrito = número de casos

Grupo 1. Usuárias que descontinuaram por alteração de peso

Grupo 2. Usuárias que descontinuaram por outra causa

Grupo 3. Usuárias que não descontinuaram

Uma avaliação mais apurada dos resultados mostrou que as taxas de descontinuação, em cada um, diferem quando se analisou cada clínica separadamente, e para isto mostram-se alguns exemplos.

No Chile, entre as clínicas 2 e 21, houve algumas diferenças estatisticamente significativas nas causas de descontinuação até um ano por amenorréia, que foi mais de três vezes na clínica 21 em comparação com a 2 e quanto à descontinuação por desejo de filho (TABELA 11).

TABELA 11

TAXAS BRUTAS DE DESCONTINUAÇÃO E CONTINUAÇÃO ATÉ UM ANO EM ALGUMAS CLÍNICAS SELECIONADAS DO CHILE

Causas	Clínica 2	Clínica 21
Gravidez	0,0	0,0
Problemas menstruais	2,6	2,5
Amenorréia*	9,4	29,0
causas médicas	29,2	18,4
Deseja filho	17,8	0,0
Causas pessoais	33,7	13,6
Outra causa	4,3	10,0
Continuação	32,6	44,1
Perda de seguimento	6,0	2,3
Anos/mulher	44	25
Mulheres no início	83	44

tabela de vida

* = $p < 0,01$

A mesma análise foi feita para as taxas de descontinuação de duas clínicas participantes da Colômbia até o primeiro ano. Chama a atenção que a descontinuação por causas pessoais da clínica 10 tivesse sido quase o dobro da clínica 30, diferença estatisticamente significativa. Obviamente esta diferença influenciou as taxas de continuação (TABELA 12).

TABELA 12

TAXAS BRUTAS DE DESCONTINUAÇÃO E CONTINUAÇÃO ATÉ UM ANO EM DUAS CLÍNICAS SELECIONADAS NA COLÔMBIA

Causas	Clínica 10	Clínica 30
Gravidez	0,0	0,0
Problemas menstruais	7,1	9,0
Amenorréia	10,1	10,2
Causas médicas	28,8	28,9
Deseja filho	5,7	6,7
Causas pessoais*	25,3	14,5
Outra causa	9,9	6,0
Continuação*	37,6	43,5
Perda seguimento	1,0	4,0
Anos/mulher	103	132
Mulheres no início	200	200

tabela de vida

* = $p < 0,001$

No Peru, as comparações entre as clínicas 10 e 12 mostraram taxas de descontinuação por problemas menstruais e por amenorréia estatisticamente diferentes nas duas clínicas. Na clínica 12, foram muito superiores (três a sete vezes maiores) do que na clínica 10. Também nesta comparação as taxas de continuação ao final do primeiro ano foram afetadas (TABELA 13).

TABELA 13

TAXAS BRUTAS DE DESCONTINUAÇÃO E CONTINUAÇÃO ATÉ UM ANO EM CLÍNICAS SELECIONADAS DO PERU

Causa	Clínica 10	Clínica 12
Gravidez	0,0	0,0
Problemas menstruais*	6,3	20,9
Amenorréia*	1,8	15,9
Causas médicas	28,8	26,1
Deseja filho	2,0	7,5
Causas pessoais	18,1	18,5
Outra causa	0,0	2,9
Continuação**	52,5	36,0
Perda de seguimento	3,8	9,4
Anos/mulher	110	32
Mulheres no início	157	64

*= $p < 0,001$ e **= $p < 0,01$

Com relação ao retorno da fertilidade, foram entrevistadas as 72 pacientes que descontinuaram o Cyclofem para engravidar, sendo que duas se recusaram a serem acompanhadas. Dentre as 70 mulheres que foram acompanhadas, 14 iniciaram o uso de outro método contraceptivo. Dentre as 56 restantes, 50 engravidaram até os 12 meses de acompanhamento (82,1%). Três gestações evoluíram para aborto: uma foi uma mola hidatiforme, uma gestação está em seguimento e 41 nasceram vivos. A distribuição das pacientes que engravidaram encontra-se na TABELA 14.

TABELA 14

FREQÜÊNCIA ACUMULADA DAS PACIENTES QUE ENGRAVIDARAM DE ACORDO COM O TEMPO, APÓS A ÚLTIMA INJEÇÃO

Meses	nº de gest/n total	%
1	6/56	10,7
2 - 3	17/56	41,1
4 - 6	37/56	62,5
7 - 9	42/56	78,6
10-12	50/56	82,1

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

O Cyclofem mostrou-se um contraceptivo eficaz, o que pode ser comprovado pela taxa de falha por gravidez, que foi zero nos quatro países. Esta taxa foi discretamente superior às taxas observadas em estudos anteriores com AMP-D, que variaram de 0,3 a 0,7 por 100 mulheres/ano (SCHWALLIE & ASSENZO, 1973; WHO, 1977). Em estudo realizado no Brasil, a taxa de falha por gravidez foi 0,6 por 100 mulheres/ano (COSTA-PAIVA, 1993).

Nossos resultados confirmaram o observado em outros estudos com Cyclofem, como por exemplo um grande estudo comparativo Fase III conduzido pela OMS, através do Programa Especial de Pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento de Pesquisa em Reprodução Humana, onde a taxa de gravidez também foi zero (WHO, 1988).

Ainda que o número de mulheres estudadas e o tempo de acompanhamento tenham sido grandes, outros estudos introdutórios realizados na Indonésia, Jamaica e México mostraram uma taxa de falha do método discretamente superior (0,5, 0,7 e 0,1 por 100 mulheres/ano respectivamente) (HALL e cols., 1994).

Essa diferença deve ser valorizada, pois é provável que, com a difusão deste contraceptivo, as taxas reais de falha venham a ser discretamente superiores a zero. Além disso, é importante ressaltar que se trata de um estudo onde as usuárias foram acompanhadas mensalmente, diminuindo, portanto, a possibilidade de uso incorreto do método através de orientação adequada.

Outro país que participou de um estudo comparativo foi a China, onde os contraceptivos injetáveis são utilizados há mais de duas décadas. Além de Cyclofem e Mesigyna, o Injetável Chinês nº 1 também foi avaliado. Participaram do estudo 2.970 mulheres (998 usando Mesigyna, 990 o Cyclofem e 992 o Injetável Chinês nº 1). O estudo iniciou-se em 1988, mas o esquema do Injetável Chinês foi modificado, devido à alta taxa de gravidez observada. Após a alteração, a taxa de

gravidez caiu para níveis semelhantes aos dos outros dois compostos (0,8%, 0,1% e 0,3% respectivamente).

A análise da eficácia do Cyclofem no nosso estudo deve enfatizar a distribuição etária das usuárias do estudo. Nos quatro países, a grande maioria delas tinha menos de 30 anos, ou seja, tratava-se de uma população jovem, em sua plena fertilidade. Este aspecto deve ser valorizado com uma conotação diferente da que teríamos se estivéssemos diante de grupos de mulheres com idade superior a 35 anos, onde ocorre um declínio natural da fertilidade.

O grupo de mulheres estudado é uniforme também quanto à restrição ao número de filhos. A grande maioria das mulheres tinha até dois filhos. Esta tendência tem sido observada em vários países, sendo que na Colômbia a média de filhos é uma das mais baixas da América Latina (2,9 filhos por casal) (PROFAMÍLIA, 1990).

Com relação à aceitabilidade do Cyclofem, as taxas de continuação foram superiores a 50% ao final do primeiro ano, com exceção da Colômbia.

Para uma adequada avaliação dos resultados observados faz-se necessária, inicialmente, uma análise dos Programas de Planejamento Familiar vigentes em cada país. No Peru, por exemplo, 46% das mulheres que iniciam algum método contraceptivo, descontinuem seu uso antes dos 12 meses. A maioria destas usuárias mudam de método contraceptivo após cinco a seis meses de tê-lo iniciado, muitas vezes por não terem acesso ao que estavam usando. Com relação aos injetáveis disponíveis no Peru, a taxa de descontinuação é mais alta, chegando a 67,5% (KOST, 1993).

Levando-se em conta esses dados, pode-se avaliar que a taxa de descontinuação do Cyclofem aos 12 meses pode ser considerada baixa no Peru (48,6 por 100 mulheres/ano). Este fato provavelmente pode ter sido influenciado por maiores ou melhores cuidados no aconselhamento das usuárias, já que se tratava de um estudo clínico monitorizado pela OMS. Outro motivo foi o fato de nunca ter faltado este anticoncepcional em nenhuma clínica.

A taxa de descontinuação da Colômbia foi significativamente mais alta e deve-se ressaltar que, neste país, o uso prévio de injetáveis

contraceptivos, imediatamente anterior ao estudo, foi inferior aos demais países, denotando pouca familiaridade com os métodos injetáveis. Provavelmente, a maior aceitação do Cyclofem, por parte das usuárias do Brasil, Chile e Peru, deva-se ao fato de que uma maior proporção de mulheres destes países não considera a amenorréia ou as irregularidades menstruais uma razão para o abandono do método, por já estarem acostumadas a estes efeitos colaterais comuns em outros contraceptivos injetáveis.

As taxas de continuação foram superiores às obtidas na Tunísia e México e inferiores às observadas na Indonésia e Jamaica (HALL e cols., 1994). Novamente, uma explicação para estas diferenças encontra-se na freqüência do uso de contraceptivos injetáveis previamente ao uso do Cyclofem. Na Indonésia e na Jamaica, por exemplo, 49,3% e 36,4% das mulheres do estudo usavam anticoncepcionais injetáveis antes de receberem Cyclofem. Em contraposição, nenhuma mulher referiu uso de injetáveis como último método anticoncepcional utilizado, no México ou na Tunísia (HALL e cols., 1994).

No Egito, entretanto, um estudo com Cyclofem não mostrou diferenças quanto ao método anticoncepcional previamente utilizado entre o grupo de mulheres que descontinuaram e as que continuaram usando o Cyclofem. É importante ressaltar que a frequência de uso de contraceptivos injetáveis nos dois grupos foi baixa (em torno de 5,0%) (HASSAN, EL-NAHAL, EL-HUSSEIN, 1994).

Aos 24 meses, percebeu-se uma diminuição das taxas de continuação, nos quatro países ora analisados, do mesmo modo que em outros estudos introdutórios (HALL e cols., 1994). O difícil acesso aos locais de estudo foi uma razão, ao nosso ver, importante para esta queda. Apesar deste fato, observamos uma taxa de continuação de 41% no Brasil, número este comparável aos observados na Indonésia.

Em um estudo realizado entre a OMS e a Sociedade Egípcia de Cuidados com a Fertilidade foram coletados dados de 2.252 mulheres em 11 centros de pesquisa universitários e do Ministério da Saúde, para determinar a eficácia e os efeitos colaterais do Cyclofem e Mesigyna, bem como sua aceitação pelas usuárias. Analisaram-se os resultados obtidos de 20.525 meses/mulher, sendo que 10.492 corresponderam ao

Cyclofem e 10.033 à Mesigyna. As taxas de descontinuação ao final do primeiro ano foram de 38,9% (Cyclofem) e de 38% (Mesigyna), inferiores às observadas em nosso estudo. Portanto, no Egito, a aceitabilidade do Cyclofem parece ter sido melhor que nos países deste estudo.

Em estudo realizado na China, foram baixas as taxas totais de descontinuação após um ano, sendo 13,9% para Mesigyna, 19,1% para Cyclofem e 20,4% para Injetável Chinês nº 1 (SANG e cols., 1995).

Com relação à AMP-D, são relatadas taxas de continuação muito próximas às descritas neste estudo. Em um grande estudo realizado nos EUA, as taxas de continuação entre usuárias de AMP-D foram de 59,4% e 41,5%, com um e dois anos respectivamente (SCHWALLIE & ASSENZO, 1973). Outro estudo com AMP-D, no Brasil, mostrou números superiores, em torno de 70 por 100 mulheres/ano (COSTA-PAIVA, 1993).

Deve-se considerar que esses estudos, principalmente o realizado no Brasil, não se tratavam de estudos introdutórios, mas sim da avaliação de um contraceptivo já utilizado nos países de pesquisa.

Uma das principais razões de descontinuação dos contraceptivos injetáveis é a ocorrência de alterações menstruais. Apesar dos contraceptivos injetáveis mensais determinarem menos alterações no sangramento menstrual do que os injetáveis compostos somente de progestágeno, as irregularidades menstruais e amenorréia podem acontecer.

Neste estudo, a maior taxa de descontinuação aos 12 meses por problemas menstruais foi 9,6 por 100 mulheres/ano, comparável a estudos anteriores (FRASER, 1994; KESSERU, AYDLINK, ETCHEPAREBORDA, 1994). Este número foi inferior ao observado em um estudo da OMS com AMP-D, onde a taxa chegou a 15% (WHO, 1978).

Nossas taxas de descontinuação por amenorréia estiveram entre as observadas na Indonésia (1,4%), Jamaica (1,2%) e México (5,2%), e os obtidos na Tunísia e na Tailândia (13,2% e 14,3%, respectivamente) (HALL e cols., 1994). No Brasil, a taxa de descontinuação por amenorréia foi mais baixa e contribuiu, certamente, para uma maior taxa de continuação aos 12 meses.

Um fator adicional deve ser lembrado com relação à Tunísia. Neste país, o aborto é legal e 42,6% das pacientes que participaram do

estudo tinham terminado a sua última gestação em aborto. Destas, muitas não retornaram à clínica após uma ou duas injeções, colaborando para a alta taxa de descontinuação. Além disso, mais de 30% das usuárias que descontinuaram por problemas de sangramento vaginal desistiram do estudo após a primeira injeção. Este dado pode refletir a falta ou o inadequado aconselhamento antes da escolha do método, principalmente sobre a ocorrência de um episódio de sangramento vaginal duas a três semanas após a primeira injeção (HALL e cols., 1994).

Da mesma forma, a maior taxa de descontinuação do Cyclofem por amenorréia aos 12 meses neste estudo foi 8,1% contra 12% com a AMP-D (WHO, 1978). Não obstante estas diferenças não parecerem tão importantes, deve-se ressaltar que elas se tratam de causas de descontinuação de um contraceptivo e não de ocorrência de alterações menstruais. Sabe-se que o AMP-D induz a estas alterações com freqüências superiores às referidas como causas de descontinuação. O aconselhamento realizado nos programas de planejamento familiar, antes da escolha do método e durante sua utilização, tem contribuído, sem

dúvida, para uma maior aceitação das alterações menstruais que foram determinadas pelo AMP-D.

Mesmo com essas considerações, deve-se ressaltar que uma menor incidência destas alterações nas usuárias de Cyclofem deve ser interpretada como uma vantagem adicional deste método, principalmente para mulheres jovens que não aceitam mudanças no padrão menstrual.

O Cyclofem apresentou uma maior taxa de descontinuação por amenorréia do que a Mesigyna e que o Injetável Chinês nº 1, em um estudo comparativo com mulheres chinesas. A amenorréia e a irregularidade menstrual foram causas de abandono do método em 0,8% e 7,9% (Mesigyna), 5,2% e 12,7% (Cyclofem), e 0,7% e 12,6% (Injetável Chinês nº 1). A incidência um pouco aumentada de amenorréia com Cyclofem (20,5%) pareceu decorrer do baixo índice de massa corpórea das usuárias deste grupo, embora não se possa descartar que tenha sido consequência do conteúdo de acetato de medroxiprogesterona em sua composição (SANG, 1995).

No Egito, a amenorréia foi causa de abandono em 2,7% das usuárias de Cyclofem, taxa inferior à observada em nosso estudo. O

sangramento irregular e prolongado determinou abandono do método em 7,4% e o sangramento prolongado em 2,5% (HASSAN e cols., 1994).

A avaliação de um grupo de usuárias que abandonaram por alterações menstruais mostra maior freqüência de piora do padrão menstrual, ou seja, de ciclos regulares passaram a sangramentos freqüentes (GRAY, PARKER, DIETHELM, 1981).

Sem dúvida, deve ser mais provável que uma mulher suporte amenorréia a sangramentos freqüentes, quando o aconselhamento feito na primeira consulta e o seguimento são satisfatórios. Provavelmente, as diferenças nas taxas de descontinuação por amenorréia e problemas menstruais devam-se a adequados aconselhamentos na escolha do método anticoncepcional. A possibilidade de alterações menstruais deve ser exposta e discutida com a nova usuária ou com a usuária potencial, pois deve ser mais tolerada a sua ocorrência, caso aconteça.

Nos quatro países deste estudo, as taxas de descontinuação por causas pessoais e por causas médicas foram as que mais contribuíram para o abandono do método aos 12 meses e aos 24 meses.

Com relação às causas pessoais, os resultados foram similares nos países do estudo. A principal delas foi mudança da paciente, o que deve ter dificultado o acesso ao Serviço onde receberia o Cyclofem. Podemos supor, então, que se o Cyclofem fosse comercializado nos países de estudo, a facilidade para aquisição e aplicação da injeção diminuiria a taxa de descontinuação por motivos pessoais.

Deve-se considerar também que, mesmo as usuárias que não mudaram de endereço, podem ter tido dificuldades para se deslocarem até as clínicas onde obteriam o Cyclofem. O gasto com transporte e o tempo de espera nas clínicas podem ter determinado estas dificuldades.

Em alguns casos, estas dificuldades podem ter sido ocultadas pelas pacientes, que referiram apenas razões pessoais para descontinuação do método. Aos 24 meses, estes motivos acentuaram-se e houve aumento nas taxas de descontinuação por causas pessoais.

A terceira causa pessoal mais freqüente foi a falta de necessidade de contracepção por viuvez ou separação dos cônjuges.

Outra razão que muito contribuiu para a taxa de descontinuação foram as causas médicas. No Brasil, a descontinuação por causas médicas foi significativamente inferior em relação aos outros países, o que pode ser resultado de uma adequada orientação dos profissionais de saúde envolvidos no estudo.

As principais causas médicas para descontinuação foram dor de cabeça e aumento de peso. Devemos lembrar que a dor de cabeça pode ser causada, em muitos casos, por tensão decorrente de dúvidas sobre o método e que estas dúvidas poderiam ser elucidadas no aconselhamento, na primeira consulta ou no seguimento. No Brasil, é provável que a baixa incidência de causas médicas tenha sido decorrente de um aconselhamento mais adequado.

A cefaléia havia sido relatada anteriormente em estudos com AMP-D como sendo a principal causa de encerramento, excluídas as alterações menstruais (SALEN e cols., 1988). Em revisões mais recentes tem sido minimizada a importância deste sintoma como causa de descontinuação de injetáveis à base exclusivamente de progestágenos (HATCHER e cols., 1994).

A segunda causa médica de descontinuação foi o aumento de peso. Pode-se notar que o aumento de peso no grupo de mulheres que descontinuaram o método com esta queixa foi significativamente maior que o ganho de peso observado nas outras mulheres que participaram do estudo, inclusive as do grupo que descontinuaram o método alegando outras queixas. Chama-nos a atenção, entretanto, o fato de que a média de peso inicial das usuárias que descontinuaram por aumento de peso era maior que nos outros grupos.

Essa constatação difere da observada em estudo anterior com AMP-D, onde se observou maior aumento de peso em usuárias não obesas (COSTA-PAIVA, 1993).

Uma das explicações para este ganho de peso pode estar na composição do Cyclofem. O AMP-D, quando usado trimestralmente, na dosagem de 150mg a cada dose, leva a aumento de peso progressivo. Este aumento de peso parece ser devido mais a um aumento de apetite do que à retenção hídrica (WHO, 1990). Nossos resultados mostraram que 25mg de AMP foram suficientes para determinar aumento de peso.

A perda de seguimento aos 12 meses foi aceitável no Chile e Colômbia, mas extremamente alta no Brasil, e principalmente no Peru. Provavelmente, a dificuldade em se encontrar a paciente após 90 dias da última injeção pode ter sido causada por mudança de endereço, por endereços ou telefones incorretos ou porque o cuidado no seguimento das usuárias não foi adequado. De qualquer forma, houve falha no aconselhamento oferecido a estas pacientes, pois o número foi muito alto. Muito provavelmente, estas mulheres que perderam o seguimento não estavam decididas a usarem o método.

As diferenças nas taxas de continuação e descontinuação puderam ser notadas não só entre os quatro países, mas também entre as clínicas em um mesmo país. Este fato salienta as dificuldades da implantação de estudos deste tipo, que demandam conhecimentos e disposição das pessoas envolvidas em sua realização.

A avaliação dos resultados com um ano do uso do Cyclofem mostrou diferenças entre clínicas do Peru, quanto às taxas de descontinuação por problemas menstruais. Na clínica 12, esta taxa foi de 20,9 e na clínica 10 apenas de 6,3 por 100 anos/mulher. O mesmo

ocorreu com a amenorréia: a taxa de descontinuação na clínica 12 foi quase oito vezes maior que na clínica 10. É possível imaginar diferenças entre as populações estudadas, mas não seriam suficientes para explicar diferenças tão grandes. Talvez as mulheres da clínica 12 não tenham sido tão bem orientadas quanto às da clínica 10, em relação às alterações menstruais.

Outro fato que se evidenciou na análise dos resultados foi que, nos locais onde o recrutamento aconteceu mais rapidamente, a taxa de descontinuação também foi mais alta. Na Colômbia, isso foi evidente e se manifestou pelas altas taxas de descontinuação por outras causas médicas e outras causas pessoais. A explicação para estes resultados é complexa, mas a falta de profissionais treinados no manuseio deste novo método e/ou o desconhecimento do mesmo podem ter colaborado com os resultados deste país.

A preocupação com a reversibilidade do Cyclofem motivou a realização de um estudo sobre o retorno da fertilidade. Esta preocupação deve-se ao fato do Cyclofem apresentar 25mg de acetato de medroxiprogesterona em sua composição. Sabendo-se que o uso de

150mg de AMP-D trimestralmente como contraceptivo pode determinar um retorno da fertilidade mais demorado em algumas mulheres de até um ano após sua descontinuação (BASSOL & GARZA-FLORES, 1994), poderíamos pensar que o uso do Cyclofem talvez provocasse demora no retorno da fertilidade. Contudo, nosso estudo mostrou que 25mg de AMP mensais não são suficientes para impedir o rápido retorno da fertilidade.

Nossos dados mostraram que o retorno da fertilidade após a descontinuação do Cyclofem pode ser comparado com as taxas de gravidez observadas em mulheres sem métodos contraceptivos. Ao final do primeiro ano, os 82% de gestações observadas em nosso estudo são semelhantes aos relatados para casais após um ano de vida sexual ativa sem anticoncepção (TIETZE & LEWIT, 1970; TATUM, 1975; VESSEY e cols., 1978; SIVIN, 1987).

Essa constatação é muito importante para o aconselhamento das usuárias quando vão iniciar o uso do método, pois esta é uma preocupação freqüente das pacientes, sendo que muitas temem tornarem-se estéreis. Este resultado confirma o observado em outros

estudos, que mostraram um rápido retorno da ovulação (AEDO e cols., 1985).

Deve-se fazer notar que 10,7% das mulheres engravidaram no primeiro mês de exposição à gravidez, isto é, o primeiro mês após os 30 dias de vigência da última injeção, o que mostra que não houve efeito contraceptivo após os 30 dias. Além disso, 41% das mulheres engravidaram até o terceiro mês após a suspensão do Cyclofem.

A análise de nossos dados também permitiu verificar que o retorno da fertilidade foi mais rápido provavelmente porque aproximadamente dois terços das mulheres tinham menos de 35 anos de idade nos quatro países. Estes resultados mostraram que o Cyclofem é mais uma opção de método contraceptivo segura e com um rápido retorno da fertilidade após a suspensão do seu uso.

A análise criteriosa das causas de descontinuação permite corrigir problemas no manejo deste contraceptivo. Uma orientação adequada e um bom aconselhamento durante a escolha do contraceptivo por parte das usuárias, assim como durante o seguimento do uso,

podem esclarecer dúvidas e derrubar crenças, diminuindo as descontinuações por alterações menstruais e amenorréia.

Também é importante acentuar que, com a disponibilidade do método para comercialização, o uso do Cyclofem se tornará mais fácil e, possivelmente, mais barato para a paciente, que não precisará deslocar-se para usá-lo.

Acreditamos que os presentes resultados devem ser avaliados com otimismo, já que é premente a necessidade de novos métodos contraceptivos mais eficazes e reversíveis, sobretudo nos países em desenvolvimento. A população do nosso estudo era ainda jovem, principalmente em decorrência da tendência à esterilização observada em alguns países da América Latina, numa faixa etária superior. As clínicas de PROFAMÍLIA, na Colômbia, por exemplo, difundem especialmente o uso do DIU e a esterilização. Em 1980, 24% das mulheres que usavam algum método anticoncepcional estavam esterilizadas. Este número subiu para 33% em 1990. Além disso, entre 35 e 39 anos, 26,6% das mulheres já estavam esterilizadas (PROFAMÍLIA, 1990). Este número no Brasil chega a ser mais alarmante.

No Nordeste, aproximadamente 50% das mulheres aos 40 anos estão esterilizadas (BEMFAM, 1991).

Os bons resultados apresentados nesse estudo introdutório permitem que se discuta a oficialização do Cyclofem e que, mais tarde, sejam realizados novos estudos para reavaliar sua implantação e aceitabilidade em nosso País.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1. Não ocorreu nenhuma gravidez ao término dos 12 e 24 meses de uso do Cyclofem.
- 6.2. As taxas de continuação do Cyclofem aos 12 e 24 meses no Brasil, Chile, Colômbia e Peru foram respectivamente 53,4 e 41,0; 52,2 e 36,8; 42,6 e 24,3; 51,4 e 29,9 por 100 mulheres/ano.
- 6.3. As principais razões de descontinuação nos quatro países, aos 12 e 24 meses, foram as causas médicas e outras causas pessoais.
- 6.4. Houve aumento de peso nas usuárias de Cyclofem, principalmente entre as que descontinuaram por aumento de peso.
- 6.5. O retorno da fertilidade foi rápido, sendo que 82,1% das usuárias engravidaram ao término de um ano da descontinuação do Cyclofem.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO 1

**PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE SELEÇÃO DE CANDIDATAS**

Nome da paciente : _____ No. no projeto : _____

INSTRUÇÕES : Depois de ter recebido informações sobre o tipo de projeto, as pacientes serão entrevistadas e examinadas. Logo após será preenchido este formulário. Se alguma resposta coincidir com os quadrados sombreados, a paciente não poderá ser admitida no projeto. Se todas as respostas coincidirem com os quadrados brancos, a paciente poderá ser admitida.

- | | SIM | NÃO |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. A paciente tem entre 18 e 40 anos de idade ? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 2. Ela aceita receber uma injeção mensal como método anticoncepcional ? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 3. Ela pode voltar a clínica para a injeção mensal ? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| 4. Está amamentando atualmente ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Existe alguma possibilidade de estar grávida ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Nos últimos 12 meses ou durante alguma de suas gravidezes, teve alguma doença que fez com que sua pele ficasse amarela ou sua urina marrom ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Teve doença tromboembólica, infarto ou outra doença cardiovascular, enxaqueca incapacitante, perda de consciência, paralisia, dor pré-cordial ou dispnéia depois de um exercício moderado ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Tem hipertensão ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Tem câncer ou suspeita de câncer ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Tem sangramento anormal de etiologia desconhecida ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Tem descarga anormal pelo(s) mamilo(s) ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Tem Papanicolau classe 3, 4 ou 5 ? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Data da primeira injeção :
(para pacientes aceitas no projeto)

DIA	MÊS	ANO

Se nenhum dos critérios de exclusão ou contra-indicação estão presentes e a paciente aceita participar voluntariamente do projeto depois de ter sido completamente informada, está apta para ingressar no projeto.

Nome do investigador : _____

No. da clínica :

--	--	--	--

Assinatura : _____

Data :

DIA	MÊS	ANO

ANEXO 2

ANEXO 3

**PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE REGISTRO DE INJEÇÃO**

(INJEÇÃO 02 A 04)

R01

IDENTIFICAÇÃO

1. Código do formulário : **R 0 1** 5. Número da usuária :
 2. Número do projeto : **9 2 9 6 0** A) no projeto :
 3. Código do país : **B R A** B) na clínica :
 4. Número da clínica : 6. Iniciais da usuária : _____

REGISTRO DE INJEÇÃO

	0 2	0 3	0 4
7. Número da Injeção :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8. Teve algum problema com sua saúde desde a última injeção ? 1 - Não (Passe a pergunta 10) 2 - Sim, detalhe : (Indique até 2, os mais importantes para a mulher.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	_____ (NÃO PREENCHER) <input type="text"/> <input type="text"/>	_____ (NÃO PREENCHER) <input type="text"/> <input type="text"/>	_____ (NÃO PREENCHER) <input type="text"/> <input type="text"/>
9. Teve alguma doença séria que exigiu tratamento médico ou hospitalização ? 1 - Não 2 - Sim - preencha o formulário de reação adversa (ADV)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. (a) Interrompeu o uso do método ? 1 - Não 2 - Sim, por causa relacionada com a usuária 3 - Sim, por causa relacionada com o serviço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nota : Se a interrupção durou mais de 90 dias encerre o caso e preencha o formulário DES	DIA MÊS ANO <input type="text"/>	DIA MÊS ANO <input type="text"/>	DIA MÊS ANO <input type="text"/>
(b) Se interrompeu o método, data que iniciou o último sangramento :	DIA MÊS ANO <input type="text"/>	DIA MÊS ANO <input type="text"/>	DIA MÊS ANO <input type="text"/>
11. Data da injeção :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12. Número do lote :	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			PESO: <input type="text"/> Kg PRESSÃO ARTERIAL <input type="text"/> / <input type="text"/>

Nome do investigador : _____

Assinatura : _____

Data : DIA MÊS ANO

ANEXO 4

IDENTIFICAÇÃO

(a) Código do formulário : RDS

(b) Número do projeto : 92960

(c) Código do país : BRA

(d) Número da clínica :

(e) Número da usuária :

(f) Iniciais da usuária : _____

DIA MÊS ANO

1. Data da primeira injeção :

Nome do investigador : _____

Assinatura : _____

Data : _____ / _____ / _____

REGISTRO DIÁRIO DE SANGRAMENTO

ANO	DIA MÊS	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					

INSTRUÇÕES : Comece o registro diário com o sangramento que ocorre durante a admissão da usuária no projeto. Marque com um círculo os dias em que se aplica as injeções, com um "S" os dias de sangramento e com um "M" os dias que a usuária só apresenta manchas. Trace uma linha horizontal _____ para os dias em que não ocorreu nenhum sangramento.

ANEXO 5

**PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE DESCONTINUAÇÃO**

DES

IDENTIFICAÇÃO

1. Código do formulário : 5. Número da usuária :

2. Número do projeto : A) no projeto :

3. Código do país : B) na clínica :

4. Número da clínica : 6. Iniciais da usuária : _____

DESCONTINUAÇÃO

7. Causa principal da descontinuação :

- 01 - Gravidez *
- 02 - Problemas menstruais
- 03 - Amenorréia
- 04 - Outra causa médica (queixa) ** (especifique na pergunta 9)
- 05 - Deseja filho
- 06 - Outra causa pessoal (especifique na pergunta 10)
- 07 - Falta de material
- 08 - Mudança de clínica (complete a pergunta 11)
- 09 - Perda de seguimento
- 10 - Outra causa (especifique na pergunta 10)

8. Decisão de descontinuar foi feita por :

- 1 - A usuária
- 2 - O profissional do projeto
- 3 - Ambos (1 e 2)
- 4 - Outro profissional (não do projeto)
- 5 - Não se aplica

* Complete e envie o formulário de gravidez (GR1-GR2) o mais rápido possível e contacte o coordenador local

** Se houve reação adversa envie o formulário de reação adversa (ADV) o mais rápido possível e contacte o coordenador local

9. Se a descontinuação foi por outra causa médica (código 04), detalhe :

(NÃO PREENCHER)

(NÃO PREENCHER)

10. Se a descontinuação foi por outra causa pessoal ou outra causa (código 06 ou 10), detalhe :

(NÃO PREENCHER)

(NÃO PREENCHER)

11. Se trocou de clínica :

(i) Número da nova clínica :

(ii) Novo número da usuária :

Este formulário foi preenchido : 1 - na clínica
2 - visita domiciliar

Nome do investigador : _____ Assinatura : _____

Data do preenchimento deste formulário :

ANEXO 6

**PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE VISITA DOMICILIAR**

INFORMAÇÃO CLÍNICA

Nome do(a) entrevistador(a) : _____

Número da clínica :

Número da usuária :

A) no projeto :

B) na clínica :

Data desta visita :

Data da última injeção :

Número de dias desde a última injeção :

Primeira visita domiciliar ?
1 - Não
2 - Sim

Se não, data da última visita domiciliar :

INFORMAÇÃO DOMICILIAR

Nome da usuária : _____

Sobrenome : _____

Idade : _____ No. de filhos vivos :

Endereço : _____

Ponto de referência : _____

RESULTADO DA VISITA

Foi encontrado o endereço ?
1 - Não (fim do questionário)
2 - Sim

A usuária vive lá ?
1 - Não, conseguiu novo endereço (escreva no verso desta folha)
2 - Não, não foi conseguido novo endereço (fim do questionário)
3 - Sim

Foi entrevistada a paciente ?
1 = Não
2 = Sim

Se não, data da próxima visita :

EFEITOS COLATERAIS - REAÇÃO ADVERSA

1. Como a Sra. tem passado desde sua última visita à clínica ?

1.1 Entrevistador(a): (Marque a resposta correta)

1 - Tem tido problemas de saúde

2 - Não tem tido problemas de saúde (Passe à pergunta 13)

2a. Que problema ou doença a Sra. tem ou teve ?

2b. Já tinha tido isso antes ?

1 - Não
2 - Sim

3. A Sra. consultou um médico, enfermeira ou farmacêutico por este motivo ?

1 - Não (Passe para a pergunta 10)
2 - Sim

4. Onde ? _____

5. Que remédios deram para a Sra. ? (Talvez a paciente possa mostrar-lhe o remédio ou a receita)

(Se a resposta for "Não me deram", passe para a pergunta 7)

6. A Sra. tomou esse remédio ?

1 - Não
2 - Sim

7. Falaram para a Sra. que precisava internar ?

1 - Não (Passe para a pergunta 10)
2 - Sim

8. A Sra. foi internada ?

1 - Não (Passe para a pergunta 10)
2 - Sim

1.2 Entrevistador (a): Se na pergunta 7 a resposta for em consulta seu supervisor para completar uma ficha de reação adversa.

9. Onde a Sra. foi internada ? _____

(Passe para a pergunta 12)

10. A Sra. tomou algum remédio por sua conta ?
(Sem indicação médica)

- 1 - Não (Passe para a pergunta 12)
2 - Sim

11. Qual tomou ? (Talvez ela possa mostrar-lhe o remédio ou a embalagem)

12. Como a Sra. está agora ? _____

13. Quando começou sua última menstruação ?

DIA	MÊS	ANO

14. Por que a Sra. não foi na clínica na data de sua consulta ? (Alguma outra razão?) _____

1.3 Entrevistador(a): Se ela responde que pensa que está grávida, peça a ela que vá à clínica para fazer um teste de gravidez.

1.4 Entrevistador(a): Se já passaram mais de 90 dias desde a última injeção, passe para 1.6.

INTERRUPÇÃO DO MÉTODO

15. A Sra. gostaria de continuar usando Cyclofem ?

- 1 - Não (Pase a 1.6)
2 - Sim

1.5 Entrevistador(a): Diga :

- (a) Que ela pode vir à clínica para outra injeção nos primeiros cinco dias da próxima menstruação.
(b) Que pode demorar dois meses para ter uma menstruação. Entretanto se ela não quer ficar grávida, seria conveniente que ela usasse um método de barreira. Se ela aceitar, dê-lhe o método que escolheu e explique seu uso.

(c) Se ela prefere usar outro método em vez de Cyclofem, peça que volte à clínica.

FIN DA ENTREVISTA

Passe no final da ficha e assine

RESCONTINUAÇÃO

1.6 Entrevistador(a): As perguntas seguintes são só para as mulheres que descontinuaram o método.

1.7 Entrevistador(a): Diga :

Se ela não deseja ficar grávida, ela pode voltar ao consultório durante os cinco primeiros dias da sua próxima menstruação para iniciar outro método. Entretanto, seria conveniente para ela usar um método de barreira. Se ela aceitar, dê a ela o método que escolheu e explique seu uso.

16. Por que a Sra. não quer continuar usando Cyclofem ?
(Alguma outra razão?)

1.8 Entrevistador(a):
(Marque a alternativa correspondente)

- 01 - Está ou esteve grávida. (Passe para 1.9)
02 - Tem problemas menstruais.
03 - Não tem tido menstruação. (Amenorréia)
04 - Está ou esteve doente ou não se sente bem.
(outra causa médica)
05 - Está planejando engravidar.
06 - Tem uma razão pessoal.
(se esqueceu de voltar para a injeção, etc.)
07 - Falta de material ou outro problema do serviço.
08 - Está recebendo Cyclofem em outra clínica.

(a) Qual ? _____

(b) Qual o seu número lá ? _____

(Peça para ver o cartão da clínica)

Outras razões para suspender seu uso : _____

FIN DA ENTREVISTA

Passe para o final da ficha e assine

GRAVIDEZ

I.9 Entrevistador(a): Estas perguntas são somente para mulheres que estão ou estiveram grávidas.

17. Como a Sra. soube que estava (ou está) grávida ?

- 1 - Conhece seus sintomas
- 2 - Por um exame ginecológico
- 3 - Por um teste de gravidez (pregnoston-gonadotrofina)
- 4 - Por uma ecografia

18. A Sra. ainda está grávida ?

- 1 - Não (Passe para a pergunta 20)
- 2 - Sim

19. Qual a data provável do parto :

DIA	MÊS	ANO

I.10 Entrevistador(a): Diga que você lhe fará pelo menos uma nova visita depois do término da gravidez.

20. A Sra. controlou (ou está controlando) a gravidez ?

- 1 - Não (Passe para a pergunta 22)
- 2 - Sim

I.11 Entrevistador(a): Se na pergunta 20 a resposta é Não, e a mulher ainda está grávida, diga que ela pode ir à clínica para receber atenção pré-natal.

21. Onde controlou (ou está controlando) a gravidez ?

22. A Sra. teve (ou tem) algum problema de saúde durante sua última (atual) gravidez ?

- 1 - Não (Passe a I.12)
- 2 - Sim

23. Que problemas a Sra. teve (ou tem) ?

24. A Sra. tomou (está tomando) algum remédio ?

- 1 - Não (Passe a I.12)
- 2 - Sim

25. Que remédios a Sra. tomou (ou está tomando) ?

(Talvez ela possa mostrar-lhe a embalagem dos remédios: tabletas, cápsulas, etc e/ou a receita médica)

I.12 Entrevistador(a): Se a mulher está grávida, termine a entrevista. Passe ao final da ficha e assinhe-a.

26. Como terminou sua última gravidez ?

- 1 - Aborto
- 2 - Nascido morto
- 3 - Nascido vivo

27. Foi atendida em um hospital ou clínica ?

- 1 - Não (Passe para a pergunta 29)
- 2 - Sim

28. Onde ?

29. A Sra. teve problema de saúde depois dessa gravidez ? (Quais ?)

I.13 Entrevistador(a): Se a última gravidez foi aborto ou nascido morto, termine a entrevista. Passe ao final da ficha e assinhe-a.

30. Seu bebê nasceu bem ?

- 1 - Não
- 2 - Sim (Passe para a pergunta 32)

31. Que problema teve seu bebê ?

32. Seu bebê está vivo ?

- 1 - Não
- 2 - Sim

33. Quanto pesou o seu bebê ao nascer ?

FIM DA ENTREVISTA

Assinatura do(a) Entrevistador(a) : _____

ANEXO 7

**PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE GRAVIDEZ**

GR2

IDENTIFICAÇÃO

1. Código do formulário : **GR2** 5. Número da usuária :
 2. Número do projeto : **92960** A) no projeto :
 3. Código do país : **BRA** B) na clínica :
 4. Número da clínica : 6. Iniciais da usuária : _____

7. Data do primeiro dia da última menstruação : DIA MÊS ANO
 | |

8. Data da última injeção : DIA MÊS ANO
 | |

9. Drogas usadas desde a última injeção :
 _____ -
 (NÃO PREENCHER)

10. Data estimada da concepção : DIA MÊS ANO
 | |

11. Foi realizado teste de gravidez ?
 1 - Não
 2 - Sim

Nome do investigador : _____ Assinatura : _____
 Data : DIA MÊS ANO
 | |

RESULTADO DA GRAVIDEZ

Ao final da gravidez, favor completar o seguinte :

12. Data de término da gravidez : DIA MÊS ANO
 | |

13. Tipo de término da gravidez :
 1 - Nascido vivo
 2 - Nascido morto
 3 - Aborto provocado
 4 - Aborto espontâneo
 5 - Gravidez ectópica/molar

14. Condição do recém-nascido (se aplicável) : _____
 (NÃO PREENCHER)

15. Nome do profissional responsável : _____

Nome do investigador : _____ Assinatura : _____
 Data : DIA MÊS ANO
 | |

ANEXO 8

PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE REAÇÃO ADVERSA

ADV

IDENTIFICAÇÃO

1. Código do formulário : 5. Número da usuária :
A) no projeto :
2. Número do projeto : B) na clínica :
3. Código do país : 6. Iniciais da usuária : _____
4. Número da clínica :

7. Data do evento : desde

DIA	MÊS	ANO

 até

DIA	MÊS	ANO

8. Descrição do evento :

9. Alguma condição que predispõe ?

10. Usando alguma medicação concomitante ?

11. Medidas usadas para tratar a paciente :

12. Resultado médico do evento :

13. Nome do profissional responsável : _____

(NÃO PREENCHER)

<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				
<input type="text"/>				

Nome do investigador : _____ Assinatura : _____

Data :

DIA	MÊS	ANO

ANEXO 9

**FORMULARIO DE SEGUIMIENTO DE RETORNO DE LA
FERTILIDAD DESPUES DEL USO DE CYCLOFEM**

IDENTIFICACION

Código del país :

Número de la usuaria en :

Número del estudio :

a) el estudio :

Número de la clínica :

b) la clínica :

1. Fecha de la última inyección :

2. Edad al discontinuar : años completos

3. Fecha de la entrevista :
(7 meses post inyección)

4. Tuvo relaciones sexuales en los últimos 6 meses ?

1 - Sí

5. Se embarazó ? 1 - Sí (llene preguntas 17-20)
2 - No (pasa a 7)

2 - Sí, solo hasta

3 - No (FIN DE LA ENTREVISTA)

6. Fecha de la última menstruación :
999999 = ignorado

7. Está usando otro método anticonceptivo : 1 - Sí
2 - No (pasa a 10)

8. Cuando comenzó a usarlo : 999999 = ignorado

9. Por qué discontinuó el uso de Cyclofem ? _____ (textual) (FIN DE LA ENTREVISTA)

10. Fecha de la entrevista :
(a los 13 meses post inyección)

11. Tuvo relaciones sexuales en los últimos 6 meses ?

1 - Sí

12. Se embarazó ? 1 - Sí (llene preguntas 17-20)
2 - No (pasa a 14)

2 - Sí, solo hasta

3 - No (FIN DE LA ENTREVISTA)

13. Fecha de la última menstruación :
999999 = ignorado

14. Está usando otro método anticonceptivo : 1 - Sí
2 - No (FIN DE LA ENTREVISTA)

15. Cuando comenzó a usarlo : 999999 = ignorado

16. Por qué discontinuó el uso de Cyclofem ? _____ (textual) (FIN DE LA ENTREVISTA)

LLENAR SOLAMENTE EN CASO DE EMBARAZO

17. Fecha del fin del embarazo :

18. Edad gestacional calculada : en semanas (99=ignorado)

19. Término del embarazo : 1 - Nacido vivo 3 - Aborto espontáneo 5 - Embarazo ectópico
2 - Nacido muerto 4 - Aborto provocado 6 - Mola

20. Condiciones del recién nacido : _____

FIRMA DEL INVESTIGATOR PRINCIPAL : _____

ANEXO 10

PROJETO INTRODUTÓRIO DE CYCLOFEM
FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO VOLUNTÁRIO E INFORMADO

Nome : _____ No. da Clínica : _____ No. do projeto : _____

A Sra. foi informada e compreendeu que : (Marque com um X no quadrado correspondente)

- 1. Sua participação no projeto é voluntária.
- 2. A clínica lhe fornecerá Cyclofem e a controlará por um ano ou até que você decida interromper seu uso.
- 3. Cyclofem é um novo anticoncepcional injetável mensal.
- 4. Cyclofem é composto de dois hormônios (Estrógeno e Progestágeno).
- 5. Cyclofem é um método altamente eficaz se usado todos os meses.
- 6. Se decidir interromper o uso de Cyclofem, a Sra. recuperará sua ovulação rapidamente.
- Cyclofem pode ser usado por períodos curtos ou longos, de acordo com seu desejo ou necessidade.
- Deverá voltar para uma nova injeção entre 27 e 33 dias depois de cada aplicação.
- Se não voltar nos dias indicados não poderá receber uma nova injeção até sua próxima menstruação e a clínica lhe dará um método de barreira para usar durante esse período.
- 10. Receber mais de uma injeção de uma vez não lhe protegerá mais nem por mais tempo de uma gravidez.
- A injeção será aplicada na nádega ou no braço e pode provocar uma ligeira dor.
- Sua primeira menstruação provavelmente ocorrerá 10 a 20 dias depois da primeira injeção.
- 13. As menstruações posteriores ocorrerão quase sempre entre as injeções e não no momento de receber uma nova injeção.
- 14. Durante o uso de Cyclofem, algumas mulheres podem apresentar alterações da menstruação. Estas alterações podem ser: aumento ou diminuição da quantidade de sangue das menstruações, irregularidade menstrual, manchas e inclusive pode chegar a faltar algumas menstruações.
- 15. Os efeitos colaterais geralmente vinculados à outros anticoncepcivos hormonais podem também ocorrer com Cyclofem.
- 16. Terá o direito de interromper Cyclofem em qualquer momento e isto não lhe impedirá de receber outro método anticoncepcional e outros serviços por parte da clínica.
- 17. A clínica tem o direito de decidir suspender o uso de Cyclofem por razões médicas.
- 18. Se interromper o método, a clínica terá o máximo interesse em conhecer o motivo pelo qual isto ocorreu.
- 19. Não receberá nenhuma compensação material por usar Cyclofem.
- 20. Será bem-vinda a clínica cada vez que queira consultar por preocupações ou dúvidas.
- 21. Toda informação será confidencial, mas o pessoal da clínica e do projeto revisará todos os formulários.

Eufui informada, em detalhes, sobre as características deste projeto e todas as perguntas e dúvidas foram respondidas por um dos investigadores a minha inteira satisfação. Estou de acordo em participar do projeto.

Assinatura da usuária : _____ Data : _____
Assinatura de uma testemunha : _____ Data : _____
Nome do investigador : _____ Assinatura : _____

SUMMARY

8. SUMMARY

The aim of this introductory trial was to evaluate the clinical performance of a monthly injectable contraceptive with 5mg estradiol cypionate + 25mg medroxyprogesterone acetate (MPA) (Cyclofem). A total of 3.139 women were followed in four countries: Brazil, Chile, Colombia and Peru with a total of 2364 women-years of experience without pregnancy attributed to the method. It were determined the rates of continuation and the reasons of discontinuation with 12 and 24-months. The overall 12-month life table discontinuation rates ranging from 46,6 in Brazil to 57,4 in Colombia. At 24-month, these rates ranging from 59,0 in Brazil to 75,7 in Colombia. The main reasons of discontinuation with 12 and 24 months, in the four countries, were medical and personal reasons. We studied weight changes in Cyclofem users and the fertility return of those women that discontinued this method because of pregnancy desire. The group that discontinued by overweight got more fat than the group that did not discontinue and group that discontinued by other reasons. The rate of pregnancy in

women that discontinued by pregnancy desire was 82,1% with 12 months. We concluded that Cyclofem is a safe contraceptive, that it can determine weight gain and a prompt fertility return after discontinuation of treatment.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

* 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AEDO, A.R.; LANDGREN, B.M.; JOHANNISSON, E.; DICZFALUSY, E.
- Pharmacocynetic and pharmacodynamic investigations with monthly injectable contraceptive preparations. **Contraception**, **3**:453-69, 1985.
2. BABCOCK, J.C.; GUTSELL, E.S.; HERR, M.E.; HOGG, J.A.; STUCKI, J.C.; BARNES, L.E.; DULIN, W.E. - 6 a methyl-17a hydroxyprogesterone 17-acylates; new class of potent progestins. **J Am. Chem. Soc.**, **80**:2904-5, 1958.
3. BASSOL, S. & GARZA-FLORES, J. - Review of ovulation return up discontinuation of once-a-month injectable contraceptives. **Contraception**, **49**:441-53, 1994.
4. BEMFAM - **Fecundidade, anticoncepção e mortalidade infantil. Pesquisa sobre saúde familiar no Nordeste.** Demographic and Health Surveys - Institute for Resource Development - Macro International Inc., 1991, p. 43.
5. BENAGIANO, G. - Long-acting systemic contraceptives. In: DICZFALUSY, E., ed. - **Regulation of human fertility.** Copenhagen, 1977. p. 323-60.
6. BENAGIANO, G. & PRIMIERO, F.M. - Long-acting contraceptives. Present status. **Drugs**, **25**:570-609, 1983.

HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1990. 45p.

7. BENETT, R.C. - Depomedroxyprogesterone acetate (DepoProvera) for contraception. **Population Reports**, (5):Aug, 1995.
8. BRIGGS, M.H. - Progestogens and mammary tumors in the beagle bitch. **Rev. Vet. Sci.**, 28:199-202, 1980.
9. COOKSON, K.M. - The parenteral toxicity of Cyclofem. **Contraception**, 49:303-33, 1994.
10. COSTA-PAIVA, L.H.S. - **Avaliação da performance do acetato de medroxiprogesterona injetável como anticoncepcional e efeitos sobre o peso corporal, pressão arterial, ciclo menstrual e histologia endometrial**. Campinas, 1993. [Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas].
11. COUTINHO, E.M. & SOUZA, J.C. - Conception control by monthly injections medroxyprogesterone suspension and a long-acting oestrogen. **J. Repr. Fertil.**, 15:209-14, 1968.
12. EL-ETREBY, M.F.; GRAF, K.J.; BEIER, S.; ELGER, W.; GUNZEL, P.; NEUMANN, F. - Suitability of the beagle dog as a test model for the tumorigenic potential of contraceptive steroids. A short review. **Contraception**, 20:237-57, 1979.
13. FRANK, D.W.; KIRTON, K.T.; MURCHISON, T.E.; QUINLAN, W.J.; COLEMAN, M.E.; GILBERTSON, T.J.; FEENSTRA, E.S.; KIMBALL, F.A. - Mammary tumors and serum hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone for four years. **Fertil. Steril.**, 31:340-6, 1979.
14. FRASER, I.S. - Vaginal bleeding patterns in women using once-a-month injectable contraceptives. **Contraception**, 49:399-420, 1994.
15. GRAY, R.H.; PARKER, R.A.; DIETHELM, P. - Vaginal bleeding disturbances associated with the discontinuation of long-action injectable contraceptive. **Br. J. Obst. Gynecol.**, 33:217-21, 1981.

16. GUAL, C.; PEREZ-PALACIOS, G.; PEREZ, A.E. - Metabolic fate of a long-acting injectable estrogen-progestogen contraceptive. **Contraception**, 7:271-84, 1973.
17. HALL, P.E. & FRASER, J.S. - Monthly injectable contraceptives. In: MISHELL JR., D.R., ed. - **Long acting steroid contraception**. New York, Raven Press, 1983. p. 65-88.
18. HALL, P.E.; WORLD HEALTH ORGANIZATION; TASK FORCE ON RESEARCH ON INTRODUCTION AND TRANSFER OF TECHNOLOGIES FOR FERTILITY REGULATION. - The introduction of Cyclofem into national family planning programmes: Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico, Thailand and Tunisia. **Contraception**, 49:489-507, 1994.
19. HASSAN, E.O.; EL-NAHAL, N.; EL-HUSSEIN, M. - Acceptability of once-a-month injectable contraceptives Cyclofem and Mesigyna in Egypt. **Contraception**, 49:469-87, 1994.
20. HATCHER, R.A.; TRUSSELL, J.; STWART, F.; STWART, G.K.; KOWAL, D.; GUEST, F.; CATES JR., W.; POLICAR, M.S. - **Contraceptive Technology**, 16^a ed., IRVINGTON PUBLISHERS, INC., New York, 1994, 285p.
21. INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION (IPPF) - Injectable contraceptives: safe and effective. **IPPF Med. Bull.**, 16:3-4, 1982.
22. INTERNATIONAL PLANNED PARENTHOOD FEDERATION (IPPF) - Statement on injectable contraception. **IPPF Med. Bull.**, 169:6, 1992.
23. JORDAN, A. - FDA requirements for nonclinical testing of contraceptive steroids. **Contraception**, 46:499-509, 1992.
24. KEIFER, W.S., LEE, A.F.; SCOTT, J.C. - A clinical evaluation of a monthly injection for conception control. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 107:400-10, 1970.

25. KESSERU, E.V.; AYDLINK, S.; ETCHEPAREBORDA, J.J. - Multicentred phase III clinical trial of norethisterone enanthate 50mg plus estradiol valerate 5mg as a monthly injectable contraceptive; final three-year report. **Contraception** **50**:329-37, 1994.
26. KOST, K. - The Dynamics of Contraceptive use in Peru. *Studies in Family Planning*, v. 24, nº 2, 1993.
27. LOBO, R.A. - Absorption and metabolic effects of different types of estrogens and progestogens. **Obstet. Gynecol. Clin. North Am.**, **14**: 143-69, 1987.
28. NEWTON, J.R.; D'ARCANGUES, C.; HALL, P.E. - A review of "once-a-month" combined injectable contraceptives. **J. Obst. Gynecol.**, **14 (Suppl.1)**:S1-S34, 1994.
29. POPULATION REPORTS - Injectable progestogens: official debate but use increases. Washington, USA, 1975. 16p. (série K, nº 1).
30. POPULATION REPORTS - Progestogênios de ação prolongada: promessas e perspectivas. Baltimore, USA, 1984. 46p. (série K, nº 1).
31. POPULATION REPORTS - Os anticoncepcionais hormonais: novos métodos de ação prolongada. Baltimore, USA, 1987. 20p. (série K).
32. POPULATION REPORTS - Injectables and Implantes. New Era for Injectables Series K, nº 5, Aug 1995.
33. PROFAMÍLIA - **Planificación familiar: conocimiento de metodos y de fuentes. Encuesta de prevalencia, demografía y salud 1990.** Demographic and Health Surveys - Institute for Resource Development - Macro International Inc., 1990, p. 51-73.

34. RECIO, R.; GARZA-FLORES, J.; SCHIAVON, R.; REYES, A.; DIAS-SANCHEZ, Z.V.; VALLES, V.; LUZ DE LA CRUZ, D.; CROPEZA, G.; PEREZ-PALACIOS, G. - Pharmacodynamic assesment of dihydroxyprogesterone acetophenide plus estradiol enanthate as a monthly injectable contraceptive. **Contraception**, **33**:579-89, 1986.
35. REIFENSTEIN JR., E.C.; PRATT, T.E.; HARTZELL, K.A.; SHAFER, W.B. - Artificial menstrual cycles induced in ovulating women by monthly injection of progestogen-estrogen. **Fertil. Steril.**, **16**:652-64, 1965.
36. SALEN, H.T.; SALAT, M.; ALY, M.Y.; THABET, A.I.; SHAABAN, M.M.; FATHALLA, M.F. - Acceptability of injectable contraceptives in Assiut, Egypt. **Contraception**, **38**:697-710, 1988.
37. SAMMOUR, M.B. & EL-HAFIZ, M.A. - The remote changes in the endometrial histology and cervico-vaginal cytology with the long-acting hormonal contraceptive. **Fertil. Steril.**, **21**:464-8, 1970.
38. SANG, G.W. - The injectable contraceptives under development in the People's Republic of China. Presentation at the National Symposium on Injectable Preparations, Implants and Vaginal Rings for Fertility Regulation, Hangzhou, 14-15, January, 1983.
39. SANG, G.W. - Pharmacodynamic effects of once-a-month combined injectable contraceptives. **Contraception**, **49**:361-85, 1994.
40. SANG, G.W.; SHAO, Q.X.; GE, R.S.; GE, J.L. - A multicentred phase III comparative clinical trial of Mesigyna, Cyclofem and Injectable n° 1 given monthly by intramuscular injection to chinese women I. Contraceptive Efficacy and side effects. **Contraception**, **51**:67-83, 1995.

41. SCHWALLIE, P.C. & ASSENZO, J.R. - Contraceptive use-efficacy study utilizing Depo-Provera administered as an injection once every six months. **Contraception**, **6**:315-27, 1973.
42. SEIBERT, B. & GUNZEL, P. - Animal toxicity studies performed for risk assessment of the once-a-month injectable contraceptive Mesigyna. **Contraception**, **49**:303-31, 1994.
43. SHEFFIELD, W.H.; SOULE, S.D.; HERZOG, G.M. - Cyclic endometrial change in response to monthly injections of an estrogen-progestogen contraceptive drug. A histologic study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **103**:828-35, 1969.
44. SIEGEL, I. - Contraception control by long-acting progestogens: preliminary report. **Obstet. Gynecol.**, **21**:66-8, 1963.
45. SIVIN, I. - International experience with implant contraception. In: RATNAM, S.S.; TEOH, E.S.; LIM, S.N. - **Proceedings of the 12th World Congress on Fertility and Sterility, Singapore, 1986**. v. 6, Contraception. Park Ridge, N.J.: Pathernon Publishing Group, 1987. p.121-6.
46. TATUM, H.J. - Comparative experience with newer models of the Cooper T in the United States. In: HEFNAWI, F. & SEGAL, S.J., eds. - **Analysis of intrauterine contraception**. Amsterdam, 1975, p. 155-63.
47. TAYMOR, M.L.; PLANCK, S.; YAHIA, C. - Ovulation inhibition with a long acting parenteral progestogen-estrogen combination. **Fertil. Steril.**, **15**:653-60, 1964.
48. THOMAS, D.B. & NOONAN, E.A. - Breast cancer and depot-medroxyprogesterone acetate: A multinational study. **Lancet**, **338**:833-8, 1991.
49. TIETZE, C. & LEWIT, S. - Evaluation of intrauterine devices - Ninth progress report of the cooperative statistical program. **Stud. Fam. Plann.**, **1**:1-40, 1970.

50. TIETZE, C. & LEWIT, S. - Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. In: TIETZE, C. - **Public health: select papers of Christopher Tietze**. New York, Springer, Verlag, 1987. p. 77-88.
51. TOPOZZADA, M. - The clinical use of monthly injectable contraceptive preparations. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **32**:335-47, 1977.
52. VECCHIO, T.J. - Long-acting injectable contraceptives advances in steroid. **Bioch. Pharm.**, **5**:1-64, 1976.
53. VESSEY, M. P.; WRIGHT, N.H.; McPHERSON, K.; WIGGINS, P. - Fertility after stopping different methods of contraception. **Br. Med. J.**, **1**:265-7, 1978.
54. WALLACH, E.E. & GARCIA, C.R. - Contraception with an intramuscular estrogen progestogen preparation administered monthly: experience with 4512 cycles of use. **Contraception**, **1**:185-207, 1970.
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate. **Contraception**, **15**:513-33, 1977.
56. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Multinational comparative clinical evaluation of two long-acting injectable contraceptive steroids: Norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate. 2. Bleeding patterns and side effects. **Contraception**, **17**:395-406, 1978.
57. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Facts about injectable contraceptives. Memorandum from a WHO meeting. **Bulletin of the World Health Organization**, **60**:199-210, 1982.

58. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Special Programm of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. A multicentred phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intra muscular injection. I. Contraceptive efficacy and side effects. **Contraception**, **37**:1-20, 1988.
59. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Injectable contraceptives: their role in family planning, monograph. Geneva, 1990.
60. WORLD HEALTH ORGANIZATION - Facts about once-a-month injectable contraceptives: memorandum from a WHO meeting. **Bulletin of the World Health Organization**, **71**:677-89, 1993.
61. YUSSMANN, M.A. & TAYMOR, M.L. - Ovulation inhibition with a long-acting injectable contraceptive IV. Return of reproductive function after discontinuation. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **108**:901-7, 1970.