

EXPERIÊNCIA COM O DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL*

An experience with the levonorgestrel intrauterine device

Amaury Teixeira Leite Andrade**

Dimas Augusto Carvalho Araujo**

Anthony D'Aurea Gouvêa Abranches***

Gilberto Nogueira Andrade**

ANDRADE, Amaury Teixeira Leite; ARAUJO, Dimas Augusto Carvalho; ABRANCHES, Anthony D'Aurea Gouvêa; ANDRADE, Gilberto Nogueira. Experiência com o dispositivo intrauterino de levonorgestrel. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 17, p. 51-59, 1998.

Resumo: Atualização dos dados da pesquisa sobre o dispositivo intrauterino (DIU) liberador de 20 mcg/dia de levonorgestrel (DIU-LNG) comparado com o DIU de cobre, TCu 380A, em estudo multicêntrico da Organização Mundial da Saúde (OMS), desenvolvida na Maternidade Therezinha de Jesús e no CEPECS, para o Centro de Biologia da Reprodução da UFJF. Em 200 mulheres, foram avaliados os índices de continuação, os abandonos, os efeitos colaterais e outros eventos ao longo de 4 anos com 3972 meses/mulher para o TCu 380A e com 3544 meses/mulher de observação com o DIU-LNG. Neste período houve 21 descontinuações com o TCu 380A e 35 com o DIU-LNG. Considerando-se que 19 usuárias pediram para retirar o DIU porque queriam nova gestação o índice de continuação com os dois DIUs é bastante aceitável (79% com o DIU de cobre e 65% com o DIU-LNG). Os efeitos colaterais mais frequentes com o uso do DIU-LNG foram o sangramento irregular e a amenorréia. Trinta usuárias tiveram amenorréia, mas apenas 6 tiveram seu DIU removido por esta causa, as demais aceitaram continuar. Não houve neste período nenhuma gravidez, e apenas 4 pacientes foram perdidas no seguimento. O DIU-LNG por sua alta eficácia e poucos efeitos colaterais é uma promessa de um novo e excepcional método contraceptivo.

Palavras-chave: Diu. Levonorgestrel. Diu de Cobre.

INTRODUÇÃO

O dispositivo intrauterino (DIU) vem se firmando como um dos métodos anticoncepcionais mais confiáveis, baratos e de longa duração.

Desde 1973, o Programa Especial de Pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento de Pesquisa em Reprodução Humana da Organização Mundial de Saúde (OMS), tem se preocupado com o desenvolvimento e testes de novos dispositivos intrauterinos que tenham

* Esta pesquisa recebeu suporte financeiro do Programa Especial de Pesquisa, Desenvolvimento e Treinamento em Pesquisa em Reprodução Humana, Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça.

** Pesquisadores do Centro de Biologia da Reprodução, da UFJF.

*** Pesquisador do Centro de Pesquisas Clovis Salgado (CEPECS), de Belo Horizonte.

menores índices de remoção por dor e/ou sangramento e por expulsão. Isto levou ao desenvolvimento e experimentação de sistemas de liberação de esteróides em microdoses e pesquisa em novas drogas (p. ex. derivados da diamidina) que teriam não somente um efeito antifertilizante aceitável mas também teriam uma perda sanguínea muito reduzida quando liberados por um sistema intrauterino. Por uma série de razões, inclusive a baixa eficácia e estimativa tempo/custo, estas linhas de pesquisa não continuaram.

Paralelamente ao desenvolvimento de novos sistemas de liberação intrauterina de drogas, o Programa Especial tem avaliado um número de DIUs que foram e continuam sendo utilizados em programas nacionais de planejamento familiar. A rede de centros colaboradores do Programa Especial provê um recurso importante para avaliações multicêntricas em larga escala de DIUs que, ou já fazem parte de programas de planejamento familiar ou estão sendo recomendados para isto, ou onde algumas dúvidas foram levantadas quanto à sua segurança e/ou eficácia e aceitabilidade.

Em publicação da OMS, os índices de gravidez após 7 anos de uso do dispositivo TCu 380A foi de 1,6%, o qual foi significativamente menor que o índice encontrado com outros dispositivos (OMS, 1990), sendo este o DIU mais empregado atualmente em todo o mundo.

Estudos multicêntricos, limitados principalmente aos países desenvolvidos da Europa, sugeriram que o dispositivo intrauterino que libera levonorgestrel (DIU-LNG) apresenta um índice anual de gravidez inferior a 0,5% e índices reduzidos de extração por dor e/ou sangramento. Entretanto, a incidência de amenorréia é maior do que a apresentada com os outros tipos de DIUs. O dispositivo com levonorgestrel, já está liberado comercialmente nos países do mercado comum da Europa e deverá ser brevemente lançado no Brasil.

O propósito deste projeto é estudar a segurança e eficácia deste dispositivo comparando-o com DIU "standard", o TCu 380A num trabalho multicêntrico dos institutos de pesquisa clínica da OMS, principalmente nos países em desenvolvimento, do qual este centro faz parte. Este relatório é preliminar, relatando a experiência aos 4 anos de estudo.

USUÁRIAS E MÉTODOS

Em cerca de 20 centros da OMS, sendo 200 mulheres/centro, sadias, voluntárias, bem informadas, com idade entre 18 e 45 anos e que já tenham tido pelo menos um filho, foram alocadas de modo aleatorizado (seleção originada por computador da OMS) em um dos dois grupos de DIUs: 100 mulheres foram inseridas com o TCu 380A e 100, com o DIU-LNG. Os seguimentos foram feitos aos 3, 6 e 12 meses após a inserção e a seguir, em intervalos anuais por 10 anos. Este é o primeiro estudo randomizado, comparativo de grande porte realizado em países em desenvolvimento.

O dispositivo com levonorgestrel é baseado no modelo do dispositivo Nova T com uma estrutura de polietileno, com uma haste que é uma mistura de polidimetilsiloxane e levonorgestrel moldados em torno do braço vertical. A haste é revestida com uma membrana de polidimetilsiloxane que regula a liberação da medicação. O dispositivo é inserido no útero onde libera 20 mcg de levonorgestrel/dia por pelo menos 5 anos. Dessa forma a concentração de levonorgestrel no plasma é mantida, com o nível se estabilizando em torno de 0.3-0.6 nmol/l poucas semanas após a inserção do dispositivo.

Os principais objetivos desta pesquisa são comparar a eficácia, efeitos colaterais e índices de continuação de dois dispositivos intra-uterino: o DIU-LNG e o DIU TCu 380A, em inserção de intervalo.

RESULTADOS

Foram inseridos 100 dispositivos de DIU-LNG e foram observados até o momento 3.544 meses/mulher enquanto que 3.972 meses/mulher foram estudados com o DIU TCu 380A, também em 100 usuárias, após 4 anos de acompanhamento (Tabela 1).

Tabela 1: Observações com dois dispositivos intra-uterinos.

DIUs	N	Descont.	Contin.	Meses/mulher
TCu 380A	100	21%	79%	3954
DIU-LNG	100	35%	65%	3524

N = número de casos.

Houve 35 descontinuações com o DIU-LNG e 21 com o DIU TCU 380A e as razões de retirada do dispositivo estão na Tabela 2.

Tabela 2: Razões de descontinuação, aos 4 anos de observação

	TCu 380A	DIU-LNG
Médicas		
Expulsão	5	4
Dor	3	1
Sangramento	2	4
Sangramento/dor	1	0
Amenorréia	0	6
Outros	0	1
Não médicas		
Desejo de nova gestação	7	12
Não necessita mais	0	2
Perda de seguimento	1	3
Razão pessoal	2	2

Houve um total de 9 expulsões dos DIUs, sendo 4 com o DIU-LNG, apenas uma remoção por dor com o DIU-LNG, e a maioria das descontinuações foi por alterações de sangramento ou amenorréia.

Ao longo dos 4 anos houve um número significativo de mulheres que queriam nova gravidez, e apenas 4 foram perdidas no seguimento. Nenhuma gravidez ocorreu com nenhum dos dois DIUs, demonstrando altíssima eficácia.

DISCUSSÃO

O dispositivo contendo levonorgestrel com liberação de 20 mcg/dia, apresentou um índice de gravidez aos 5 anos de uso de 1,1%: no primeiro ano foi de 0,1-0,2 por 100 mulheres. Posteriormente o índice anual de gravidez tem sido também de 0,1-0,2, e o índice de gravidez acumulado aos 5 anos é de 0,5-1,1 por 100 mulheres/ano. O índice de gravidez ectópica é de 0,02 por 100 anos-mulher. O índice correspondente para os dispositivos com cobre é de 0,1-0,25 por 100 anos-mulher (SIVIN et al., 1990).

No presente estudo, até o momento, não ocorreu nenhuma gravidez, com mais de 3500 meses/mulher de observação, o que indica que é provavelmente o método anticoncepcional temporário de maior eficácia, chegando próximo à eficácia da contracepção definitiva, por métodos cirúrgicos de acordo com estudos anteriores (STURRIDGE; GUILLEBAUD, 1996).

Na literatura, baseados nos índices de continuação, o DIU-LNG é tão bem aceito quanto os DIUs de cobre (LAHTEENMAKI et al., 1997); o índice de continuação após um ano é de aproximadamente 80 por 100 anos-mulher. Aos 5 anos entre as mulheres usando TCU 380Ag foi de 40,6 por 100 comparado com o índice de 33 por 100 entre as mulheres usando o DIU-LNG ($p < 0.001$) (SIVIN et al., 1990).

No estudo do Indian Council (1989) as taxas de continuação foram significativamente menores com o DIU-LNG (74,5, 58,7 e 38,8 com 1 ano, 2 anos e 3 anos respectivamente) quando comparado com outros dispositivos a base de cobre, os quais variaram entre 82,4 a 84,4 com 1 ano, 66,6 a 69,9 aos 2 anos e 45,4 a 50,4 aos 3 anos. A diferença nos índices de descontinuação foram principalmente devido a distúrbios menstruais (amenorréia, sangramento irregular) os quais foram maiores com DIU-LNG (27,9 por 100 usuárias) quando comparado com os outros tipos de dispositivos de cobre (13,4-15,4 por 100 usuárias) aos 36 meses de uso.

Na presente observação a taxa de continuação é de 65%, mas levando-se em consideração que um grande número foi por desejo de nova gravidez, este índice é muito aceitável.

O efeito colateral mais freqüente é o sangramento irregular ou a amenorréia. Esta é também a principal causa de descontinuação durante o primeiro ano de uso. As alterações no sangramento usualmente consistem em irregularidades, manchados ou amenorréia. Um aumento no número de dias de sangramento ou manchado é mais comum nos primeiros meses de uso. O dispositivo de levonorgestrel leva a uma redução da perda sangüínea menstrual (NILSSON 1977; FAUNDES et al., 1988; STURRIDGE; GUILLEBAUD, 1996). Mulheres apresentando previamente ciclos com oligomenorreia desenvolvem mais freqüentemente amenorréia e um índice de remoção de quase 20% devido a amenorréia já tem sido relatado (SIVIN et al., 1990).

Neste estudo foram removidos 6 % dos DIUs de levonorgestrel por amenorréia; no entanto desde que avisadas previamente da possibilidade desta ocorrência, muitas mulheres aceitam este inconveniente e permanecem na pesquisa tendo isto ocorrido em 24 casos. O desenvolvimento folicular e a ovulação não diferem entre as usuárias de DIU-LNG que estão menstruando daquelas que estão em amenorréia. Quarenta em uma das usuárias que continuam com o DIU estão menstruando regularmente. Aquelas que entram em amenorréia não voltam a menstruar enquanto usam este DIU.

Efeitos colaterais sistêmicos ocorrem em 2-3% das usuárias, mas não tem sido observado aumento de peso e/ou nos níveis de pressão sanguínea quando comparado com as usuárias do DIU de cobre. A fertilidade e os ciclos menstruais normais são recuperados após a retirada do DIU com LNG.

O DIU-LNG tem sido desenvolvido especialmente para as mulheres que necessitam uma contracepção efetiva, de longa duração e que tenham tido pelo menos um filho. Este DIU é também indicado para as pacientes com sangramento excessivo. Ele pode ser usado com sucesso para o tratamento de menorrágia e hipermenorria. Menorrágia causada por miomas respondem menos favoravelmente (ANDERSON, 1990a, 1990b). Após 3 meses de uso o sangramento menstrual é reduzido em 75-80%. A redução do sangramento leva a um aumento nos níveis sanguíneos de hemoglobina. Semelhante aos contraceptivos orais o DIU-LNG também melhora a dismenorria (STURRIDGE; GUILLEBAUD, 1996).

O risco de expulsão variou de 8,3 a 10,6 por 100 usuárias e foi similar para todos os dispositivos. (INDIAN COUNCIL OF MEDICAL RESEARCH, 1989). No presente estudo houve 4 expulsões com o DIU-LNG e 5 com o DIU de cobre.

O mecanismo de ação do DIU-LNG é baseado parcialmente na inibição da ovulação e principalmente nas seguintes alterações locais: o muco cervical torna-se viscoso, com isto impedindo a passagem dos espermatozoides, um efeito local típico dos dispositivos sobre a mucosa endometrial, e supressão hormonal do endométrio.

O DIU-LNG tem sido estudado em mulheres lactantes (HEIKKILA et al. 1990a), no puerpério e pós-abortamento (HEIKKILA, 1982; HEIKKILA; LUKKAINEN, 1982; HEIKKILA; LAHTEENMAKI; LUKKAINEN, 1982).

Conclui-se surgindo que o DIU que libera 20 mcg de levonorgestrel por dia é de altíssima eficácia, com poucos efeitos colaterais e de expectativa de grande uso em futuro próximo no Brasil.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer o excelente trabalho de Sonia Maria de Almeida por sua dedicação e inestimável técnica.

ANDRADE, Amaury Teixeira Leite; ARAUJO, Dimas Augusto Carvalho, ABRANCHES, Anthony D'Aurea Gouvêa; ANDRADE, Gilberto Nogueira. Experiência com o dispositivo intrauterino de levonorgestrel. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 17, p. 51-59, 1998.

Abstract: Evaluation of research data with the use of the intra-uterine device (IUD) that liberates 20 mcg/day of levonorgestrel (LNG-IUD) compared with the copper IUD Tcu 380A, within a multicenter study from the World Health Organization, developed at the Maternity Hospital Therezinha de Jesús, Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora and the CEPECS, Belo Horizonte, Brazil. In 200 women, the continuation and discontinuation rates, the side-effects and other events during these 4 years were evaluated, with 3972 women/months for the Tcu 380A and 3544 women/months of observation with the use of the LNG-IUD. During this period of time there were 21 discontinuations with the Tcu 380A and 35 with the use of the LNG-IUD. Considering 19 women that decided to have another pregnancy, the continuation rates are quite acceptable (79% for the Tcu 380A and 65% for the LNG-IUD users). The most frequent side-effects were irregular bleeding and amenorrhea. Thirty users of the LNG-IUD developed amenorrhea but only 6 had their IUD removed for this reason, the other users decided to keep up the IUD use. There was no pregnancy in this period of observation and only 4 patients were lost during the follow-up. The LNG-IUD with its high efficacy and few side-effects is a new and excellent promising contraceptive method.

Keywords: IUD. Levonorgestrel. Copper IUD.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, K. Intrauterine release of levonorgestrel—a new way of adding progestogen in hormone replacement therapy. Abstract. **Sixth Congress of Menopause**, Bangkok 29, 1990a.
- ANDERSON, K.; RYBO, G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, n. 97, p. 690-694, 1990b.
- FAUNDES, A et al. The role of the levonorgestrel IUD in the prevention and treatment of iron deficiency anemia during fertility regulation. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, n. 26, p. 427-433, 1988.
- HEIKKLA, M.; LUUKKAINEN, T. Duration of breast-feeding and development of children after insertion of a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. **CONTRACEPTION**, n. 25, p. 279-292, 1982.
- HEIKKLA, M. Puerperal insertion of a copper-releasing and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device. **CONTRACEPTION**, n. 25, p. 562-572, 1982.
- HEIKKLA, M.; LAHTEENMAKI, P.; LUUKKAINEN, T. Immediate postabortal insertion of a levonorgestrel-releasing IUD. **CONTRACEPTION**, n. 26, p. 245-259, 1982.
- Indian Council of a Medical Research Task Force on IUD. Randomized Clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. **CONTRACEPTION**, n. 39, p. 37-52, 1989.
- NILSSON, C. G. Comparative quantitation of menstrual blood loss with a D-norgestrel-releasing IUD and a Nova-T-Copper device. **CONTRACEPTION**, n. 15, p. 379-387, 1977.
- SIVIN, I. et al. Long-term contraceptive with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNG 20) and the Copper T380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. **CONTRACEPTION**, n. 42, p. 361-378, 1990.
- STURRIDGE, F.; GUILLEBAUD, J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. **Drug. Saf.**, n. 15, p. 430-440, 1996.
- LAHTEENMAKI, P. et al. Selection and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. **Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.**, n. 164, p. 69-74, 1997.

