



**PARECER TÉCNICO SOBRE A
SEGURANÇA DO USO DE
IMPLANTES DE
POLIDIMETILSILOXANO
(SILASTIC®) POR PERÍODO
PROLONGADO**

**Parecer técnico sobre segurança do uso prolongado de implante
subdérmico de polidimetilsiloxano.**

Autor - Dr^a Ivellise Costa de Sousa,
Farmacêutica do Centro de Informação
sobre Medicamentos da Universidade
Federal da Bahia.

Salvador - Ba

Ivellise Costa de Sousa
Farmacêutica Hospitalar

SUMÁRIO

Contexto -----	4
Tecnologia -----	6
Estratégia de Busca -----	7
Critérios de inclusão -----	10
Critérios de exclusão -----	10
Avaliação das Evidências -----	10
Evidências -----	11
Conclusões -----	20
Referências -----	22

CONTEXTO

A partir da década de 70, anticoncepcionais contendo somente progestógenos começaram a ser utilizados com eficácia e segurança, e atualmente eles estão disponíveis em pelo menos quatro formas: injetáveis de depósito, sistemas intra-uterinos liberadores de hormônio, anéis vaginais e implantes subdérmicos. (Hidalgo, 2005)

Atualmente, estima-se que implantes contraceptivos subdérmicos sejam utilizados por mais de 11 milhões de mulheres em todo o mundo e encontram-se aprovados para uso em mais de 60 países. Estes métodos apresentam uma alta eficácia contraceptiva, com longa duração e alta reversibilidade, contando ainda com a vantagem adicional de suprimir os efeitos colaterais e riscos associados ao uso do estrogênio. (Hidalgo, 2005)

Os primeiros estudos com implantes anticoncepcionais foram realizados na década de 60, e desenvolvidos a partir de pesquisas primárias em duas linhas: estudos sobre administração de substâncias biologicamente ativas, e posteriormente esteróides por difusão através de uma membrana de polidimetilsiloxano (Silastic[®]) e estudos clínicos que avaliaram o uso de progestógenos com baixas doses, utilizados por via oral no controle da fertilidade. (Hidalgo, 2005)

Com a união destes dois princípios, em 1967 realizou-se o primeiro estudo clínico com cápsulas de Silastic[®] que liberavam progestógenos e desde então, vários implantes vêm sendo desenvolvidos como métodos contraceptivos. A maioria é composta de Silastic[®], geralmente em duas formas: cápsulas preenchidas com hormônio e bastonetes moldados em hastes sólidas impregnadas de hormônio (Hidalgo, 2005) (ex: Norplant[®] - seis bastões de siloxano/ Jadelle[®] dois bastões de dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano/ Uniplant[®] - único bastão de siloxano).

A inserção dos implantes deve ser realizada por um profissional capacitado, que utiliza anestesia local para a introdução do implante logo abaixo da pele. Geralmente, a colocação é feita na face interna do braço não-dominante, cerca de 6 cm a 8 cm acima do cotovelo e o procedimento demora aproximadamente entre 5 e 15 minutos (Hidalgo, 2005).

Implantes feitos de Silastisc[®] têm sido utilizados em humanos desde 1950 por períodos longos e não têm demonstrado efeitos adversos. Os dados de um estudo clínico em mais de 4000 mulheres mostrou alta taxa de continuidade, entre 60-95% ao final do primeiro ano e cerca de 50% ao final do quinto ano de uso. Com contraceptivos de progestógeno, os efeitos adversos mais comuns e a principal causa de descontinuação são os sangramentos

irregulares. Isso ocorre em algum momento na maioria das mulheres em uso deste método, embora o sangramento tenda a diminuir ao longo do uso. (WHO, 1985)

Norplant[®] é aprovado para uso por cinco anos. Silvin *et al.* relataram em 1998, taxa de continuidade de 71% para Norplant[®] e Norplant[®] II (ou Jadelle[®]) ao final de 3 anos; 61% e 63%, respectivamente, após 4 anos e 53% e 55%, respectivamente, ao final de 5 anos. Os centros participantes foram dos EUA, Chile, Tailândia, Finlândia, Cingapura e Egito. As taxas de continuidade foram relacionadas à idade, paridade e fatores de formação da família. Distúrbios menstruais foram a causa mais comum de descontinuação de ambos os tipos de implante (Glasier, 2002).

O efeito adverso mais frequentemente reportado em estudos clínicos com implantes contendo progestógeno é a desestruturação do ciclo menstrual habitual, podendo ocorrer irregularidade menstrual, períodos de ausência de menstruação ou, ocasionalmente, sangramento uterino aumentado. (Hidalgo, 2005)

Após a inserção do implante, o padrão de sangramento torna-se imprevisível, sendo que as alterações menstruais costumam ser a principal causa de descontinuação deste método. O exato mecanismo das alterações menstruais, induzidas por progestógenos, não está completamente esclarecido. Existem hipóteses de que ocorram alterações da histologia e espessura endometrial, induzindo a modificações na vascularização do endométrio e receptores hormonais, ocasionando o sangramento anormal. Durante o primeiro ano de uso, muitas mulheres apresentaram sangramento prolongado, irregular ou ambos, porém nos anos subsequentes o sangramento tendeu a diminuir. (Hidalgo, 2005)

Dentre os outros efeitos adversos dos implantes de progestógenos, os mais freqüentemente relatados foram: cefaléia (presente em 10% a 30% das usuárias), acne, queda de cabelo e hirsutismo. Estes sintomas podem ser atribuídos ao efeito androgênico dos progestogênios em uso. Acne esteve presente em 22% das usuárias de Norplant[®] e 18% das usuárias de Implanon[®]. Hirsutismo e queda de cabelo foram menos freqüentes, sendo referidos por menos de 5% das mulheres. Também foram relatados: ganho de peso, vertigem, alterações de humor (nervosismo ou depressão), efeitos estes que possivelmente estariam relacionados ao uso do progestógeno. Em menor proporção, também foram mencionadas náusea, mastalgia, diminuição da libido e fadiga. (Hidalgo, 2005)

TECNOLOGIA

O implante é uma forma farmacêutica sólida de tamanho reduzido contendo fármaco com ou sem excipientes, obtido por compressão ou moldagem e colocado no local por injeção ou incisão. (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2007)

Polidimetilsiloxano é um silicone líquido de grau médico geralmente denominado “siloxano” que se refere a polímeros compostos de cadeias alternadas de silicone e átomos de oxigênio, geralmente com grupos hidrocarbonetos. Chama-se de “Grau médico” preparações estéreis com uma partícula pura de viscosidade constante e conhecida. A injeção do silicone puro, em pequenas quantidades, parece oferecer pequeno risco. (Rosa; Magalhães; Macedo, 2008)

A difusão de levonorgestrel através da parede de cada cápsula oferece uma dose baixa e contínua de progestina. Inicialmente, a dose de levonorgestrel é de cerca de 85 µg/dia declinando a 50 µg/dia após nove meses, e para cerca de 35 µg/dia após 18 meses, com um declínio adicional depois disso para em torno de 30 µg/dia. As concentrações sanguíneas resultantes são muito inferiores àquelas observadas entre usuárias de contraceptivos orais, os quais contêm as progestinas: norgestrel ou levonorgestrel. Devido a variabilidade das concentrações sanguíneas e a variação individual, somente os níveis sanguíneos não predizem o risco de gravidez de uma determinada mulher. (Allen Jr.; Popovich; Ansel, 2007)

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A pesquisa por estudos relacionados à segurança do uso prolongado de implantes subdérmicos de siloxano deu-se no período de outubro de 2009. Utilizaram-se as bases de dados Medline (via Bireme; via Pubmed), LILACS (via Bireme), Portal de Evidências da Bireme (acesso à base de dados da Cochrane Library), Web Of Science, Scopus, Banco de Teses da CAPES e o Google Acadêmico. As palavras utilizadas na busca foram baseadas principalmente no nome do químico do material (siloxano) e seu nome comercial (Silastic®), associado ao seu uso como contraceptivo (Tabela I). Outras tentativas de busca foram surgindo ao longo da pesquisa através da leitura de artigos relacionados à pesquisa das referências e ao maior entendimento do assunto conseguido ao longo do trabalho.

Tabela I – Resultados das buscas feitas em bases de dados correlacionados às palavras-chave.

BASE	TERMOS	RESULTADOS	ESTUDOS SELECIONADOS	ESTUDOS DISPONÍVEIS
Medline (via Pubmed)	Coutinho EM[Auth] AND (silastic OR siloxane)	12	1	-
	contrac* AND (silastic OR dimethylsiloxane) AND local side effect	6	0	1
	silastic[ti] AND implant AND contracep*	15	0	-
	Silastic[ti] AND tissue[ti]	12	0	-
Medline (via Bireme) –	Siloxane AND implant		0	0
Medline (via Bireme)	silastic AND contracep\$	19	-	-
Lilacs (via Bireme)	silastic AND contracep\$	4	-	-
Medline (via Bireme)	Silastic AND implant\$		0	0
Portal de Evidências (via	implant* contracep*	169	3	-

Bireme)				
Scopus	(dimethylpolysiloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane OR silastic) AND implant)	169	-	-
	(dimethylpolysiloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane OR silastic) AND implant	19	-	-
	(dimethylpolysiloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane) AND contracep*	3	0	0
	(dimethylpolysiloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane) AND safe* (TITLE((silastic OR norplant)) AND TITLE-ABS-KEY(implant AND contracep*))	-	-	-
	(TITLE-ABS-KEY(implant AND (silastic OR siloxane OR dimethylsiloxane) AND (skin effect OR subdermal))	576	-	-
	TITLE-ABS-KEY((subdermic implant OR norplant OR uniplant OR siloxane OR silastic) AND ("local effect\$" OR "adverse event" OR "adverse reaction" OR "side effect"))	62	0	-
	TITLE-ABS-KEY(implant AND (silastic OR siloxane	2	0	0
	(silastic OR siloxane	14	0	2

	OR dimethylsiloxane) AND local side effect)			
Web Of Science	Title=((dimethylpolys iloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane OR silastic)) AND Topic=(implant)	112		
	(dimethylpolysiloxane OR polydimethyl siloxane OR dimethicone OR siloxane OR silastic) AND implant)	81		
	Topic=((subdermic implant OR norplant OR uniplant OR siloxane OR silastic) AND ("local effect\$" OR "adverse event" OR "adverse reaction" OR "side effect"))	32	2	12
Google Acadêmico	segurança implante subdérmico	6	2	
	dimetilsiloxano			
	segurança implante subdérmico silastic	36	2	
Banco de Teses da CAPES	Siloxano	50	0	
	Implante subdérmico	13	0	

Também foi feita busca nas referências dos artigos utilizados neste Parecer e, dessa forma, artigos importantes foram resgatados. Outro método de busca utilizado foi avaliar os estudos que citaram os artigos aqui utilizados através de ferramentas das bases Scopus e Web of Science. No Medline via Pubmed, utilizou-se a ferramenta que relaciona artigos que possuem assunto similar ao estudo destacado.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Estudos relacionados ao uso de implantes para contracepção;
- Estudos realizados em humanos (mulheres);
- Preferência por estudos observacionais;
- Estudos que avaliaram segurança a longo prazo;
- Tentou-se buscar estudos representativos da população latina e/ou brasileira;
- Deu-se preferência a estudos multicêntricos.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

- Estudos realizados em animais;
- Estudos nos quais o polidimetilsiloxano foi utilizado de forma injetável ou com outras indicações que não contracepção;
- Estudos que avaliaram apenas a eficácia contraceptiva do implante.

AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Para avaliações de segurança nos estudos observacionais, assim como casos-controle, estudos de coorte são os mais adequados, por isso deu-se preferência a estudos com esta metodologia. Utilizou-se também uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados para confirmação dos dados de eficácia e para expor os eventos adversos já constatados durante os ensaios clínicos. Muitos estudos que foram encontrados, não puderam ser resgatados, uma vez que, em geral, o ano de publicação era da década de 70 e 80 e o periódico não se encontra mais disponibilizado pela CAPES neste período. Muitas vezes também, não se teve acesso ao *abstract* dos estudos, mas percebeu-se que este assunto (uso prolongado de implantes subdérmicos de siloxano) já foi bastante bem estudado e parece ter informações bem estabelecidas quanto à eficácia e segurança do uso deste material. Mesmo assim, um número significativo de estudos foi utilizado com metodologia adequada (estudos observacionais) que puderam demonstrar a segurança do uso prolongado de implantes de polidimetilsiloxano como contraceptivo em mulheres de diversos locais do mundo.

EVIDÊNCIAS

Hardy; Goodson; Souza (1991), realizaram estudo com o objetivo de conhecer a experiência e a opinião de um grupo de mulheres brasileiras que aceitaram experimentar o sistema anticoncepcional Norplant®. Foram estudadas 280 mulheres, selecionadas em três clínicas de planejamento familiar: Campinas, Curitiba e Fortaleza. Houve poucas diferenças significativas entre as clínicas. A equimose foi a moléstia mais frequentemente relacionada com a inserção (60%) e a coceira foi o sintoma local mais comumente mencionado (40%) durante o uso. A porcentagem de mulheres que disseram que as cólicas menstruais, corrimento, dor de cabeça e nervosismo tinham diminuído com o uso do método foi maior do que a das que relataram aumento. Mais da metade das mulheres estudadas estiveram em amenorréia durante dois ou mais meses, menstruaram ou sangraram durante dez ou mais dias em um mês. A grande maioria das usuárias (77,2%) considerou “boa” ou “muito boa” sua experiência com o Norplant® e 80,6% disse tê-lo recomendado a outra mulher.

Uniplant®, um único implante de silastic contendo acetato de nomegestrol, provê a eficácia contraceptiva durante doze meses. Uniplant® utilizado por um ano, foi estudado em 1.803 mulheres saudáveis em idade reprodutiva, captadas de 10 centros em 9 países, após consentimento informado. Implantes foram colocados no tecido subcutâneo do braço ou na região glútea. Duzentas e setenta e seis pacientes interromperam o uso do implante antes de completar um ano de estudo. A taxa acumulada de descontinuação em 12 meses foi de 15,72%. Razões médicas para descontinuação eram principalmente relacionadas à menstruação. Quinze gravidezes ocorreram durante o período de estudo de um ano, resultando em uma taxa de 0,94%. Aproximadamente 56% das pacientes com Uniplant® tinham padrões de sangramento semelhante à menstruação normal. Os resultados deste estudo confirmam que Uniplant® é um implante contraceptivo de 12 meses eficaz e bem tolerado, com a vantagem de fácil inserção e remoção do único implante em relação a vários outros implantes. (Coutinho et al, 1996)

Barbosa *et al.* (1998) avaliaram as variações de peso corporal, pressão arterial, glicemia em jejum, HbA1C, insulina, colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicérides, TGO (aspartatoaminotransferase), TGP (alaninaminotransferase), CGT (gamaglutamiltransferase), bilirrubina em mulheres usuárias de um implante único subdérmico de Silastic®, contendo 55 mg ($\pm 10\%$) de acetato de nomegestrol, durante dois anos. Dezoito voluntárias saudáveis e em idade reprodutiva, que desejavam fazer uso de anticoncepcionais e não apresentavam contra-indicações para o uso de contracepção hormonal, participaram deste estudo. Todas as

mulheres foram avaliadas antes do início do tratamento e a seguir, acompanhadas por um período de dois anos. Ao final do primeiro ano, as cápsulas foram retiradas e novas cápsulas foram inseridas. O peso corporal aumentou de $54,9 \pm 1,5$ kg na admissão para $55,3 \pm 2,0$ kg no 12º mês de uso ($p < 0,05$), e para $56,0 \pm 2,7$ kg no 24º mês de uso. Registrou-se discreto aumento da pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, no mês 12 ($p < 0,01$). No mês 24, a pressão arterial não era significativamente diferente dos valores de admissão. Todos os valores estiveram dentro dos limites da normalidade. Insulina, HbA1C, LDL-C e GGT permaneceram inalterados durante os vinte e quatro meses de uso do implante. Neste estudo, o uso de nomegestrol esteve associado a alterações leves e inconsistentes de glicemia em jejum, lipoproteínas séricas e enzimas hepáticas durante vinte e quatro meses de observação. Apenas alterações discretas e transitórias do metabolismo das lipoproteínas foram induzidas pelo seu uso em comparação com as modificações observadas com os derivados da 19-nortestosterona. Os resultados do presente estudo não revelaram alterações bioquímicas adversas em voluntárias que usaram o implante por dois anos, indicando que o implante contendo nomegestrol é um contraceptivo de ação prolongada seguro.

Estudo de coorte (I.C.P. MS. N, 2001) com o intuito de avaliar a eficácia e segurança do uso de contraceptivos Norplant® foi desenvolvido em vários países através de uma Colaboração Internacional de Vigilância Pós-Marketing do Norplant®. Mulheres iniciando o uso de implantes subdérmicos Norplant® ($n=7.977$) foram o objeto de estudo, enquanto pacientes iniciando uso de dispositivos intra-uterinos (DIU) ($n=6.625$) ou esterilização cirúrgica ($n=1.419$) foram o grupo controle. Pacientes de 32 clínicas de oito países (Bangladesh, Chile, China, Colômbia, Egito, Indonésia, Sri Lanka e Tailândia) foram admitidas para seguimento a cada 6 meses para avaliação do uso **do mesmo implante de siloxano pelo período de tempo de 5 anos**. O seguimento completo de todas as pacientes terminou em 1997. Eventos de saúde menos e mais graves durante o período de seguimento foram registrados. Taxas de incidência de eventos adversos foram ajustados por clínicas e estimados por método inicial e corrente. Esse estudo focou em eventos adversos não reprodutivos. Aproximadamente 95% das mulheres foram seguidas por 5 anos completos. Trezentas e sete (1,9%) mulheres foram excluídas do estudo nos primeiros seis meses porque descontinuaram o método inicial ou, porque ficaram grávidas neste intervalo (95 usuárias do implante, 208 do DIU, 4 mulheres esterilizadas).

Vinte e duas das 34 mortes ocorridas foram devido a acidentes, suicídio ou homicídio. Poucas mortes ou eventos graves foram devido a câncer ou doença

cardiovascular aguda e não foram associadas ao método contraceptivo utilizado. A taxa de incidência de eventos graves foi baixa e com duas exceções, não houve risco significativo de morbidade séria para as usuárias de Norplant® comparada com os controles; entre as iniciantes de Norplant®, doença da vesícula biliar ocorreu em uma taxa de incidência de 1,5 por 1.000 mulheres/ano e foi fracamente associada com o uso de Norplant® (1.52 [95%.I.C. 1.02, 2.27]). Para as usuárias de Norplant® em relação aos controles, a razão da taxa combinada de uma variável de hipertensão e hipertensão *borderline* foi significativamente elevada (1,81 [1,12, 2,92]). A ocorrência de menos eventos graves de saúde também foi baixa e vários deles foram mais frequentemente relatados entre usuárias de Norplant®. Dor de cabeça - enxaqueca, ganho de peso, distúrbios do humor, prurido, eczema e acne tiveram taxas de incidência entre usuárias de Norplant® de 11,5; 4,5; 2,8; 1,5; 1,4 e 0,9 por 1.000 mulheres-anos, respectivamente, e foram significativamente mais elevadas do que nos controles. Problemas respiratórios, sintomas inespecíficos e várias condições mal definidas também foram mais frequentemente relatados por usuárias de Norplant®, mas alguns dos excessos de incidência podem ser atribuíveis a notificação e viés de detecção. O quadro I ilustra as reações de pele relacionadas ao uso de cada método contraceptivo.

Quadro I - Dermatite de contato, prurido, alopecia, acne e urticária por uso de contraceptivo

<i>Evento</i>	<i>Norplant®</i>		<i>DIU</i>		<i>Esterilização</i>		<i>Taxa ajustada (Norplant/ controles)</i>		
	<i>Nº</i>	<i>Taxa</i>	<i>Nº</i>	<i>Taxa</i>	<i>Nº</i>	<i>Taxa</i>	RR	IC 95%	Valor de p
Dermatite de contato e outros eczemas	47	1,4	12	0,4	3	0,4	3,53	1,97; 6,32	<0,001
Prurido e condições relacionadas	49	1,5	23	0,8	3	0,4	2,21	1,37; 3,55	0,001
Alopécia	11	0,3	1	0,0	0	-	12,44	1,60; 96,6	0,016
Acne	30	0,9	5	0,2	0	-	7,48	2,90; 19,3	<0,001
Urticária	17	0,5	6	0,2	0	-	3,07	1,21; 7,81	0,018

Número de eventos, taxa de incidência por 1000 mulheres-ano e taxa ajustada. Adaptado do estudo da International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant (2001).

Deu-se enfoque aos eventos dermatológicos deste estudo, uma vez que se pode tentar relacionar esses eventos ao próprio implante de siloxano e não necessariamente ao seu ativo

Ivellise Costa de Sousa
Farmacêutica Hospitalar

(levonorgestrel). Outras observações deste estudo foram 24 mulheres que se queixaram de episódios de dor no braço onde o Norplant® estava inserido durante o uso do implante. Dor no local do implante tem sido relatado em estudos prévios a este, porém não há distinção entre dor no momento da inserção, durante o uso ou na remoção.

Apesar de uma fraca associação entre o uso de Norplant® e doença da vesícula biliar e a possibilidade de aumento da pressão sanguínea, Norplant® não foi relacionado com qualquer risco material de morbidade grave comparada com o DIU e o método de esterilização. Sendo assim, esse estudo de coorte em larga-escala, multicêntrico confirma a segurança no que diz respeito a doenças graves com o uso de Norplant®, DIU e esterilização. (International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant, 2001)

Manonai; Suthutvoravut; Intaraprasert (2003) avaliaram o uso de implante de progestógeno (Norplant®) por um período de 5 anos em mulheres da Tailândia. Entre janeiro de 1993 e dezembro de 1997, 508 implantes Norplant® foram implantados no Hospital de Ramathibodi em Bangkok. Os dados obtidos para a análise incluíram dados demográficos, experiências contraceptivas anteriores, duração do uso, taxa de falha e razões para remoção do implante. A média de idade das mulheres que foram incluídas foi de $24,9 \pm 8,6$ anos e a maioria era múltipara (81,1%). Nenhuma gravidez ocorreu no período do estudo. A taxa de continuidade cumulativa por ano foi 94.7% (1º ano), 86.4% (2º ano), 77.2% (3º ano), 68.9% (4º ano) e 64.9% (5º ano). Oitenta e nove (17,5%) mulheres tiveram seus implantes removidos. O desejo de engravidar foi a razão mais comum de remoção do Norplant® e sangramento vaginal irregular foi a segunda maior causa. Sendo assim, Norplant® foi considerado altamente efetivo, seguro e bem aceito pelas mulheres tailandesas.

Alvarez *et al.* (2003) realizaram um estudo observacional, com mulheres usuárias de implantes da clínica de saúde reprodutiva PROFAMILIA em Santo Domingo, na República Dominicana. Observou-se o local do implante e questões relacionadas às queixas ou sintomas no local do implante. Trezentas e três pacientes aceitaram participar do estudo; elas foram mais ou menos igualmente distribuídas com respeito a duração de uso **de um mesmo implante de siloxano pelo tempo de 1 a 5 anos.** Sessenta e sete por cento das voluntárias eram pardas, enquanto 23,8% brancas e 9,6% negras. O peso e a estatura foram obtidos em 240 das participantes para as quais o índice de massa corpórea (IMC) foi calculado. O peso médio das 240 mulheres foi de $62,3 \pm 12,4$ kg, enquanto o índice de massa corpórea (IMC) foi de $24,5 \pm 4,3$. A área do braço onde os implantes estavam localizados foi

cuidadosamente examinada para hiperpigmentação e depressão ou perfuração da pele no local do implante.

Hiperpigmentação foi definida como escurecimento da pele ao longo da área dos implantes. Em alguns casos, houve um escurecimento definido exatamente sobre cada um dos implantes individuais, enquanto em outros casos, houve um escurecimento difuso sobre toda a área dos implantes. Depressão da pele ou perfuração na área dos implantes foi avaliada com os braços das pacientes estendidos para a frente e palmas das mãos viradas para cima. (Alvarez et al, 2003)

Metade das usuárias de implante Norplant® relatou ter tido algum tipo de desconforto ou sintoma relacionado ao local do implantes ou durante o uso no braço (desde a inserção até a hora da entrevista). A queixa mais comum foi dor no braço, relatado por mais de uma em cada quatro usuárias. Quase o mesmo número de mulheres relatou nunca ter apresentado um ou mais sintomas semelhantes à parestesia. Entre esses sintomas, sensação de picar foi relatada por 14% (n= 43), prurido em 6% (n=19), sensação de formigamento 5% (n=14), fraqueza no braço de 4% (n=12) e dormência 2% (n=7). Avaliação direta do braço identificou hiperpigmentação em mais de um terço das usuárias e depressão da pele em 22%. A frequência de dor no braço diminuiu com o tempo de uso, não foi associada com a cor da pele e foi mais frequentemente relatada por mulheres com IMC anormalmente baixo. Associações semelhantes foram encontradas com o relato de ter sintomas semelhantes à parestesia, não importando, neste caso, as variações de IMC entre as mulheres estudadas. Tanto a hiperpigmentação da pele e depressão foram significativamente mais frequentes entre usuárias de longo prazo (> 2 anos de uso) do que entre as mulheres nos primeiros 2 anos de uso do método. Além disso, a depressão da pele foi observada em apenas 1 em cada 21 mulheres examinadas nos primeiros 6 meses de uso. (Alvarez et al, 2003)

O risco de hiperpigmentação foi baixo entre as mulheres brancas, e aumentou consideravelmente em mulheres com pele mais escura, de tal forma que a proporção de mulheres negras com hiperpigmentação foi sete vezes maior do que entre mulheres brancas. Enquanto menos de 10% das mulheres brancas tinham hiperpigmentação da pele no local dos implantes, quase dois terços das mulheres negras tinham estes sinais locais. Por outro lado, não houve associação entre a cor da pele e a perfuração na superfície do braço no local dos implantes. O IMC das mulheres foi associado com ambos os sinais de hiperpigmentação e depressão da pele no local dos implantes. Ambos os sinais foram aproximadamente de ½ -

2 vezes mais frequentemente observados entre as mulheres com $IMC \geq 30$ do que entre aqueles com $IMC \leq 20$. A tendência de maior prevalência desses sintomas com aumento do IMC foi observado. (Alvarez et al, 2003)

Os 28,2% de usuárias com queixa de dor no presente estudo, foi semelhante aos 28% encontrados em um estudo Norplant® nos Estados Unidos que também questionou as mulheres especificamente sobre sintomas durante o primeiro ano de uso. A coorte chilena de um grande estudo realizado com Implanon® também relatou uma taxa relativamente alta de 16,8% das mulheres com dor no local do implante. A maioria dos estudos com diferentes sistemas de implantes, no entanto, relatam uma proporção muito menor ($<1,0 - 7,1\%$), possivelmente porque só foram registradas queixas espontâneas. (Alvarez et al, 2003)

Wan; Stiber; Lan (2003) avaliaram a efetividade, os efeitos adversos e a taxa de continuação de usuárias de um implante subdérmico com dois bastões de dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano (Jadelle®). Duzentos e quarenta e nove voluntárias, com idade entre 18 - 40 anos e que desejavam um contraceptivo de longa ação, foram incluídas no estudo e seguidas no período de setembro de 1990 a janeiro de 2001. O seguimento destas pacientes foi feito a 1, 3 e 6 meses logo após a inserção do implante e a cada 6 meses durante o período de 5 anos. **Note-se que durante este período de até 5 anos, as pacientes utilizaram sempre o mesmo implante inserido no momento da inclusão no estudo.** A paciente poderia requerer a retirada do implante a qualquer momento, por qualquer motivo. Do total de participantes, 76,3% eram hispânicas, 10,4% brancas e 11,2% negras. A média de idade foi de 18-40 anos, sendo a grande maioria (87,5%) entre 20 e 34 anos. Aproximadamente 75% (186/249) das pacientes tiveram seu implante removido com 5 anos de uso, enquanto que 23,3% (58/249) removeram durante o sexto e sétimo ano de uso. Cinco participantes não retornaram para remoção do implante até o oitavo e nono ano. Ocorreram duas gravidezes durante o estudo, uma no primeiro mês e outra no sexto ano. O principal efeito adverso observado foi a anormalidade menstrual. Muitas mulheres continuaram o uso do implante, mesmo com efeitos adversos leves a moderados. Não houve efeito adverso grave observado no período do estudo. As razões para descontinuação foram a anormalidade menstrual (10,0%), os efeitos adversos relacionados à progestina (10,8%), dor de cabeça (8,8%) e outras razões médicas (8,0%). Outra razão comum foi o desejo de engravidar (17,7%). Cinco pacientes pediram a remoção do implante devido à dor no local da inserção. Sendo assim, o implante com dois bastões é um sistema efetivo, conveniente e bem tolerado.

Dias et al, (2004) avaliaram implantes de Silastic® contendo progesterona e levonorgestrel, em 101 mulheres por longo período. **Depois de três anos completos de exposição ao mesmo implante de siloxano** e 2.998 mulheres/mês de uso, nenhuma gravidez ocorreu. As taxas de continuação foram de 87% após 12 meses, 79% após 24 meses e 66% após 36 meses. O efeito colateral mais importante foi sangramento irregular ou excessivo durante o primeiro ano. Distúrbios de sangramento levaram 8 pacientes a pedir a remoção dos implantes. Outros efeitos colaterais foram dores de cabeça, acne e dor abdominal. Testes de tolerância à glicose durante o segundo ano foram anormais em duas mulheres com diabetes familiar, mas retornaram aos valores normais espontaneamente no teste seguinte. Concluiu-se que os implantes de levonorgestrel ofereceram uma proteção eficaz contra a gravidez durante os primeiros três anos de uso contínuo. Sua aceitabilidade e poucos efeitos colaterais justificam experimentações maiores, especialmente se o tratamento de irregularidades no sangramento for introduzido.

Pinjaroen, et al. (2006) conduziram um estudo de seguimento a longo prazo de 10 anos de uso consecutivo do implante Norplant® na Unidade de Planejamento Familiar, Hospital Songklanagarind, sul da Tailândia, para observar os resultados clínicos e as taxas de manutenção em uma situação de vida real. Duzentas e cinquenta e uma mulheres receberam o primeiro implante Norplant® entre julho e outubro de 1986, e depois de completar seu período de cinco anos, 70 optaram por uma inserção do segundo e foram acompanhados por mais 5 anos. A data final para o cálculo das taxas de continuação era 31 de dezembro de 1996. Após o primeiro período de 5 anos, cada mulher foi orientada, o conjunto inicial de cápsulas foi retirado e um novo conjunto de cápsulas foi reinserido na mesma incisão, mas em um ângulo oposto. Foram coletados dados sobre a pressão arterial e peso corporal. Depois da primeira e segunda inserções de Norplant, visitas de acompanhamento foram agendadas para a primeira semana, o terceiro e o sexto meses e anualmente. Das 251 mulheres que tiveram o primeiro implante Norplant® nos primeiros 5 anos, duas ficaram grávidas no primeiro mês de inserção, devido à história menstrual incorreta, e o implante foi posteriormente removido no terceiro e quinto mês de gravidez, sem nenhuma complicação posterior e partos normais; elas foram excluídas de todas as análises posteriores. Setenta mulheres optaram por continuar o uso do implante por mais 5 anos. Do primeiro grupo de 5 anos, 25 mulheres (10,0%) foram perdidas durante o seguimento e no segundo grupo de mais 5 anos de uso do implante, 12 mulheres (17,2%) foram perdidas. Após a implantação do segundo Norplant®, seis mulheres (8,6%) tiveram

inflamação no local de implantação. Entre estas, as cápsulas de Norplant® foram expostas em quatro mulheres e em duas, as cápsulas de Norplant tiveram que ser removidas devido à infecção. Menos de 1% das mulheres tiveram infecção no local do implante durante os primeiros 5 anos, resultado que é semelhante ao de estudos anteriores, Klavon;, Grubb (1990), McCauley; Geller (1992), porém essa porcentagem subiu para 2,9% (duas mulheres) no segundo período de 5 anos. Reinserção no mesmo local da remoção pode aumentar a probabilidade de cápsulas expostas (quatro mulheres) em relação à inserção inicial. Sugere-se que, se houver hematomas no local da incisão sobre a remoção do primeiro conjunto e a reinserção é feita no mesmo local, o local da incisão deve ser suturado para garantir o fechamento. Em casos de machucados moderados a graves, o outro braço deve ser usado para inserção do segundo implante. As taxas de continuidade nos dois períodos de 5 anos neste estudo foram geralmente elevados, semelhantes aos da maioria dos outros estudos, Glasier (2002); Chompootaweeep, et al. (1996).

Das 170 pacientes que completaram o primeiro período de 5 anos, apenas 70 continuaram com um implante Norplant® no segundo período. Entre as 100 pacientes restantes, 41 selecionaram contraceptivo oral, injetável ou dispositivo intra-uterino, 11 mulheres foram submetidas à esterilização, quatro decidiram utilizar preservativo e em um caso, o parceiro submeteu-se à vasectomia, enquanto 43 mulheres pararam de usar qualquer método contraceptivo para planejamento da gravidez, casamento ou desejo de ter mais filhos. No segundo período de 5 anos, 42 pacientes completaram o período. Destas, 13 (30,9%) continuaram com um terceiro implante Norplant®, quatro (9,5%) escolheram outro método contraceptivo, 9 (21,4%) foram submetidas à esterilização e 6 (14,3%) solicitaram dispositivo intra-uterino, enquanto 10 (23,8%) optaram por uso preservativo. (Pinjaroen et al., 2006)

Power; French; Cowan (2009) realizaram revisão sistemática da literatura no intuito de assegurar a efetividade contraceptiva, tolerabilidade e aceitabilidade dos implantes subdérmicos comparando-os a outros métodos de contracepção reversível. Ensaios clínicos randomizados que tiveram como desfecho gravidez e taxa de continuidade foram incluídos nesta revisão. Nove estudos foram identificados e todos eles comparavam diferentes tipos de implantes. Oito estudos envolveram 1.578 mulheres, comparando Implanon® com Norplant®, e um envolvendo 1.198 mulheres, comparou Jadelle® com Norplant®. Não houve diferença entre Implanon® e Norplant® nas taxas de efetividade contraceptiva ou

continuação por 4 anos. Ambos foram métodos altamente efetivos, sem nenhuma gravidez ocorrida nos estudos durante 28.108 meses em 26.972 mulheres seguidas. O efeito adverso mais comum com Implanon® e Norplant® foram as mudanças no padrão de sangramento. O padrão de sangramento com Implanon® foi inicialmente mais variável, sangramento com ambos os implantes tornou-se menos freqüente com a duração do uso. Após dois anos de uso, a taxa de amenorréia foi significativamente maior com Implanon®. Os ensaios não relataram diferença significativa nos efeitos adversos hormonais ou eventos adversos. Não houve diferença nas taxas de continuação ou de efeitos colaterais hormonais para o Implanon®, Norplant® ou Jadelle®. Continuação foi muito maior nas pacientes de países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos. Isso pode refletir o acesso a métodos contraceptivos alternativos, bem como diferenças na cultura e expectativas. O efeito colateral mais comum, com todos os implantes, foi de sangramento vaginal irregular. Embora o padrão de sangramento tenha variado ligeiramente entre Implanon® e Norplant®, não houve diferença significativa nas taxas de abandono devido a sangramento vaginal entre os dois implantes. No entanto, os números envolvidos, especialmente nos estudos europeus, no quais a suspensão parece ser maior com o Implanon®, foram pequenos. Amenorréia aumentou com a duração de utilização de até 3 anos de uso, no entanto, isso pode refletir o fato de que as mulheres com sangramento inaceitável abandonaram o estudo. Efeitos adversos não hemorrágicos foram semelhantes para todos os tipos de implante, o mais comum foi a acne, mastalgia, cefaléia e ganho de peso. Implanon® foi inserido significativamente mais rápido do que o Norplant®. Não houve diferença significativa na efetividade contraceptiva e na taxa de continuidade de Jadelle® e Norplant®, porém Jadelle® foi significativamente removido mais rápido.

CONCLUSÕES

- Apesar de eventos adversos relacionados ao uso dos implantes de siloxano, grande parte das mulheres que o utilizaram considerou uma experiência “boa” ou “muito boa”.
- A principal razão de retirada do implante de siloxano está ligada à desregulação menstrual que é um efeito adverso relacionado ao princípio ativo contido no implante.
- A principal causa não médica para retirada do implante é o desejo de engravidar.
- Estudo observacional por um ano demonstrou que o implante único de siloxano foi bem tolerado e isso foi ratificado em estudo posterior avaliando o mesmo implante por dois anos.
- Estudo observacional com mulheres utilizando o mesmo implante de siloxano (grupo intervenção) e DIU ou esterilização cirúrgica (grupo controle) **por 5 anos** analisou os efeitos dermatológicos do uso destes métodos contraceptivos e encontrou como principais efeitos adversos: dermatite de contato e outros eczemas, prurido e condições relacionadas, alopecia, acne e urticária. Algumas destas reações mais frequentes nas usuárias do implante do que no grupo controle.
- Estudo observacional longitudinal **por 5 anos** avaliou as reações adversas no local da inserção do implante em mulheres dominicanas e percebeu uma alta frequência de queixa de dor no braço, onde foi inserido o implante, porém essa dor diminuiu ao longo do período de uso. Percebeu-se uma associação positiva entre a cor da pele e a frequência de aparecimento de hiperpigmentação no local do implante.
- O uso do implantes de siloxano **por período de 5 anos é bem tolerado** e portanto, seguro.

- A taxa de continuidade é diminuída ao longo dos anos de uso **devido ao desejo de engravidar e às irregularidades menstruais**, porém o número de pacientes que **permanecem em uso do implante até 5 anos** é considerável (aproximadamente **65%**).

REFERÊNCIAS

- Allen Jr., L.V.; Popovich, N.G.; Ansel, H.C. **Formas Farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.
- Alvarez, F. et al. Local side effects observed among long-term users of Norplant contraceptive implants. **Contraception** 68: 111–115. 2003.
- Barbosa, I. et al. Efeitos do Implante Subdérmico de Acetato de Nomegestrol sobre o Metabolismo de Carboidratos, Lipoproteínas Séricas e Função Hepática. **RBGO** –20: 6, 1998.
- Coutinho, E. M. et al. Multicenter Clinical Trial on the Efficacy and Acceptability of a Single Contraceptive Implant of Nomegestrol Acetate, Uniplant. **Contraception**. 53:121-125. 1996.
- Curtis, K. M. Safety of implantable contraceptives for women: data from observational studies. **Contraception**, 65:1, 85-96. 2002.
- Diaz, S. et al. A three-year clinical trial with levonorgestrel silastic implants. **Contraception**. 19:6, 557-573. 1979. (Abstract)
- Glasier, A. Implantable contraceptives for women: effectiveness, discontinuation. rates, return of fertility, and outcome of pregnancies. **Contraception** 65: 29–37. 2002.
- Hardy, E.; Goodson, P.; Souza, T. R. O sistema anticonceptivo Norplant do ponto de vista das usuárias. **Reprodução**. 6:1, 27-33. 1991.
- Hidalgo, Maria Margarete. **Cistos ovarianos funcionais em usuárias de implantes contraceptivos liberadores de etonogestrel ou levonorgestrel** / Maria Margarete Hidalgo. Campinas, SP: [s.n.], 2005.
- International Collaborative Post-Marketing Surveillance of Norplant. Post-marketing surveillance of Norplant® contraceptive implants: II. Non-reproductive health. **Contraception**, 63: 187–209. 2001.
- Manonai, J.; Suthutvoravut, S.; Intaraprasert, S. A 5-year experience with Norplant implants in Thai women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics** 82: 83–84, 2003.
- Power Jo, French Rebecca, Cowan Frances. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods for preventing pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, Issue 3, 2009.
- Pinjaroen, S. et al. Ten years of experience with Norplant implantation in southern Thailand. **Contraception**. 73, 356– 360, 2006.

Rosa, S. C.; Magalhães, A. V.; Macedo, J. L. S. An Experimental Study of Tissue Reaction to Polymethyl Methacrylate (PMMA) Microspheres (Artecoll) and Dimethylsiloxane (DMS) in the Mouse. **Am J Dermatopathol**, 30:222–227, 2008.

Wan, L. S.; Stiber, A. Lam, L. The Levonorgestrel Two-Rod Implant for Long-Acting Contraception: 10 Years of Clinical Experience. **American College of Obstetricians and Gynecologists**. 102:1, 24-26. 2003.

World Health Organisation. Facts about an implantable contraceptive: Memorandum from a WHO Meeting. **Bulletin of the World Health Organization**, 63:3, 485-494. 1985.