



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA**

ANDRÉA QUEIROZ VILAS BOAS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E METABÓLICOS DO USO DO
IMPLANTE CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM
PACIENTES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO
EXPLORATÓRIO.**

TESE DE DOUTORADO

**Salvador
2019**

ANDRÉA QUEIROZ VILAS BOAS

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E METABÓLICOS DO USO DO
IMPLANTE CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM
PACIENTES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO
EXPLORATÓRIO.**

Tese apresentada ao Programa de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Prof.^a Dra. Milena Bastos Brito

**Salvador
2019**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

V695 Vilas Boas, Andréa Queiroz

Avaliação dos efeitos clínicos e metabólicos do uso do implante contraceptivo liberador de etonogestrel em pacientes portadoras de anemia falciforme: um estudo exploratório. / Andréa Queiroz Vilas Boas. – 2019.
82 f.: il. 30cm.

Orientadora: Profa. Dra. Milena Bastos Brito

Doutora em Medicina e Saúde Humana.

Inclui bibliografia

1. Anemia Falciforme. 2. Progestágeno. 3. Contracepção. 4. Dor. I. Brito, Milena Bastos. II. Avaliação dos efeitos clínicos e metabólicos do uso do implante contraceptivo liberador de etonogestrel em pacientes portadoras de anemia falciforme: um estudo exploratório.

CDU: 616.155.194

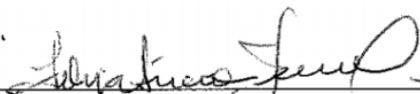
ANDRÉA QUEIROZ VILAS BOAS

**“AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS E METABÓLICOS DO USO DO
IMPLANTE CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM
PACIENTES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME: ESTUDO
EXPLORATÓRIO.”**

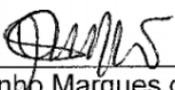
Tese apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como requisito
parcial para a obtenção do Título de Doutora
em Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 25 de outubro de 2019.

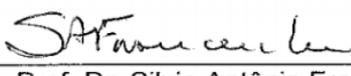
BANCA EXAMINADORA



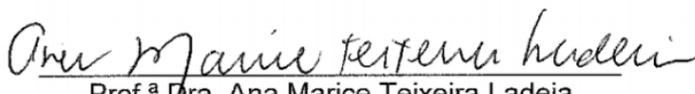
Prof.ª Dra. Silvia Lúcia Ferreira
Doutora em Enfermagem
Universidade Federal da Bahia, UFBA



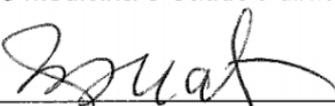
Prof. Dr. Marinho Marques da Silva Neto
Doutor em Patologia Humana
Universidade do Estado da Bahia – UNEB



Prof. Dr. Silvio Antônio Franceschini
Doutor em Ginecologia
Médico da Universidade de São Paulo, USP



Prof.ª Dra. Ana Marice Teixeira Ladeia
Doutora em Medicina e Saúde
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS



Prof.ª Dra. Margarida Santos Matos
Doutora em Clínica Cirúrgica Veterinária
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMS

Dedico aos meus queridos pais Ovídio e Madalena pelo exemplo de vida e empenho em minha formação moral e profissional. Ao meu irmão Marcos obrigado por sempre estar ao meu lado, acreditar e incentivar meus projetos. Aos meus filhos Matheus e Filipe e meu esposo Magno, pelas preciosas horas roubadas. A Profa Milena Bastos Brito minha orientadora, a quem tenho eterna gratidão pela confiança e em especial pela dedicação na condução deste estudo.

“Ninguém cruza nosso caminho por acaso e nós não entramos na vida de alguém sem nenhuma razão” ...

Vinícius de Moraes

AGRADECIMENTOS

A professora Milena Bastos Brito meu muito obrigado pelas preciosas horas dispensadas em minha orientação, minha gratidão será eterna.

A equipe ADAB, muito obrigada.

A Carolina Brabec, Oziemile Santos e Thaís obrigada. Vocês fazem toda diferença.

A Cristina Brasil, obrigada sempre.

Aos meus pacientes, obrigada pela confiança, sem vocês nada disso existiria.

Aos professores da pós – graduação EBMSP. Obrigada pela partilha de conhecimentos e pela alegria em nos ensinar.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia - HEMOBA

Multicentro de Saúde Carlos Gomes

FONTES DE FINANCIAMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB

RESUMO

INTRODUÇÃO: As mulheres com doença falciforme têm um risco aumentado de complicações relacionadas à gravidez e precisam de métodos contraceptivos seguros e eficazes para prevenir a gravidez indesejada. O implante contraceptivo liberador de Etonogestrel (ENG) é um dos anticoncepcionais mais eficazes disponíveis. No entanto, até onde sabemos, seus efeitos em mulheres com doença falciforme nunca foram descritos. **OBJETIVO:** Avaliar o efeito metabólico e clínico do implante contraceptivo liberador de ENG em mulheres com anemia falciforme durante doze meses. **MÉTODOS:** Foram incluídas mulheres com doença falciforme entre 18 e 40 anos, não-obesas, com relato de crise algicas nos últimos três meses e sem comorbidade. Amostras de sangue foram coletadas para avaliar hemograma completo (hemoglobina, plaquetas e leucócitos), reticulócitos, perfil hepático (fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, amino alanina transferase, aspartato aminotransferase, bilirrubina total e suas frações), perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos), lactato desidrogenase (LDH) antes, 6 e 12 meses após a inserção do implante. As variáveis clínicas analisadas a cada 3 meses foram padrão de sangramento, pressão arterial, peso, índice de massa corpórea, intensidade e frequência das crises algicas. **RESULTADOS:** Vinte e três mulheres completaram a análise. As variáveis laboratoriais analisadas não mostraram diferença entre o período basal, 6 e 12 meses após a inserção do implante. Da mesma forma as variáveis clínicas não sofreram diferença com exceção da intensidade (pré inserção: 8 vs 4) pós 12 meses de inserção: $p=0,005$ e frequência das crises algicas (pré inserção: 6 vs 0) pós & 12 meses de inserção: $p= 0,000$. **CONCLUSÃO:** O implante contraceptivo de liberador de ENG foi associado à uma redução da intensidade e frequência das crises algicas relatadas pelas pacientes sem alterações nos parâmetros laboratoriais pesquisados.

Palavras-chave: Anemia Falciforme. Progestágeno. Contracepção. Dor.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Women with sickle cell disease have an increased risk of pregnancy-related complications, therefore they need safe and efficient contraceptive methods to prevent them from unwanted pregnancy. The etonogestrel-releasing contraceptive implant (ENG) is one of the best medications available in market. However, as far as we know, its effects on women with sickle cell disease have never been described. **OBJECTIVE:** The aim of this study was to evaluate the metabolic effect of ENG-releasing contraceptive implantation in women with sickle cell anemia for twelve months. **METHODS:** Women with sickle cell disease, aged between 18 and 40 years old, without overweighting, with painfull crisis present in the last three months and without comorbidity were included . Blood samples were collected to evaluate complete blood count (hemoglobin, platelets and leukocytes), reticulocytes hepatic prolife (alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, amino alanine transferase, total bilirubin and its fractions), lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides), lactate dehydrogenase (LDH) before, 6 and 12 months after insertion of the implant.. **RESULTS:** The laboratory variables analyzed showed no difference between baseline, 6 and 12 months after implant insertion. Similarly, the clinical variables did not differ except for intensity (pre insertion: 8 vs 4) 12 months after insertion: $p = 0.005$ and frequency of pain crises (pre insertion: 6 vs 0) 12 months after insertion: $p = 0.000$). **CONCLUSION:** ENG-releasing contraceptive implantation represents an option for contraception in women with sickle cell anemia. The result of this research showed no changes in the laboratory parameters researched.

Keywords: Sickle cell anemia. Progestins. Contraception. Pain.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção das pacientes do estudo	42
Gráfico 1 - Percentual do Padrão de Sangramento Vaginal ao longo de 12 meses	46
Gráfico 2 - Intensidade da dor ao longo dos 12 meses	47
Gráfico 3 - Frequência da dor ao longo dos 12 meses.....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a (OMS)	30
Tabela 2 - Característicasbasais demográficas e clinicas da amostra.....	43
Tabela 3 - Comparação de variáveis clinicas antes e após o uso do implante	44
Tabela 4 - Comparação entre variáveis laboratoriais em mulheres falcêmicas antes e após o uso do implante contraceptivo	45
Tabela 5 - Sintomas relatados durante os primeiros 12 meses de uso do implante contraceptivo em mulheres falcemicas	46

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAB	Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana
AF	Anemia Falciforme
BRT	Bilurrubina Total
BRI	Bilirrubina indireta
BRD	Bilirrubina Direta
CA	Circunferência abdominal
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol total
DF	Doença Falciforme
ENG	Etonogestrel
FA	Fosfatase Alcalina
GGT	Gamaglutalmiltransferase
Hb	Hemoglobina
HbS	Hemoglobina S
HbSS	Homozigoto para hemoglobina S
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HEMOBA	Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia
HT	Hematócrito
IMC	Índice de massa corporea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
Leuco	Leucograma
MAC	Método anticoncepcional
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
Plaq	Plaquetas
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
TG	Triglicérides
TGO/AST	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP/ALT	Trasaminase Glutâmico Pirúvica
Reticul	Reticulócitos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo Geral	15
2.2	Objetivos Específicos	15
3	REVISÃO DE LITERATURA	16
3.1	Anemia Falciforme	16
3.1.1	Epidemiologia	16
3.1.2	Fisiopatologia	16
3.1.3	Diagnóstico.....	19
3.1.4	Tratamento	20
3.2	Gravidez em mulheres com anemia falciforme	21
3.3	Planejamento Reprodutivo	24
3.3.1	Implante contraceptivo liberador de etonogestrel.....	25
3.4	Contracepção em mulheres com anemia falciforme	26
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
4.1	Casuística	31
4.1.1	Aspectos éticos	31
4.1.2	Amostra.....	31
4.1.2.1	<i>Critérios de inclusão</i>	31
4.1.2.2	<i>Critérios de exclusão</i>	32
4.1.3	Cálculo amostral.....	32
4.2	Métodos	32
4.2.1	Desenho do estudo	32
4.2.2	Variáveis analisadas	33
4.2.2.1	<i>Variáveis de caracterização da amostra</i>	33
4.2.2.2	<i>Variáveis clínicas e antropométricas</i>	33
4.2.2.3	<i>Variáveis metabólicas</i>	34
4.2.3	Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais.....	34
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
6	RESULTADOS	41
7	DISCUSSÃO	48
8	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	51
9	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53
	APÊNDICES	62
	ANEXOS	73

1 INTRODUÇÃO

Métodos contraceptivos são uma estratégia importante para reduzir o risco de gravidez indesejada. No entanto, entre as mulheres com anemia falciforme existe a preocupação de que a contracepção hormonal possa interferir no curso da doença, o que leva à uma incerteza quanto ao método mais adequado para estas mulheres ⁽¹⁾.

A anemia falciforme faz parte do grupo das anemias hemolíticas hereditárias e se caracteriza pela alteração estrutural na cadeia da beta-globina. Ela compõe um grupo de hemoglobinopatias mais frequentes no mundo ⁽²⁾ e se caracteriza pela presença da hemoglobina S, sendo uma das mais prevalentes doenças falcêmicas, se caracterizando pela mutação homocigótica (HbSS) ⁽³⁾.

A hemoglobina S ao sofrer a desoxigenação reversível promove o enrijecimento da membrana eritrocitária, levando ao formato de foice que pode levar a ocorrência de hemólise, isquemia tecidual, dor aguda e lesão gradual de órgãos alvos, como pulmões, coração, ossos, rins, fígado, retina e pele ⁽⁴⁾. Até o momento o único tratamento para cura da anemia falciforme é o transplante. O foco é a melhora da qualidade de vida e aumento da expectativa de vida ⁽⁵⁾.

A gestação representa um período de potencialização dos riscos de complicações clínicas, que se associa à uma maior morbidade materno – fetal ⁽⁴⁾. Portanto, a gestação em mulheres com doença falciforme precisa ser planejada e a contracepção hormonal representa uma das opções ⁽³⁾. Segundo Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia falciforme é uma condição clínica que expõe a mulher a maior risco como resultado de uma gestação não-planejada ⁽⁶⁾.

Existem na literatura evidências que indicam os anticoncepcionais hormonais apenas com progestagênios como métodos seguros para mulheres com anemia falciforme. Dentre essas opções contraceptivas existem os injetáveis e implantes, que são os métodos anticoncepcionais que mais crescem globalmente ⁽⁷⁾.

O único implante contraceptivo de progestagênio isolado comercializado no Brasil é o implante de etonogestrel (IMPLANON®). Ele é um implante anticoncepcional de longa duração com inserção por via subdérmica que pode ser mantido por três anos, com alta taxa de eficácia (1 gestação para cada 10.000 usuárias /ano)^(8,9).

Nas literaturas pesquisadas não há registros dos efeitos clínicos e metabólicos do implante contraceptivo de etonogestrel (ENG) em mulheres com AF. Por isso, este estudo faz-se de fundamental importância para avaliar esses efeitos, trazendo um conhecimento sobre a segurança desse anticoncepcivo na população de mulheres com AF. Avaliar novas possibilidades de anticoncepção para este público garantirá que os profissionais de saúde sejam capazes de promover uma assistência segura e efetiva à saúde reprodutiva dessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar efeitos metabólicos e clínicos do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme durante doze meses.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar efeitos hematológicos do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme;
- Avaliar os efeitos no perfil lipídico do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme;
- Avaliar os efeitos nos marcadores hepáticos e canaliculares do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme;
- Comparar a frequência e intensidade das crises álgicas antes e após ao uso do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme;
- Avaliar padrão de sangramento durante os doze primeiros meses em uso do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres com anemia falciforme.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Anemia Falciforme

3.1.1 Epidemiologia

A anemia falciforme surgiu entre os períodos paleolítico e mesolítico, há cerca de 50 a 100 mil anos, nos países do centro – oeste africano, da Índia e do leste da Ásia. O motivo para esta mutação do gene da hemoglobina S ainda não foi elucidado⁽¹⁰⁾.

A anemia falciforme é um dos distúrbios genéticos mais comuns no mundo, com uma taxa de 300.000 nascidos ao ano^(11,12). Está associada a uma alta morbidade e a mortalidade prematura⁽¹³⁾, como está descrito no mais recente *Global Burden of Disease Study*⁽¹⁴⁾. Diversos estudos têm apontado uma alta incidência da anemia falciforme em países africanos e associado o seu surgimento como forma de resistência a malária, uma vez que há uma diminuição da invasão e desenvolvimento do plasmódio na célula falciforme. No entanto, por conta dos fluxos migratórios que promoveram uma grande miscigenação racial da população, ela encontra-se espalhada pelo mundo, estima-se que mais de 3 milhões de americanos são portadores genéticos do traço falciforme e que entre 80.000 e 100.000 americanos tenham anemia falciforme^(15,16).

Dados do Ministério da Saúde trazem a estimativa que o número de portadores da anemia falciforme esteja entre 25.000 a 30.000, com 3.500 casos novos por ano, Na Bahia a estimativa é de 1 para cada 650 nascidos vivos , no Rio Grande do Sul 1 para cada 10.000 nascidos vivos^(17,18).

3.1.2 Fisiopatologia

As hemácias, também denominadas eritrócitos ou glóbulos vermelhos, são células anucleadas com formato de um disco bicôncavo produzidas na medula óssea e constituídas de uma substância responsável pelo transporte dos gases através dos tecidos, chamada hemoglobina (Hb)⁽¹⁹⁾. A hemoglobina é um tetrâmero formado por dois pares de cadeias globulínicas, cada uma delas ligada a um grupo heme, cada

um desses grupos heme é constituído por um anel porfírico (protoporfirina IX) ligado a um átomo de ferro, responsável pela ligação com o oxigênio. As hemácias vivem aproximadamente 120 dias e sua principal função é transportar oxigênio e fazer a retirada de gás carbônico dos tecidos^(20,21).

Os tipos de hemoglobina são diferenciados de acordo com a constituição das cadeias globulínicas. A hemoglobina A(HbA), representa 96% das moléculas totais de Hb de indivíduos saudáveis, possui duas cadeias alfa (α) e duas cadeias beta (β). A hemoglobina A2 (HbA2) é constituída de duas cadeias alfa(α) e duas cadeias delta (δ). As cadeias delta começam a ser produzidas pelo corpo a partir do primeiro trimestre após o nascimento e correspondem a 2,5-3% das hemoglobinas do indivíduo saudável. A hemoglobina fetal (HbF) constituída por duas cadeias alfa(α) e duas cadeias gama (γ), presente na vida fetal porém com nível reduzido na vida adulta⁽²²⁾.

A anemia falciforme (AF) é uma doença de caráter autossômico recessivo com uma mutação na posição 6 da extremidade N- terminal do cromossomo 11^(23,24), gerando um outro tipo de hemoglobina, a hemoglobina S (HbS) também formada por duas cadeias alfa e duas cadeias beta como a hemoglobina A, porém com uma alteração pontual no sexto códon do gene da B globina, onde ocorre a substituição do ácido glutâmico pela valina. Esta modificação permite que em ambiente onde exista baixos níveis de oxigênio ocorra exposição do resíduo hidrofílico que irá reagir com o resíduo hidrofílico do grupo heme de outra HbS. Esta interação das moléculas promove uma deformação das células, que adquirem o formato de foice. Além da mudança de formato pode ocorrer, também, a lesão da membrana da hemácia causando um fenômeno chamado de hemólise⁽²⁵⁾.

A hemólise causa um extravasamento de todo o conteúdo citoplasmático do eritrócito com liberação de Hb e arginase. A arginase é a responsável pela conversão da arginina em ornitina e ureia, o que provoca a diminuição de arginina no sangue. Com a diminuição da arginina falta substrato para a enzima óxido nítrico sintetase endotelial que produz o óxido nítrico. Ao mesmo tempo a Hb liberada também pode sequestrar o óxido nítrico endotelial. Esta diminuição do óxido nítrico, pode levar a diversas manifestações clínicas da doença como hipertensão pulmonar,

úlceras em membros inferiores e infarto, contribuindo para o caráter vasoconstrictor e instalação do processo vaso-oclusivo da anemia⁽²⁶⁾.

A vaso-oclusão é uma característica marcante da anemia falciforme, sendo responsável por grande parte das complicações agudas e crônicas da doença. O indivíduo com anemia falciforme apresenta aumento da aderência das células sanguíneas ao endotélio vascular, seus eritrócitos são 2 a 10 vezes mais aderentes ao endotélio que os eritrócitos de pessoas sem esta alteração, isso leva a oclusão dos microcapilares e infartos teciduais⁽²⁷⁾.

A anemia falciforme está associada a um quadro inflamatório crônico. Neste processo as citocinas pró-inflamatórias contribuem para a propagação e manutenção do quadro⁽²⁸⁾. Entre elas destacam-se as interleucinas (IL) (IL-1 β , IL-6, IL-8) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)⁽²⁹⁾.

Pessoas que convivem com anemia falciforme apresentam baixa incidência de doença coronariana e raramente sofrem infarto do miocárdio, apesar da disfunção endotelial crônica presente nas doenças hemolíticas^(30,31).

Níveis reduzidos de colesterol foram relatados em pacientes com anemia falciforme e o mecanismo para que isso ocorra ainda não está claro⁽³²⁾. O que se tem comprovado é que indivíduos com traço falciforme não apresentam a hipocolesterolemia, isso sugere que seja necessário hemólise significativa para que seja afetado o metabolismo das lipoproteínas^(33,34). O que se tem sugerido é que o colesterol plasmático seja consumido para nova síntese de membrana pelo aumento da demanda na produção de eritrócitos gerados pela hemólise⁽³⁵⁾.

Hoje o que se tem demonstrado é a diminuição significativa dos níveis de colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL) em portadores de anemia falciforme em relação a população saudável e etnicamente correspondente⁽³⁶⁾. Estudo transversal, envolvendo 55 crianças e adolescentes estáveis com hemoglobina SS, das quais 24 em uso de HDX e 41 crianças e adolescentes saudáveis, de 6 a 18 anos de idade. O grupo AF

apresentou níveis de colesterol total (CT), LDL-c e HDL-c baixos, TG/HDL-c e TG elevados comparados ao grupo saudável.⁽³⁷⁾

Outra característica que merece destaque são os níveis séricos de triglicérides nesta população que tendem a ser aumentados. Existe uma relação demonstrada que níveis elevados de triglicérides nesta população se correlacionaram significativamente com marcadores de hemólise (lactato desidrogenase e arginase), ativação endotelial e inflamação. Estudos de fluxo sanguíneo no antebraço de pacientes adultos com AF demonstraram uma associação significativa entre aumento da relação triglicérides /HDL e disfunção endotelial ($P < 0,05$). Estes resultados caracterizam níveis elevados de triglicérides plasmáticos como fator de risco potencial para hipertensão pulmonar e AF⁽³⁶⁾. Hipertrigliceridemia e aumento do colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-C) foram observados em pacientes com SCA.⁽³⁸⁾

3.1.3 Diagnóstico

O Brasil instituiu, através da Portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001, no âmbito do Sistema Único de Saúde, o Programa Nacional de Triagem Neonatal / PNTN com o objetivo de definir e ampliar a gama de doenças congênitas a serem, prioritariamente, incluídas na Triagem Neonatal no país levando em conta, entre outros aspectos, a sua frequência na população, possibilidade de tratamento e benefícios gerados à saúde pública. Assim, foi possível o desenvolvimento de ações de triagem neonatal em fase pré-sintomática, acompanhamento e tratamento das doenças congênitas detectadas inseridas no Programa em todos os nascidos-vivos, promovendo o acesso, o incremento da qualidade e da capacidade instalada dos laboratórios especializados e serviços de atendimento, bem como organizar e regular o conjunto destas ações de saúde. Dentre as doenças triadas por esse exame estão as Doenças Falciformes e outras Hemoglobinopatias.

Desta forma, todo recém-nascido tem direito ao acesso para realização de testes de Triagem Neonatal. Os testes são realizados até o 30º dia de vida (preferencialmente entre o 2º e o 7º dia de vida), com coleta do material efetuada de acordo com os critérios técnicos estabelecidos no Manual de Normas Técnicas e Rotinas

Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal. Todo recém-nascido suspeito de ser portador de uma das patologias triadas deverá ser reconvocado para a realização dos exames complementares confirmatórios. Assim, recém-nascido vivo identificado/confirmado como portador de uma das patologias triadas tem direito ao acompanhamento, orientação e tratamento adequado⁽³⁹⁾.

Outro momento de triagem para doença falciforme, porém com diagnóstico tardio, é a realizada durante o pré-natal. Desde março de 2012, a eletroforese de hemoglobina foi incluída no escopo dos exames realizados no Sistema único de Saúde (SUS) nos pré-natais⁽⁴⁰⁾.

Dados do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) indicam que no Brasil a proporção de nascidos vivos diagnosticados com doença falciforme e traço falciforme é 1:1000 de doença falciforme e de 1:35 para o traço⁽³⁹⁾.

3.1.4 Tratamento

Embora seja possível que a suplementação com ácido fólico possa aumentar os níveis séricos de folato, o efeito da suplementação sobre a anemia e quaisquer sintomas de anemia ainda não está claro⁽⁴⁰⁾.

A hidroxiureia tem sido bastante utilizada nas pacientes com anemia falciforme, ela atua na síntese da hemoglobina fetal e redução do vaso oclusão. Um estudo com esta droga foi realizado e precisou ser interrompido com dez meses por conta de uma redução significativa das crises álgicas e requisitos para transfusão, sendo atualmente considerada a terapia para anemia falciforme de maior sucesso⁽⁴¹⁾.

A recomendação do Ministério da Saúde inclui vigilância adequada com o de uso contínuo – ácido fólico e tratamento precoce dos quadros infecciosos nesses pacientes – penicilina oral ou injetável ou eritromicina em caso de reação alérgica à penicilina e, quando indicados, os analgésicos, anti-inflamatórios e demais antibióticos –, bem como as imunizações básicas e especiais⁽⁴²⁾.

3.2 Gravidez em mulheres com anemia falciforme

A gestação na doença falciforme pode representar uma situação de risco materno-fetal, independente do genótipo (SS, SC ou S-β-Talassemia). Ela pode agravar a doença, com piora da anemia e aumento da frequência e gravidade das crises dolorosas e das infecções. Assim como, a doença falciforme pode influenciar desfavoravelmente a evolução da gestação⁽⁴³⁾. Estas mulheres têm um aumento na ocorrência de taxas de infecção, pré eclampsia, parto prematuro⁽⁴⁴⁾, crescimento intra uterino restrito, rotura prematura das membranas^(44,45). A gestante HbSC costuma ter um curso clínico mais benigno se comparada com a HbSS. A gestação em mulheres com HbSC pode levar ao aparecimento de complicações da doença, que até então cursava oligossintomática ou, até mesmo, assintomática⁽⁴⁶⁾. A placenta da paciente com anemia falciforme pode ter sua circulação comprometida pelo afoiçamento dos eritrócitos, levando a redução do oxigênio na circulação placentária e conseqüente diminuição do oxigênio para o feto. Essas placentas apresentam mais anomalias vasculares, principalmente no parênquima localizado entre o feto e as superfícies maternas. Foram observados mais frequentemente nas placentas destas pacientes, excesso de formação de aglomerados sinciciais e depósitos de fibrina, associados ou não a necrose vilosa e congestão. Elas apresentam níveis baixos de secreção de citocinas, o que sugere, o desenvolvimento de tolerância ao ambiente hipóxico nestas placentas. Os mecanismos envolvidos nesta adaptação são ainda desconhecidos e merecem estudos para sua compreensão⁽⁴⁷⁾.

Além disso, a placenta dessas pacientes é anormal em tamanho, localização, aderência à parede uterina e histologia. Para um bom crescimento fetal, é fundamental um ambiente intrauterino saudável. Uma das principais causas de retardo de crescimento intrauterino e de maior incidência de aborto é a lesão da microvasculatura placentária pelas hemácias falcizadas⁽⁴⁸⁾.

Estudo com gestantes jamaicanas com anemia falciforme, revelou que apenas 57% das gestações evoluíram bem, com recém-nascidos vivos, comparados com 89% nos controles, sendo o abortamento espontâneo a maior causa de perda fetal⁽⁴⁹⁾.

O risco de parto prematuro é maior nas pacientes falcemicas, estudos demonstram que o percentual de partos prematuros chega a ser de 30 a 50%, ocorrendo antes de 36 semanas de gestação. A idade gestacional média onde ocorrem estes partos é de 34 semanas⁽⁵⁰⁾.

A toxemia grave, pode ser até 5 vezes mais frequente em gestantes portadoras de anemia falciforme, podendo levar a interrupção da gravidez devido ao risco materno e fetal. Foi observado também um aumento na frequência das crises vaso oclusivas. Na gestação também pode ocorrer anemia causada por: perdas de sangue, hemodiluição, depressão da medula óssea por infecção ou inflamação, deficiência de folatos ou ferro e crise aplástica⁽⁵⁰⁾.

A maioria das complicações ocorrem no terceiro trimestre da gestação e atingem tanto as pacientes SS quanto as SC. Os fatores desencadeantes das crises álgicas, como desidratação, exposição ao frio, exercícios físicos extenuantes e estresse devem ser sempre que possível afastados. O pré-natal é importante no sentido de trazer para as pacientes estas orientações de forma clara e acessível.

O controle da dor pode ser difícil durante o período gestacional. O uso de drogas antiinflamatórias não esteroidais está contraindicado devido ao risco de oligohidramnio e fechamento prematuro do ductus arteriosus⁽⁴⁸⁾.

Os opiáceos são as drogas de escolha durante as crises dolorosas, porém devem ser administradas com cautela pelo risco de complicações fetais. A morfina deve ser usada de preferência durante crises mais severas. A meperidina deve ser evitada devido ao risco aumentado de convulsões e agravamento das lesões renais nas gestantes com anemia falciforme. Durante as crises dolorosas o oxigênio deve ser administrado se a oximetria de pulso demonstrar uma saturação de oxigênio abaixo de 95%. Todas as pacientes precisam ser triadas e avaliadas quanto ao risco de terem alguma alteração clínica que requeira medidas terapêuticas específicas, como a síndrome torácica aguda, infecções, anemia severa, colecistite⁽⁴⁸⁾.

Um tema ainda em estudo é o uso de transfusões profiláticas em gestantes com doença falciforme. Hoje já existe um consenso no uso de terapia transfusional em

pacientes com manifestações severas da doença como toxemia, septicemia, insuficiência renal, anemia severa (queda da hemoglobina acima de 20% em relação ao nível basal), síndrome torácica aguda. Podem ser realizadas transfusões simples de hemoconcentrado de hemácias ou exsanguíneo-transfusão parcial⁽⁵¹⁾.

Existe pouca informação sobre a mortalidade materna entre mulheres com anemia falciforme, pois são poucos os estudos sobre este tema, os que existem possuem pequenas amostras, não detalham a causa da morte, o que diminui a confiabilidade destes trabalhos⁽⁵²⁾.

Diversos autores têm relatado uma redução na morbidade e mortalidade feto-maternas em gestantes com doença falciforme, esta melhoria tem sido atribuída à melhora na qualidade dos cuidados dispensados ao longo das décadas à essas pacientes e não, a transfusões profiláticas^(48,53).

Essas complicações podem ser minimizadas por meio de um acompanhamento pré-natal adequado^(54,55). Através de uma abordagem multidisciplinar, com o objetivo de reduzir as consequências danosas da anemia hemolítica crônica e da vaso oclusão⁽³⁾. Um estudo de caso – controle com 50 gestantes HbAA e 50, HbSS demonstrou que, embora a doença falciforme represente um risco obstétrico mais elevado na gravidez, o resultado materno e perinatal pode ser tão bom como nas mulheres grávidas sem anemia falciforme, na dependência dos cuidados dados a gestante⁽⁵⁶⁾.

Estudo realizado em Gana demonstrou que a implementação de uma equipe multidisciplinar composta por obstetra e hematologista já seria o suficiente para promover uma redução na mortalidade materna e perinatal. Houve uma redução do risco de morte materna de 89.1 % saindo de 10.791 por 100.000 nascidos vivos para 1.176 por 100.000 e uma redução de 62.2% na mortalidade perinatal, saindo de 60.8 por 1.000 para 23.0 por 1.000⁽⁵⁷⁾.

Como estratégia para minorar os danos materno-fetais associados a esse período, emergem ações de planejamento reprodutivo⁽⁵⁸⁾.

3.3 Planejamento Reprodutivo

Gravidez não planejada é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo⁽⁵⁹⁾. No Brasil, 55% das gestações não são planejadas, isso gerou ao país um custo estimado em torno de R\$ 4,1 bilhões (cerca de U\$1,85 bilhão) em 2010⁽⁶⁰⁾. Dentre os motivos desse alto índice, está o baixo uso de contraceptivos reversíveis de ação prolongada (LARCs), especificamente implantes contraceptivos e dispositivos intra-uterinos (DIUs)⁽⁶¹⁾.

Os LARCs são 22 vezes mais efetivos do que pílulas anticoncepcionais, adesivos e anéis vaginais⁽⁶²⁾. Menos de 2% das mulheres brasileiras usam LARCs⁽⁶³⁾. Dentre os motivos para a baixa adesão ao uso de LARCs no Brasil está a disponibilidade gratuita de apenas um tipo de LARC no sistema de saúde pública brasileiro (o DIU de cobre); a falta de treinamento no LARC pela maioria dos obstetras e ginecologistas nos programas de residência médica; e informações tendenciosas e inadequadas⁽⁶⁴⁾.

Estudos no Brasil com o uso dos LARCs têm demonstrado que quando é dada uma informação adequada sobre o método anticoncepcional, existe uma alta taxa de satisfação com uma baixa taxa de descontinuidade do método^(65,66).

O uso da pílula requer uma disciplina diária. As taxas de insucesso são calculadas com base no que se chama uso perfeito, diferente das taxas de falhas do mundo real, que são calculadas com base no uso típico. Anualmente as taxas de falha com o uso típico dos contraceptivos orais são estimados em 9% para o geral da população, 13% para adolescentes e 30% ou mais para alguns subgrupos de alto risco. Por outro lado, os LARCs, por não serem dependentes das usuárias, possuem taxas de falha com uso perfeito e típico iguais, menores que 1%, similares com a esterilização⁽⁶⁷⁾.

Nos Estados Unidos da América foram analisados dados de uma coorte de 7.846 participantes em risco de gravidez indesejada, que receberam aconselhamento contraceptivo e livre contracepção, para comparar a taxa de falha da contracepção reversível de ação prolongada (DIUS, implantes) com as taxas de falha para outros

métodos contraceptivos prescritos (pílulas, adesivo transdérmico, anel vaginal e injeção de medroxiprogesterona de depósito). A conclusão desta pesquisa foi de que os métodos reversíveis de longa duração foram mais eficazes na prevenção de gravidez indesejada do que pílulas contraceptivas, adesivo ou anel vaginal e injeção de medroxiprogesterona de depósito, independente da idade do participante⁽⁶²⁾.

Os LARCs disponíveis no Brasil são: dispositivos intrauterinos (com cobre, prata e levonorgestrel) e implante subdérmico liberador de etonogestrel. Devido à sua liberação sistemática de um progestagênio, o implante foi o foco do presente estudo.

3.3.1 Implante contraceptivo liberador de etonogestrel

O implante contraceptivo liberador de etonogestrel (Organon, Oss, The Netherlands) é um bastão único subdérmico contendo 68 mg do progestagênio etonogestrel metabólito ativo do desogestrel⁽⁶⁸⁾.

O produto foi disponibilizado em todo o mundo desde 1999, sendo aprovado nos Estados Unidos da América em 2006. No Brasil foi liberado pela ANVISA em outubro de 2010. Ele possui uma haste com 4cm de comprimento e 2 milímetros de diâmetro e uma membrana controladora da liberação do medicamento de acetato de etileno vinílico⁽⁶⁹⁾, fornecendo contracepção por 3 anos^(68,70). Deve ser inserido na subderme na face medial do braço não dominante entre 6 e 8 cm de distância acima do cotovelo⁽⁶⁹⁾.

O implante liberador de etonogestrel previne gestação através da inibição da ovulação⁽⁷⁰⁾. Estudos mostram que uma taxa de 25-30 mcg de etonogestrel / dia é suficiente para inibir a ovulação⁽⁷¹⁾. Ele tem uma taxa inicial de liberação do etonogestrel de aproximadamente 60-70 mcg /dia caindo para 30 mcg/dia entre 2 e 3 anos⁽⁷²⁾.

Além de inibir a ovulação ele causa espessamento do muco cervical impedindo a passagem dos espermatozoides, e torna o endométrio fino e atrófico⁽⁶²⁾, tendo um Pearl Index de 0.00 e 0.07⁽⁷³⁾.

O efeito colateral mais relatado é sangramento anormal⁽⁷⁴⁾. Outros efeitos colaterais relatados são acne, ganho de peso, alterações do humor e dor de cabeça⁽⁶⁸⁾. Cerca de 7% das pacientes que colocam o implante liberador de etonogestrel podem apresentar irritações na pele no local da inserção⁽⁷⁵⁾.

Não existe comprovação de efeitos metabólicos em relação aos lipídios, coagulação sanguínea, função hepática, função tireoideana e pressão arterial com o uso do implante liberador de etonogestrel⁽⁷⁶⁾.

O implante de etonogestrel é uma excelente opção contraceptiva para mulheres das mais variadas idades. Ele possuiu um bom perfil de segurança além de ser eficaz e ter uma ação que se inicia rapidamente após sua inserção. Possui uma ação longa que dura 3 anos além de ter um rápido retorno a fertilidade depois da sua remoção. Nos resta saber se ele é seguro para mulheres com anemia falciforme.

O implante liberador de etonogestrel protege contra gravidez por um período de até três anos e ao contrário das pílulas combinadas, ele pode ser usado por mulheres que não podem ou não querem usar estrogênios, como por exemplo mulheres portadoras de enxaqueca com aura, hipertensas com níveis pressóricos de difícil controle, mulheres que apresentaram AVC ou trombose venosa profunda⁽⁷⁷⁾.

3.4 Contracepção em mulheres com anemia falciforme

Quando é avaliada uma mulher com anemia falciforme, lembra-se de hemólise crônica, reticulose, vaso oclusão, infarto tecidual, estase venosa e hiperviscosidade do sangue. Fenômenos, esses, que estão associados ao aumento do risco de tromboembolismo venoso (TEV). Portanto, cautela deve ser dada quando essas mulheres escolhem os anticoncepcionais combinados como anticoncepção⁽⁷⁸⁾.

O sistema de coagulação em pessoas com AF encontra-se ativado cronicamente, com maior circulação de fator pro-coagulante tecidual, aumento dos marcadores de trombina, ativação das plaquetas e do sistema fibrinolítico e diminuição dos níveis de proteínas anticoagulantes naturais^(79,80).

O risco relacionado ao uso de anticoncepção hormonal combinada (AHC) e trombose venosa profunda em mulheres saudáveis, comparando as mulheres que não utilizam AHC, observa-se um risco relativo de cerca de 2-6, a depender da formulação utilizada, traduzindo um risco absoluto de cerca de 9 a 10 eventos por 10.000 ano⁽⁸¹⁾.

Além do risco de trombose associado a AHC, existe uma preocupação frequente que o uso de contracepção hormonal possa aumentar o risco de crises vaso-oclusivas. O uso de AHC está associada a um aumento da agregação plaquetária, da mesma forma que pacientes com as crises vaso-oclusivas da anemia falciforme. Este fato, gera a dúvida se o uso desse tipo de anticoncepção possa gerar um aumento do risco das crises vaso-oclusivas^(82,83). Embora o grau de hipercoagulabilidade contribua para vaso oclusão, se sabe que antes da crise vaso oclusiva ocorre uma diminuição da deformabilidade das hemácias e que o aumento da deformabilidade das hemácias acompanha a resolução da dor⁽⁸⁴⁾.

Os estrogênios presentes no AHC podem interagir com a membrana do glóbulo vermelho causando uma diminuição da sua deformabilidade^(85,86), porém esta associação ainda não está bem estabelecida, uma vez que alguns outros estudos não demonstram de forma clara estas alterações⁽⁸⁷⁾.

A literatura, em se tratando de hormônios, tem demonstrado alguma evidência de que ao contrário dos estrogênios, a progesterona isolada pode estabilizar a membrana do eritrócito, podendo ser vista como uma boa escolha na mulher com anemia falciforme, na medida em que poderia ser benéfico na prevenção das crises vaso-oclusivas⁽⁸⁸⁾.

Em 2012 foi realizada uma revisão da literatura com objetivo de determinar a partir se mulheres com doença falciforme que usam métodos contraceptivos hormonais ou dispositivos intra-uterinos(DIU) tinham um risco aumentado de resultados adversos, como aumento das crises vaso-oclusivas e TEV, em comparação com mulheres com doença falciforme que não usam hormônios contraceptivos ou DIU. Nessa revisão, foi incluída a literatura mais recente e incluído estudos que examinaram o uso de contraceptivos hormonais combinados e DIU entre mulheres com doença

falciforme⁽⁸⁹⁾. Os resultados desta revisão se alinham as atuais orientação dos Critérios de Elegibilidade Médica dos Estados Unidos (MEC) para uso de contraceptivos, 2010⁽⁹⁰⁾. Ele não desencoraja o uso de qualquer contracepção especificamente e identifica a AF como uma condição que expõe a mulher risco aumentado como resultado de gravidez indesejada. Os métodos contraceptivos hormonais combinados são um US MEC 2, indicando que os benefícios do uso desses métodos anticoncepcionais geralmente superam os riscos. Métodos exclusivamente de progestagênio, incluindo o levonorgestrel-DIU, são US MEC 1, indicando que não há restrições quanto ao uso dessas mulheres. O DIU de cobre é um MEC 2 dos EUA para mulheres com AF devido a preocupações teóricas sobre o aumento perda de sangue⁽⁹⁰⁾.

A anticoncepção com progestágeno foi estudada de várias formas, tanto via oral como implantes, utilizando-se os mais diversos tipos de progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, levonogestrel, acetato de nomegestrol) não sendo encontrado nenhum efeito adverso grave⁽⁹¹⁻⁹³⁾.

Estudo com 44 mulheres com anemia falciforme usando contraceptivos hormonais combinados, pílulas anticoncepcionais só com progestágeno e métodos anticoncepcionais não hormonais investigou marcadores laboratoriais de ativação plaquetária, geração de trombina e fibrinólise (fragmento da protrombina 1+2, plamina, complexo antiplasmina a2, fator plaquetário 4(PF-4), b-tromboglobulina e antígeno de proteína S livre(OS-Ag). Os resultados não sugeriram diferença nos marcadores hemostáticos entre os grupos⁽⁸⁷⁾.

Analisando resultados de sete estudos quanto aos parâmetros hematológicos ou bioquímicos pesquisados, não foram observadas alterações significativas entre as pacientes com anemia falciforme em uso de anticoncepcionais hormonais com progestagênios^(93,94).

De Ceulaer e colaboradores em estudo publicado na revista Lancet em 1982, avaliou por 2 anos os efeitos hematológicos e clínicos do acetato de medroxiprogesterona em 23 pacientes com doença falciforme SS. Os índices hematológicos permaneceram estáveis durante a fase placebo, porém quando se

usou o acetato de medroxiprogesterona se observou um aumento significativo na contagem de hemoglobina fetal, hemoglobina total, contagem de eritrócitos e reticulócitos. O número de células irreversivelmente falciformes, bilirrubinas e as crises dolorosas diminuíram significativamente⁽⁹²⁾.

Em relação as crises de dor foram realizados alguns estudos que não identificaram aumento dos episódios de crises dolorosas com o uso de anticoncepcionais contendo unicamente progestogênio, no entanto todos estes estudos tiveram alguns vieses que poderiam resultar em algum erro em sua interpretação. Assim, a conclusão dos mesmos trás entendimento de novos estudos que possam elucidar de forma mais clara esta questão^(93,95).

Anemia Falciforme e uma doença com condições clínicas que expõe a mulher a um risco de saúde aumentado quando associado a uma gravidez não planejada. Portanto, é fundamental que a gravidez em mulheres com anemia falciforme seja planejada. Diante de tão alto risco gestacional, todos os métodos contraceptivos podem ser utilizados por mulheres com AF (tabela 1). A OMS (Organização Mundial de Saúde) em 2015 classifica o uso de anticoncepcionais orais combinados, adesivos, anéis vaginais e DIUs de cobre em categoria 2 de elegibilidade (a vantagem de utilizar o método supera os riscos teóricos ou comprovados) e os demais métodos com progestagenos sejam eles contraceptivos orais, injetáveis, implante subcutâneo ou DIU com levonogestrel como categoria 1 de elegibilidade (utilizar o método em qualquer circunstância). Apesar de estudos prévios evidenciarem que os contraceptivos contendo apenas progestagênio são mais seguros⁽⁹⁶⁾.

Tabela 1 - Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a (OMS)

Julgamento Clínico	Categoria	Método
Utilize o método em quaisquer circunstâncias	1	Progestagênios isolados
Utilizar de modo geral o método (os benefícios são maiores que os possíveis malefícios)	2	Hormonais combinados DIU* com cobre

*DIU: dispositivo intrauterino.

Fonte: Adaptada de WHO, 2015.

Assegurar o acesso a contraceptivos seguros e eficazes é de fundamental importância para mulheres que convivem com anemia falciforme, pois só assim, elas poderão ser capacitadas a ditar seus direitos reprodutivos e poderão traçar planos e alcançar seus propósitos na vida.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

4.1.1 Aspectos éticos

O presente estudo foi realizada seguindo as determinações da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta as normas de diretrizes para a pesquisa envolvendo seres humanos sendo respeitado o anonimato e privacidade dos participantes envolvidos. O projeto foi aprovado em 2014 pelo Comitê de Ética da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sob parecer Nº 875.065. Em setembro de 2015 foi aprovada a ementa, sob o parecer 1.217.708.

O estudo foi registrado no site do Clinical trials (www.clinicaltrials.gov) sob o número NCT02594462.

4.1.2 Amostra

O estudo foi realizado no Ambulatório Docente Assistencial da Bahiana (ADAB), e o convite às mulheres aconteceu no ambulatório de hematologia da Fundação de Hematologia da Bahia (HEMOBA) e do Centro de Atenção Especial Carlos Gomes, na cidade de Salvador-Bahia.

O convite às pacientes para participação na pesquisa foi realizado de forma individualizada, pessoalmente ou via contato telefônico. Foram convidadas 94 mulheres com anemia falciforme, destas 65 não foram incluídas por não preencherem os critérios de inclusão para a pesquisa. O total de 29 mulheres iniciaram a pesquisa.

4.1.2.1 Critérios de inclusão

Mulheres portadoras de homozigose para anemia falciforme (hemoglobina SS), que tiveram pelo menos um episódio de crise algica falcêmica nos últimos 3 meses pré-

inclusão no estudo, com idade entre 18 e 40 anos, desejo de contracepção hormonal de longa duração e concordância em participar do estudo, após leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Informado.

4.1.2.2 Critérios de exclusão

Tabagismo, alcoolismo ou drogadição; obesidade, definida como índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m²; contraindicação ao uso de progestágeno isolados, de acordo com critérios de elegibilidade da OMS⁽⁷⁾; desejo de manter padrão de sangramento menstrual cíclico; alergia conhecida a anestésico local (xilocaína). Uso de hidroxiureia e medicações antidepressivas.

4.1.3 Cálculo amostral

Para estimar o tamanho da amostra foi utilizado como referencia o artigo de De Ceulaer para o desfecho hemoglobina após 12 meses. Foi estimado através da comparação de médias utilizando os desvio padrões 0.97 e 1.09 com uma diferença a ser detectada de 1.0, e um poder de 80%, sendo necessárias 34 mulheres.

Porém, diante da dificuldade em incluir pacientes devido ao uso regular de hidroxiureia nessa população para controle das crises álgicas, após a inclusão de mulheres durante dois anos, optou-se por encerrar o estudo. Foi calculado, então, o poder do teste da hemoglobina do estudo e identificou-se uma media da diferença de 0.14, um desvio padrão de 0.39, encontrando um poder de 37.8%⁽⁹⁷⁾.

4.2 Métodos

4.2.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo, quase-experimental, aberto, comparando número de crises álgicas, perfil do sangramento, análises bioquímicas do sangue e análises hematológicas de mulheres com AF, antes e após o uso do implante de ENG, iniciado na fase folicular precoce. Os sujeitos de pesquisa foram convidados, após wash-out de 30 dias para uso de contracepção hormonal, para inclusão no

estudo. Os sujeitos de pesquisa foram avaliados a cada três meses, durante 12 meses.

4.2.2 Variáveis analisadas

4.2.2.1 Variáveis de caracterização da amostra

- Idade (anos)
- Peso (Kg)
- Altura (m)
- Índice de massa corpórea (Kg/m²)
- Estado civil
- Sexarca
- Raça
- Religião
- Paridade
- Renda familiar
- Uso anterior de método anticoncepcional

4.2.2.2 Variáveis clínicas e antropométricas

As variáveis antropométricas maternas avaliadas foram: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), as quais foram aferidas, na posição sentada, no braço esquerdo, após repouso de \pm 20 minutos com esfigmomanômetro de mercúrio; medida da circunferência abdominal (CA), definida como a menor medida entre a crista ilíaca lateral e a margem inferior da última costela, e da altura e peso (para cálculo do índice de massa corpórea), todas as medidas foram realizadas pelo mesmo observador.

Fornecemos a todas as pacientes um calendário menstrual diário e impresso para registro do padrão de sangramento e efeitos colaterais (enjoo, tontura), dor (dor abdominal tipo cólica menstrual, dor de cabeça, crise de dor) e episódios de internamento por crises álgicas. Utilizamos os critérios propostos pela OMS em 1986

para avaliar o padrão de sangramento vaginal em usuárias de progestagênios isolados⁽⁹⁸⁾.

4.2.2.3 Variáveis metabólicas

- Perfil lipídico
 - Colesterol Total (CT)
 - Lipoproteína de Baixa Identidade (LDL)
 - Lipoproteína de Alta Identidade (HDL)
 - Triglicérides (TG)
- Glicemia
- Marcadores hepáticos
 - Fosfatase alcalina (FA)
 - Bilirrubina total (BRT)
 - Bilirrubina direita (BRD)
 - Bilirrubina indireta (BRIn)
 - Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)
 - Transaminase glutâmico-oxalacética(TGO)
 - Gama- glutamil transferase
 - Desidrogenase Láctea(LDH)
- Hemograma completo
 - Hemoglobina (Hb)
 - Hematócrito(Ht)
 - Leucograma (Leu)
 - Plaquetas(Plaq)
 - Reticulócitos

4.2.3 Protocolo de coleta e ensaios laboratoriais

O convite às pacientes para participação na pesquisa foi realizado de forma individualizada, pessoalmente ou via contato telefônico, no HEMOBA e Centro de Especial Carlos Gomes no período entre novembro de 2014 e novembro de 2017. As pacientes que aceitaram participar da pesquisa, fora, encaminhadas ao ADAB.

No ADAB, após verificação dos critérios de inclusão e exclusão, e assinatura do TCLE, as mulheres iniciaram o uso do implante de etonogestrel (ENG), até o quinto dia do ciclo menstrual (fase folicular precoce).

A coleta de dados demográficos, ocorreu em sala específica para este propósito no ADAB. Os pesquisadores fizeram as perguntas, através de entrevista individualizada, adaptando-as à linguagem do participante, e anotaram as respostas. As dúvidas foram esclarecidas no momento em que surgiram, evitando assim, respostas equivocadas ou perguntas não respondidas.

Além disso, foram realizadas as medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal), aferição de pressão arterial, aplicação do questionário de dor (em cm, 0- e sem dor a 10 maior dor). referente aos últimos três meses e, coleta de sangue em jejum, no ambulatório do ADAB. Após essas medidas, foi aplicado o implante de ENG, por pesquisador treinado para tal procedimento, seguindo as recomendações descritas pelo fabricante⁽⁹⁹⁾. As mulheres foram orientadas a retornar após 3, 6, 9, 12 meses, em jejum de 8h, quando foram aferidas medidas antropométricas, coleta de sangue (no mês 6 e 12), e entrega do calendário menstrual diário e impresso para registro do padrão de sangramento e efeitos colaterais.

Para avaliação da presença de dor, ao longo dos 12 meses de uso do implante, foi entregue uma tabela impressa de preenchimento diário sobre dor e principais efeitos colaterais relativos ao implante. As pacientes foram instruídas a preenche-lo antes do uso de qualquer medicação. E, em cada retorno trimestral, eram aplicadas as escalas: visual análogica numérica e de faces Wong-Baker; com preenchimento, pela própria paciente, da dor mais intensa nos últimos três meses.

Para avaliação do padrão de sangramento, foi utilizado um calendário impresso, com orientação de preenchimento diário. Avaliou-se número de dias de sangramento e o volume de sangramento, se spotting (sangramento tipo borra de café, que não necessitou uso de absorvente) ou sangramento que demandou uso de absorvente. Para análise do padrão de sangramento foi utilizado a classificação proposta por

Belsey EM e colaboradores em 1986: onde se padroniza o padrão de sangramento se estudando a frequência dos episódios de sangramento ou spotting em 90 dias:

- amenorreia = 0 dias de sangramento;
- sangramento infrequente = 3 dias de sangramento;
- sangramento normal = 3 a 5 dias de sangramento;
- sangramento frequente > que 5 dias de sangramento;
- sangramento prolongado (ininterrupto) qualquer episodio de sangramento ou spotting que dure mais que 14 dias de sangramento no período de referência de 90 dias).

As análises Bioquímicas foram efetuadas pelo método colorimétrico no auto analisador bioquímico BT 3000 plus do Fabricante Wiener Lab[®]. Os Kits e reagentes utilizados também são do mesmo fabricante.

Colesterol Total

O método aplicado foi o enzimático. Os ésteres do colesterol são hidrolisados pelo colesterol esterase (CHE) formando colesterol livre que após oxidação pela colesterol oxidase (CHOD) forma peróxido de hidrogênio. Este, reagindo com o fenol e 4-aminoantipirina, através de copulação oxidativa catalisada pela peroxidase (POD), produz uma quinonimina de cor vermelha. A absorbância do complexo formado, medida em 500 nm, é diretamente proporcional à concentração de colesterol da amostra.

Colesterol HDL

Foi realizado o método homogêneo que utiliza dois reagentes. Durante a primeira etapa da reação é solubilizado e consumido o colesterol livre ou unido a proteínas distintas da HDL em uma reação que envolve à colesterol oxidase (CHO), peroxidase (POD) e N-etil-N-(2-hidroxi-3-sulfopropil)-3- toluidina dissódica (TOOS), o que origina um produto sem cor. Em uma segunda etapa, as HDL são especificamente solubilizadas por um detergente. O HDL-colesterol é liberado para

reagir com colesterol esterase (CHE), colesterol oxidase e TOOS, dando um produto colorido.

Colesterol LDL

O resultado da fração “LDL” foi obtida automaticamente pelo software do equipamento BT 3000 plus, pela fórmula de Friedewald⁽⁹⁹⁾ [LDL colesterol=total colesterol-(HDL colesterol+TG/5)], nenhuma das amostras contendo triglicerídeos > 400mg/dl.

Triglicérides

Os triglicérides foram hidrolisados pela lipase lipoprotéica e o glicerol liberado é fosforilado pela glicerolquinase formando glicerolfosfato que é oxidado a dihidroxiacetona e água oxigenada por ação da glicerol-3-fosfato oxidase. Através de reação de copulação oxidativa catalisada pela peroxidase, a água oxigenada reage com o a 4-aminoantipirina (4-AMP) e 4-clorofenol, produzindo a quinoneimina de cor vermelha. A absorvância do complexo medida em 505 nm é diretamente proporcional à concentração de triglicérides.

Bilirrubina total

A bilirrubina indireta, unida à albumina, é liberada por um tensoativo. A bilirrubina total reage com o sal de diclorofenildiazonio (DPD) produzindo um azo composto cor vermelho em solução ácida.

Bilirrubina Direta

A bilirrubina direta reage com o sal de diclorofenildiazonio (DPD) produzindo um azo composto cor vermelho em solução ácida.

Fosfatase alcalina

A fosfatase alcalina (ALP) hidrolisa o p-nitrofenilfosfato (p-NFF), que é incolor, produzindo fosfato e p-nitrofenol, em pH 9,0. A velocidade de aparição do ânion p-nitrofenolato (amarelo), a 405 nm, é proporcional à atividade enzimática da amostra. A dietanolamina (DEA), além de regular o pH da reação, intervém ativamente na mesma, atuando como receptor de fosfato liberado pela enzima.

Gama Glutamil transferase (Gama GT)

Método cinético Szasz modificado.

Lactato desidrogenase (LDH)

A metodologia baseia-se na seguinte reação:



Alanina aminotransferase (TGP/ALT)

Método UV otimizado (IFCC) para a determinação em soro. A ALT catalisa a transferência de grupos amina da alanina para o cetoglutarato, com formação de glutamato e piruvato. Este é reduzido a lactato por ação da lactato desidrogenase (LDH), enquanto que a coenzima NADH é oxidada a NAD⁺.

Aspartato aminotransferase (TGO/AST)

Método UV otimizado (IFCC). O aspartato aminotransferase (AST/TGO) catalisa a transferência do grupo amina do L- aspartato ao 2-oxoglutarato, formando oxaloacetato e L-glutamato. A concentração catalítica se determina empregando a reação de malato desidrogenase (MDH), a partir da velocidade de desaparecimento do NADH. A razão resultante da diminuição na absorbância a 340nm é diretamente proporcional à atividade do AST. O lactato desidrogenase (LDH) é adicionado para

prevenir interferência do piruvato endogênico, o qual está normalmente presente no soro. O presente método está baseado nas recomendações da Federação Internacional de Química Clínica (IFCC).

HEMATOLOGIA

As análises de Leucograma, Hematócrito, Hemoglobina, Plaquetas foram efetuadas no autonalisador XS – 1000 com tecnologia de citometria de fluxo fluorescente da marca Sysmex® e microscopia direta.

Fundamentos do Método

- Leucócitos (WBC-Diff, IG - contagem global e diferencial) - Método de Citometria de Fluxo Fluorescente.
- Plaquetas e Hematócrito: Método de Impedância com foco hidrodinâmico.
- Método de Hemoglobina SLS: O método de determinação de hemoglobina SLS utiliza o lauril sulfato de sódio (SLS) isento de cianeto como tensioativo. A reação da hemoglobina com o SLS dá origem a um composto colorido que possui a maior capacidade de absorção a 535 nm e o pico a 560 nm. A medição é feita por espectrofotometria.
- Reticulócitos
 - Coloração supra vital, realizada com o corante azul de cresil brilhante. Os reticulócitos são os precursores das hemácias. Contém no seu interior uma ribonucleoproteína e a sua demonstração é feita por coloração supravital. Os reticulócitos presentes no sangue retirado do organismo sofrem morte somática, sendo corados antes que toda atividade vital seja extinta.

5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para elaboração do banco de dados, análise descritiva e analítica, foi utilizado o software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versão 14.0 para Windows. A normalidade das variáveis foi verificada através do teste Kolmogorov-Smirnov, estatística descritiva e análise gráfica. Os resultados estão apresentados por meio de tabelas e gráficos. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média e desvio padrão (\pm DP) e aquelas com distribuição assimétrica, em mediana e quartis (Q).

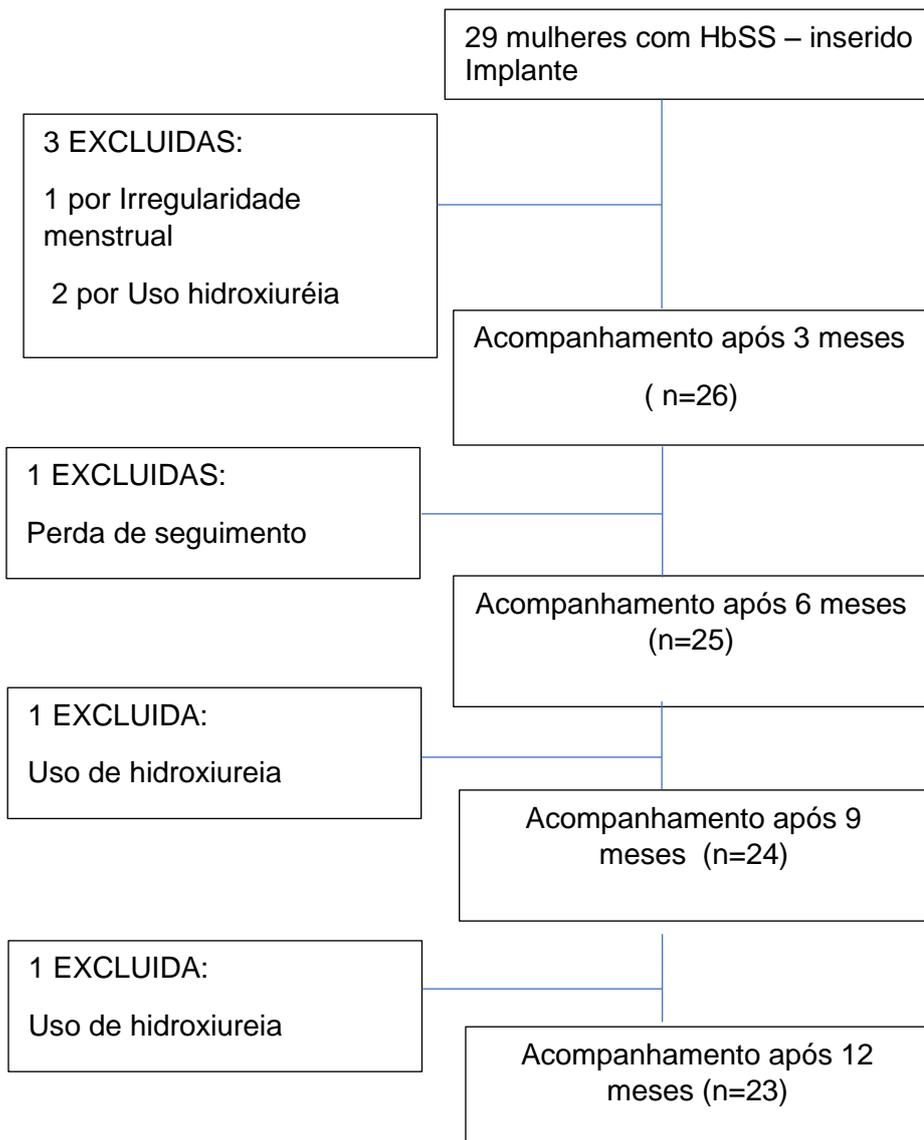
Para comparação das variáveis numéricas, com distribuição simétrica, ao longo dos 12 meses (baseline, 6 meses e 12 meses) foi utilizado o teste Anova de medidas repetidas. Para aquelas que apresentaram distribuição não simétrica foi utilizado o teste de Friedman.

Enquanto que para a análise das variáveis categóricas, efeitos clínicos, ao longo do tempo foi utilizado o teste Q de Cochran.

E para análise pareada da intensidade e frequência de Dor foi utilizado o teste de wilcoxon por apresentar uma distribuição assimétrica. Para todas as análises foi estabelecido valor de $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

Foram convidadas um total de 94 mulheres com anemia falciforme SS, 65 mulheres não puderam participar, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 29 iniciaram o uso do implante. Do total de mulheres que iniciaram o uso do implante, seis foram excluídas ao longo do período por terem iniciado o uso da hidroxiuréia ou por não retornarem para todas as revisões. Finalizamos o estudo com um total de 23 participantes, seguidas durante 12 meses (Fluxograma 1).



Fluxograma 1 - Fluxograma de seleção das pacientes do estudo

A média de idade das participantes da pesquisa foi de $30,5 \pm 6,8$ anos. Em sua maioria eram mulheres solteiras (65,2 %), negras (69,6%), com renda familiar igual ou menor a um salário mínimo (39,1%). A média da sexarca destas mulheres foi de $19,4 \pm 2,8$ anos. (Tabela 2)

Tabela 2 - Características basais demográficas e clínicas da amostra

Variáveis	n=23 N(%)
Estado Civil	
Solteira	15 (65,2)
Casada	4 (17,4)
União Consensual	4 (17,4)
Historia familiar de anemia AF	9 (52,9)
Gestação	1 (0-2)
Nenhum	9 (39,1)
Até 2 gestações	12 (52,1)
3 ou mais	2 (8,6)
Parto	
Nulípara	11 (47,8)
Até 2 partos	10 (43,4)
3 ou mais	2 (8,6)
Aborto	
Nenhum	18 (78,3)
Um	4 (17,4)
Dois	1 (4,3)
Raça(auto declarada)	
Parda	7 (30,4)
Preta	16 (69,6)
Religião	
Católica	8 (34,8)
Evangélica	13 (56,5)
Nenhuma	2 (8,7)
Renda Familiar	
< ou igual a 1 salário mínimo	9 (39,1)
De 1 ate 2 salários mínimos	6 (26,1)
2 até 3 salários mínimos	3 (13,0)
Acima de 3 salários mínimos	2 (8,7)
Não sabe	3 (13,0)
Usava MAC	n(%)
Sim	9 (39,1)
Não (vida sexual ativa)	8 (34,8)
Não se aplica (vida sexual anativa)	6 (26,1)

m=média; DP= Desvio padrão; M=Mediana; IIQ= Intervalo inter-quartil; AF Anemia Falcifor

Analisando-se as variáveis clínicas de medida de pressão arterial, índice de massa corporal e circunferência abdominal não foram encontradas alterações significativas ao longo dos 12 meses da pesquisa. (Tabela 3)

Tabela 3 - Comparação de variáveis clínicas antes e após o uso do implante

	Baseline	6meses	12 meses	Valor de p
PAS (mmhg)	108,6 ±9,6	105,0 ±10,6	103,9 ±9,2	0,110
PAD (mmhg)	65,7 ±6,8	65,5 ±9,1	64,4 ±7,8	0,423
IMC (Kg/m ²)	21,8 ±4,3	21,3 ±4,2	22,2 ±4,6	0,652
CA (cm)	77,5 ±10,8	76,9 ±10,5	78,4 ±9,3	0,929

PAS= Pressão arterial sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; IMC= Índice de massa corpórea; CA= Circunferência Abdominal . *Teste Anova de medidas repetidas

Analisando-se os níveis de hemoglobina, hematócrito, leucograma, plaquetas, reticulócitos, perfil lipídico e marcadores hepáticos como transaminases glutâmico oxalacética e glutâmico pirúvica, fosfatase alcalina, bilirrubinas direta e indireta, desidrogenase láctea e gamaglutamiltranspeptidase não se encontrou mudanças estatisticamente significativas ao longo dos 12 meses da pesquisa. (Tabela 4).

Tabela 4 - Comparação entre variáveis laboratoriais em mulheres falcêmicas antes e após o uso do implante contraceptivo

Variáveis	Baseline Média ± DP	6meses Média ± DP	12 meses Média ± DP	Valor de p
HB (g/dl)	7,8 ±1,9	7,7 ±2,0	7,6 ±1,9	0,152
HT (%)	21,8 ±5,0	21,6 ±5,5	21,3 ± 5,2	0,053
Leuco (10 ³ /mm ³)	10,4 ±3,1	10,9 ±3,2	10,2 ±2,5	0,635
Plaq (10 ³ /mm ³)	436 ±134,0	407,0 ±127	420 ±121	0,351
Reticul (%)	12,2 ±5,6	11,9 ±5,3	12,5 ±4,5	0,877
CT (mg/dl)	138,9 ±35	138,3 ±33,9	137,6 ±30,7	0,885*
HDL (mg/dl)	37,0 ±8,5	35,7 ±7,5	34,0 ±8,4	0,332*
LDL (mg/dl)	81,4 ±33,2	82,7 ±33,7	78,9 ±33,7	0,054*
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	Valor de p
TG (mg/dl) M(IIQ)	100 (75-144)	91 (80,5-119)	102 (80-109)	0,776 ^α
TGO (U/L)	43 (27-59)	42 (34-57)	45 (30-61)	0,304 ^α
TGP (U/L)	22 (13,7-31)	22 (16-33)	21 (14-39)	0,950 ^α
GAMA(U/L)	29 (21-53)	31 (21-77)	34 (20-80)	0,475 ^α
FA (U/L)	158 (134-237)	176 (141-240)	185 (129-253)	0,259 ^α
BRT(mg/dl)	2,7 (1,9-3,7)	2,7 (2-4)	3 (1,7-3,6)	0,415 ^α
BRD(mg/dl)	0,60 (0,40-0,77)	0,57 (0,44-0,84)	0,66 (0,40-0,82)	0,776 ^α
BRIn (mg/dl)	2,2 (1,2-2,9)	2,2 (1,3-3,3)	2,5 (1,2-2,8)	0,538 ^α
LDH (U/L)	1237 ±657	1260 ±626	1306 ±748	0,467*

Hb= hemoglobina , Ht =hematócrito, Leuco= leucograma , Plaq =plaquetas, Reticul =reticulócitos ; CT = colesterol total, HDL- lipoproteína de alta densidade, LDL =lipoproteína de baixa densidade, TG = triglicérides, TGO= Transaminase glutâmico oxalacética, TGP = transaminase Glutâmico-oxalacética,FA= fosfatase alcalina, BRT= bilirrubina total, BRD= bilirrubina direta, BRIn= bilirrubina indireta, LDH= desidrogenase láctea, IIQ= Intervalo inter-quartil. *Teste Anova de medidas repetidas; ^α Teste de Friedman.

Não se observou mudança ao longo dos 12 meses de uso do implante na ocorrência de tonturas, frequência de internações, enjoo, dores abdominais, e crises de dor. (Tabela 5).

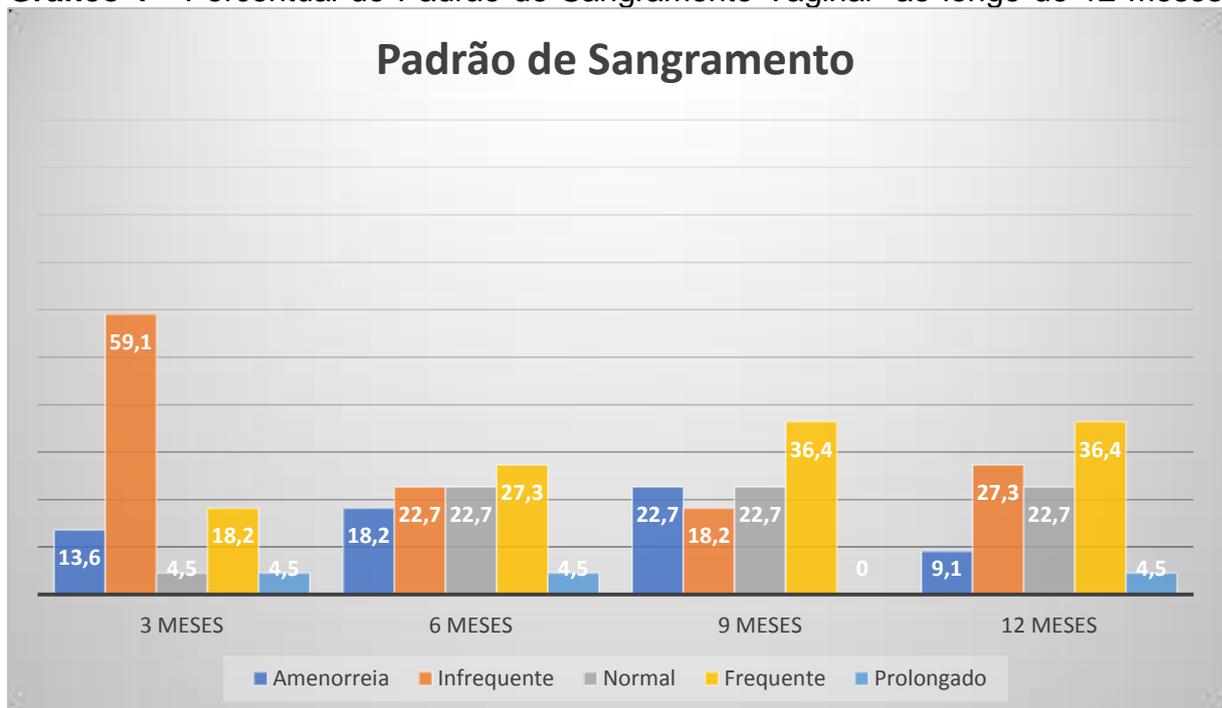
Tabela 5 – Sintomas relatados durante os primeiros 12 meses de uso do implante contraceptivo em mulheres falcemicas

	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Valor de p
Dor abdominal	12 (54,5)	12 (54,5)	11 (50,0)	12 (54,5)	0,958 ^β
Ênjoo	7 (31,8)	9 (40,9)	8 (36,4)	12 (54,5)	0,241 ^β
Tontura	5 (22,7)	6 (27,3)	4 (18,2)	8 (36,4)	0,172 ^β
Internação	1 (4,5)	4 (18,2)	4 (18,2)	3 (13,6)	0,351 ^β
Crise de Dor	5 (22,7)	9 (40,9)	8 (36,4)	8 (36,4)	0,308 ^β

^β= Teste Q de Cochran

O padrão de sangramento se apresentou variável ao longo do tempo não apresentando um padrão que possibilitasse uma comparação ao longo dos 12 meses. (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Percentual do Padrão de Sangramento Vaginal ao longo de 12 meses



Houve uma redução da intensidade da dor (pré inserção: 8 vs 4 após 12 meses: $p=0,005$) e da frequência de crises algóicas relacionadas pelas pacientes (pré inserção: 6 vs 0 após 12 meses: $p=0,000$) ao longo dos 12 meses do uso do implante (Gráficos 02 e gráfico 03).

Gráfico 2 - Intensidade da dor ao longo dos 12 meses

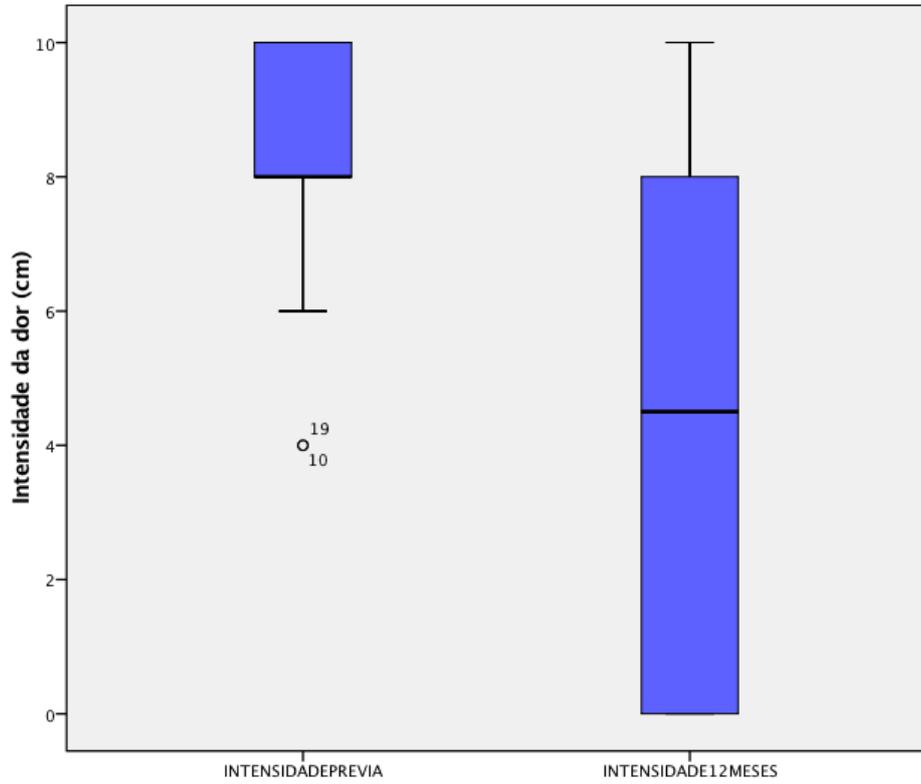
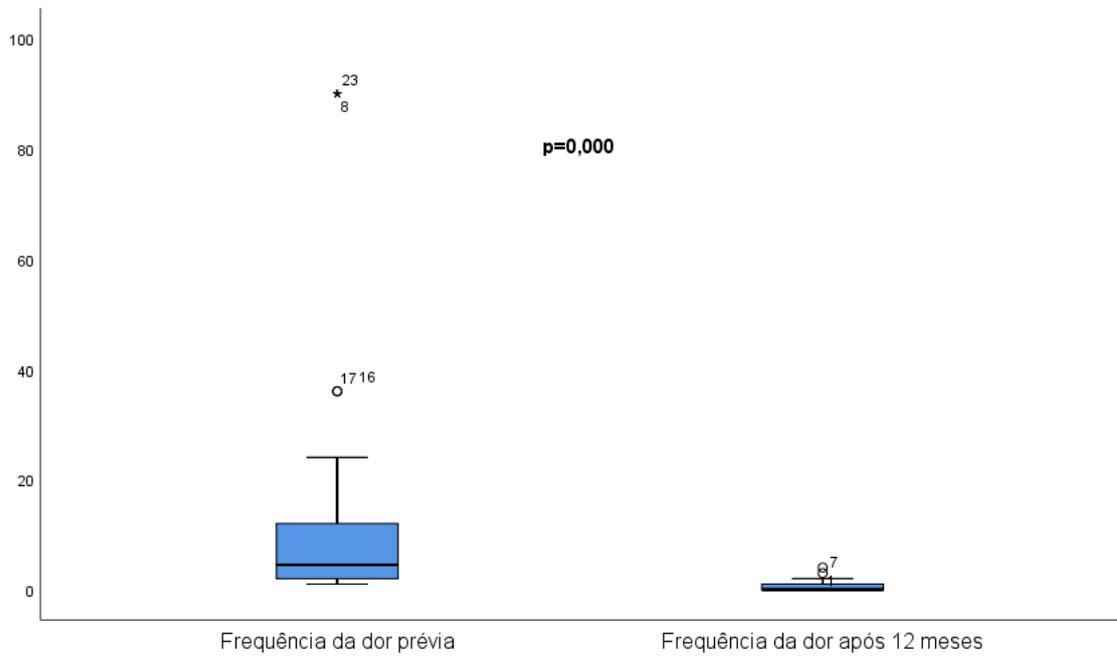


Gráfico 3 - Frequência da dor ao longo dos 12 meses



7 DISCUSSÃO

Não foram encontradas, neste estudo, mudanças significativas nos parâmetros metabólicos ou clínicos analisados entre pacientes com AF em uso de implante contraceptivo liberador de etonogestrel, com exceção de uma redução na frequência e intensidade da dor, após 12 meses de acompanhamento. Até o momento e nosso conhecimento, trata-se do primeiro estudo a analisar o uso do referido implante nessa população de mulheres.

Estudos prévios com uso de progestagenos isolados em mulheres com AF observaram redução de crises vaso-oclusivas^(95,100). Há alguma evidência de que a progesterona pode estabilizar a membrana de eritrócitos e, portanto, levaria a prevenção de crises vaso-oclusivas⁽¹⁰¹⁾. Diferente do que sugerem os estudos sobre os esteroides da anticoncepção combinada, que podem interagir com a membrana do glóbulo vermelho levando a diminuição da deformabilidade dos eritrócitos⁽¹⁰²⁾. Essa diminuição da deformabilidade das hemácias precede o início de uma crise vaso – oclusiva em que o aumento de deformabilidade acompanha a resolução⁽⁸⁴⁾.

O implante contraceptivo de acetato de Nomegestrol foi avaliado entre mulheres com AF e o grupo de mulheres em uso do referido implante apresentou menos crises álgicas nos primeiros 6 meses após a inserção quando comparado com o grupo controle. Após seis meses, ambos os grupos relataram crises moderadas e infreqüentes⁽⁹⁵⁾.

Outro progestageno isolado estudado nesse grupo de pacientes foi o acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD). Em um estudo envolvendo quarenta e três mulheres com anemia falciforme homocigótica (SS) com histórico de pelo menos uma crise dolorosa por mês e desejando um contraceptivo reversível. Ao final de 12 meses de seguimento, 70% das pacientes que receberam AMPD não apresentavam dor e apenas 16% dos aqueles que ainda relatam crises dolorosas os classificaram como intensos. O grupo de mulheres que receberam AHC, também, tiveram uma melhora das crises dolorosas, embora em menor proporção; depois dos 12 meses, 45,5% ainda vivenciaram algumas crises. Não foram observadas

mudanças em qualquer um dos grupos nos parâmetros hematológicos analisados⁽¹⁰³⁾.

Um estudo de coorte prospectivo avaliou a segurança do uso do implante contraceptivo liberador de levonogestrel em 25 mulheres com anemia falciforme homozigótica, durante 12 meses. E, assim como observado no presente estudo, não observou mudanças após a inserção do referido implante nos parâmetros bioquímicos e hematológicos analisados: percentual de hemoglobina fetal (HbF); volume corpuscular médio (MCV); células falciformes irreversíveis (ISC); reticulócitos (SD) (parâmetro hematológico). a albumina sérica; HDL colesterol; aspartato transaminase; fosfatase alcalina; creatinina sérica (parâmetro bioquímico)⁽⁹³⁾.

A ausência de modificação no perfil lipídico observado nas pacientes do presente estudo pode sugerir a não interferência do uso do etonogestrel em relação a proteção natural dessas mulheres de doença coronariana e infarto do miocárdio, apesar da disfunção endotelial crônica pre-existente^(30,31). Estudos prévios com implante de etonogestrel em mulheres saudáveis, também, não observaram variação importante no metabolismo lipídico, apenas discreta diminuição nos níveis de HDL-C⁽¹⁰⁴⁾. Sendo, portanto, um método recomendado pela OMS para mulheres com múltiplos fatores de risco para doença cardiovascular, categoria 02⁽⁷⁷⁾.

Os marcadores hepáticos, também, não sofreram variação clinicamente importante quando estudados em mulheres saudáveis. Em 2004 estudo com 80 pacientes em uso do implante de ENG analisou marcadores hepáticos por dois anos de uso do implante. Observou-se aumento discreto na LDH, FA, BT, GGT, além de declínio nas TGO e TGP, com níveis mantendo-se dentro do valor da normalidade, sem alterações significativas⁽¹⁰⁵⁾. Outro estudo longitudinal, avaliou alterações no fluxo sanguíneo portal e nas funções hepáticas de 50 mulheres saudáveis usuárias do implante liberador de etonogestrel por dois anos e não observou alterações importantes de marcadores hepáticos ou do fluxo da circulação portal⁽¹⁰⁶⁾.

Em 2001 foi demonstrado que, o implante contraceptivo com acetato de nomegestrol promovia uma melhora significativa no bem-estar de mulheres com anemia falciforme e era seguro. Dez pacientes com AF foram incluídos nesse estudo onde

foi realizado um teste de tolerância a glicose oral antes da inserção do implante e aos 1, 6 e 12 meses de terapia. A glicemia e a insulina foram medidas antes e aos 30, 60, 120 e 180 minutos após uma carga de glicose de 75 g. Também foi dosada a hemoglobina glicada. Não foram observadas alterações significativas na hemoglobina glicosilada, glicose ou insulina⁽¹⁰⁷⁾.

Com a melhoria da assistência a saúde prestada, as mulheres com anemia falciforme vivem mais e com mais qualidade, atingindo idades para reprodução^(108,109). Estas mulheres devem ter acesso a aconselhamento de métodos anticonceptivos seguros e eficazes⁽¹¹⁰⁾. Os progestágenios isolados não aumentam o risco de trombose e podem, inclusive, ser utilizado por mulheres com passado de TVP ou trombofilia (critérios de elegibilidade da WHO, 2015). Além disso de serem seguros para mulheres com AF, os progestágenios isolados podem reduzir crises álgicas⁽¹¹¹⁻¹¹³⁾.

8 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Este estudo foi limitado pelo grande número de mulheres com anemia falciforme SS em uso de hidroxiuréia, isso reduziu nossa amostra. Outra questão que deve ser observada é a existência de uma subjetividade na percepção da intensidade da dor que pode dificultar a análise dessa variável.

Ampliar o conhecimento sobre os efeitos relacionados do uso de um método eficaz como o implante de etonogestrel, fornece oportunidades para discutir os benefícios e a adequação desse método para a população de mulheres com anemia falciforme SS contribuindo para uma assistência à saúde equitativa e universal.

9 CONCLUSÃO

Não foram observadas alterações nos marcadores hematológicos, hepáticos, canaliculares ou perfil lipídico com o uso do implante subdérmico liberador de etonogestrel em mulheres falcêmicas durante doze meses. Houve uma diminuição da intensidade e frequência das crises álgicas, quando comparadas à antes e após os 12 meses de uso do implante.

REFERÊNCIAS

1. Haddad LB, Curtis KM, Legardy-Williams JK, Cwiak C, Jamieson DJ. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature. *Contraception*. 2012 Jun;85(6):527-37. doi: 10.1016/j.contraception.2011.10.008.
2. Felix AAP, Souza HM, Ribeiro SBF. Aspectos epidemiológicos e sociais da doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(3):203–8. DOI: 10.1590/S151684842010005000072.
3. Zanette AMD. Gravidez e contracepção na doença falciforme. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29:309–12. DOI:10.1590/S1516-84842007000300023.
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Falciformes. Brasília; 2002.
5. Braga JP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes General measures in the treatment of sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):233–8.
6. Critérios Médicos de Elegibilidade para uso de Métodos Anticoncepcionais ISBN 978 92 4 156388 8 (classificação NLM: WP 630) © Organização Mundial da Saúde 2009
7. Scoggins Momentum at the Midpoint 2015–2016S, Bremner J. FP2020.
8. Trussell J. Contraceptive Failure in the United States *Contraception* 2011; 83:397-404.
9. IMPLANON_BU 05_082015_VP. Fabricado e embalado por: N.V. Organon, Oss, Holanda.
10. WHO. Working Group – Hereditary anemias: genetics basis, clinical features, diagnosis and treatment. *Bull. WHO*, 1982; 60: 643-60.
11. Howard J, Oteng-Ntim E. The obstetric management of sickle cell disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):25-36.
12. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013; 381(9861):142-151.
13. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031.
14. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-2128.

15. Brousseau DC, Panepinto JA, Nimmer M, Hoffmann RG. The number of people with sickle-cell disease in the United States: national and state estimates. *Am J Hematol.* 2010; 85:77–78.
16. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. *Am J Prev Med.* 2010; 38(suppl 4):S512–S521.
17. Ilozue C, Cipolotti R, Melo CA, Gurgel RQ, Cuevas LE. *Trop. Med. Int. Health.* 2010, 15, 1125.
18. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Doença Falciforme: Condutas básicas para tratamento. Brasília; 2012.
19. Kuypers FA. Red cell membrane lipids in hemoglobinopathies. *Curr Mol Med.* 2008 Nov;8(7):633-8.
20. Moreira LM, Moraes PCG, Mendonça JPRF, Guimarães LLJP, Aimbire F, Poli AL, Imasato H. *Quim. Nova* 2011, 34, 119.
21. Santos JL dos, Chin CM. Anemia Falciforme: Desafios e Avanços na Busca de Novos Fármacos. *Quim. Nova*, 2012; v. 35, No. 4, 783-790.
22. Galiza Neto GC de, Pitombeira M da S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2003, vol.39, n.1, pp.51-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000100011>.
23. Brunetta MD, et al. Manejo das complicações agudas da doença falciforme. *Rev. Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43(3): 231-7.
24. Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. *J. Pediatr. (Rio J.)*. Porto Alegre, 2004; v. 80, n. 5.
25. Adachi K, Kim J, Ballas S, Surrey S, Asakur, T. Facilitation of Hb S Polymerization by the Substitution of Glu for Gln at β 121. *J. Biol. Chem.* 1988; 263(12), 5607-10.
26. Taylor JG, Nolan VG, Mendelsohn L, Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Chronic Hyper-Hemolysis in Sickle Cell Anemia: Association of Vascular Complications and Mortality with Less Frequent Vasoocclusive Pain. *PLoS One* 2008, 3(5), e2095. doi:10.1371/journal.pone.0002095.
27. El Nemer W, Wautier M, Rahuel C, Gane P, Hermant P, Galacteros F, Wautier J, Cartron J, Colin Y, Kim CV. Endothelial Lu/BCAM glycoproteins are novel ligands for red blood cell α 4 β 1 integrin: role in adhesion of sickle red blood cells to endothelial cells. *Blood* 2007;109(8):3544-51.
28. Pathare A, Kindi SAL, Alnaqdy AA, Daar S, Knox-Macaulay H, Dennison D. Cytokine profile of sickle cell disease in Oman. *Am. J. Hematol.* 2004, 77(4):323-8.

29. Lages AS, Romeiro NC, Fraga CAM, Barreiro EJ. Inibidores Seletivos De Prostaglandina Endoperóxido Sintase-2 (Pghs-2): Nova Estratégia para o Tratamento da Inflamação. *Quim. Nova* 1998, 21, 761-71.
30. Westerman MP. Hypocholesterolaemia and anaemia. *Br. J. Haematol.* 1975; 31 (1), 87–94.
31. Zorca S, Freeman L, Hildesheim M, Allen D, Remaley AT, Taylor JGT, et al., Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension, *Brit. J. Haematol* 2010; 149 (3). 436–445.
32. Vendrame F, Olops L, Saad STO, Costa FF, Fertrin KY. Differences in heme and hemopexin content in lipoproteins from patients with sickle cell disease, *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12 (6), 1532–1538.
33. el-Hazmi MA, Warsy AS, al-Swailem A, al-Swailem A, Bahakim H. Red, cell genetic disorders and plasma lipids, *J. Trop. Pediatr.* 1995; 41 (4), 202–205.
34. Rahimi Z, Merat A, Haghshenass M, Madani H, Rezaei M, Nagel RL. Plasma lipids in Iranians with sickle cell disease: hypocholesterolemia in sickle cell anemia and increase of HDL-cholesterol in sickle cell trait, *Clin. Chim. Acta; Int. J. Clin. Chem.* 2006; 365 (1–2), 217–220.
35. Sasaki J, Waterman MR, Buchanan GR, Cottam GL. Plasma and erythrocyte lipids in sickle cell anaemia, *Clin. Lab. Haematol.* 1983; 5 (1), 35–44.
36. Zorca S, Freeman L, Hildesheim M, Allen D, Remaley AT, Taylor JG 6th, Kato GJ. Lipid levels in sickle-cell disease associated with haemolytic severity, vascular dysfunction and pulmonary hypertension. *Br J Haematol.* 2010 May;149(3):436-45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08109.x. Epub 2010 Mar 8.
37. Teixeira R dos S. Níveis de citocinas e perfil lipídico em crianças e adolescentes com anemia falciforme: associação com disfunção endotelial, marcadores de hemólise e eventos clínicos. Tese de Doutorado. Medicina e Saúde Humana. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2018.
38. Aleluia MM, Fonseca TCC, Souza RQ, Neves FI, Guarda CC da, Santiago RP, et al. Comparative study of sickle cell anemia and hemoglobin SC disease: clinical characterization, laboratory biomarkers and genetic profiles. *BMC Hematology* 2017; 17:15. DOI 10.1186/s12878-017-0087-7.
39. Brasil. Ministério da Saúde Gabinete do Ministro. Portaria Nº 822, de 06 de junho de 2001. [bvsms.saude.gov.br>bvs>saudelegis>2001>prt0822_06_06_2001](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/2001/prt0822_06_06_2001).
40. Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe H, Abas ABL, Vance LD, Stover PJ . Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD011130. DOI: 10.1002/14651858.CD011130.pub3.

41. Dos Santos JL, Lanaro C, Chung MC. Advances in sickle cell disease treatment: from drug discovery until the patient monitoring. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2011 Apr 1;9(2):113-27.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Doença falciforme: diretrizes básicas da linha de cuidado / Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 82 p.
43. Leborgne-Samuel Y, Janky E, Venditelli F *et al*. Drépanocytose et grossesse: revue de 68 observations en Guadeloupe. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:86-93.
44. Koshy M, Burd L, Wallace D, et al. Prophylactic red-cell transfusions in pregnant patients with sickle cell disease. A randomized cooperative study. *N Engl J Med* 1988;319(22):1447–52.
45. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, et al. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(6):1127–30.
46. Rappaport VJ, Velazquez M, Williams K. Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynaecol Clin N Am*. 2004;31:287-317.
47. Babah OA, Aderolu MB, Oluwole AA, Afolabi BB, Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. 1th ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
48. Tramont P, Roudier M, Andrea AM *et al*. The placental-umbilical unit in sickle cell disease pregnancy: a model for studying *in vivo* functional adjustments for hypoxia in humans. *Human Pathology*. 2004;35(11):1353-9.
49. Serjeant GR, Hambleton I, Thame M. Fecundity and pregnancy outcome in a cohort with sickle cell-haemoglobin C disease followed from birth. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005 Sep;112(9):1308-14.
50. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. 1th ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
51. ACOG Practice Bulletin. Hemoglobinopathies in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(1):203-11.
52. Lesage N, Deneux Tharaux C, Saucedo M, Habibi A, Galacteros F, Girot R, et al. Maternal mortality among women with sickle-cell disease in France, 1996-2009. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015;194:183–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.016>.
53. Dauphin-McKenzie N, Gilles JM, Jacques E, Harrington T. Sickle cell anemia in the female patient. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2006;61(5):343-52.

54. Walker TM, Hambleton IR, Serjeant GR. Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. *J Pediatr* [serial on the internet]. 2000 Jan [cited 2013 Jan 15];136(1):80-5.
55. Sun PM, Wilburn W, Raynor BD, Jamieson D. Sickle cell disease in pregnancy: twenty years of experience at Grady Memorial Hospital, Atlanta, Georgia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 May, 184(6): 1127-30.
56. Babah OA, Aderolu MB, Oluwole AA, Afolabi BB. Towards zero mortality in sickle cell pregnancy: A prospective study comparing haemoglobin SS and AA women in Lagos, Nigeria. *Niger Postgrad Med J*. 2019 Jan-Mar;26(1):1-7. doi: 10.4103/npmj.npmj_177_18.
57. Asare EV, Olayemi E, Boafor T, Dei-Adomakoh Y, Mensah E, Ghansah H, et al. Implementation of Multi-Disciplinary Care Reduces Maternal Mortality in Women with Sickle Cell Disease Living in Low-resource Setting. *Am J Hematol*. 2017;92:872–878. doi: 10.1002/ajh.24790.
58. Villers M, Jamison MG, De Castro LM, James AH. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199(2):125.e1-125.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.04.016.
59. Viellas EF, Domingues RM, Dias MA, et al. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Publica* 2014;30(Suppl 1):S1–S15.
60. Le HH, Connolly MP, Bahamondes L, Cecatti JG, Yu J, Hu HX. The burden of unintended pregnancies in Brazil: a social and public health system cost analysis. *Int JWomens Health* 2014;6:663–670.
61. Committee on Gynecologic Practice Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Committee Opinion No. 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126(4).
62. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, Secura GM. Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366(21), 1998–2007. doi:10.1056/nejmoa1110855.
63. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher - PNDS 2006. Brasília (DF). Ministério da Saúde 2009 [citado 2016 Fev 10]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_-mulher.pdf.
64. Vieira CS. Long-Acting Reversible Contraceptives: An Important Approach to Reduce Unintended Pregnancies. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. May 2016; vol.38 no.5, 207-209.
65. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due

- to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *HumReprod* 2014; 29(7):1393–1399.
66. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo FF. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception* 2010; 82(3):256–259.
 67. Trussell J. Contraceptive Failure in the United States *Contraception* 2011; 83:397-404.
 68. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beck A, The Implanon Study Group. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod* 1999;14:976– 81.
 69. Funk S, Miller MM, Mishell Jr DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanonk, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005; 71 (5), p. 319-326. doi:10.1016/j.contraception.2004.11.007.
 70. Makarainen L, Ma"ka"ra"inen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69:714–21.
 71. Diaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, et al. Clinical trial with 3-ketodesogestrel subdermal implants. *Contraception*. 1991;44: 393–408.
 72. Wenzel R, Agaath van B, Peter S, Johannes H. Pharmacokinetics of Etonogestrel Released From the Contraceptive Implant Implanont. *Contraception*. 1998 Nov;58(5):283-8.
 73. Huber J, Wenzl R: Pharmacokinetics of Implanon: na integrated analysis. *Contraception* 1998; 58(6 Suppl):85S.
 74. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58(6 Suppl):99S.
 75. Meckstroth K, Darney P: Implant contraception. *Semin Reprod Med* 2001; 19:339
 76. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002; 65:47.
 77. Brasil. Organização Mundial de Saúde. OMS.Critérios de elegibilidade médica para os métodos contraceptivos segundo a (OMS). 2015.
 78. Haddada LB, Curtisb KM, Legardy-Williamsb JK, Carrie Cwiaka DJ, Jamiesonb Contraception for individuals with sickle cell disease:

- a systematic review of the literature. *Contraception*. 2012 Jun;85(6):527-37. Doi: 10.1016/j.contraception.2011.10.008.
79. Francis RB. Large-vessel occlusion in sickle cell disease: pathogenesis, clinical consequences, and therapeutic implications. *Med Hypotheses* 1991;35:88–95.
 80. Ataga KI. Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias. *Haematologica* 2009;94:1481–4.
 81. Reid RL. Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Pill Scares and Public Health. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2011;33(11), 1150–1155. doi:10.1016/s1701-2163(16)35084-8.
 82. Mehta P, Mehta J. Circulating platelet aggregates in sickle cell disease patients with and without vaso-occlusion. *Stroke* 1979;10:464–6.
 83. Papadimitriou CA, Travlou A, Kalos A, Douratsos D, Lali P. Study of platelet function in patients with sickle cell anemia during steady state and vaso-occlusive crisis. *Acta Haematol* 1993;89:180–3.
 84. Ballas SK, Smith ED. Red blood cell changes during the evolution of the sickle cell painful crisis. *Blood* 1992;79:2154–63.
 85. Oski FA, Lubin B, Buchert ED. Reduced red cell filterability with oral contraceptive agents. *Ann Intern Med* 1972;77:417–9.
 86. Durocher JR, Weir MS, Lundblad EG, Patow WE, Conrad ME. Effect of oral contraceptives and pregnancy on erythrocyte deformability and surface charge. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975;150:368–70.
 87. Yoong WC, Tuck SM, Pasi KJ, Owens D, Perry DJ. Markers of platelet activation, thrombin generation and fibrinolysis in women with sickle cell disease: effects of differing forms of hormonal contraception. *Eur J Haematol* 2003; 70: 310–314. _ Blackwell Munksgaard 2003.
 88. Isaacs WA, Hayhoe FG. Steroid hormones in sickle-cell disease. *Nature* 1967;215:1139–42.
 89. Haddad LB¹, Curtis KM, Legardy-Williams JK, Cwiak C, Jamieson DJ. Contraception for individuals with sickle cell disease: a systematic review of the literature *Contraception*. 2012 Jun;85(6):527-37. doi: 10.1016/j.contraception.2011.10.008.
 90. WHO. Department of Reproductive Health. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. Adapted from the World Health Organization Criteria for Contraceptive Use, 4th edition. *MMWR Early Release* 2010;59 ed2010.

91. O'Brien SH, Klima J, Reed S, Chisolm D, Schwarz EB, Kelleher KJ. Hormonal contraception use and pregnancy in adolescents with sickle cell disease: analysis of Michigan Medicaid claims. *Contraception* 2011;83:134–7.
92. De Ceulaer K. Medroxyprogesterone Acetate and Homozygous Sickle-Cell Disease Karel de Ceulaer Richard Hayes Carol Gruber Graham R. Serjeant Medical Research Council Laboratories (Jamaica), University of the West Indies, Kingston, Jamaica; Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, U.S.A.; Tropical Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London the *Lancet*, July 31. 1982.
93. Ladipo OA, Falusi AG, Feldblum PJ, Osotimehin BO, Olorin EO, Ojengbede OA. Norplant use by women with sickle cell disease. *Int J Gynecol Obstet*, 1993, 41: 85-87.
94. Barbosa IC, Ladipo OA, Nascimento ML, Athayde C, Hirsch C, Lopes R, Matias B, Coutinho E. Carbohydrate metabolism in sickle cell patients using a subdermal implant containing norgestrel acetate (Uniplant). *Contraception* 2001 May; 63(5):263-5.
95. Nascimento MLP, Ladipo OA, Coutinho EM. Norgestrel acetate contraceptive implant use by women with sickle cell disease. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:433– 8.
96. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception*. 2006 Feb;73(2):195-204.
97. De Ceulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant GR. *Lancet*. 1982 Jul 31;2(8292):229-31. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle-cell disease.
98. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986 Sep;34(3):253-60.
99. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18: 499–502.
100. de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. Effect of Depo-Provera or Microgynon on the Painful Crises of Sickle Cell Anemia Patients. *Contraception*. 1997 Nov;56(5):313-6.
101. Isaacs WA, Hayhoe FG. Steroid hormones in sickle-cell disease. *Nature* 1967;215:1139–42.
102. Oski FA, Lubin B, Buchert ED. Reduced red cell filterability with oral contraceptive agents. *Ann Intern Med* 1972;77:417–9.

103. de Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients. *Contraception*. 1997 Nov;56(5):313-6. DOI: 10.1016/s0010-7824(97)00156-x
104. Biswas A, Viegas OAC, Roy AC. Effect of ImplanonR and Norplant R subdermal contraceptive implants on serum lipids — a randomized comparative study. *Contraception* 2003;68:189.
105. Biswas A, Viegas OAC. Effect of Etonogestrel subdermal contraceptive implant on liver function test- a randomized comparative study with Norplant implant. *Contraception* 2004;70:379-382.
106. Nars A, Nafeh HM. Effect of Etonogestrel subdermal contraceptive implant on portal blood flow and liver function. *Contraception* 2008; 79, 236–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.09.010>.
107. Barbosa IC, Ladipo OA, Nascimento M. de LP, Athayde C, Hirsch C, Lopes R, Coutinho E. Carbohydrate metabolism in sickle cell patients using a subdermal implant containing norgestrel acetate (Uniplant). *Contraception*, 2001; 63(5), 263–265. doi:10.1016/s0010-7824(01)00202-5.
108. Harrison KA. Haemoglobinopathies in pregnancy. In: Lawson JB, Harrison KA, Bergstrom S, editors. *Maternity care in developing countries*. London: RCOG Press. 2003; 129–145.
109. Tamim H. Pregnancy. In: Eckman J, Platt A, editors. *Sickle cell information centre guidelines*. Atlanta: Sickle Cell Foundation of Georgia. 1997.
110. Howard RJ, Tuck SM. Contraception and sickle cell disease. *IPPF Med Bull*. 1994 Aug;28(4):3-4.
111. Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD006261.
112. Frederiksen MC. Depot medroxyprogesterone acetate contraception in women with medical problems. *Journal of Reproductive Medicine* 1996; 41:S414–S418.
113. Legardy JK, Curtis KM. Progestogen-only contraceptive use among women with sickle cell anemia: a systematic review. *Contraception* 2006;73:195–204.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da pesquisa: Satisfação contraceptiva entre usuárias do Sistema Único de Saúde
Pesquisadora responsável: Dra. Milena Bastos Brito (CRM-BA: 16.476)
Telefone: (71) 9319-1881 e (71) 3276-8215 Email: milenabrito@bahiana.edu.br
Endereço: Av Dom João VI, 275, 1º andar - Brotas CEP: 40285-000
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI/ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Telefone: 71 2101-2944 E-mail: cep@bahiana.edu.br
Endereço: Av. Dom João VI, nº 275, Brotas. Salvador/BA. CEP: 40290-000.

Cara Sra.,

Este é um convite para você participar de maneira voluntária de um projeto de pesquisa com objetivo de avaliar sua satisfação com o método anticoncepcional que a Sra está usando.

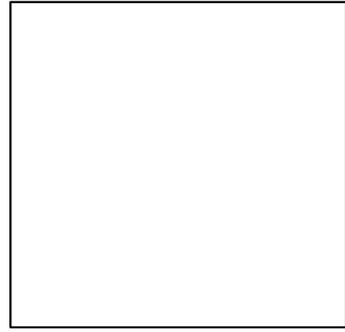
A sua participação nesta pesquisa não irá gerar nenhum preconceito, discriminação ou privilégios e não afetará os cuidados que você receberá nessa unidade. Não haverá pagamento pela sua participação. Trata-se de um projeto sem ajuda financeira externa e que será desenvolvido com recursos próprios. Assim, não existe previsão de dinheiro para cobertura da indenização. Mas, em qualquer momento a Sra. tem o direito de ser indenizada por possíveis danos que achar necessário.

Os resultados desse estudo podem ser publicados, mas o seu nome ou identificação não serão revelados, apenas as suas iniciais serão preservadas (Exemplo: Maria de Lourdes Silva = M.L.S.). Afirmamos manter esses dados em sigilo, privados e garantimos a proteção da imagem. Não usaremos informações que causem prejuízos às participantes da pesquisa.

Este termo será assinado em 2 (duas) vias de igual conteúdo e valor, logo a participante da pesquisa receberá uma das vias. Nas pacientes que não saibam ler/escrever será utilizado a digital da paciente. Todas as páginas devem ser rubricadas e assinadas, ao seu término, pelo pesquisador e pela participante da pesquisa ou por seu representante legal. Quaisquer dúvidas que você tiver em relação à pesquisa ou a sua participação, antes ou depois dessa permissão, serão respondidas pelos organizadores desta pesquisa.

Assim, este termo está de acordo com a Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, para proteger os direitos dos seres humanos em pesquisas. Qualquer dúvida quanto aos seus direitos como pessoa participante em pesquisas, ou se sentir em situação desagradável, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição para tirar as dúvidas.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informada e concordo em participar, como voluntária, do projeto de pesquisa acima descrito. Li as informações acima, recebi explicações sobre o conteúdo, prejuízos e benefícios do projeto. Assumo a minha participação e compreendo que posso retirar minha permissão a qualquer momento, sem ser punida e sem perder nenhum benefício.



Impressão datiloscópica

Salvador, ____ de _____ de _____.

Assinatura da Responsável

Apêndice 2 – Questionário Referente ao Estudo

QUESTIONÁRIO REFERENTE AO ESTUDO:

Uso do implante contraceptivo liberador de etonogestrel em mulheres portadoras de anemia falciforme

÷

Número: _____

Data: ____/____/____

Telefone: _____

Iniciais: _____

Registro _____

1. Data de nascimento: ____/____/____

2. Idade: _____ anos

3. Estado civil:

- solteira casada divorciada união consensual viúva outra

4. Idade da primeira relação sexual : _____

5. Número de parceiros: _____

6. Já teve doença transmitida pelo sexo:

- NÃO SIM não se aplica

7. Procedência:

Salvador: Interior: Outro estado:

Cor: parda branca preta outra

8. Religião: católica evangélica espírita outras

9. Mora com quantas pessoas? _____

10. Propriedade de moradia

Própria Alugada Emprestada outra

11. Renda familiar: R\$ _____

12. Quem é o provedor da casa (serão aceitas mais de uma resposta):

Parceiro

A própria paciente

Pai

Mãe

Não sabe

13. Anos de estudo:

Nenhuma Até 4 4-9 9-12 ≥ 12

14. Houve abandono escolar:

NÃO

SIM*

Não se aplica

*Se sim. Motivo: Gestação

Crises álgicas

Mudança de residência

Insegurança de deslocamento

15. Ocupação:

Estudante

Carteira assinada

Profissional liberal

Desempregado

Outra

16. Hábitos:

Tabagista: SIM NÃO Não se aplica

Usuária de drogas ilícitas: SIM NÃO Não se aplica

Etilista: SIM NÃO Não se aplica

17. Outras patologias:

SIM: cardiopatia retinopatia lesão renal hipertensão pulmonar trombose

Hipertensão

Outras? _____

NÃO

18. Usa alguma medicação: SIM NÃO

Qual ? _____

19. História Obstétrica

• Menarca _____ anos

G _____

P _____ normal cesariana fórceps

A _____ espontâneo provocado curetagem

Data parto	IG ao nascer	Peso RN	Usava MAC?	Amamentou/duração

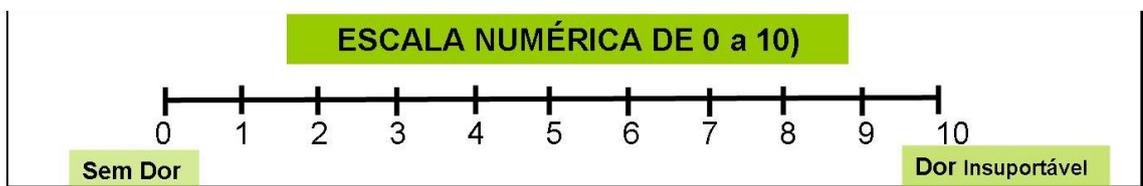
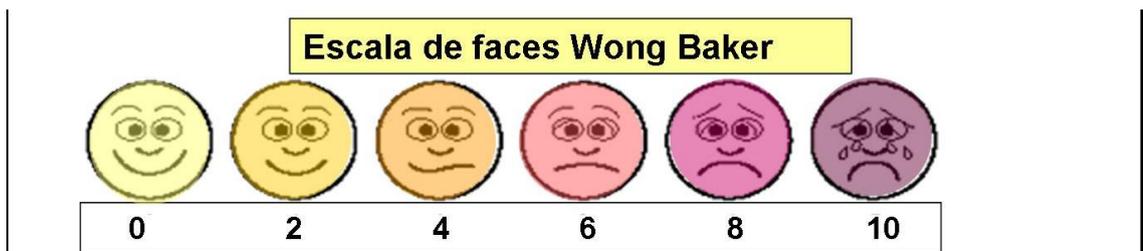
• A gestação foi planejada pelo casal? SIM NÃO

• Se não, por que engravidou? _____

• Usava Método anticoncepcional (MAC)? SIM NÃO

• Começou a usar MAC com quantos anos? _____

- Qual MAC? _____
 - Há quanto tempo? _____
 - Usava corretamente ? SIM NÃO
 - Houve complicações durante a gestação?
 - SIM* NÃO Não se aplica
 - *Se sim. Qual? _____
20. Recebeu transfusão sanguínea nos últimos 3 meses? SIM NÃO
- Se sim. Quantas bolsas? _____
21. Quantas vezes procurou emergência com quadro de crise álgica nos últimos 3 meses?
- _____
22. Qual a localização da dor? _____
23. Ficou internada nos últimos 3 meses? SIM* NÃO não se aplica
- *Se sim. Por que? _____
24. Na escala abaixo, marque a intensidade da sua maior crise de dor nos últimos 3 meses?



25. Com qual frequência teve crise de dor? _____
26. O que melhora sua dor? _____
27. O que piora sua dor? _____

28. Precisou tomar medicamento venoso para alívio da dor nos últimos 3 meses?

SIM NÃO Se sim, quantas vezes? _____

29. Sua dor interfere no(a):

sono apetite energia atividade diária relacionamento humor nada

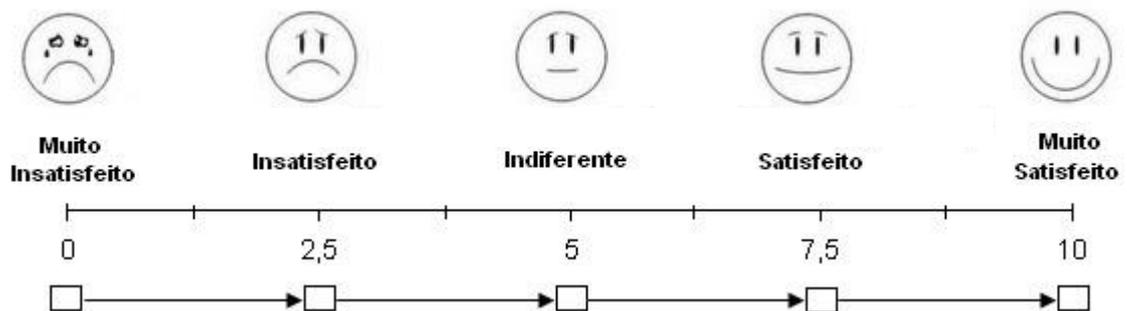
30. Sua dor está associada a:

náuseas-vômitos constipação confusão mental retenção urinária fome
 fraqueza nada

31. Qual método anticoncepcional você usa?

Camisinha Anticoncepcional oral
 Anticoncepcional injetável Anel vaginal
 Adesivo DIU com cobre
 DIU medicado Implante
 Tabela coito interrompido
 abstinência nada

- Quanto satisfeita você está com seu método anticoncepcional?



32. Conhecimento sobre anticoncepcionais

- Que (quais) Método(s) Contraceptivo(s) (anticoncepcional) conhece?

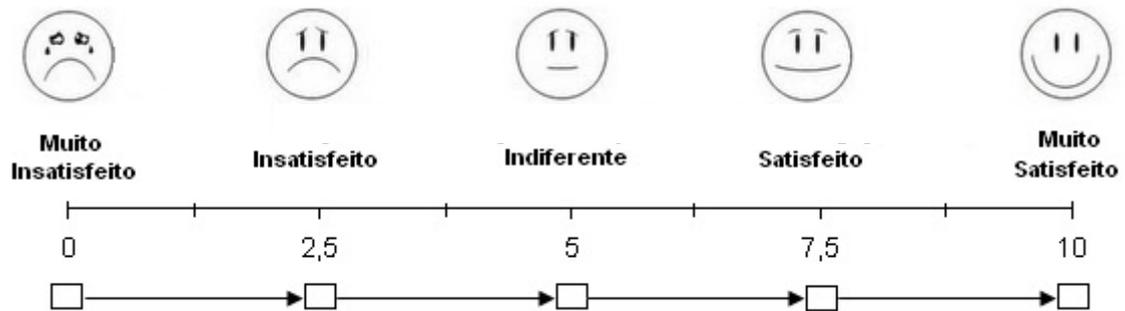
Camisinha Anticoncepcional oral
 Anticoncepcional injetável Anel vaginal

- Adesivo DIU com cobre
- DIU medicado Implante

- Como você teve informações sobre a anticoncepcional?

- Televisão Rádio
- Amigos Irmãos
- Pais Escola
- Outros: _____

- Como julga o seu conhecimento sobre métodos anticoncepcionais:

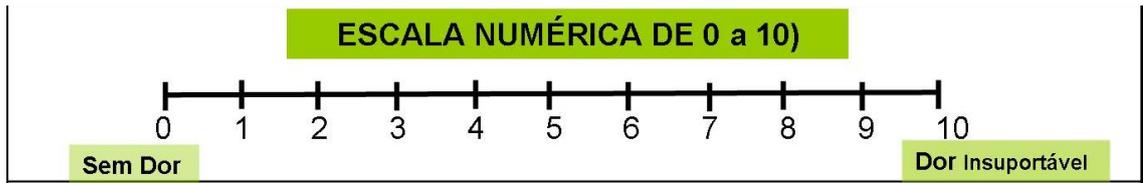
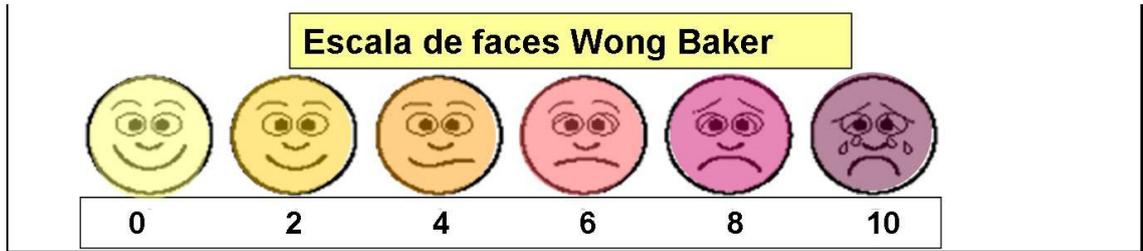


33. Dados vitais e medidas antropométricas:

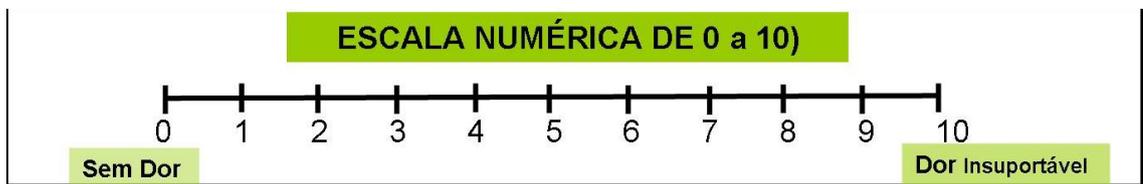
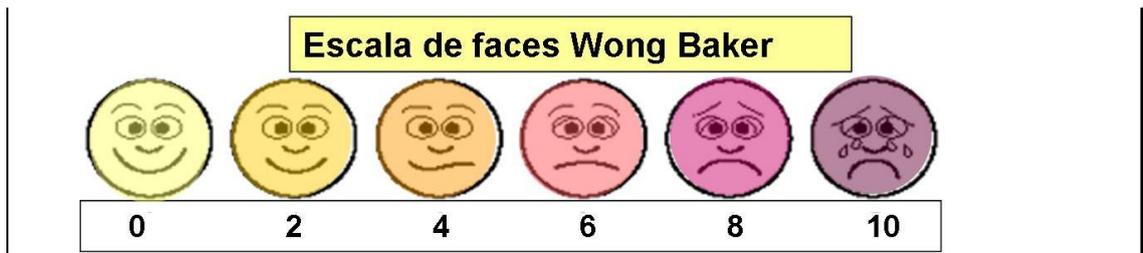
- Altura: _____

Visita (mês)	0	3	6	9	12
Data					
PA					
Peso					
IMC					
Cintura					

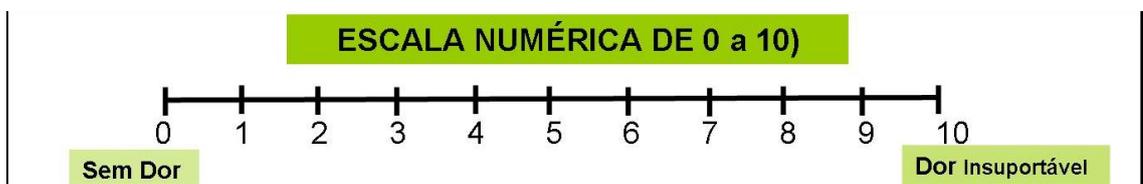
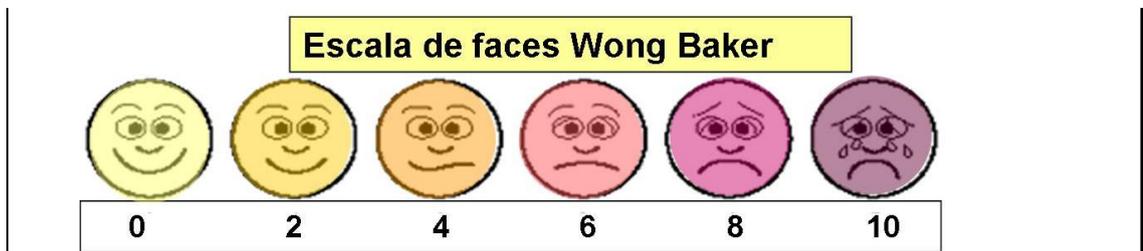
Retorno 3 - Qual a dor mais forte que teve nos últimos 3 meses?



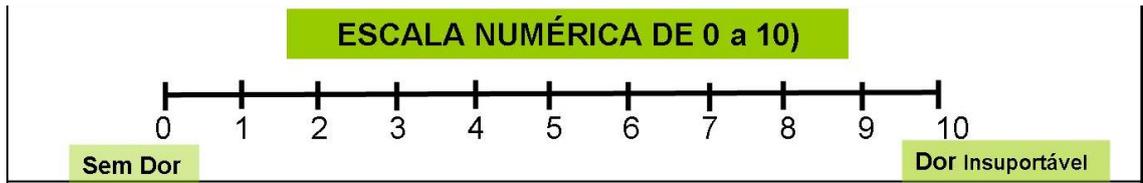
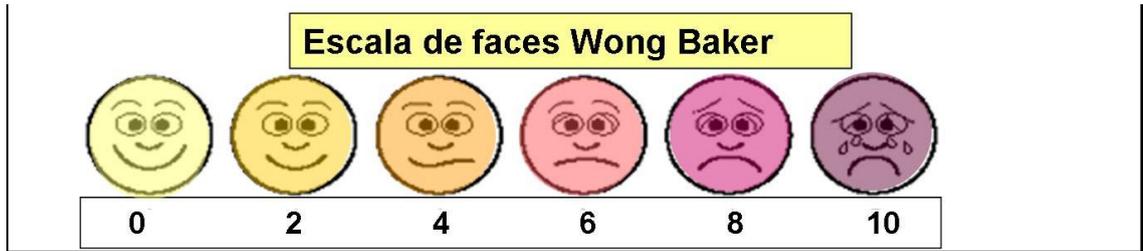
Retorno 6 - Qual a dor mais forte que teve nos últimos 3 meses?



Retorno 9 - Qual a dor mais forte que teve nos últimos 3 meses?

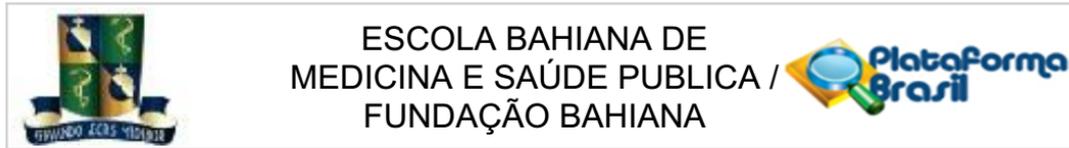


Retorno 12 - Qual a dor mais forte que teve nos últimos 3 meses?



ANEXOS

Anexo 1 – Pareceres Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DO IMPLANTE CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM MULHERES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisador: MILENA BASTOS BRITO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34925014.2.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 875.065

Data da Relatoria: 28/10/2014

Apresentação do Projeto:

A pesquisadora relata: A anemia falciforme é uma doença genética homocigótica com alta prevalência no Brasil. Relaciona-se a alterações na conformação e propriedades físico-químicas dos eritrócitos que geram manifestações clínicas variadas entre as quais destacam-se anemia hemolítica crônica, alterações cardiovasculares, febre, sequestro esplênico e, comumente, crises álgicas. Mulheres portadoras de anemia falciforme possuem elevada morbimortalidade materno-fetal e neonatal. Durante o período gestacional, há intensificação da anemia materna, dos episódios de crises álgicas; além de mais riscos obstétricos, como pré-eclâmpsia, tromboembolismo e hemorragia. Deste modo, destaca-se a necessidade do planejamento reprodutivo adequado para esta população realizado principalmente através dos métodos contraceptivos hormonais. A Organização Mundial de Saúde preconiza que todos os métodos contraceptivos podem ser prescritos para mulheres portadoras de anemia falciforme, diante da alta morbimortalidade de gestação nesta população. Deve-se optar pela prescrição dos progestagênios isolados em portadoras de anemia falciforme, por estes não alterarem o risco de trombose venosa ou arterial, inerentes a esta patologia. Apesar disso, há necessidade de maiores evidências científicas quanto a melhor e mais segura opção contraceptiva para este grupo de mulheres, que constantemente são internadas por crises álgicas.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

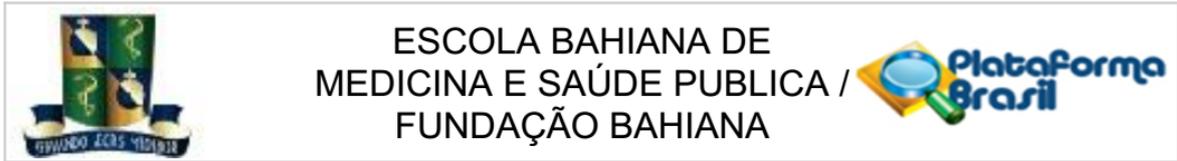
Bairro: BROTAS

UF: BA **Município:** SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 875.065

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Avaliar o efeito clínico (número e intensidade de crises álgicas) em mulheres portadoras de anemia falciforme com uso do implante subdérmico liberador de ENG (Implanon), durante doze meses.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar os efeitos metabólicos do implante subdérmico liberador de ENG (Implanon) em mulheres portadoras de anemia falciforme, durante doze meses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Complicações referentes à inserção do implante são incomuns e de rápida resolução. Caso a paciente reporte alguma reação durante a inserção do implante, a mesma será imediatamente atendida pela médica que estará realizando o procedimento. Possíveis e incomuns complicações (1%) referentes à inserção do implante são: sangramento local leve, formação de hematoma e dificuldade de inserção (Darney et al., 2009). Caso a paciente refira constrangimento durante a aplicação do questionário para coleta de dados socio-demográficos, interromperemos a entrevista e nos disponibilizaremos para esclarecer todas as suas dúvidas. Durante o uso do implante podem ocorrer reações adversas. Mais de 5% das usuárias do implante reportam: acne, cefaléia e mastalgia; menos de 5% reportam: alopecia, labilidade emocional, alterações na libido. A paciente terá livre acesso ao ambulatório, que funciona diariamente em horário comercial; além de contato telefônico dos pesquisadores, que funciona durante 24h, para reportarem qualquer efeito adverso que ocorra, e seja prontamente tratada pela nossa equipe.

Benefícios:

Quando em idade reprodutiva, as mulheres portadoras de AF, estão expostas a gestações, muitas vezes não-planejadas, que ocasionará alto risco de mortalidade materna (33%), além de aumento dos quadros de crises álgicas, e importantes complicações materno-infantis, como aborto, parto prematuro, trombose, entre outros (Andemariam, Browning, 2013). O implante contraceptivo liberador de etonogestrel é um método contraceptivo, de progestagênio isolado, reversível de longa duração mais eficaz disponível no mercado brasileiro. Ele representa uma opção para se reduzir as gestações indesejadas, especialmente em pacientes de risco para trombose venosa, como as portadoras de anemia falciforme, pois não interferem no sistema de coagulação (Conrad et al., 2004; Liedaagard et al., 2011). Com isso, além de evitar uma gestação indesejada, esses métodos têm impacto sobre redução da morbimortalidade materno-fetal e neonatal sabidamente.

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

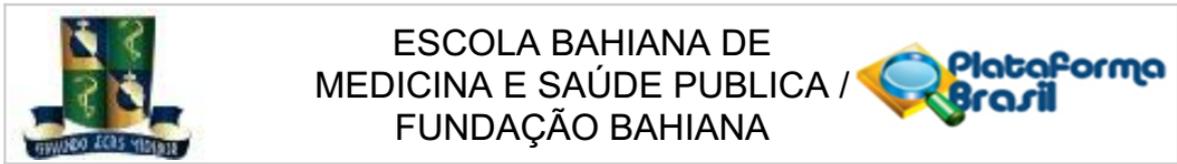
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 875.065

associadas a gestações em portadoras de anemia falciforme (Santos et al., 2005). O maior benefício do presente estudo para a paciente será a assistência por equipe multiprofissional especializada e, a oportunidade de planejar sua gravidez através do uso de um método de baixo risco para sua patologia, reduzindo seu risco de morbi-mortalidade durante uma gestação não-planejada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Este será um estudo clínico, prospectivo, quase-experimental, aberto, comparando número de crises álgicas, perfil hematológico e metabólico em mulheres portadoras de AF, antes e após o uso do implante de ENG, iniciado na fase folicular precoce. Os sujeitos de pesquisa serão convidados, após wash-out de 30 dias para uso de contracepção hormonal, para inclusão no estudo. Os sujeitos de pesquisa serão avaliados a cada três meses, durante 12 meses.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados:

- Folha de rosto: devidamente preenchida e assinada por responsável institucional.
- As cartas de concordância e anuência foram devidamente apresentadas.
- Cronograma: apresenta data adequada do início da coleta de dados.
- TCLE: descreve com clareza os riscos e os benefícios da pesquisa.
- Fez-se a alteração para haver colaboração com transporte e alimentação das participantes.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram solucionadas. O Protocolo de Pesquisa exequível de acordo com a Resolução 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Atenção : o não cumprimento à Res. 466/12 do CNS abaixo transcrita implicará na impossibilidade de avaliação de novos projetos deste pesquisador. Tendo sido sanadas as pendências anteriormente assinaladas e, estando de acordo com a Res. 466/12 do CNS o projeto encontra-se exequível.

XI ¿ DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

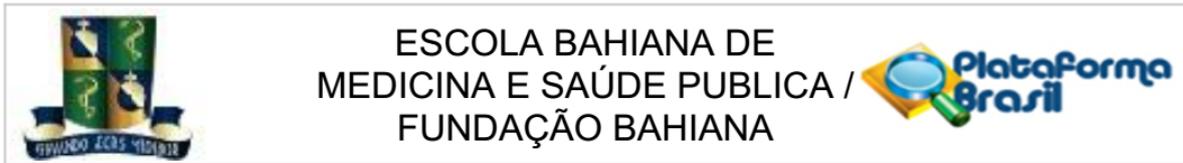
UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 875.065

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) e b) (...)

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados

SALVADOR, 17 de Novembro de 2014

Assinado por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

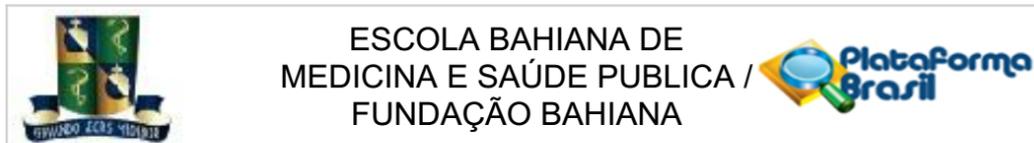
UF: BA

Município: SALVADOR

CEP: 40.290-000

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DO IMPLANTE CONTRACEPTIVO LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM MULHERES PORTADORAS DE ANEMIA FALCIFORME

Pesquisador: MILENA BASTOS BRITO

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34925014.2.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.217.708

Apresentação do Projeto:

A presente emenda consiste na solicitação de mudanças no projeto de pesquisa intitulado “Uso do Implante Contraceptivo Liberador de Etonogestrel em mulheres portadoras de anemia falciforme”, já aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, com parecer de número 875.065, e contemplado com R\$20.000,00 no Edital CNPq Universal N°14/2014. Durante o recrutamento de pacientes para participação do projeto de pesquisa, os conhecimentos hematológicos e ginecológicos se estreitaram através da vivência com as pacientes, como também pelas ricas discussões entre profissionais de ambas áreas. Isso contribuiu para um olhar mais sensível, o que implica na percepção de que alguns quesitos demandam alterações para melhor execução do trabalho, como também para uma interpretação de resultados que condizem mais verdadeiramente com a realidade do grupo estudado. Para complementação da avaliação hematológica, percebeu-se a importância da inclusão da LDH (desidrogenase láctica) aos exames laboratoriais da pesquisa em virtude da mesma ser sensível a danos celulares, em especial à hemólise, sendo dessa forma, complementar à avaliação dos parâmetros hematológicos. Será acrescentado, também, glicemia de jejum na avaliação dos parâmetros laboratoriais, pela sugestão, em alguns estudos, de correlação com

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

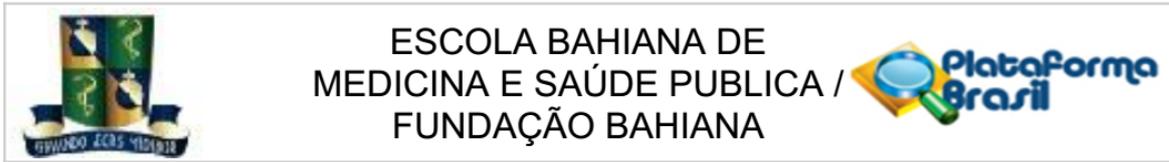
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



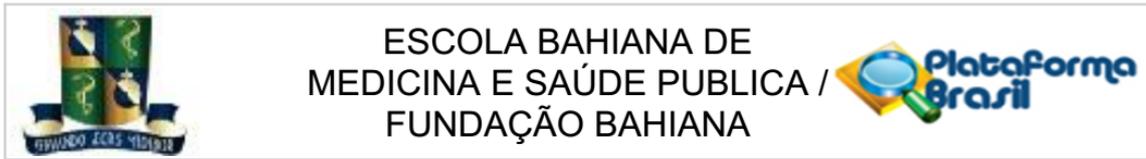
Continuação do Parecer: 1.217.708

crises álgicas. A qualidade de vida de portadores de anemia falciforme é muito prejudicada, principalmente pela dor crônica, que constitui um problema de saúde pública. Tal sintoma pode apresentar piora quando o falcêmico se expõe à infecções, hipóxia, ao frio, a grandes esforços físicos e à desidratação, o que pode determinar piora no seu bem-estar. Inicialmente não estava previsto a aplicação dos questionários de qualidade de vida e de satisfação com o uso do método contraceptivo em estudo. No entanto, durante a coleta de dados, quando foi possível estabelecer um contato mais próximo com as participantes da pesquisa, percebeu-se a necessidade de se avaliar o quanto o implante de ENG poderá influenciar no bem estar das pacientes. Será utilizado então, o Medical Outcomes Study 36 (Short Form 36), traduzido e validado no Brasil (Ciconelli et al, 1999), o qual avalia 36 itens referentes aos seguintes domínios: Capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral da saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Cada resposta corresponde a escores que variam de 0 a 100, para cada domínio, sendo 0 o pior score e 100, o melhor. Esse questionário será aplicado após 3, 6 e 12 meses após a inserção do Implanon®. Notou-se ainda a necessidade de investigar a satisfação dessas mulheres em relação ao novo método contraceptivo. Pela ausência de instrumento construído e validado, fez-se necessário a realização do painel Delphi, que proporciona a obtenção de consenso de um determinado grupo a respeito de certo fenômeno, no caso específico dessa pesquisa, um consenso sobre um instrumento para melhor avaliação de satisfação dessas mulheres com relação ao Implanon®. Com relação aos critérios de exclusão, tornou-se necessário uma seleção mais apurada para minimização de viés. Uma vez que o trabalho terá como uma de suas variáveis as queixas de dor; o uso de substâncias que interferem nas crises álgicas, a exemplo da hidroxureia ou a dos resultados alcançados. Desta forma, a exclusão desses grupos contribuirá para melhor execução e interpretação futura das informações a serem adquiridas. Os resultados da pesquisa após a concordância da Comissão de Ética e Pesquisa em alterar os dados solicitados, contribuirá em grande parte para realização da pesquisa de forma mais completa, atingindo as dimensões fisiológicas e sociais, que envolvem as mulheres portadoras de anemia falciforme.

Objetivo da Pesquisa:

Solicitado a inclusão do objetivo:

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275	CEP: 40.290-000
Bairro: BROTAS	
UF: BA	Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225	E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.217.708

- Avaliar o quanto o implante de ENG poderá influenciar no bem estar das pacientes

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios mantidos de acordo com o projeto original.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora traz uma emenda ao projeto. Entende a necessidade de haver:

"Para complementação da avaliação hematológica, percebeu-se a importância da inclusão da LDH (desidrogenase láctica) aos exames laboratoriais da pesquisa em virtude da mesma ser sensível a danos celulares, em especial à hemólise, sendo dessa forma, complementar à avaliação dos parâmetros hematológicos. Será acrescentado, também, glicemia de jejum na avaliação dos parâmetros laboratoriais, pela sugestão, em alguns estudos, de correlação com crises álgicas. "juntamente com essa inclusão de exames percebe a importância de realizar: "Para complementação da avaliação hematológica, percebeu-se a importância da inclusão da LDH (desidrogenase láctica) aos exames laboratoriais da pesquisa em virtude da mesma ser sensível a danos celulares, em especial à hemólise, sendo dessa forma, complementar à avaliação dos parâmetros hematológicos. Será acrescentado, também, glicemia de jejum na avaliação dos parâmetros laboratoriais, pela sugestão, em alguns estudos, de correlação com crises álgicas. "

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresenta uma emenda exequível de acordo com a Resolução 466/12.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Solicitação da emenda aprovada de acordo com a Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Folha de Rosto	folha_rosto.jpg	04/08/2014 12:13:37		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_HEMOBA.jpg	06/08/2014 20:20:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Anemia_Falciforme-fim.pdf	06/08/2014 20:23:10		Aceito

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

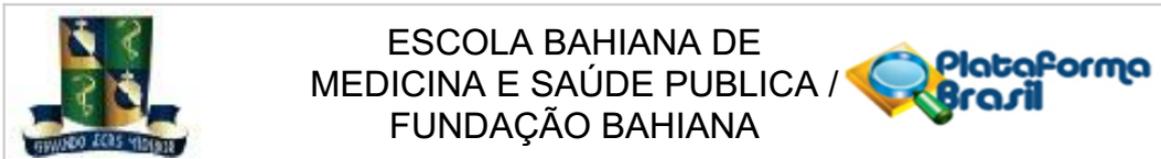
CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.217.708

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_365436.pdf	06/08/2014 20:27:44		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.jpg	18/08/2014 18:15:28		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_365436.pdf	18/08/2014 18:29:43		Aceito
Outros	RESPOSTA CEP.doc	15/10/2014 15:33:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Anemia_Falciforme-CEP.pdf	15/10/2014 15:33:49		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_365436.pdf	15/10/2014 15:34:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE -atualizado (14-10-14).doc	20/10/2014 12:25:59		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	parceria HUPES.jpg	20/10/2014 12:26:24		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_365436.pdf	20/10/2014 12:26:46		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Anemia_Falciforme-5.pdf	08/07/2015 16:37:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE -atualizado (10-06-15).doc	08/07/2015 16:38:45		Aceito
Outros	SF-36_Questionario-de-qualidade-de-vida (1).pdf	08/07/2015 16:40:52		Aceito
Outros	QUESTIONÁRIO SATISFAÇÃO com modificações-ENG.doc	08/07/2015 16:41:15		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_540997 E1.pdf	08/07/2015 16:48:19		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

CEP: 40.290-000

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3276-8225

E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 1.217.708

SALVADOR, 08 de Setembro de 2015

Assinado por:
CRISTIANE MARIA CARVALHO COSTA DIAS
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275

Bairro: BROTAS

UF: BA

Telefone: (71)3276-8225

CEP: 40.290-000

Município: SALVADOR

E-mail: cep@bahiana.edu.br

Anexo 2 – Trabalho apresentado no The 15th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health

(2018) Book of Abstracts: The 15th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 23:sup1, 1-143, ESC Congress Library. Brito M. May 4, 2016; 127003; A-177. DOI: [10.1080/13625187.2018.1442911](https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1442911)

Etonogestrel-releasing contraceptive implant use by women with sickle cell disease

OBJECTIVE: Women with sickle cell disease have an increased risk of pregnancy-related complications and need safe, effective contraceptive methods to prevent unintended pregnancy. The Etonogestrel (ENG)-releasing contraceptive implant is one of the most effective contraceptive available. However, as far as we know, its effects in women with sickle cell disease have never been described. Thus, the objective of this study was to assess clinical and metabolic effect of ENG-releasing contraceptive implant in women with sickle cell anemia during six months. **DESIGN & METHODS:** Twelve women with sickle cell disease aged 18 to 40 years-old, non-obese, with pain crisis and without comorbidity were selected. Blood samples were collected to evaluate complete blood count (reticulocytes, hemoglobin, platelets and leukocytes), hepatic function (Alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, amino alanine transferase, aspartate amino transferase, total bilirubin and its fractions), Lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides), Lactate dehydrogenase (LDH) before and 6 months after the implant insertion. A pain questionnaire was answered before the insertion and every day after it. The statistical analyses used were Paired t-Student test, Wilcoxon Rank Test and frequency, as appropriated. **RESULTS:** There was a reduction in Lactate dehydrogenase during six months (LDH0: 1451.8±830.8 IU/L vs. LDH6: 1182.1±630.0 IU/L, $p < 0,05$). The other laboratory variables analyzed showed no difference between the baseline period and 6 months after the implant insertion. The most common bleeding pattern during the first three months was infrequent (44.4%), followed by normal (22.2%), frequent and prolonged (22.2%) and amenorrhea (11.2%). And, in the second trimester was normal bleeding (50%), followed by infrequent (17%), amenorrhea (16.7%) and frequent and prolonged (16.3%). Regarding adverse effects, fifty percent reported abdominal pain, headache, irritability and nausea. None of them had gone to hospital and one of them decline from the implant use because of prolonged bleeding. Neither number nor intensity of pain crisis modified compared with the 6 months before the implant insertion. **CONCLUSION:** The ENG-releasing contraceptive implant represents an option for contraception in women with sickle cell disease. The partial results of this research showed neither clinical change in metabolic parameters nor in pain crisis, and good acceptability.