

Contracepção injetável trimestral

Progestin-only injectable contraception

Karen Panisset¹
Mario Vicente Giordano^{2,3}
Luiz Augusto Giordano³

Palavras-chave

Anticoncepção
Medroxiprogesterona
Injeções Intramusculares

Keywords

Contraception
Medroxyprogesterone
Injections, intramuscular

Resumo

Os contraceptivos injetáveis trimestrais representam métodos de longo prazo muito utilizados, sendo acessíveis a grande contingente de pacientes. São altamente eficazes e com fácil posologia, colaborando com eficiente planejamento familiar. Suas taxas de gravidez oscilam entre 0,0 e 0,7/100 mulheres por ano. É método contraceptivo interessante para pacientes que não desejam ingestão de comprimidos, que apresentam contraindicações ao uso de estrogênios, que optam por amenorreia e para as adolescentes. No Brasil, é comercializado com a formulação de 150 mg de Acetato de Medroxiprogesterona de depósito (AMPD). Injeções intramusculares são capazes de inibir a ovulação e, também, alterarem o muco cervical e o endométrio. Seus efeitos adversos são reduzidos, destacando-se ganho de peso, dor abdominal, cefaleia, mudança de humor e diminuição do desejo sexual. Estudos atuais não demonstram maior risco de fraturas, apesar de haver discreta diminuição na densidade óssea. Apresenta benefícios relevantes como diminuição no risco de câncer endometrial, de câncer ovariano, de doença inflamatória pélvica e pode apresentar efeito benéfico nos sintomas da endometriose. Os autores realizaram revisão sobre o contraceptivo injetável trimestral priorizando seu modo de uso, efeitos benéficos, efeitos adversos e critérios de elegibilidade para sua prescrição.

Abstract

The progestin-only injectable contraceptives are long-term methods widely used. They are accessible to large numbers of patients and are highly effective and easy to use. This collaborate with effective family planning. The pregnancy rates range between 0.0 and 0.7/100 women per years. They are a good alternative for contraception to patients who do not wish intake of pills, have contraindications to the use of estrogens, choose to amenorrhea and are adolescents. In Brazil it is marketed with the formulation of 150 mg of medroxyprogesterone acetate depot (DMPA). Intramuscular injections are able to inhibit ovulation and also modifies the cervical mucus and endometrium. Its adverse effects are few, especially weight gain, abdominal pain, headache, mood swings and decreased sexual desire. Current studies show no increased risk of fractures, although there is a slight decrease in bone density. It offers significant benefits such as reduced risk of endometrial cancer, ovarian cancer, pelvic inflammatory disease and may have beneficial effect on the symptoms of endometriosis. The authors conducted a review of the progestin-only injectable contraceptive focusing on its manner of use, benefits, side effects and eligibility criteria for prescription.

¹Mestre em Pesquisa Clínica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Professora Assistente da Universidade Federal Fluminense (UFF) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

²Professor de Ginecologia da Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

³Doutor em Medicina pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Médico do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Endereço para correspondência: Karen Panisset – Avenida das Américas 4790, sala 506 – Barra da Tijuca – CEP: 22640-102 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: kkpanisset@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A redução na taxa de natalidade observada nos últimos anos no Brasil, é explicada principalmente pela inclusão da mulher no mercado de trabalho e pela sua imprescindível participação no sustento familiar. A irrevogável necessidade da especialização feminina em suas carreiras, neste intenso e competitivo cenário profissional, culminou com a postergação da gravidez, o que aumentou a opção por métodos contraceptivos de longo prazo.

Estes métodos são altamente eficazes e tem posologia prática, o que facilita o planejamento familiar da mulher moderna, além de estar associados a poucos efeitos adversos¹ (D).

Os injetáveis trimestrais representam, com bastante frequência no Brasil, os métodos de longo prazo mais utilizados, sobretudo nas mulheres que desejam suprimir os fluxos menstruais a custo baixo. Por isso, é acessível a quase todas as pacientes.

O injetável trimestral comercializado no Brasil é uma formulação de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD), na dose de 150 mg, com aplicação intramuscular, preferencialmente em deltóides ou glúteos. É um contraceptivo contendo somente progestágeno, que deve ser administrado de três em três meses ou de treze em treze semanas. Uma aplicação previne ovulação por aproximadamente 14 semanas e, conseqüentemente, pode retardar o retorno da fertilidade em até quatro meses segundo alguns estudos. Estima-se que 13 milhões de mulheres utilizem o método, em 90 países² (D). Há, ainda, no mercado americano o AMPD 104mg com aplicação subcutânea, a cada três meses.

Este método contraceptivo é uma excelente opção para mulheres que não desejam ingestão diária de pílula, que não podem utilizar estrogênio, que desejem cessar seus fluxos menstruais e para as adolescentes.

Mecanismo de ação/posologia

O AMPD na dose de 150 mg a cada três meses atua, diferentemente dos progestágenos orais usados de forma isolada, inibindo o eixo hipotálamo-hipofisário, determinando anovulação. O AMPD, ainda, espessa o muco cervical e adelgaça o endométrio, impedindo a ascensão espermática e a nidificação, respectivamente (Tabela 1).

O AMPD deve ser iniciado nos primeiros cinco a sete dias do ciclo menstrual, dispensando método contraceptivo adicional. No caso de lactantes, a primeira injeção deve ser ministrada a partir da sexta semana pós-parto. Caso não haja amamentação, o método pode ser iniciado nas primeiras quatro semanas após o parto^{3,4} (A).

A aplicação deve ser repetida a cada três meses com tolerância de duas semanas antes ou após a data prevista^{2,3} (D,A). O método

é altamente eficaz, com taxas de gravidez que oscilam entre 0,0 e 0,7/100 mulheres-ano⁵ (B).

Contraindicações

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publica, periodicamente, atualizações dos Critérios de Elegibilidade para o uso de métodos contraceptivos (Tabela 2). Baseamo-nos nestes critérios para orientar o uso do AMPD.

As principais contraindicações ao uso do progestágeno injetável trimestral estão expostas na Tabela 3³ (e são semelhantes as dos contraceptivos orais que contêm somente progestagênios).

Tabela 1 - Mecanismo de ação do acetato de medroxiprogesterona de depósito na dose de 150 mg aplicados a cada três meses

Inibição do pico de LH com consequente anovulação
Espessamento do muco cervical impedindo a ascensão espermática
Adelgaçamento do endométrio impedindo a aderência de uma improvável formação de blastocisto
Redução dos movimentos ciliares da tuba inibindo captação oócito

Fonte: Febrasgo, 2010.
LH: Hormônio Luteinizante.

Tabela 2 - Categorias da OMS associados aos critérios de elegibilidade para o uso dos métodos contraceptivos

Categoria	Avaliação clínica	Recomendações práticas
1	Usar o método em qualquer circunstância	O método contraceptivo pode ser usado
2	Geralmente o método pode ser usado	O método contraceptivo pode ser usado
3	O uso do método geralmente não é recomendado a menos que outro método mais adequado não estejam disponíveis ou não sejam aceitáveis.	O método contraceptivo não deve ser usado
4	O método não deve ser usado	

Fonte: World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2009.

Tabela 3 - Critérios de Elegibilidade da C para o uso da contracepção injetável trimestral (progestágenos)

Condições	Critério da OMS*
Amamentação <6 semanas pós-parto	3
Múltiplos fatores de risco para doença arterial (tabagismo, diabetes e hipertensão)	3
Hipertensão arterial (>160 x 100 mmHg)	3
Doença vascular	3
Tromboembolismo venoso ou embolia pulmonar agudos	3
História de isquemia cardíaca ou encefálica	3
Lúpus eritematoso sistêmico com anticorpo Antifosfolipídico positivo ou desconhecido	3
	3
Cefaleia com aura	3
	4/3
Nefropatia, retinopatia ou neuropatia diabética	3
Cirrose hepática descompensada ou tumores hepáticos	3

Fonte: World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2009.

A hipertensão, isoladamente, não contraindica o uso de AMPD. Quando múltiplos fatores de risco para doença vascular estão presentes, como hipertensão, idade >40 anos, diabetes e tabagismo, não se recomenda o uso do medicamento.

História prévia de tromboembolismo venoso (TEV) e embolia pulmonar (EP) não contraindicam o uso de AMPD. Usuárias de terapia anticoagulante e com história de cistos ovarianos hemorrágicos podem se beneficiar do uso de AMPD, com conseqüente anovulação. Nos episódios agudos de TEV e EP, o método deve ser evitado.

Pacientes lúpicas com Anticorpo Antifosfolípídico positivo têm aumento no risco de doença trombótica arterial e venosa, não sendo indicada a terapia com AMPD. No lúpus eritematoso sistêmico associado à trombocitopenia, o uso de AMPD pode determinar *spotting*, com piora do hematócrito, uma vez que o efeito progestacional (depósito) pode permanecer por 12 semanas.

O hipoestrogenismo, associado ao uso de AMPD, pode reduzir os níveis de HDL-colesterol, aumentando o risco de doença vascular em mulheres com fatores de risco.

O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) fez restrições específicas ao AMPD em usuárias de aminoglutetimida e mulheres de risco para fraturas osteoporóticas. A aminoglutetimida é usada na Síndrome de Cushing, e este medicamento pode alterar o metabolismo dos progestágenos. Há risco de fratura osteoporótica nas mulheres com hipogonadismo hipogonadotrófico (anorexia nervosa), artrite reumatóide e uso crônico de glicocorticóides⁶ (D).

Orientações práticas

Nos primeiros três meses de uso do AMPD, são frequentes os sangramentos irregulares e persistentes. Após um ano, é mais comum a amenorreia e as perdas sanguíneas são infrequentes.

Entre os efeitos colaterais, destacam-se ganho de peso, dor abdominal, cefaleia, mudança de humor e diminuição do desejo sexual.

O aumento do peso em algumas usuárias do injetável trimestral é o motivo de descontinuação do uso do método em aproximadamente 5% das mulheres. Algumas pacientes não apresentam alteração do peso corporal. Alguns estudos admitem que o ganho de peso possa estar associado à idade ou a mudanças dietéticas. Por fim, admite-se que a alteração do peso seja secundária a resposta metabólica individual⁷ (A).

Existem relatos de diminuição da densidade mineral óssea pelo emprego do AMPD, devido à redução nos níveis estrogênicos. No entanto, este fator não deve impedir ou limitar a prescrição do injetável trimestral, pois o benefício suplanta o teórico e improvável risco de fratura. Por este motivo, não há contraindicação ao uso do injetável, mesmo em adolescentes ou mulheres na perimenopausa^{8,9} (D,C). Recentes publicações admitem que não há, até o momento, estudos bem conduzidos que associem o uso de AMPD com o aumento

no risco de fraturas. Neste contexto, o injetável trimestral pode ser utilizado em qualquer idade, pois os benefícios suplantam os efeitos ósseos adversos, os quais são ainda inconclusivos¹⁰ (A).

Devido ao seu mecanismo de ação, o AMPD está associado à redução significativa no risco de câncer endometrial (endométrio inativo) e ovariano (anovulação), doença inflamatória pélvica (redução da ascensão de microorganismos ao trato genital superior), anemia ferropriva (amenorreia induzida) e sintomas da endometriose.

Não há consenso sobre o maior risco de câncer de mama em usuárias de AMPD^{2,11} (D,B).

As vantagens não contraceptivas do injetável trimestral estão expostas na Tabela 4.

O retardo na restauração dos ciclos menstruais (funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano) em até 12 meses após a suspensão do AMPD deve ser levado em consideração quando da prescrição. Mulheres que desejarem rápido retorno da fertilidade após a interrupção do método contraceptivo não devem utilizar o AMPD¹² (D).

O AMPD pode ser usado em mulheres que apresentem contraindicação ao uso do estrogênio. Portanto, é um método aceitável nas tabagistas com mais de 35 anos, hipertensas, com transtornos convulsivos ou história prévia de tromboembolismo. Não há aumento no risco de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio nas usuárias. É uma boa opção contraceptiva em mulheres com anemia falciforme ou com epilepsia^{2,13} (D).

Manejo do esquecimento do dia da administração do AMPD

O AMPD continua altamente eficaz quando aplicado com duas semanas de atraso¹⁴ (C).

Quando o atraso na aplicação for superior a duas semanas, a paciente deve ser orientada a utilizar métodos contraceptivos adicionais,

Tabela 4 - Benefícios não contraceptivos associados ao uso do acetato de medroxiprogesterona de depósito de forma trimestral

AMPD diminui o risco das seguintes afecções:
- Câncer de endométrio
- Câncer de ovário
- Anemia ferropriva
- Doença inflamatória pélvica
- Histerectomias por leiomiomas uterinos na perimenopausa
- Gestação ectópica
AMPD melhora as seguintes afecções
- Fluxo menstrual aumentado e dismenorreia
- Alguns sintomas da síndrome pré-menstrual
- Dor em mulheres com endometriose
- Convulsões em mulheres com refratárias aos tratamentos convencionais
- Hiperplasias endometriais (sobretudo na perimenopausa por ciclos anovulatórios)

Fonte: Febrasgo, 2010.

AMPD: acetato de medroxiprogesterona de depósito.

como preservativos, até que receba nova injeção do contraceptivo. A paciente também poderá utilizar contracepção de emergência, se o atraso foi acima de duas semanas e história de intercurso sexual desprotegido nos últimos cinco dias.

A administração do AMPD seguirá as seguintes recomendações:

- Só poderá ser realizada se a usuária não tiver tido relação sexual após 15 semanas da última injeção;
- Poderá ser realizada se a usuária tiver utilizado um método de barreira contraceptivo ou contracepção de emergência após 15 semanas da última injeção;
- Se ela estiver em amamentação de forma exclusiva ou quase exclusiva e se tiver dado à luz há menos de seis meses;
- Em todos os casos supracitados recomenda-se a utilização de um método apoio contraceptivo nos primeiros sete dias após a aplicação do injetável, exceto se a paciente estiver em amamentação exclusiva ou quase exclusiva até seis meses após o parto.

Nas situações em que a mulher estiver com atraso de mais de duas semanas no uso do contraceptivo e não esteja nos critérios já listados, devem ser realizados testes para se ter a certeza da ausência da gravidez, visto que com a utilização do injetável só de progestogênio pode ocorrer amenorreia por alguns meses, mesmo após a interrupção do uso. Dessa forma, aguardar a menstruação pode postergar muito o uso do contraceptivo e aumentar o risco de gravidez indesejada.

É recomendável que na ocasião da nova orientação em relação ao uso do método sejam abordadas as razões do esquecimento ou do atraso e, se necessário, seja discutida a substituição do método.

Manejo dos sangramentos anormais em usuárias de acetato de medroxiprogesterona de depósito

As alterações menstruais são os principais efeitos adversos dos métodos anticoncepcionais hormonais apenas de progestogênio.

Leituras suplementares

1. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. LWW; 2011
2. Febrasgo. Manual de Orientação: Anticoncepção. 2010
3. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. World Health Organization; 2009
4. Kapp N, Gaffield ME. Initiation of progestogen-only injectables on different days of the menstrual cycle and its effect on contraceptive effectiveness and compliance: a systematic review. *Contraception*. 2013;87(5):576-82.
5. Winner B, Peipert JF, Zhao Q, Buckel C, Madden T, Allsworth JE, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Eng J Med*. 2012;366(21):1998-2007.
6. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013. [cited 2014 Feb 14]. Available from: <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6205a1.htm>>
7. Lopez LM, Edelman A, Chen M, Otterness C, Trussel J, Helmerhost FM. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7.:CD008815.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 602: Depot medroxiprogesterone acetate and bone effects. Committee opinion 602. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1398-402.
9. Sulak PJ, Kaunitz AM. Hormonal contraception and bone mineral density. *Dialogues Contracep*. 1999;6:1-4.
10. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Curtis KM, Chen M. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD006033.
11. World Health Organization. Depot-medroxiprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer*. 1991;49(2):186-90.
12. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JJ, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. *Williams gynecology*, 2ª ed. New York: McGraw Hill Medical; 2014.
13. World Health Organization. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *Contraception*. 1998;57(5):315-24.
14. Guillebaud J. Injectable and implants. In: Guillebaud J. *Contraception: Your questions answered*. Elsevier Health Sciences; 2004. p. 315-57.
15. Hubacher D, Lopez L, Steiner MJ, Dorflinger L. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA: systematic review and evidence-based comparisons. *Contraception*. 2009;80(2):113-8.
16. Westhoff C. Depot-medroxiprogesterone acetate injection (Depo-Provera): a highly effective contraceptive option with proven long-term safety. *Contraception*. 2003;68(2):75-87.

Em revisão sistemática de 2009, evidenciou-se que o AMPD leva à amenorreia em 12, 25, 37 e 46% aos 3, 6, 9 e 12 meses de uso, respectivamente. E apenas 11% das pacientes apresentavam padrão normal de sangramento aos 12 meses¹⁵ (A). Entretanto, existe relato de até 70% de amenorreia aos 12 meses¹⁶ (D).

Uma importante abordagem é esclarecer à paciente sobre os eventos adversos que poderão ocorrer após o início do método. Se a paciente se queixar da ausência de menstruação, deve-se expor que isso pode acontecer em parcela significativa de mulheres e que não há razão para preocupação.

Na vigência de sangramento irregular, uma das primeiras medidas preconizadas pela OMS é explicar que se trata de um evento adverso comum, sem implicações clínicas para a saúde da paciente e que há uma tendência à melhora espontânea com a continuidade do método.

Para diminuir o sangramento irregular, a OMS preconiza o uso de 800 mg de ibuprofeno, três vezes ao dia por cinco dias. Caso o sangramento seja muito intenso ou prolongado, pode-se tentar administrar uma sequência de 21 dias de contraceptivo oral combinado, desde que não haja contraindicação ao estrogênio.

Para finalizar, se há persistência do sangramento, devem-se investigar outras causas e, caso não sejam encontradas, pode-se considerar a interrupção do método.

Considerações Finais

Exercer a atividade sexual e planejar o número de filhos é um direito de todos. Cabe aos profissionais de saúde respeitar as particularidades de cada casal e assegurar que todas as mulheres tenham acesso às informações que permitam escolher o método mais adequado para sua realidade.