



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

TESE DE DOUTORADO

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS, PERFIL METABÓLICO,
TEMPO DE PERMANÊNCIA E ÍNDICE DE SATISFAÇÃO EM
ADOLESCENTES VULNERÁVEIS QUE UTILIZARAM O IMPLANTE
SUBCUTÂNEO LIBERADOR DE ETONOGESTREL**

JAQUELINE VILLAS BOAS E SILVA

Porto Alegre, 2019



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E
OBSTETRÍCIA

JAQUELINE VILLAS BOAS E SILVA

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS, PERFIL METABÓLICO,
TEMPO DE PERMANÊNCIA E ÍNDICE DE SATISFAÇÃO EM
ADOLESCENTES VULNERÁVEIS QUE UTILIZARAM O IMPLANTE
SUBCUTÂNEO LIBERADOR DE ETONOGESTREL**

Tese apresentada como requisito parcial obrigatório para a obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mirela Foresti Jiménez

Porto Alegre, 2019

CIP - Catalogação na Publicação

Villas-Boas, Jaqueline

Avaliação dos efeitos adversos, perfil metabólico, tempo de permanência e índice de satisfação em adolescentes vulneráveis que utilizaram o implante subcutâneo liberador de etonogestrel / Jaqueline Villas-Boas. -- 2019.

125 f.

Orientadora: Mirela Foresti Jiménez.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Adolescentes. 2. População vulnerável. 3. Efeitos adversos. 4. Efeitos metabólicos. 5. Implante de etonogestrel. I. Jiménez, Mirela Foresti, orient. II. Título.

"Disciplina, amor e humildade são os valores íntimos de um processo considerado científico. Só assim um cientista encontra o amor por si mesmo, o sentido de seu trabalho e da própria evolução."

[Antônio Veiga]

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que me apoiaram, incentivaram e contribuíram nesse grande aprendizado.

AGRADECIMENTOS

À Comissão Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia (PPGGO), por proporcionar um programa de excelência. Aos professores do PPGGO, pelas horas dedicadas aos ensinamentos e persistência em educar.

A equipe da Biblioteca da FAMED/HCPA por todo o auxílio e aprendizagem.

Aos meus colegas da pós-graduação, pelo convívio, aprendizagem e companheirismo nessa grande jornada.

À Direção do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, as Chefias da Ginecologia e Obstetrícia, Arquivo Médico, ao Centro de Ensino e Pesquisa pela compreensão e ajuda para a realização do trabalho.

As colegas de plantão por toda ajuda, paciência e colaboração para conclusão de cadeira com a troca de plantões e apoio.

Aos meus pais, Maria Villas Boas Silva e Paulo de Tarso Teixeira e Silva (*in memoriam*), aos meus irmãos Paulo Manoel Villas Boas e Silva, Maria Guaraciaba Villas Boas e Silva, meu cunhado Ricardo Saraiva Sampaio pelo apoio.

Aos Prof. Dr. Luiz Cesar Vilodre, Prof.^a Dr.^a Patrícia El Beitune, Prof. Dr. Edison Capp e Prof. Dr. Charles Francisco Ferreira por acreditarem em mim, pelo apoio, ensinamentos e por serem exemplos de profissionais competentes e seres humanos maravilhosos.

A todos os meus amigos por me apoiarem nos momentos difíceis e me incentivaram na realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

A minha professora e orientadora Prof.^a. Dr.^a Mirela Foresti Jiménez, exemplo de profissional e ser humano em todo seu significado, pelos constantes aprendizados, pelo carinho, dedicação, paciência, estímulo e acima de tudo, pela confiança.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	9
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	13
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	15
INTRODUÇÃO.....	16
FARMACOLOGIA.....	18
ACONSELHAMENTO.....	19
CATEGORIAS SEGUNDO A OMS COM RELAÇÃO AO IMPLANTE DE ENG:....	21
INSERÇÃO E REMOÇÃO.....	22
CASOS DE DIFÍCIL REMOÇÃO:.....	24
EFEITOS ADVERSOS.....	24
EFEITO ADVERSO - LOCAL.....	25
EFEITO ADVERSO - SISTÊMICO.....	26
SITUAÇÕES ESPECIAIS:.....	33
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	38
CUSTOS.....	42
EQUIPE DE SAÚDE.....	43
FATOS RELEVANTES.....	44
JUSTIFICATIVA.....	45
REVISÃO DA LITERATURA.....	46
Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	46
MAPA CONCEITUAL.....	51
HIPÓTESES.....	52
HIPÓTESE NULA:.....	52
HIPÓTESE ALTERNATIVA:.....	52

OBJETIVOS.....	53
OBJETIVOS PRINCIPAIS.....	53
OBJETIVOS SECUNDÁRIOS.....	53
MÉTODOS.....	54
DELINEAMENTO.....	54
POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	54
INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS.....	54
Critérios de inclusão.....	55
Critérios de exclusão.....	55
ASPECTOS ÉTICOS.....	56
CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
ARTIGO CIENTÍFICO.....	87
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	110
PERSPECTIVAS.....	112
ANEXOS E APÊNDICES.....	113
ANEXO 1. PARECER CEP – HMIPV.....	113
ANEXO 2. PARECER CEP – UFCSPA.....	114
ANEXO 3. PLATAFORMA BRASIL.....	116
APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS.....	119
APÊNDICE 2. INSTRUMENTO DE PESQUISA.....	121
APÊNDICE 3. ORIENTAÇÕES PARA COLOCAÇÃO DE IMPLANTE DE ETONOGESTREL.....	122
ANEXO 4. STROBE STATEMENT CHECKLIST.....	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC – Lamivudina

AAP - Academia Americana de Pediatria (do inglês *American Academy of Pediatrics*)

ACO - Anticoncepcionais Orais

ACOG - Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (do inglês *American College of Obstetricians and Gynecologists*)

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês *Acquired Immunological Deficiency Syndrome*)

AINEs - Anti-inflamatórios Não Esteroides (do inglês ou *NSAIDs – Non - steroidal anti-inflammatory drugs*)

ALT - Alanina aminotransferase antigamente chamada de TGP (transaminase glutâmica pirúvica)

APAE - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais

ARV – Antirretrovirais

AST - Aspartato aminotransferase antigamente chamado de TGO (transaminase glutâmica oxalacética)

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CDC – Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (do inglês - *United States Centers for Disease Control and Prevention*)

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

COCs - Contraceptivos Orais Combinados

cols. – Colaboradores

Cr - Creatinina

CT – Colesterol Total

CYP3A4 - Citocromo P450 3A4 (do inglês - *Cytochrome P450 3A4*)

D4T - Estavudina

DDI - Didanosina

DIP – Doença Inflamatória Pélvica

DIU - Dispositivos Intrauterinos

DIU TCu 380 - Dispositivo Intrauterino de Cobre

DMPA - Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito

DRV – Darunavir

DTG – Dolutegravir

DVD - Disco de Vídeo Digital

E - Período de observação

EFV - Efavirenz

EGB – Amostra geral de Beneficiários (do francês *Echantillon Généraliste des Bénéficiaires*)

ENG – Etonogestrel

EP – Embolia pulmonar

et al. – E outros

ETR - Etravirina

EUA – Estados Unidos da América (do inglês - *United States of America* - USA)

EVA - Escala Visual Analógica

EVG – Elvitegravir

FDA - Administração de Alimentos e Drogas (do inglês, *Food and Drug Administration*)

FPV - Fosemprenavir

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

FTC - Emtricitabina

G - Número de gestações ocorridas

GEE - Equações de Estimativas Generalizadas (do inglês, *Generalized Estimating Equations*)

GGT - gama glutamil transpeptidase ou Gama GT

GJ - Glicemia de jejum

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HDL - Colesterol lipoproteína de alta densidade (do inglês, *Cholesterol high-density lipoprotein*)

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus*)

HMIPV - Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

IC - Intervalo de Confiança

IDV – Indinavir

IL-6 - Interleucina 6

IM - Infarto do Miocárdio

IMC – Índice da Massa Corpórea

Implante de ENG - Implante Subcutâneo Liberador de Etonogestrel

IST - Infecções Sexualmente Transmissíveis

Kg – Quilogramas

Kg/m² - Quilograma/ metro quadrado

LARC - Contraceção Reversível de Longa Duração (do inglês - *Long Acting Reversible Contraceptives*)

LDL - Lipoproteína de baixa densidade (do inglês, *Low Density Lipoprotein*)

LES - Lúpus Eritematoso Sistêmico

LH - Hormônio Luteinizante

LNG - Levonogestrel

Lp (a) - Lipoproteína (a)

LPV - Lopinavir

MAC - Método Anticoncepcional

mcg/dL – Microgramas/decilitro

mg – Miligramas

mg/dl - Miligrama/ decilitro

mL – Mililitros

mmHg - Milímetros de mercúrio

MVC – Maraviroc

NFV - Nelfinavir

NICE – Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica (do inglês *National Institute for Health and Clinical Excellence*)

nmol/l - Nano mol / litro

NNRTI - Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa

NORA - *Nexplanon Observational Risk Assessment*

NRTI - Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (do inglês *Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors*)

NTG - Neoplasia Trofoblástica Gestacional

NVP – Nevirapina

OMS - Organização Mundial da Saúde (do inglês *WHO - World Health Organization*)

p – Índice de significância estatística

PA - Pressão arterial

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

pg/ml - Picogramas/ mililitros

PR - Períodos de referência

QV - Escore de Qualidade de Vida

r - Ritonavir

RAL – Raltegravir

RID - Dose Infantil Relativa (do inglês *Recommended Dietary Intake*)

RPV – Rilpivirina

S – *Spotting*

Sg – Sangramento

Sg-S - Sangramento-*Spotting*

SHBG - Globulina ligadora de hormônios sexuais (do inglês *sex hormone-binding globulin*)

SLIU-LNG - Sistema Liberador Intrauterino de Levonorgestrel

SPSS - Pacote Estatístico para as Ciências Sociais (do inglês, *Statistical Package for the Social Sciences*)

SQV – Saquinavir

STROBE – Aprimorando a Apresentação de Resultados de Estudos Observacionais em Epidemiologia (do inglês, *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

T0 - Tempo zero

T2 - Tempo dois

T3 - Tempo três

TDF – Tenofovir

TG - Triglicerídeos

TPV – Tipranavir

TVP – Trombose venosa profunda

U/L - Unidades por litro

UFCSPA - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Ur – Ureia

vs – Versus

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Fármacos que induzem as enzimas hepáticas/interagem com o Implante de ENG.....	39
Tabela 2. Fármacos que não induzem as enzimas hepáticas/não interagem com o implante ENG.....	41
Figura 1. Resultados da Revisão Sistemática Tese.....	47
Figura 2. Resultados da Revisão Sistemática Artigo - Adolescentes.....	48
Figura 3. Resultados da Revisão Sistemática Artigo - Adolescentes + Vulneráveis.....	50
Figura 4. Mapa Conceitual.....	51

RESUMO

Objetivo: Comparar os efeitos adversos e metabólicos, a taxa de satisfação e continuidade entre os grupos de adolescentes vulneráveis e não vulneráveis com um seguimento de três anos que utilizou o implante subcutâneo de etonogestrel (ENG).

Delineamento: Estudo observacional descritivo retrospectivo, aninhado em um estudo de coorte prospectivo de 134 adolescentes (n = 28 vulneráveis, n = 106 não vulneráveis) que receberam implante ENG. Peso, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial e perfil metabólico abrangente foram avaliados no início do estudo, 2 e 3 anos após o implante da ENG. Efeitos adversos, taxa de continuação e grau de satisfação também foram analisados. As análises descritivas e comparativas foram realizadas no SPSS, versão 18.0. A significância foi estabelecida em 5% para todas as análises.

Resultados: A taxa de amenorreia foi maior em adolescentes vulneráveis ($p \leq 0,001$). Os níveis de colesterol total não vulneráveis diminuíram após três anos de acompanhamento ($p = 0,002$). Os níveis de triglicerídeos e HDL diminuíram, enquanto os níveis séricos de ureia ($p = 0,036$) e gama-glutamil transferase ($p = 0,03$) aumentaram, apenas no grupo não vulnerável. Observou-se efeito temporal no aumento de peso, IMC, glicemia de jejum e creatinina e redução dos níveis de aspartato aminotransferase nos dois grupos ($p \leq 0,05$ para todos). A maioria dos adolescentes ficou satisfeita com o implante de ENG (74,6%) e, destes, apenas 9,3% não reinseririam o implante. A maioria (86,4%) não removeu o implante antes de 3 anos, com 77,3% sem complicações.

Conclusão: Esses resultados reforçam a importância de fornecer a essa população um método contraceptivo seguro, confiável e eficaz, pois, uma vez que o implante ENG é inserido, não é necessária nenhuma ação do usuário para seu efeito contraceptivo.

Palavras-chave: adolescentes; efeitos adversos; efeitos metabólicos; implante de etonogestrel; população vulnerável; taxa de continuação.

ABSTRACT

Objective: To compare adverse and metabolic effects, satisfaction and continuation rate among vulnerable and non-vulnerable adolescent groups with a 3-year follow-up who used the etonogestrel (ENG) subcutaneous implant.

Study design: Retrospective descriptive observational study nesting in a prospective cohort study of 134 adolescents (n=28 vulnerable, n=106 non-vulnerable) who received ENG implant. Weight, body mass index (BMI), blood pressure and a comprehensive metabolic profile have been assessed at baseline, 2 and 3 years after ENG implant. Adverse effects, continuation rate and degree of satisfaction were also analyzed. Descriptive and comparative analyses were conducted in SPSS, version 18.0. Significance was set at 5% for all analysis.

Results: Amenorrhea rate was higher in vulnerable adolescents ($p \leq 0.001$). Non-vulnerable total cholesterol levels were decreased after a three-year follow-up ($p = 0.002$). Triglycerides and HDL levels were decreased, while serum urea ($p = 0.036$) and gamma-glutamyl transferase ($p = 0.03$) levels were increased, only in the non-vulnerable group. A time effect was observed in increasing weight, BMI, fasting glucose and creatinine levels, and reducing aspartate aminotransferase levels in both groups ($p \leq 0.05$ for all). Most of the adolescents were satisfied with the ENG implantation (74.6%), and of these, only 9.3% would not reinsert the implant. Most (86.4%) did not remove the implant before 3 years, with 77.3% showing no complications.

Conclusion: These results reinforce the importance of providing this population with a safe, reliable and effective contraceptive method, since once ENG implant is inserted, it does not require any action by the user for their contraceptive effect.

Keywords: adolescents; vulnerable population; etonogestrel implant; adverse effects; metabolic effects; continuation rate.

INTRODUÇÃO

A garantia de acesso a métodos anticoncepcionais (MAC) é fundamental para assegurar o bem-estar e a autonomia das mulheres. A gestação não planejada ocorre quando em contraposição aos desejos e expectativas do casal, da mulher ou em um momento inoportuno, sendo um possível desfecho o abortamento provocado. No Brasil, estima-se que cerca de 17 milhões de abortos induzidos foram realizados entre 1996 e 2012, com média anual próxima a um milhão. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de metade das gestações no mundo, nos dias atuais, não são planejadas (1,2) e estão associadas com complicações materno-fetais como abortos inseguros, mortalidade materna ou neonatal/infantil, riscos sociais como baixa escolaridade e desemprego, ansiedade, depressão pós-parto (2,3), depressão (prevalência é 2 vezes maior quando comparadas a mulheres que planejaram a gestação) e malformações fetais em mulheres que utilizam medicamentos com potencial teratogênico (4–7).

A OMS caracteriza a adolescência como a segunda década da vida (10 a 19 anos) e juventude como período entre 15 e 24 anos de idade. Entre as adolescentes e mulheres jovens, 1 a cada 5 darão à luz antes dos 20 anos (8). Nos Estados Unidos da América (EUA), ocorrem 574.000 gestações/ano na adolescência sendo que, 80% destas, não são planejadas (9,10). No Brasil, dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde de 2017 mostram 480.923 nascidos vivos de mães entre 10 e 19 anos, representando 16,45% dos 2.923.535 milhões de nascidos vivos no país (11). A pesquisa Nascer no Brasil constatou que 66% das gestações em adolescentes são indesejadas (12). A maioria das adolescentes, tende a interromper os estudos assim que ficam grávidas (2,13). Ao se reduzir o número de gestações não desejadas poderiam ser evitadas 60% das mortes maternas e 57% das infantis (2,9).

As gestações indesejadas são 4 vezes mais frequentes em mulheres com idade menor ou igual a 19 anos, com baixa escolaridade (quanto menos anos de escolaridade, maior a frequência de gestação não planejada), em populações de baixo nível socioeconômico (5 vezes mais frequente, quando comparadas com a população de alto nível socioeconômico) e em populações vulneráveis (1). Em muitos destes casos, são maiores os riscos de nascimento prematuro, recém-nascido com baixo

peso, gravidez não planejada terminando em aborto induzido realizado clandestinamente com maiores chances de complicações, morte materna com importante impacto aos serviços de saúde e às famílias (14).

Nos EUA, aproximadamente 1/3 dos alunos do ensino médio são sexualmente ativos (15) mas, apenas 1/3 relatou uso de MAC eficaz e 1/6 não utilizou método algum. O risco de gravidez ao longo de um ano em casais que não usam qualquer MAC é de aproximadamente 85% (16,17).

Dados da Pesquisa Nacional de Crescimento Familiar (EUA), de 2011 a 2015 indicaram que entre as mulheres de 15 a 19 anos, o preservativo permaneceu como o método mais utilizado (97%) seguido por abstinência sexual (60%), anticoncepcional oral (ACO) (56%), acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) (17%), (3%) dispositivo intrauterino e (3%) implante subcutâneo liberador de etonogestrel (implante de ENG). Pesquisa anterior (2011 a 2013), adolescentes de 15 a 19 anos que não usaram nenhum método contraceptivo na primeira relação sexual tinham o dobro de probabilidade de se tornarem mães antes dos 19 anos do que aquelas que usaram contracepção na primeira relação sexual (26 versus 10%) (17,18).

A contracepção reversível de longa duração (do inglês - *Long Acting Reversible Contraceptives* – LARC) têm duração contraceptiva ≥ 3 anos e são representados pelos dispositivos intrauterinos (DIU TCu 380 e sistema liberador intrauterino de Levonorgestrel - SLIU-LNG) e o implante contraceptivo (de ENG ou LNG). Os LARC são muito mais eficazes pois, uma vez inseridos, não requerem nenhuma ação da usuária sendo considerados opções de primeira linha para adolescentes pela *American Academy of Pediatrics* (AAP) (19) e pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) (20–22) e estão indicados para mulheres com fatores de risco para a baixa adesão como pós-aborto provocado, pacientes em situação de vulnerabilidade (16,23,24).

No estudo prospectivo CHOICE foram orientadas sobre LARC, 1404 adolescentes e 34 escolheram DIU ou implante contraceptivo; quando foram comparadas com adolescentes sexualmente ativas nos EUA em 2008, as participantes do estudo tiveram taxas mais baixas de gestação (34 versus 158,5 por mil), nascimento (19,4 versus 94 por mil) e aborto (9,7 versus 41,5 por mil) (25).

Segundo o fabricante, o implante de ENG apresenta índice de *Pearl* de 0,38 gestações por 100 mulheres/anos de uso (26,27) Em vários estudos o índice de falha

ficou em 0,05% e taxas de continuidade no primeiro ano de 84% (OMS), 83% (CHOICE) e no segundo ano 68% (CHOICE) (16,28–30).

Na França (1/10/2002-31/12/2012), foram notificadas ao Centro Regional de Monitorização de Medicamentos (RDMC) 789 gestações não intencionais relacionadas com o implante de ENG, sendo a incidência estimada em 0,53/1000 inserções. Quando as circunstâncias da gravidez eram conhecidas (70%), a falha contraceptiva devida à ineficácia aparente do implante (28%), falha da técnica (26%), inserção do implante após o início da gravidez (9%) ou interação droga-droga (7%), 29 gestações (11%) foram ectópicas (31). Em 2018, no Reino Unido foram avaliados 2 relatórios, extração de dados do sistema de notificação espontânea do Reino Unido para reações adversas a medicamentos em relação implante de ENG, com períodos de 5 anos com o objetivo de identificar gestações associadas com o uso do implante de ENG. Houveram 544 casos (280 Implanon® e 264 Nexplanon®) destes 233 (43%) foram considerados como sendo verdadeiras falhas método, 31 (6%) interações fármaco-fármaco, 75 (14%) já estavam grávidas no momento da inserção, 35 implantes não foram inseridos em conformidade com as instruções do fabricante, 2 implantes foram expelidos e 1 dispositivo placebo foi erradamente inserido (32).

FARMACOLOGIA

Comercializado originalmente como Implanon® foi modificado (revestido com sulfato de bário e novo aplicador) e teve seu nome comercial alterado para Nexplanon® que são bioequivalentes (33). O Nexplanon® é radiopaco podendo ser detectado por radiografia não requerendo ressonância magnética para localização quando não palpável. O aplicador reprojeto torna a inserção subdérmica mais fácil e a inserção falha improvável porque a nova tampa não abrirá se o implante não estiver na agulha e uma alavanca ativada pela pressão do dedo garantir que o trocater descarregue completamente o implante contraceptivo sob a pele (34).

O efeito de primeira passagem é evitado uma vez que, o implante é administrado subdermicamente e continuamente libera ENG na corrente sanguínea, promovendo inibição da ovulação (35,36), aumento da viscosidade do muco cervical inibindo a penetração do espermatozoide (37–40).

Os contraceptivos apenas com progestogênio obtêm sua eficácia através do efeito inibidor da ovulação sobre o hipotálamo e a glândula pituitária.

A supressão da secreção de gonadotrofina (Hormônio Luteinizante - LH e Hormônio Folículo Estimulante - FSH) evita a ovulação, conseqüentemente o corpo lúteo está ausente e os níveis de progesterona natural estão baixos. A inibição da ovulação pode ser determinada pela ausência do pico de LH, supressão do desenvolvimento folicular determinada por ultrassonografia e por concentrações de progesterona indicativas de uma fase lútea inadequada (isto é, < 16 nmol/l) (38–42). O ENG liga-se a Albumina (66%) e globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) aproximadamente 32% e tem metabolismo hepático via citocromo P450 3A4. Apresenta biodisponibilidade de 100%, meia-vida ao redor de 25 horas, é excretado pela urina (principalmente) e fezes (43).

O ENG é liberado lentamente por pelo menos 3 anos, inicialmente em 60 a 70 mcg / dia, diminuindo para 35 a 45 mcg / dia no final do 1º ano, para 30 a 40 mcg / dia no 2º ano, e depois para 25 a 30 mcg/dia no final do 3º ano (43,44). Uma semana após a remoção, os níveis séricos são indetectáveis (menos de 20 pg / mL) na maioria das usuárias e a ovulação ocorre dentro de 6 semanas (40,41,45). Com base nos dados do ensaio inicial, a orientação é de que o implante de ENG deve ser removido (e pode ser substituído) após 3 anos de uso (26) mas, estudos subsequentes indicam que a concentração sérica média de ENG é mantida em nível para fornecer contracepção pelo menos até o 5º ano de uso do implante (46–48). Embora os níveis de ENG possam ser afetados por características individuais e variantes genéticas, essas informações não alteram o atendimento clínico (49).

ACONSELHAMENTO

Boas candidatas para a utilização do Implante de ENG são aquelas que valorizam a conveniência, a privacidade, têm o desejo de contracepção reversível de longo prazo, não têm contraindicações para o uso, aceitam a inserção e a remoção do implante e estão prontas a aceitar uma mudança nos padrões de sangramento menstrual (40,49,50). Um motivo comum usado pelas mulheres para não escolherem o implante de ENG ou o DIU é a preocupação com objetos estranhos em seu corpo. Entrevistas qualitativas semiestruturadas constataram que elas não sabiam onde o DIU era colocado no trato reprodutivo e se os parceiros seriam capazes de senti-lo durante a relação sexual. Ficaram mais confortáveis com o posicionamento do implante de ENG no braço e gostaram ao saber que elas mesmas poderiam verifica-

los (51). Em pesquisas realizadas, os fatores mais importantes para a decisão da escolha do MAC são eficácia, duração, conveniência, facilidade de uso e efeitos colaterais (52,53).

As adolescentes sexualmente ativas (10 a 14 anos) do ponto de vista de desenvolvimento têm dificuldade em planejar eventos e atividades. Geralmente têm um ponto de vista idealista, pensam de maneira concreta ou literal nas situações vivendo o momento. Iniciar um MAC que requer planejamento para evitar a "possibilidade" de gestação é difícil neste estágio se não houver acompanhamento e apoio de adultos. Meninas na adolescência média (15 a 18 anos) e na adolescência tardia (> 18 anos) são mais capazes de ter planejamento, tomada de decisão e resolução de problemas, habilidades essenciais para um comportamento contraceptivo eficaz (54).

No aconselhamento, reforçar que o implante de ENG não previne infecções sexualmente transmissíveis (IST), sendo necessário, o uso consistente e correto do preservativo e das vacinas (por exemplo, papiloma vírus humano, hepatites A e B) (19,55–58). Adolescente sexualmente ativa é mais propensa a usar contracepção se percebe a gravidez como um resultado negativo, se tem objetivos educacionais de longo prazo, se é mais madura, se teve experiências de um susto de uma possível gravidez ou gestação real, se tem familiares, amigos e/ou um clínico que sancionam o uso de contraceptivos (17,54,59). As potenciais barreiras ao uso de MAC em adolescentes: preocupações sobre confidencialidade, notificação aos pais, custo, percepções equivocadas sobre o risco de engravidar, eficácia, contraindicações, efeitos adversos da contracepção e dificuldade de compreensão (60–63).

Ao discutir sobre implante de ENG com adolescentes é importante verificar as possíveis preocupações como:

- **Ganho de peso** - Relação causal não foi estabelecida.
- **Efeito na altura** - Receio de que a contracepção hormonal possa causar o fechamento prematuro das placas de crescimento, reduzindo altura adulta final. Na menarca, a maioria das adolescentes do sexo feminino já sofreu o estirão de crescimento e atingiu aproximadamente 95% da altura adulta.
- **Defeitos congênitos e infertilidade** - Faltam evidências para apoiar essas associações (17).

O formulário de consentimento informado deverá ser redigido em linguagem simples, de fácil entendimento que será entregue a usuária contendo informações

sobre benefícios, riscos, eficácia, possíveis efeitos colaterais, complicações e indicações para descontinuação do método contraceptivo (64).

Alguns estudos utilizaram mídia digital (disco de vídeo digital (DVD), YouTube) para promover a educação sobre MAC, estimular o uso de LARCs, melhorar o aconselhamento pré-inserção, padronizar a informação e, com isto, aumentar as taxas de captação e continuidade dos implantes de ENG e DIU (65,66). Outro trabalho avaliou 52 vídeos considerados elegíveis para revisão postados no YouTube sobre o implante de ENG. Destes menos de 25% eram de profissionais de saúde, a grande maioria eram relatos de experiências das usuárias do implante e 61% foram classificados como “experiências positivas”, estimulando o uso e em 78% havia menção sobre efeitos colaterais (sangramento irregular e desconforto com a inserção) (67).

Os **critérios médicos de elegibilidade** para uso de MAC foram desenvolvidos pela OMS com o objetivo de auxiliar os profissionais da saúde na orientação das usuárias, não devem ser considerados como uma norma estrita, mas sim uma recomendação (28).

1 - Método pode ser usado sem restrição.

2 - Método pode ser usado com restrições; são situações nas quais as vantagens em usar o método superam os riscos.

3 - Riscos decorrentes do seu uso superam os benefícios, sendo necessário acompanhamento rigoroso da usuária.

4 - Método não deve ser usado, pois apresenta risco inaceitável.

CATEGORIAS SEGUNDO A OMS COM RELAÇÃO AO IMPLANTE DE ENG:

- **Categoria 1 (OMS)** – Qualquer idade ou paridade; pós-parto (48 h - 4 semanas pós-parto); lactação; pós-aborto; gravidez ectópica anterior; história de cirurgia pélvica; doença inflamatória pélvica (DIP) atual ou passada; IST; Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/AIDS); tuberculose pélvica; tabagismo (qualquer idade); Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) controlada (PA 140-159/90-99 mmHg); doença cardíaca valvular; obesidade; mioma; trombose venosa superficial; história de parente de primeiro grau com trombose venosa profunda/embolia pulmonar (TVP/EP); cirurgia de grande porte sem imobilização prolongada; dores de cabeça (não enxaquecosa – moderada ou aguda);

epilepsia; distúrbios depressivos; endometriose; tumores ovarianos benignos; dismenorreia aguda; doença mamária benigna; histórico de câncer de mama na família; câncer de endométrio; câncer de ovário; neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) - β HCG estável/diminuindo; NTG - β HCG elevado/malignidade; esquistossomose; história de diabetes gestacional; distúrbios de tireoide; hepatite viral (portadora); talassemia; anemia falciforme; anemia por deficiência de ferro.

- **Categoria 2 (OMS)** - Terapia antirretroviral; HAS (PA>160/>100 mmHg); história de TVP; cirurgia de grande porte com imobilização prolongada; acidente vascular cerebral (AVC) ; doença cardíaca isquêmica; fatores de risco múltiplos para doenças cardiovasculares (tabagismo, diabetes, HAS, idade avançada); hiperlipidemia conhecida; doença vascular; enxaqueca com aura; diabetes; câncer cervical (antes do tratamento); neoplasia intraepitelial cervical; mutações trombogênicas conhecidas; sangramento vaginal irregular, intenso ou prolongado; nódulo mama não diagnosticada; distúrbios da vesícula biliar; cirrose moderada; griseofulvina.

- **Categoria 3 (OMS)** – TVP/EP atual; infarto do miocárdio (IM); AVC; lúpus eritematoso sistêmico (LES) com Anticorpos Antifosfolípide (+); enxaqueca com aura durante o uso; sangramento vaginal inexplicável; câncer de mama anterior sem evidência de doença por pelo menos 5 anos; hepatite viral ativa; cirrose aguda; tumor hepático; adenoma hepatocelular; hepatoma; uso de rifampicina; fenitoína; carbamazepina; barbitúricos; primidona; topiramato; oxcarbazepina.

- **Categoria 4 (OMS)** – Gestação, câncer mama (28,68,69).

INSERÇÃO E REMOÇÃO

O implante de ENG pode ser inserido sem a necessidade de exame pélvico, exames de sangue de rotina, rastreio do câncer do colo do útero ou exame mamário (70). Após a exclusão da gestação, o momento ideal para a inserção deve ser baseado na história contraceptiva da paciente (43):

- **Sem contraceptivos hormonais no último mês:** Entre o 1º e 5º dia da menstruação, mesmo se a mulher ainda estiver sangrando.

- **Mudar de contraceptivo hormonal combinado:**

- **Comprimidos orais:** No dia seguinte ao último comprimido ativo (o mais tardar, no dia seguinte ao intervalo habitual sem comprimidos ou com placebo).

- **Sistema transdérmico ou anel vaginal:** No dia da remoção do anel vaginal ou sistema transdérmico (o mais tardar, no dia seguinte ao intervalo sem transdérmico ou sem anel).

- **Mudar de um contraceptivo só de progestágeno:** Comprimido oral qualquer dia durante o mês.

- **Mudar de DIU para implante:** Manter o DIU pelo menos 7 dias após a inserção do implante ou abstinência sexual ou usar contraceptivo de barreira por 7 dias antes de remover o DIU (71).

- **Injeção:** Quando for à época da próxima injeção.

Contracepção de apoio (preservativos masculinos, femininos ou uso continuado do método de contracepção anterior) não é necessária se a inserção do implante for até o 5º dia do início da menstruação, após este período ou paciente em amenorreia descartar gestação e contracepção de apoio deve ser usada por 7 dias (71).

Os médicos que colocarão o implante de ENG devem realizar treinamento sobre aconselhamento, inserção e remoção do implante. Um programa de monitoramento voluntário documentou que quem realizou o treinamento teve poucas complicações com estes procedimentos (72,73). O Implante deve ser inserido subdermicamente, na face interna do antebraço (no braço não dominante) cerca de 8-10 cm a partir do epicôndilo do úmero, no sulco entre o bíceps e o tríceps, o implante deve ser palpado imediatamente após a inserção. Quando colocado profundamente deve ser localizado e removido o mais rápido possível, caso não seja localizado no antebraço a imagem do tórax deve ser realizada. O uso de contraceptivo não hormonal é necessário até que a presença do implante possa ser verificada. A remoção deve ser sob condições assépticas e todo o implante deve ser removido. Caso o implante não seja removido em 3 anos, os efeitos contraceptivos persistem, possivelmente por até mais dois anos (34). Após a remoção do implante se outro for ser colocado, pode ser inserido na mesma incisão. A maioria das mulheres não sente dor após a inserção ou remoção mas, se ocorrer, medicações como aspirina, acetaminofeno ou anti-inflamatórios não-esteroides costumam proporcionar alívio (43).

CASOS DE DIFÍCIL REMOÇÃO:

- **Bastão imóvel** – Quando a haste não se mover na direção da incisão com a pressão do dedo, pode ser segurada com uma pinça hemostática ou de vasectomia modificada (43).

- **Barras danificadas ou quebradas** – Podem ter taxa de liberação de ENG levemente aumentada. Certificar-se de que, quando for removido o seja na sua totalidade. (43)

- **Colocação profunda** – Quando impalpáveis sob a pele necessitam de estudos de imagem (ultrassonografia de alta resolução, tomografia computadorizada, ressonância magnética ou radiografia se Nexplanon®). Inicialmente, localizar com ultrassom linear de alta frequência (10 a 15 mega-hertz) antes de tentar a remoção (74–77). Identificar a sombra acústica, medir a profundidade e desenhar uma linha representando a localização da haste na superfície da pele. Caso a haste estiver muito profunda (> 1,5 a 2 cm), a ultrassonografia deve ser usada durante o procedimento de remoção pois, o movimento do braço da usuária pode alterar a localização das marcas da pele em relação ao implante subjacente (78,79).

Paciente com implantes com profundidade > 2 cm – Deve ser encaminhada para um cirurgião com experiência na remoção que, podem trabalhar com radiologistas intervencionistas para remoção do implante sob condições diretas de imagem e controle (34).

EFEITOS ADVERSOS

> 10%: Cefaleia (25%), acne vulgar (14%), alterações menstruais (<3 episódios / 90 dias: 34%; hemorragia prolongada menstrual duração > 14 dias: 18%; > 5 episódios / 90 dias: 7%), amenorreia (sem sangramento em 90 dias: 22%), ganho de peso (14%), dor abdominal (11%), vaginite (15%), mastalgia (13%), faringite (11%).

1% a 10%: Tontura (7%), labilidade emocional (7%), depressão (6%), nervosismo (6%), dor (6%), eritema localizado (local do implante: ≤3%), dismenorreia (7%), náusea (6%), leucorréia (10%), reação de hipersensibilidade (5%), dor no local da inserção (1% a 5%), hematoma no local da inserção (≤3%), dor nas costas (7%), sintomas semelhantes aos da gripe (8%).

<1%, pós-comercialização, e/ou relatos de casos: Abscesso, alopecia, anafilaxia, angioedema (incluindo exacerbação de angioedema hereditário), ansiedade, artralgia, hipertrofia mamária, acidente cerebrovascular, cloasma, constipação, convulsões, diminuição da libido, TVP, diarreia, sonolência, disúria, edema, fadiga, febre, fibrose (local do implante), flatulência, prurido genital, flash quente, hipertensão, hipertricrose, aumento do apetite, insônia, enxaqueca, dor musculoesquelética, mialgia, IM, corrimento mamilar, cisto do ovário, parestesia, prurido, embolia pulmonar, rinite, formação de cicatrizes, seborreia, convulsão, erupções cutâneas, infecção do trato urinário, urticária, desconforto vaginal, vômitos, perda de peso (43,80,81).

A maioria dos efeitos ocorre após a inserção e tende a desaparecer no decorrer dos primeiros meses, com exceção da cefaleia e alterações de peso (82). Parâmetros hematológicos e bioquímicos mudam com o uso do implante de ENG, mas não foram significativos para causar sequelas clínicas (83).

EFEITO ADVERSO - LOCAL

- *Nexplanon Observational Risk Assessment* (NORA) 2018, avaliou a frequência de eventos relacionados à inserção e à remoção do implante de ENG nos EUA. Acompanhou 7.369 usuárias e durante o acompanhamento (até julho de 2017) foram relatados 349 eventos no antebraço onde foi colocado o implante: dormência (192), dor intensa (166), força alterada (67) e outros eventos (100). Houveram 4.044 procedimentos de remoção bem-sucedidos e em 54 usuárias houveram algum tipo de complicação: invólucro em tecido fibrótico (28), tentativas múltiplas de remoção (12), migração do local de colocação (4), implante profundo (8) e outros (13).

- Infecção no local de inserção - Não remova o implante; limpe a área infectada com sabão, água ou antisséptico, antibióticos orais por 7 a 10 dias, reavalie após o uso dos antibióticos, se a infecção persistir remova o implante. Expulsão total ou parcial geralmente ocorre após a infecção (70).

- Abscesso - Não remova o implante, limpe a área com antisséptico, incise e drene o abscesso, antibióticos orais por 7 a 10 dias. Persistência da infecção, o implante deve ser removido (70).

- Lesões nos ramos do nervo cutâneo ante braquial medial (inserção de implante) e nervo ulnar (remoção) foram relatadas (84,85). A lesão do nervo pode resultar em sensibilidade reduzida, dor localizada severa ou formação de neuroma doloroso. Suspeitar se paciente apresentar dor neuropática, pele eritematosa seca (devido à perda de suprimento nervoso autonômico) e dor que é provocada no território do nervo (lesões graves), batendo suavemente sobre o local da suspeita (sinal de Tinel) (85).
- O implante pode migrar uma curta distância (menos de 2 cm) ao longo do tempo (86).
- Relatos de casos documentaram migração do implante para o sistema arterial pulmonar e remoção com técnicas intervencionistas percutâneas (87–93).
- Relato de tentativa de auto remoção do Implanon® em uma usuária com transtorno afetivo bipolar (tentou remover o Implante com uma tesoura e uma chave de fenda)(94).

EFEITO ADVERSO - SISTÊMICO

- **Gravidez ectópica** - A taxa de gravidez ectópica entre mulheres com implantes é de 6 por 100.000 mulheres/ano nos EUA e as que não utilizam método contraceptivo é de 650 por 100.000 mulheres/ano (70).
- **Cistos ovarianos** - Cisto folicular pode ocorrer em cerca de 25% das usuárias após 12 meses, uma vez que o implante de ENG não causa inibição do FSH. A resolução dos cistos ocorrem dentro de 7 a 72 dias não necessitando de tratamento adicional (40,41,43,95).
- **Trombose vascular da retina** – Avaliar e suspender, caso ocorra perda inexplicável de visão, proptose, diplopia, papiledema ou lesões vasculares da retina (43).
- **Tromboembolismo** - Grandes estudos epidemiológicos não identificaram um risco aumentado de AVC, IM ou tromboembolismo venoso em usuários de contraceptivos orais com apenas progestágeno (96–98). O *United States Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) indica anticoncepcionais exclusivamente de progestágeno como uma opção contraceptiva razoável para mulheres com fatores de

risco ou história pregressa de doença tromboembólica venosa (71,99), posteriormente outros estudos corroboraram com esta conclusão (100).

- **Sangramento vaginal** - todos os implantes contraceptivos de progestogênio estão associados a alterações nos padrões de sangramento uterino, que podem variar de amenorreia a sangramento frequente e não programado (101). Quando ocorre amenorreia logo após a inserção do implante, excluir gravidez (poderia estar grávida no momento da inserção) caso confirmada, retirar o implante. Orientar a usuária que: algumas mulheres deixam de menstruar ao usar o implante, não sendo prejudicial (70).

Para padronizar a terminologia, a OMS propôs definições para os padrões de sangramento vaginal induzido por métodos reguladores da fertilidade.

- **Sangramento (Sg)** – Qualquer perda vaginal de sangue que necessite do uso de mais de um absorvente ou tampão por dia.

- **Spotting (S)** – Qualquer perda vaginal de sangue que necessite no máximo de um absorvente ou tampão por dia.

- **Episódio de sangramento/spotting (Sg-S)** – Um ou mais dias consecutivos durante os quais a perda de sangue (sangramento ou *spotting*) foi registrada, sendo cada episódio delimitado por dias sem sangramento/*spotting* (isso significa, estritamente, que 1 dia sem sangramento encerra um episódio) (39,102).

Padrões de sangramento observados com uso do implante de ENG:
Amenorreia - 22-40%, sangramento infrequente - 30-40%, regular - 20%, padrão desfavorável – frequente 6,7% e prolongado - 17,7% (101–107).

Durante um período de 3 meses, 78% das usuárias de implantes de ENG relataram alguma forma de sg não programado (81,103,107). Um padrão de sg favorável dentro dos primeiros 3 meses parece predizer um padrão favorável contínuo durante o restante do uso, aquelas com padrões desfavoráveis têm 50% de chance de melhorar (103). Variando de 6% a 56% das usuárias dos implantes de ENG no mundo descontinuaram o método devido a problemas de sg (108–113). Em um coorte retrospectivo com 544 mulheres constataram que a descontinuação precoce (25%) foi associada mais fortemente com a avaliação do sg, mas também à raça negra (OR ajustado, 1,83; IC95%, 1,02-3,27) e ao uso prévio de DMPA (OR ajustada, 1,64; IC95%, 1,05-2,58) (114). Na análise de 11 ensaios clínicos (81) o sg irregular ou não programado foi o principal motivo para a descontinuação, com uma taxa de 14,8% nos EUA e na Europa, mas apenas 3,7% no sudeste da Ásia, no Chile e na Rússia. As

usuárias dos EUA foram mais propensas a interromper por causa do sg prolongado ou intenso do que as mulheres de outros países (7,0 contra 4,3%). O número médio de dias de sg e s por período de referência de 90 dias foi de 7,3 e 10,4 dias, respectivamente. 1/3 do período de referência de 90 dias teve menos de 3 episódios de sg-s; 1/5 não apresentava sg-s (amenorreia); 17% tiveram um episódio de sg que durou mais de 14 dias, e 6% tiveram mais de cinco episódios de sg-s. O número de dias de sg não programados foi maior nos primeiros 3 meses de uso, diminuiu durante o 1º ano de uso e estabilizou no 2º e 3º ano. Sg frequente ou prolongada foi relatada em aproximadamente 90% das mulheres que descontinuaram o uso do implante. Dependendo do tempo decorrido da inserção do implante de ENG, as taxas globais de satisfação variaram de 66,1% para 75,9% (115,116) com baixas taxas de complicação após a inserção (117).

Apesar da percepção de aspectos negativos (sg-s) sobre o implante de ENG as adolescentes e adultas jovens percebem também os aspectos positivos como a facilidade do uso, falta de necessidade de prescrições regulares como em outros MAC, eficácia contraceptiva e assim mais de 80% colocariam um novo implante e recomendariam a suas amigas (118–120). O aconselhamento pré-inserção é de grande importância para promover tolerância e aderência ao implante (119) e a pílula Cerazette, que contém apenas progesterona, é útil na previsão do sg durante o uso do mesmo (120).

Não foram realizados estudos comparando à eficácia das diferentes opções de tratamento para o sangramento não programado logo, a melhor estratégia de tratamento não é conhecida (34,121).

- **Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)** - Baratos, bem tolerados e têm poucos efeitos colaterais. Podemos utilizar ibuprofeno 400 a 800 mg 3 vezes ao dia por 5 a 10 dias (outras opções - celecoxibe e ácido mefenâmico). Não melhorando os sintomas, oferecer contraceptivos orais combinados (COCs), administrado de forma cíclica, durante 3 a 6 meses. Os COCs podem ser usados em conjunto com os AINEs para sangramento persistente (122,123).

- **Estrogênio exógeno** – Reduz o sangramento irregular por estabilizar o revestimento endometrial. *US Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use* (2016) sugerem um teste de contraceptivos orais combinados de estrogênio-progestina ou terapia somente com estrogênio para mulheres com sangramento irregular resultante do implante de ENG (35).

- **COCs** – Usar por 14 dias para interromper o sangramento causado pelo implante de ENG é eficaz mas, este geralmente recomeça dias após a interrupção do tratamento (124–126).

- **Estrogênio oral conjugado 1,25 mg ou estradiol 2 mg** – Administrado 1 vez ao dia por 7 dias, encurtam o tempo e podem aumentar o intervalo entre os episódios de sangramento associados ao implante de LNG (122,124,125).

- **Estrogênio transdérmico (estradiol 0,1 mg/dia)** - Pode melhorar o sangramento, mas dados limitados não sugerem eficácia (127).

- **Acetato de noretindrona** - Redução significativa do sangramento mesmo depois da medicação ser suspensa, em adolescentes com sangramento incomodo, pelo uso do implante de ENG. O acetato de noretindrona 5 mg foi prescrito 2 vezes por dia durante 1 mês e 1 vez por dia durante 2 meses, via oral, durante um total de 3 meses, sendo então, a medicação descontinuada (128).

- **Tamoxifeno** – Redução dos dias de sg-s e conseqüentemente aumento da satisfação com a utilização do tamoxifeno 10 mg 2 vezes ao dia durante 7 dias, tomadas no início de um episódio de sangramento, podendo ser repetido conforme necessário a cada 30 dias, em usuárias de implante de ENG (129,130).

Outras terapias que foram tentadas são ineficazes, bem menos estudadas ou não amplamente disponíveis. Os moduladores dos receptores progesterona ulipristal e mifepristone parecem reduzir o sangramento não programado em pequenos ensaios, mas os dados são limitados (34,101,130–133). A vitamina E é ineficaz (123). Estudos sobre a suplementação de progesterona foram inconclusivos (122). O ácido tranexâmico mostrou-se promissor para seis usuários de implantes de LNG (133). A doxiciclina 100 mg de 12 em 12 horas por 5 a 7 dias (diminuição de metaloproteinasas e não a ação antibiótica conhecida) diminui o sangramento mas os resultados precisam ser confirmados com estudos mais longos e com períodos mais longos de acompanhamento (130).

- **Metabolismo dos carboidratos** - Alguns estudos, observaram aumento pouco significativo da glicemia de jejum (GJ) e uma leve resistência à insulina (134–136). Outros, demonstraram que, de forma contrária ao primeiro, não houveram alterações significativas na glicose porém, supõe-se que ocorra alguma resistência à insulina (137–139). Inal e cols., avaliaram esta questão em mulheres diabéticas, não sendo observado agravamento de lesões vasculares, piora do controle lipídico ou glicêmico durante o período de 2 anos (140). Em um estudo prospectivo de coorte de

mulheres saudáveis que receberam implantes de ENG, níveis reduzidos de insulina, avaliação do modelo homeostático de escores de resistência à insulina, índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina, colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína baixa densidade (LDL) foram relatados para as 21 mulheres seguidas por 3 anos (141). Embora as reduções tenham sido estatisticamente significativas, o significado clínico dessas alterações não foi relevante. Este estudo é consistente com uma revisão prévia da literatura que concluiu que o implante de ENG não parece ter efeitos clinicamente significativos no metabolismo lipídico ou na função hepática, apesar de pequenas alterações nos valores laboratoriais (141,142).

- **Metabolismo lipídico** - As progestinas podem: aumentar as concentrações de LDL (43); não alterarem os níveis de CT, HDL, LDL, testosterona e SHBG (137,143); provocar pequenas e inconsistentes variações do metabolismo lipídico tanto no tempo como no sentido da alteração (137,144–146); diminuir o CT, HDL, e LDL, e triglicerídeos (TG) com um retorno ao nível pré-inserção após a retirada (35,40,147). Guazzelli e cols., avaliaram o efeito do Implante de ENG em adolescentes e verificaram que houveram mudanças significativas no perfil lipídico, mas sem relevância clínica (148).

- **Função Hepática** - Estudos relataram aumento de bilirrubina total e não conjugada, alanina aminotransferase (ALT, antigamente chamada de TGP - transaminase glutâmica pirúvica) sem alterações, aspartato aminotransferase (AST, antigamente chamado de TGO - transaminase glutâmica oxalacética) com aumento, porém dentro dos limites da normalidade, e aumento da Gama-Glutamil Transferase (GGT) com o uso do implante de ENG, embora sem exceder os níveis da normalidade (35,40,148–150). Ao contrário dos estudos acima, Funk e cols. não relataram nenhuma mudança nos parâmetros de função hepática. Podem haver leves alterações nos testes de função hepática durante o uso do Implante de ENG e mesmo não sendo clinicamente relevante em mulheres saudáveis, estas alterações podem ter consequências importantes em mulheres com doença hepática preexistente (40,151).

- **Acne** - Foi o segundo efeito adverso mais comum (12,6%) e responsável pela remoção de 12% dos implantes (40,152). Havendo existência basal pode haver uma melhora após o uso do implante (152,153). Pode ser inicialmente utilizado no tratamento 100 a 200 mg/dia de espironolactona e caso não houver melhora, 25

mg/dia de acetato de ciproterona, por 15 dias/mês ou durante todo o mês, por cerca de 6 meses (30)

- **Ganho de peso** - Segundo meta-análise realizada por Lopez e col., há relato de aumento de peso em 12% usuárias. Mulheres que utilizam outros métodos contraceptivos hormonais e não hormonais também apresentam aumento de peso similar aos métodos de progestogênio isolado (154). O estudo CHOICE, mostrou que não houve diferença em termos de ganho de peso entre os LARCs (DIU- TCu 380; SLIU-LNG e implante de ENG) durante o 1º ano de seguimento (155). Outros estudos mostraram ganho de peso médio de aproximadamente 1,270 g após 1 ano e 1,678 g após 2 anos de uso (43) e ganho de peso médio aos 36 meses de 3 kg (156–158). Quando houver ganho de peso, é importante rever se ocorreu alguma mudança no estilo de vida e/ou dieta (70).

- **Massa óssea** - O implante de ENG não induz perda óssea significativa, apesar da criação de um estado relativo de hipoestrogênico (34,159,160).

- **Endometriose** - Sansone (2018), avaliou 25 mulheres que apresentavam cisto com características de endometrioma (ultrassonografia) e sintomas de dor (dismenorreia, dispareunia, disquezia e disúria) usando implante de ENG. Observou diminuição significativa da dor, avaliada no escore da Escala Visual Analógica (EVA 0-10), na dismenorreia e na dispareunia comparando os escores iniciais, 6 e 12 meses. Após 12 meses, os domínios dor, saúde geral, vitalidade, funcionamento social e saúde mental do escore de qualidade de vida (QV) foram significativamente melhores. Melhoria significativa no desejo, satisfação e dor já aos 6 meses; a excitação melhorou apenas após 12 meses. Já os diâmetros médios dos cistos semelhantes ao endometrioma não foram alterados após 12 meses de tratamento. Outros estudos também utilizaram o implante de ENG para tratamento da dor relacionada à endometriose (161–163).

- **Dismenorreia** – Alguns trabalhos, mostraram melhora da dismenorreia após o uso do implante de ENG (35,40,152).

- **Risco de aquisição de IST** - O implante de ENG não protege o paciente da aquisição de IST, nem torna a infecção por IST mais provável. As usuárias de DMPA podem estar sob maior risco de aquisição e transmissão do vírus da imunodeficiência humana, em comparação com as que não utilizam MAC. Não há evidências de que outras progestinas contraceptivas, incluindo o implante de ENG, tenham efeitos semelhantes (34). Em 2017, outro estudo, avaliou se uma intervenção direcionada

pelo profissional de saúde para aumentar o acesso à LARC impactaria negativamente no uso de método duplo (anticoncepção e preservativo) e na incidência de IST. Não houve comprometimento do uso do preservativo nem aumento da incidência de IST entre mulheres jovens, o uso de método duplo foi muito baixo no geral, destacando a necessidade de prevenção de ITS entre adolescentes e mulheres jovens (164).

- **Doença cardiovascular** - A incidência do aumento da pressão arterial foi baixa e a mediana da pressão sistólica e diastólica foi inalterada (153). Embora a média da pressão arterial (PA) tenha diminuído em relação à linha de base a alteração não foi significativa (35). Merki – Feld e cols., concluíram que o Implante de ENG não exerce um efeito negativo sobre o sistema cardiovascular, fatores de risco proteína C-reativa, CT/HDL e óxido nítrico. Estes resultados sugerem que a utilização de um MAC apenas com progestágeno não aumenta fatores de risco cardiovasculares em mulheres jovens saudáveis (143). Em outro estudo, Merki-Feld e cols., não observaram impacto negativo do Implante de ENG sobre marcadores de risco para doença aterosclerótica, como *Interleucina 6 (IL-6)* adiponectina e *lipoproteína (a) (Lp(a))* (165). Em mulheres com HAS bem controlada, o uso pode ser considerado; monitorar a PA de perto. Caso a HAS se desenvolva durante o uso, ou ocorrer aumento significativo da PA, não responsiva à terapia, o implante deve ser removido. Usar com cautela em pacientes com fatores de risco para doença cardiovascular (HAS, hipercolesterolemia, obesidade mórbida, diabetes, tabagismo) (71).

- **Cefaleia** – Em 15% das usuárias, a cefaleia ocorre mais ao final do dia, sem características de hemicrania; mais frequentes durante as 6 primeiras semanas, quando a liberação de ENG (60 a 70 mcg/dia) apresenta uma concentração maior (166,167). Utilizar analgésicos como AAS, ibuprofeno, paracetamol. Enxaqueca sem aura, o implante pode ser usado, caso tenha aura remover o implante e escolher um método não hormonal (70).

- **Mastalgia** - Recomendar o uso de sutiã de apoio (inclusive durante atividades extenuantes e sono), experimente compressas quentes ou frias, sugira aspirina, ibuprofeno, paracetamol ou outro analgésico (70).

- **Mudanças de humor ou mudanças no desejo sexual** – Avalie mudanças de vida que possam afetar o humor ou desejo sexual, incluindo mudanças de relacionamento com o parceiro. Usuárias com alterações sérias de humor, como depressão maior, devem ser encaminhados para avaliação especializada (70).

- **Insuficiência hepática** - Pode ser pouco metabolizado em mulheres com insuficiência hepática, caso ocorra icterícia ou função hepática se tornar anormal, o implante deve ser retirado. Contraindicado na doença hepática (43).

- **Artrite reumatoide (AR)** – Mulheres com AR, geralmente utilizam medicamentos que podem aumentar o risco de resultados insatisfatórios na gestação, como aborto espontâneo e defeitos congênitos. O implante de ENG é considerado pode evitar este risco (168).

- **Lúpus eritematoso sistêmico (LES)** - O implante de ENG não deve ser utilizado se houver relato de LES com anticorpos antifosfolídeos positivos (ou desconhecidos) sem terapia imunossupressora (70).

- **Alterações laboratoriais:** O uso de estrogênios e/ou progestágeno pode alterar os resultados de alguns exames laboratoriais (fatores de coagulação, lipídios, tolerância à glicose, proteínas de ligação) (43).

SITUAÇÕES ESPECIAIS:

- **Obesidade** – As pílulas só de progestágeno, implante de ENG e DIU são os métodos contraceptivos preferidos em mulheres obesas. A obesidade não aumenta o risco de falha na maioria dos MAC exceto, quando há cirurgia bariátrica (como by-pass) pelo risco de má absorção gastrointestinal dos contraceptivos orais (169). Não foram observadas falhas contraceptivas, com implante de ENG, em qualquer categorias de índice de massa corpórea (IMC) em mais de um estudo prospectivo (71,170–173).

- **HIV** - Embora o corpo de evidências seja limitado, o uso do implante de ENG não parece aumentar o risco de aquisição do HIV ou progressão da doença (174). Estudo realizado na cidade de Salvador mostrou que 70% das gestações de mulheres vivendo com HIV/AIDS não foram planejadas (175). A terapêutica antirretroviral (ARV) é compatível com o uso de implantes de ENG (64,71). Enquanto efavirenz (EFV), fosamprenavir (FPV) e terapias potencializadas pelo ritonavir podem ter impacto nos níveis de ENG, considera-se que os benefícios do implante superam os riscos e o implante pode ser prescrito para mulheres que usam estes medicamentos (71,176). Um relato de caso descreveu falha contraceptiva em 2 mulheres infectadas pelo HIV que estavam usando o implante de ENG e tomando terapia antirretroviral (efavirenz-zidovudina-lamivudina e outra efavirenz-emtricitabina-tenofovir) (177). Em ambas, os

implantes estavam corretamente posicionados e a falha contraceptiva ocorreu por uma possível diminuição da eficácia do ENG relacionada à administração de medicamentos antirretrovirais indutores de enzimas hepáticas. Um estudo farmacocinético do implante de ENG em mulheres medicadas com medicamentos antirretrovirais indicou reduções substanciais na biodisponibilidade do ENG em mulheres submetidas a um regime contendo efavirenz (178–184) e relatou que as mulheres em um regime contendo lopinavir tinham maior biodisponibilidade de ENG (178). Em um grande estudo retrospectivo no Quênia, a incidência de gravidez ajustada entre mais de 6.000 mulheres usando implantes de liberação de progestina foi 3 vezes maior naquelas que usaram um regime baseado em efavirenz versus nevirapina. No entanto, a taxa de gravidez ajustada com o uso concomitante de efavirenz e implantes de liberação de progestina permaneceu mais baixa em comparação com outras formas de contracepção (DIU ou métodos permanentes) independentemente do regime de TARV utilizado. As mulheres devem ser aconselhadas que o HIV pode ser transmitido mesmo quando a carga viral é muito baixa. Devido ao risco de transmissão de HIV e outras ISTs, um método de barreira é sempre recomendada fornecendo benefícios contraceptivos adicionais (181).

O CDC recomenda nos critérios de elegibilidade médica dos EUA para uso de anticoncepcionais, 2016:

- 1- Condição para a qual não há restrição quanto ao uso do método contraceptivo.
- 2 – Condição para a qual as vantagens de usar o método geralmente superam os riscos teóricos ou comprovados
- 3 – Condição para a qual os riscos teóricos ou comprovados geralmente superam as vantagens de usar o método
- 4 - Condição que representa um risco de saúde inaceitável se o método contraceptivo for usado.

Os ARV estão assim classificados:

- **Inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (NRTI):** Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Didanosina (DDI), Emtricitabina (FTC), Estavudina (D4T) – **categoria 1**
- **Inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTI):** Efavirenz (EFV) - 2, Etravirina (ETR), Nevirapina (NVP), Rilpivirina (RPV) – **categoria 1**

- **Antagonistas do co-receptor CCR5:** Maraviroc (MVC) - **categoria 1**
- **Inibidores da transferência da cadeia da integrase do HIV:** Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG) - **categoria 1**
- **Inibidores de fusão - Enfuvirtide - categoria 1**
- **Ritonavir/inibidor da protease:** Ritonavir /atazanavir (ATV/r) - **2**, Ritonavir / darunavir (DRV/r) - **2**, Ritonavir / fosemprenavir (FPV/r) - **2**, Ritonavir / lopinavir (LPV/r) - **1**, Ritonavir / saquinavir (SQV/r) - **2**, Ritonavir / tipranavir (TPV/r) - **2**
- **Inibidores de protease sem ritonavir:** Atazanavir (ATV) - **1**, Fosamprenavir (FPV) - **2**, Indinavir (IDV) - **1**, Nelfinavir (NFV) -**2** (71)
- **Perimenopausa** - O implante pode ser usado por mulheres elegíveis de todas as idades, incluindo aquelas com idade > 45 anos (71).
- **Pacientes em uso de anticonvulsivantes** - Os fármacos anticonvulsivantes enzimáticos (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato e oxcarbazepina) parecem reduzir os níveis de ENG mas, os benefícios do implante superam os riscos (categoria 2) tanto pelo CDC quanto pela OMS (71,176). Estudo farmacológico com 10 mulheres saudáveis usando carbamazepina (até 300 mg duas vezes ao dia por 3 semanas) e implante mostrou, que o nível sérico de ENG caiu abaixo do limite para supressão ovulatória (<90 pg/mL) após a administração da carbamazepina (185). Este pequeno estudo suporta relatos de casos anteriores de mulheres que conceberam usando o implante e carbamazepina (186,187). Mulheres que necessitam de drogas anticonvulsivas e desejam LARC podem usar os DIU de cobre ou SLIU-LNG sem restrição (71,176,188).
- **Incapacidade física ou intelectual** - Não existem contraindicações para o uso de implantes de ENG (34).
- **Pós-parto** – A contracepção, normalmente, é prescrita na consulta de revisão do puerpério em 4 a 6 semanas após o parto (189) e 10 a 40% das mulheres não comparecem a esta consulta. A contracepção logo após o parto (paciente ainda internada) é uma boa estratégia para evitar nova gestação não planejada com curto intervalo intergestacional (2,190). Adolescentes que iniciam LARC dentro de 8 semanas do parto são menos propensas a ter uma nova gestação dentro de 2 anos do que aquelas que escolhem outros métodos ou nenhum método (191–193). A OMS, desde 2015, indica o uso de todos os LARCs nas primeiras 48 horas após o parto, caso não haja contraindicação (69,194). A taxa de continuidade dos LARCs, mesmo nas adolescentes, em 12 meses quando iniciados no pós-parto imediato, é alta

(29,195–199). Recente revisão do Cochrane mostrou que a taxa de inserção foi maior quando inserido no pós-parto imediato em comparação com a postergação da inserção para visita posterior; mas a taxa de continuação de uso e de gravidez aos 12 meses foi a mesma em ambos os grupos (200). Não foi visto impacto deletério sobre a renovação óssea em mulheres lactantes saudáveis com a utilização do implante (201). O implante sendo inserido imediatamente no pós-parto, segundo um estudo americano, resultaria na economia de 550.000 dólares em 12 meses, de 2,5 milhões em 24 meses e 4,5 milhões em 36 meses, considerando uma amostra de 171 adolescentes (202). Outro estudo demonstrou que a inserção do implante de ENG, imediatamente após o parto, resultaria em economia de 1.263 dólares por paciente comparado com a inserção no tempo convencional (203).

- **Aleitamento materno** – O ENG é encontrado no leite materno quando o implante está presente. O fabricante relatou dose infantil relativa (RID) de ENG de 2,2% da dose materna ajustada ao peso, sendo a amamentação considerada aceitável quando o RID de um medicamento é <10% (204,205). O ENG não afetou a qualidade (concentração de proteínas, lipídeos ou lactose) ou a quantidade do leite materno (189,206). Estudos que avaliaram a ação hormonal no aleitamento não observaram efeitos negativos sobre o sucesso, a continuidade da lactação, o crescimento (comprimento do corpo, perímetro cefálico biparietal, peso corporal) ou desenvolvimento físico ou psicomotor entre lactentes amamentados de mães com implante de ENG (207,208).

- **Pós-aborto** - No Brasil, o aborto só é permitido em situações especiais previstas por lei, sendo alta a taxa de abortos clandestinos. Oferecer contracepção no pós-aborto (antes da alta hospitalar) diminuiria a recorrência de um novo aborto provocado (209,210). No Reino Unido, onde o aborto por solicitação da mulher é legalizado, avaliou-se quais MAC estariam associados a um risco menor de solicitação de um novo aborto dentro de 2 anos do último aborto a pedido. Comparado com a pílula, os LARCs foram associados a uma redução de mais de 99,9% no risco de uma nova interrupção da gestação (211). Na França o custo direto médio associado a uma gravidez não planejada foi calculada em cerca de € 2.500, uma média ponderada de parto normal, aborto, custos de gravidez extrauterina e o implante de ENG e o DIU poderiam representar uma alternativa interessante para diminuir o número de gestações não planejadas e o aborto (212). A colocação do implante de ENG

imediatamente após a curetagem versus 2-4 semanas após o procedimento, aumentavam a probabilidade de permanência do implante aos 6 meses (213).

● **Usuárias de drogas ilícitas** - O Brasil é o principal país consumidor de crack no mundo e o segundo em termos de uso de cocaína. As mulheres correspondem a 1,3% dos usuários de crack e apresentam características de maior vulnerabilidade pelos riscos de ISTs e gestações não planejadas (2,214). Dados oficiais de junho de 2013, mostraram que existem 45.600 crianças abrigadas no país com até 18 anos, 81% delas são filhas de pais dependentes de drogas ilícitas. A maioria dessas crianças têm família mas, 77% nunca receberam visita no abrigo (215). No Brasil, calcula-se que existam aproximadamente 370.000 pessoas que utilizam o crack ou similares, sendo 21% de mulheres (78.000) e, dessas, 13% estão grávidas (10.000) (214). Em São Paulo, foi realizada uma pesquisa (região de alto consumo de crack e outras drogas) onde 100% das gestações das usuárias de crack não foram planejadas e o número de filhos (3,4 filhos/mulher) é quase o dobro da taxa nacional (2,216). Foram também observadas, altas taxas de sífilis (20,4% vs. 1,6%), HIV (8,2% vs. 0,4%) e hepatite C (2,2% vs. 1,38%) quando comparadas com as taxas observadas na população brasileiras (2,214,216). Com o aumento da frequência das ISTs observa-se taxa maior de complicações obstétricas, neonatais e custos maiores que na população em geral. Nesta pesquisa, foram oferecidos MAC e 101 usuárias de crack optaram pelo implante de ENG significando uma economia de R\$ 341.643,50 em 3 anos considerando apenas os custos da gestação, não sendo computando, os custos de abrigamento da maioria destas crianças e outros custos sociais e financeiros (2,216). Em 2015, em São Paulo na região conhecida como Cracolândia, foi realizado estudo, com mulheres que consumiam drogas e estavam em situação de rua. Muitas delas trocavam sexo para compra de drogas e não faziam uso de MAC adequado ocorrendo aumento no risco de IST, gestações não planejadas, aumento de abortos, partos prematuros além dos efeitos sobre o recém-nascido que, na sua maioria, tem como destino viver com parentes ou esperar por adoção em abrigos. Os implantes de ENG foram inseridos em 101 usuárias de drogas ilícitas, foram realizados exames e 54 mulheres tinham pelo menos uma IST. Entre as mulheres usuárias de drogas que fizeram a inserção do implante 41,6% usavam o crack como droga de preferência e 48,5% faziam associação com álcool e 85,2% com o tabaco. Em relação à contracepção 36,7% das mulheres não usavam qualquer método contraceptivo.

Houve aumento na morbidade gestacional, 16,1% delas tiveram aborto e 20,6% filhos prematuros (216).

Em 2018, nova avaliação na mesma região foi realizada e neste período 265 implantes de ENG foram inseridos. A idade média de inserção foi de 25,7 anos, 31% delas eram desabrigadas, 36% tinham crack como droga preferida, 77% utilizavam também o tabaco e 63% álcool, sendo que 33% delas trocavam sexo por drogas ou dinheiro para comprar drogas e 28% delas não usavam nenhum MAC. Em relação à história obstétrica, foi observado 18% de abortos, 13% de óbito fetal intrauterino e 19% de partos prematuros. O implante de ENG foi um método bem aceito e seguro; 3,4% desejaram retirar o implante e apenas uma gestação (0,04%) foi observada (216).

- **Implicações na gravidez** - O uso de contraceptivos hormonais combinados, quando usados inadvertidamente no início da gravidez, não tem sido associado a efeitos teratogênicos (43). Em 2018, foi relatado gestação em uma adolescente de 15 anos que permaneceu com o implante de ENG durante a gravidez, o parto e no pós-parto como um método contraceptivo confiável, sem quaisquer resultados adversos maternos ou neonatais (217).

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Risco X - Evite a combinação:

- Griseofulvina (diminui o efeito terapêutico das progestinas), Ácido Tranexâmico (progestinas podem aumentar o efeito trombogênico do Ácido Tranexâmico) (43).

Risco D - Considerar a modificação da terapia (recomendar o uso de contraceptivo alternativo não hormonal pois, podem diminuir o efeito terapêutico dos progestágenos):

- Barbitúricos, Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoína, Topiramato, derivados de Rifamicina, Saquinavir, Tipranavir, Nelfinavir, Nevirapina. (43).

- Efavirenz (usar contraceptivo de barreira e continuar durante 12 semanas após a descontinuação do efavirenz) (43).

- Anticoagulantes: As progestinas podem diminuir o efeito terapêutico dos anticoagulantes, mais especificamente, os potenciais efeitos protrombóticos de

algumas progestinas e combinações de progestogênio-estrogênio podem neutralizar os efeitos anticoagulantes (43).

- Atazanavir: Pode aumentar a concentração sérica das progestinas(43).
- Fosamprenavir: As progestinas podem diminuir as concentrações séricas do (s) metabólito (s) ativo (s) de fosamprenavir. O fosamprenavir pode diminuir a concentração sérica de progestinas(43).
- Lopinavir: DPMA e o implantes de ENG podem ser utilizados sem necessidade de contracepção adicional (43).
- Derivados de Ácido Retinóico: Devem ser usadas duas formas de contracepção efetiva em pacientes que recebem derivados do ácido retinóico. Exceções: Adapaleno; Bexaroteno (Tópica); Tretinoína (tópica) (43).
- Antagonistas da Vitamina K (Varfarina): As progestinas podem diminuir o efeito anticoagulante dos antagonistas da vitamina K. O uso concomitante de anticoncepcionais hormonais e derivados cumarínicos, quando possível, devem ser evitados para eliminar o risco de distúrbios tromboembólicos (43).

Risco C: Monitorizar a terapia:

- Agentes Antidiabéticos: Os agentes associados à hiperglicemia podem diminuir o efeito terapêutico dos antidiabéticos. (43).

Abaixo encontramos na tabela 1 resumo dos fármacos que induzem as enzimas hepáticas interagindo com o ENG e na tabela 2 os fármacos que não causam interação com o ENG.

Tabela 1. Fármacos que induzem as enzimas hepáticas/ interagem com o Implante de ENG

Tipo de Fármaco	Indução da Enzima Hepática	Efeito
Antiepilético	Carbamazepina	Redução no etinilestradiol (EE) e progestagênios
	Oxcarbamazepina	
	Fenitoina	
	Fenobarbital	

	Primidona Topiramato	
Antibiótico	Rifampicinar Rifabutina	Redução no EE e progestagênios, sangramento por privação
Antifúngico	Griseofulvina	Conhecida por ser potente indutor da enzima hepática, gestações documentadas
Anti-retroviral	Indutores da protease Amprenavir Atazanavir Nelfinavir Lopinavir Saquinavir Ritonavir Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa Efavirenz Nevirapina	Redução no EE e progestagênios, mas métodos alternativos ou adicionais aconselhados com contracepção hormonal EE reduzido Redução no EE e progestagênio, mas aconselham-se métodos alternativos ou adicionais com contracepção hormonal
Gastrointestinal	Lansoprazol	Pode induzir enzimas hepáticas, mas sem redução no EE
Imunossupressor	Tacrolimus	Pode induzir enzimas hepáticas, mas sem evidências publicadas de redução da eficácia contraceptiva
Respiratório	Bosentana	Induz as enzimas hepáticas, mas sem evidência publicada para eficácia de contracepção

		hormonal
Sistema Nervoso Central	Modafinil	Indutor conhecido da enzima hepática

Fonte: FFPRHC Guidance. Drug interactions with hormonal contraception. J Fam Plann Reprod Health Care 2005; 31(2): 139-151

Tabela 2. Fármacos que não induzem as enzimas hepáticas/não interagem com o implante de ENG.

Tipo de Fármaco	Sem Indução da Enzima Hepática	Efeito
Antiepilético	Etossuximida Gabapentina Lamotrigina Levetiracetam Valproato de sódio Vigabatrina	Sem redução no EE ou progestagênicos
Antibiótico	Todos os outros antibióticos de estreito ou amplo espectro, exceção da Rifampicina e Rifabutina	Redução potencial no EE em virtude de efeito na flora intestinal
Antifúngico	Fluconazo Itraconazol Cetoconazol I	Sem alterações no EE ou progestagênicos Sangramento por privação, sem ovulação
Anti-retroviral	Inibidores da protease Indinavir Inibidores da transcriptase reversa Abacavir Didanosina Entricitabina Lamivudina Estavudina Tenofovir Zalcitabina Zidovudina	Sem interação clinicamente significativa Sem evidência para interações farmacocinéticas com EE e progestagênicos
Respiratório	Fármacos antiasmáticos	Sem efeito na contracepção hormonal

Sistema Nervoso Central	Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Sem efeito sobre a eficácia contraceptiva
--------------------------------	--	---

Fonte: FFPRHC Guidance. Drug interactions with hormonal contraception. J Fam Plann Reprod Health Care 2005; 31(2):139-151

CUSTOS

Os LARC são considerados pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* melhor custo-efetivos do que as COCs, mesmo com um ano de uso. Um modelo de custo-benefício de horizonte temporal de 3 anos foi desenvolvido para avaliar o impacto orçamentário no aumento da captação de LARC (implante de ENG, DIU TCu 380, SLIU-LNG e injetável) em comparação com a pílula contraceptiva oral, em mulheres britânicas de 16-49 anos. Foi calculado um preço médio ponderado baseado nas quotas de mercado, para todas as pílulas contraceptivas disponíveis no Reino Unido. Gestações indesejadas, baseadas na taxa de falha típica, ocorrendo com todos os tratamentos considerados foram levadas em consideração. Coorte de aproximadamente 5.500.000 mulheres britânicas com idades entre 16 e 49 anos, que foram seguidas ao longo de 3 anos. Um aumento de 100% na captação de cada método LARC levaria a uma diminuição de 49% na captação de pílulas contraceptivas orais. Em um período de três anos, isso evitaria 374.794 gravidezes indesejadas e obteria uma economia financeira de £ 630.831.022, sendo 54.098.847 atribuíveis a custos de tratamento (consultas, custos de remoção/inserção) e £ 576.732.175 ao custo de gravidez indesejada (nascimento, aborto espontâneo, aborto, gravidez ectópica)(218).

Estudo retrospectivo realizado na base de dados EGB (*“Echantillon Généraliste des Bénéficiaires”*) com uma amostra de 48.090 mulheres, 4,3% usaram implante de ENG. Nesta amostra foram detectadas 0,8% de gestações não planejadas com o implante de ENG. O custo direto médio associado a uma gravidez não planejada foi estimado em cerca de € 2.500, uma média ponderada de parto normal, aborto, aborto espontâneo e custos de gravidez extrauterina. Quando os custos das gravidezes não intencionais foram tidos em conta, o custo total para o primeiro ano foi mais baixo para COCs com progesterona (251 €) e DIU de cobre (€ 257) em comparação com implante de ENG (€ 300) e DIU hormonal (€ 323; Mirena®). Nos próximos anos, através do uso

pretendido do produto, o Nexplanon® foi associado ao menor custo (€ 87) por ano (219).

A maioria dos estudos demonstrou que os LARC ao se considerar horizontes temporais de mais de 24 meses, resultam em redução de custos para os sistemas de saúde, mesmo quando a administração e inserção de métodos de longo prazo é mais cara no início do planejamento (220).

Foram analisadas projeção de custos utilizando o implante de ENG e o DIU de LNG por 5 anos, na perspectiva da saúde privada no Brasil. A população elegível foi beneficiária em setembro de 2016, com idade entre 19 e 48 anos. Em 5 anos, o impacto orçamentário no cenário base foi de R\$ 1.583.792.751 e R\$ 1.560.566.016 sem e com a inclusão do implante de ENG, respectivamente, resultando em uma economia de R\$ 23.226.735. No cenário alternativo, a economia com a inclusão do implante de ENG seria de R\$ 106.230.590. A inclusão do implante de ENG no setor privado no Brasil poderia economizar de 23,2 a 106,2 milhões de reais (221).

EQUIPE DE SAÚDE

Vários estudos foram realizados para avaliar a equipe da saúde (estudantes de medicina; residentes de pediatria, ginecologia e obstetrícia; médicos clínicos, pediatras, ginecologistas e obstetras) e o que poderia ser feito para a ampliação do uso de LARCs. Em todos os estudos conclui-se que, embora o custo seja frequentemente percebido como uma grande barreira para o uso de LARCs a inexperiência com este método entre os profissionais é uma barreira comum. Preocupações quanto a expulsões e infecções do DIU em adolescentes, nulíparas, no pós-parto; efeito da progestina nas mulheres que amamentam, mulheres com HIV (aumento da disseminação viral com o DIU e interações medicamentosas com os métodos de progesterona) são comuns entre os profissionais. Estes obstáculos podem ser superados com sessões educacionais para os profissionais da saúde (aconselhamento para adolescentes e mulheres sobre as opções de contracepção, inserção e remoção de implante de ENG e DIU, manejo dos efeitos colaterais). Com o treinamento de procedimentos e oportunidades regulares para inserções do LARC, espera-se que o nível de conforto do profissional de saúde e o número de inserções aumentem (200,222–227).

FATOS RELEVANTES

No Brasil, menos de 2% das usuárias de MAC usam LARCs e como a taxa de gestação não planejada no país saltou de 46% para 55%, (227,228) é importante que se amplie o acesso à eles, especialmente no sistema público de saúde. Quando a gravidez ocorre na adolescência, são maiores os riscos de nascimentos prematuros e de recém-nascidos com baixo peso, desestruturação da vida da mulher em um período determinante para sua formação subjetiva e material.

O implante de ENG pode ser ofertados no pós-parto, pós-aborto e são indicados para adolescentes, adultas, nulíparas e mulheres em situação de vulnerabilidade e estão associados à redução das taxas de gestação não planejadas, abortos provocados, morbimortalidade materna e infantil (2).

Para promover o aumento da utilização dos LARCs especialmente o implante de ENG é importante melhorar o aconselhamento das mulheres, educação continuada dos profissionais de saúde (equipe médica e de enfermagem), campanhas nas escolas, mídia, e-mail, campanha de texto para os pacientes aumentarem o interesse e ter acesso aos LARCs no setor público. Mesmo quando a administração e inserção de LARCs é mais cara no início do planejamento, a maioria dos estudos ao considerar períodos de mais de 24 meses mostrou como resultando redução de custos para os sistemas de saúde (220).

Em vista do exposto acima, realizamos avaliação de uma população pouco estudada adolescentes vulneráveis com o objetivo de contribuir com dados para um melhor entendimento e tomada de atitudes.

JUSTIFICATIVA

A gravidez na adolescência é um importante tema de debate e alvo de políticas públicas em praticamente todo o mundo. No Brasil, dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde de 2017 mostram 480.923 nascidos vivos de mães entre 10 e 19 anos, representando 16,45% de nascidos vivos no país (11). A pesquisa Nascer no Brasil constatou que 66% das gestações em adolescentes são indesejadas (12) e a maioria das adolescentes, tende a interromper os estudos assim que ficam grávidas (2,13).

As gestações indesejadas são 4 vezes mais frequentes em mulheres com idade menor ou igual a 19 anos, com baixa escolaridade (quanto menos anos de escolaridade, maior a frequência de gestação não planejada), em populações de baixo nível socioeconômico (5 vezes mais frequente, quando comparadas com a população de alto nível socioeconômico) e em populações vulneráveis (1). Em muitos destes casos, são maiores os riscos de nascimento prematuro, recém-nascido com baixo peso, gravidez não planejada terminando em aborto induzido realizado clandestinamente com maiores chances de complicações, morte materna com importante impacto aos serviços de saúde e às famílias (14).

A importância deste estudo encontra-se na escassez de dados referentes a adolescentes vulneráveis podendo então, contribuir para o aumento do conhecimento sobre o uso de implantes de ENG nesta população. Poderá também, ajudar na tomada de decisões a nível de saúde pública pois, mesmo quando a inserção de LARCs é mais cara no início do planejamento, a maioria dos estudos, ao considerar períodos de mais de 24 meses, mostrou como resultando redução de custos para os sistemas de saúde (220).

REVISÃO DA LITERATURA

Estratégias para localizar e selecionar as informações

Os estudos foram selecionados nas bases eletrônicas de dados: PubMed, Lilacs, EMBASE.

As palavras-chave, para busca dos artigos, deveriam estar contidas no corpo do resumo dos artigos e, quando a busca era negativa, esta restrição era abolida e se procedia uma nova busca. Não houve restrição de idioma, tipo ou data de publicação para a busca de artigos.

Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância ao problema levantado por este projeto, ou quando eram pertinentes ao embasamento teórico do mesmo.

Foram usadas as seguintes estratégias de busca:

- **PubMed:** (etonogestrel[*supplementary concept*] OR etonogestrel[*tw*] OR desogestrel[*Mesh*] OR desogestrel[*tw*] OR metabolite of desogestrel[*tw*]) AND (implant*[*tw*] OR Implanon[*tw*] OR nexplanon[*tw*])

- **LILACS:** (Etonogestrel OR desogestrel) AND (implant* OR Implanon OR nexplanon)

- **EMBASE:** ('etonogestrel'/exp OR 'etonogestrel':ti,ab,kw OR 'desogestrel derivative'/exp OR 'desogestrel':ti,ab,kw) AND ('implant'/exp OR 'implant':ti,ab,kw OR 'implanon':ti,ab,kw OR 'nexplanon':ti,ab,kw)

A Figura 1 sumariza a estratégia de busca das referências bibliográficas para revisão da tese.

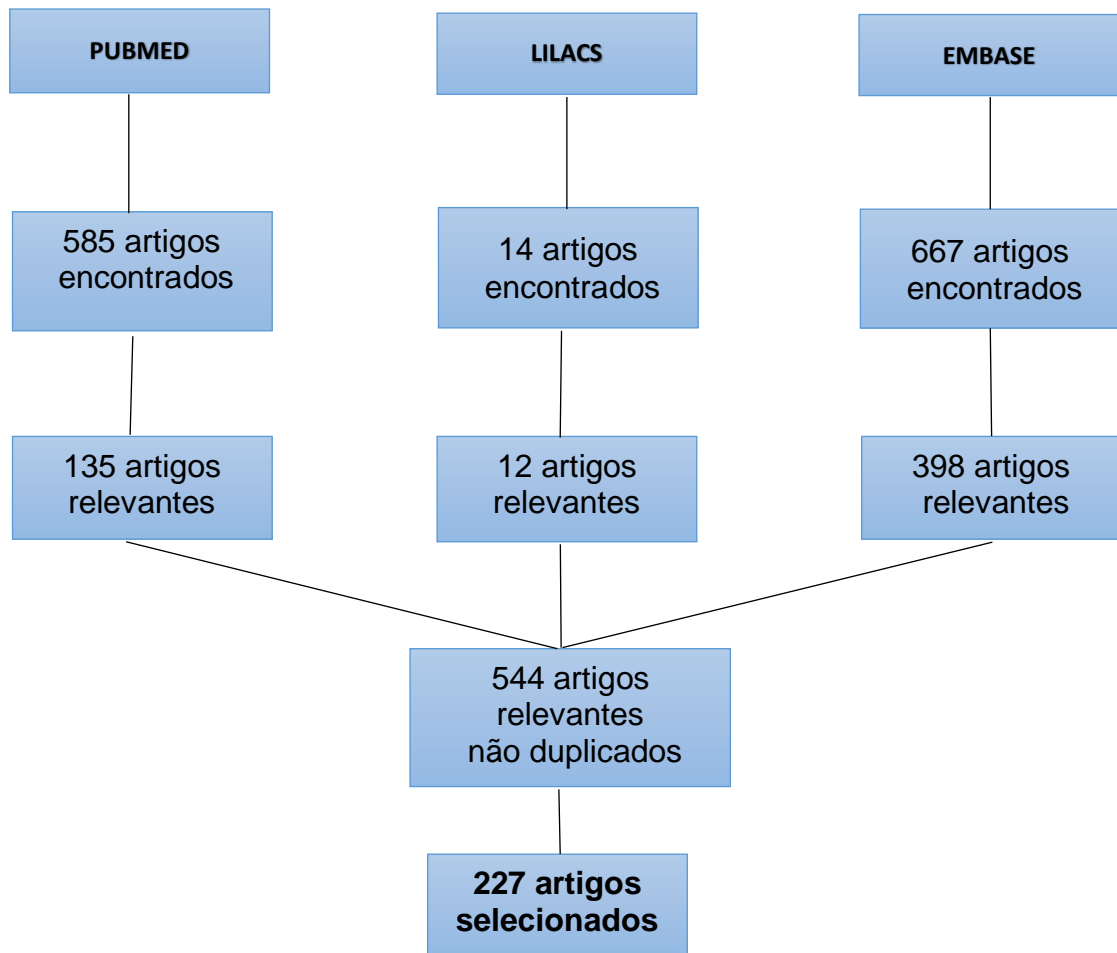


Figura 1. Resultados da Revisão Sistemática para tese.

Para a pesquisa do artigo foram realizadas duas buscas, a primeira, Implante de ENG + adolescentes (Figura 2).

- **PubMed:** (etonogestrel[*supplementary concept*] OR etonogestrel[*tw*] OR desogestrel[*Mesh*] OR desogestrel[*tw*] OR metabolite of desogestrel[*tw*]) AND (implant*[*tw*] OR Implanon[*tw*] OR nexplanon[*tw*]) AND ("Adolescent"[*Mesh*] OR adolescen*[*tw*] OR teen*[*tw*])

- **LILACS:** (Etonogestrel OR desogestrel) AND (implant* OR Implanon OR nexplanon) AND (adolescen* OR Teen*)

- **EMBASE:** ('etonogestrel'/*exp* OR 'etonogestrel':*ti,ab,kw* OR 'desogestrel derivative'/*exp* OR 'desogestrel':*ti,ab,kw*) AND ('implant'/*exp* OR 'implant':*ti,ab,kw* OR 'implanon':*ti,ab,kw* OR 'nexplanon':*ti,ab,kw*) AND ('adolescence'/*exp* OR adolescen*:*ti,ab,kw* OR teen*:*ti,ab,kw*)

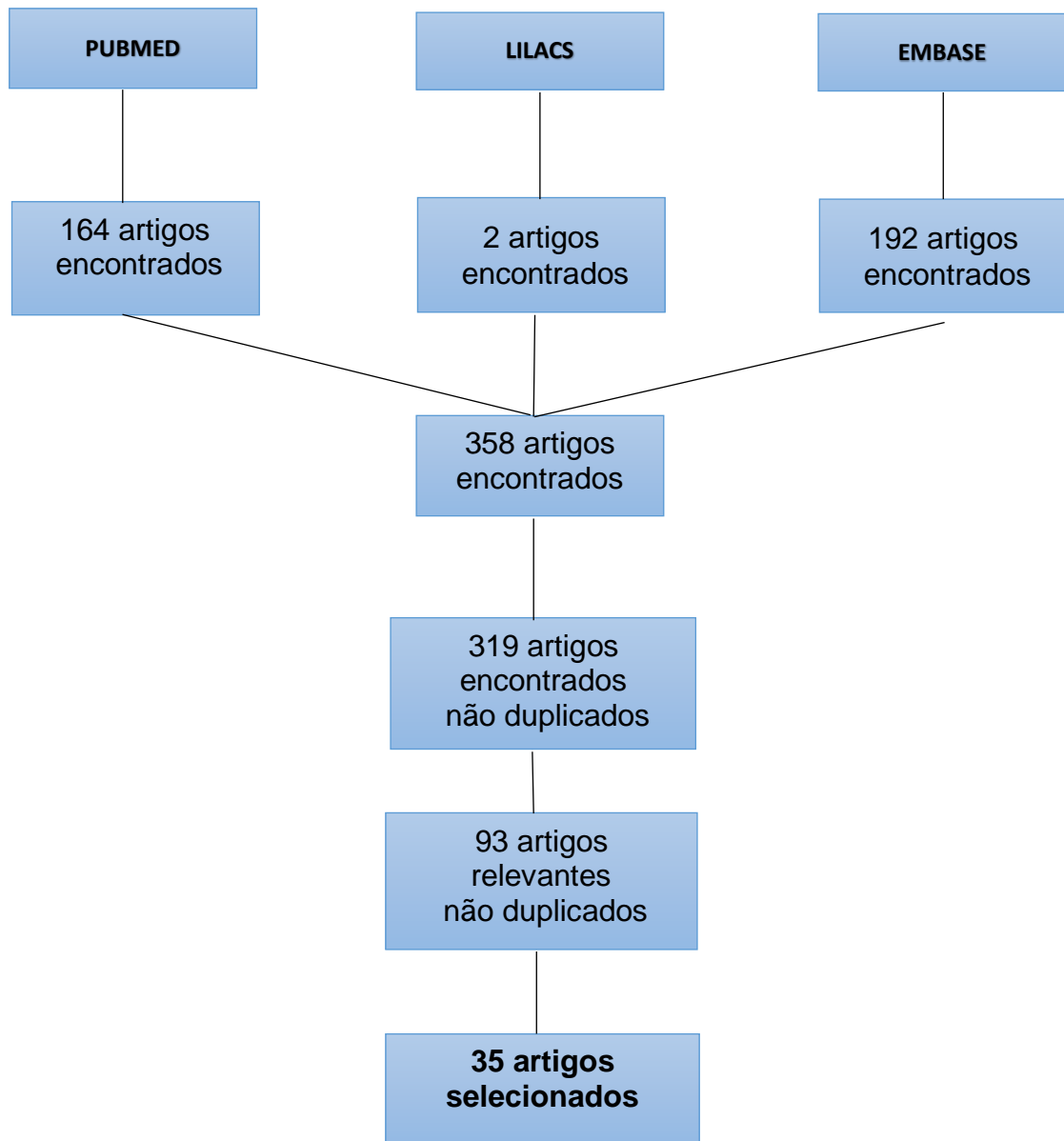


Figura 2. Resultados da Revisão Sistemática para artigo – Adolescentes

Segunda busca: Implante de ENG + adolescentes + população vulnerável (Figura 3).

● **PubMed:** (etonogestrel[*supplementary concept*] OR etonogestrel[*tw*] OR desogestrel[*Mesh*] OR desogestrel[*tw*] OR metabolite of desogestrel[*tw*]) AND (implant*[*tw*] OR Implanon[*tw*] OR nexplanon[*tw*]) AND ("Adolescent"[*Mesh*] OR adolescen*[*tw*] OR teen*[*tw*]) AND (Vulnerable Populations[*mh*] OR Vulnerable Population*[*tw*] OR Sensitive Population*[*tw*] OR Sensitive Population*[*tw*] OR

Underserved Population*[tw] OR Underserved Patient*[tw] OR Prisoners[mh] OR Prisoner*[tw] OR Adolescent, Institutionalized[tw] OR Institutionalized Adolescent*[tw] OR Sex Offenses[tw] OR Sex Offense*[tw] OR Sexual Violence*[tw] OR Sexual Abuse*[tw] OR Substance-Related Disorders[mh] OR drug abuse[tw] OR Drug Dependence[tw] OR drug addiction[tw] OR Substance Use Disorder*[tw] OR Drug Use Disorder*[tw] OR "Mental Disorders"[mh] OR "Mentally Ill Persons"[mh] OR "Mental Health"[mh] OR mental disorder*[tw] OR psychiatric disorder*[tw] OR behavior disorder*[tw] OR behaviour disorder*[tw] OR behavioral disorder*[tw] OR behavioural disorder*[tw] OR mental illness*[tw] OR mentally ill[tw] OR psychiatric illness*[tw])

• **LILACS:** (Etonogestrel OR desogestrel) AND (implant* OR Implanon OR nexplanon) AND (adolescen* OR Teen*) AND ("Vulnerable Populations" OR "Institutionalized Adolescent" OR "Sex Offenses" OR "Sexual Violence" OR "Sexual Abuse" OR "drug abuse" OR "Drug Dependence" OR "drug addiction" OR "Mental Disorders" OR "Mentally Ill Persons")

• **EMBASE:** ('etonogestrel'/exp OR 'etonogestrel':ti,ab,kw OR 'desogestrel derivative'/exp OR 'desogestrel':ti,ab,kw) AND ('implant'/exp OR 'implant':ti,ab,kw OR 'implanon':ti,ab,kw OR 'nexplanon':ti,ab,kw) AND ('adolescence'/exp OR adolescen*:ti,ab,kw OR teen*:ti,ab,kw) AND ('vulnerable population'/exp OR 'vulnerable people' OR 'vulnerable person' OR 'vulnerable population' OR 'vulnerable populations' OR 'sexual abuse'/exp OR 'sex abuse' OR 'sexual abuse' OR 'exposure to violence'/exp OR 'experience of violence' OR 'exposure to violence' OR 'violence exposure' OR 'drug abuse'/exp OR 'abuse, drug' OR 'chronic drug overuser' OR 'drug abuse' OR 'drug abuser' OR 'drug problem' OR 'institutionalized adolescent'/exp OR 'adolescent, institutionalized' OR 'institutionalised adolescent' OR 'institutionalized

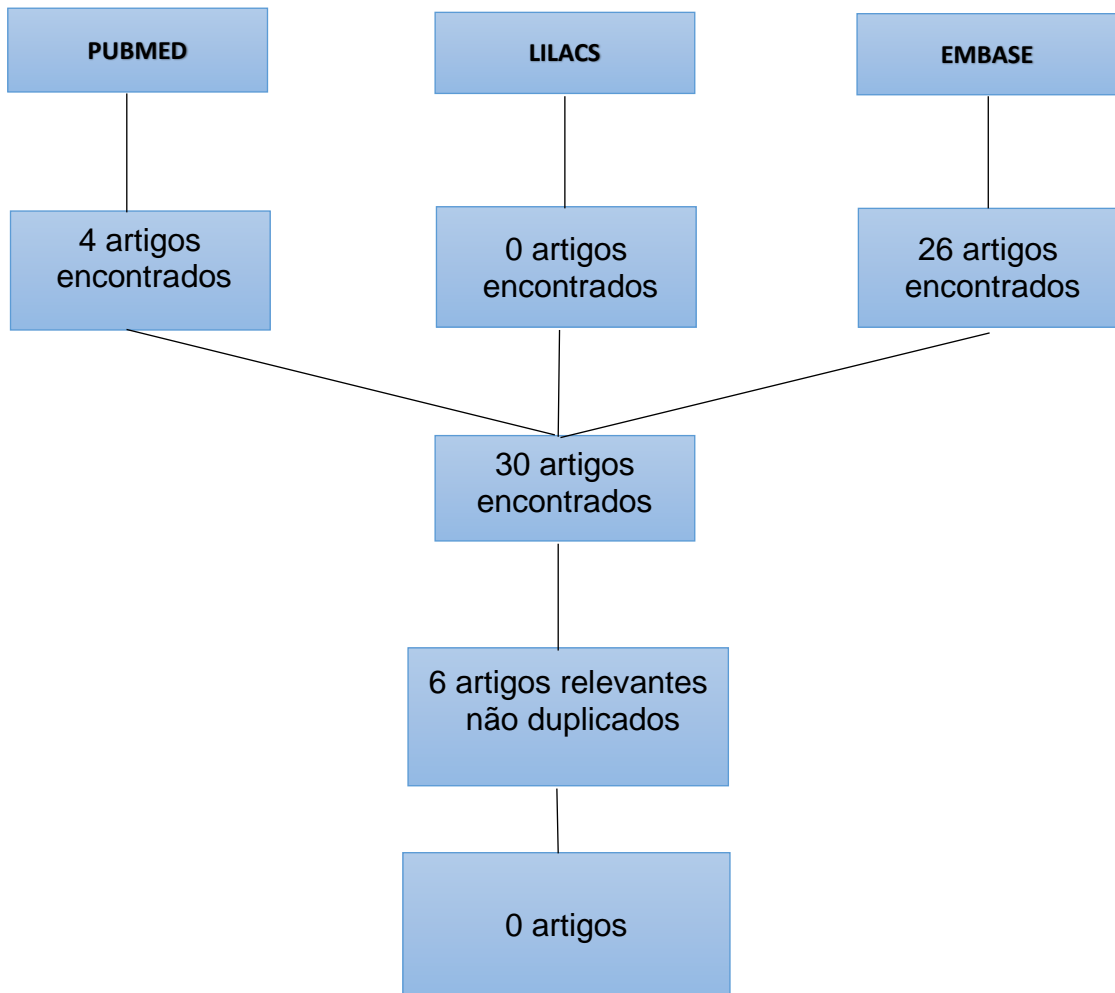


Figura 3. Resultados da Revisão Sistemática para artigo – Adolescentes + População Vulnerável.

MAPA CONCEITUAL

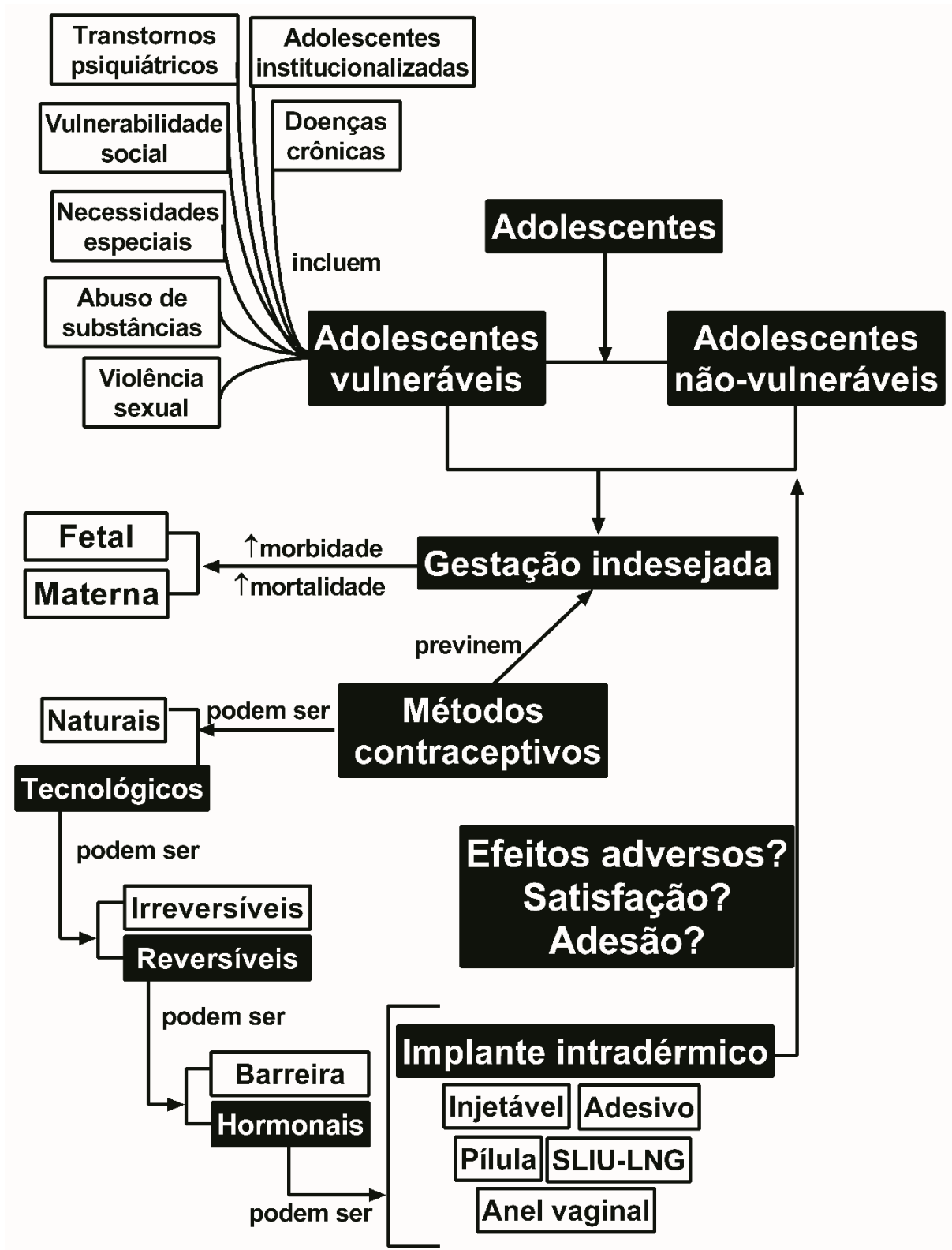


Figura 4. Mapa Conceitual. Legenda: SLIU-LNG: Sistema Liberador Intrauterino de Levonogestrel.

HIPÓTESES

HIPÓTESE NULA:

- Não existe diferença entre adolescentes vulneráveis e adolescentes saudáveis que usam o implante subcutâneo liberador de etonogestrel no que se refere as características demográficas, efeitos adversos, efeitos metabólicos, tempo de permanência com o implante e grau de satisfação.

HIPÓTESE ALTERNATIVA:

- Existe diferença entre adolescentes vulneráveis e adolescentes saudáveis que usam o implante subcutâneo liberador de etonogestrel no que se refere as características demográficas, efeitos adversos, efeitos metabólicos, tempo de permanência com o implante e grau de satisfação

OBJETIVOS

OBJETIVOS PRINCIPAIS

Comparar os grupos adolescentes vulneráveis e adolescentes saudáveis que colocaram o implante subcutâneo liberador de etonogestrel com relação as características demográficas, efeitos adversos, efeitos metabólicos, tempo de permanência com o implante e grau de satisfação.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Compara os dois grupos em relação às seguintes variáveis:

- Idade – anos de vida.
- Etnia – cor autodenominada.
- Escolaridade – analfabeta, APAE, fundamental incompleto, fundamental completo, médio incompleto, médio completo, superior incompleto e superior completo.
- Medicações em uso.
- Tabagismo – uso de cigarros - sim ou não.
- Número de filhos.
- MAC prévio.
- Efeitos adversos: padrão de sangramento, variação de peso em kg, IMC (kg/m^2), cefaleia, mastalgia, acne, dismenorreia, náusea, queda de cabelo, variação de humor, diminuição de libido; pressão arterial aferida a cada consulta pela mesma equipe.
- Exames laboratoriais: ALT, AST, GGT, GJ, CT, HDL, LDL, TG, Ur, Cr. Todos os exames foram coletados e realizados no mesmo laboratório.
- Taxa de continuidade do implante de ENG – avaliada na retirada.
- Grau de satisfação (não satisfeita; satisfeita, mas não colocaria novamente; satisfeita e colocaria novamente).
- Motivo da retirada do implante.

MÉTODOS

DELINEAMENTO

Estudo observacional descritivo retrospectivo aninhando em um estudo de coorte prospectivo realizado no período de 2007 a 2011 no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

População alvo: adolescentes encaminhadas, por seus médicos assistentes, ao ambulatório para inserção do implante de ENG.

Amostra: 134 adolescentes sendo 28 vulneráveis (14 com distúrbio psiquiátrico, 7 que sofreram violência sexual, 5 com HIV, 1 com meningomielocele, 1 com insuficiência renal crônica) e 106 adolescentes saudáveis, encaminhadas para colocação do implante de ENG, ao ambulatório no período de maio de 2007 a maio de 2008.

INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

As adolescentes ao chegarem no ambulatório foram entrevistadas, realizado aconselhamento quanto a métodos anticoncepcionais e avaliadas quanto a critérios de inclusão e exclusão. Foi preenchido o termo de consentimento informado e o instrumento de pesquisa e neste momento foram solicitados exames de base para posterior comparação. Foram orientadas quanto a cuidados, anticoncepção complementar quando necessário e garantido o retorno a qualquer momento se anormalidades e agendada consulta inicial.

Critérios de inclusão

- Adolescentes vulneráveis e adolescentes saudáveis encaminhadas pelo seu médico assistente ao ambulatório para colocação do implante de ENG que aceitaram voluntariamente participar do estudo. A indicação do uso de implante foi avaliada pelo médico da paciente e realizada antes da inclusão, não sendo objeto deste estudo.

Critérios de exclusão

- Gravidez ou suspeita de gravidez,
- Distúrbios tromboembólicos ativos ou prévios.
- Doença hepática severa.
- Tumores progestágenos dependentes.
- Sangramento uterino anormal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade aos componentes do implante de etonogestrel.
- Uso de: Primidona, Hidantoínas, Barbituratos (Epilepsia), Rifampicina, Rifabutina (TB).
- Câncer de mama ou fígado.
- Não estar acompanhada de responsável legal para autorizar a colocação do implante.

Incluídas 134 adolescentes, 28 do grupo vulneráveis e 106 do grupo saudáveis, encaminhadas com indicação de uso do implante ao ambulatório no período de maio de 2007 a maio de 2008. Todos os participantes tiveram um resultado negativo no teste de gravidez antes de receber o implante. Os implantes de ENG (68 mg) foram fornecidos gratuitamente e inseridos no braço não dominante usando anestesia local. Retornos foram agendadas para revisão e novos exames solicitados 2 e 3 anos após a inserção dos implantes. Os implantes foram retirados ao final do terceiro ano ou antes se solicitado pela paciente.

As avaliações do peso, altura, pressão arterial foram realizadas pelos mesmos profissionais; os exames laboratoriais coletados e realizados no mesmo laboratório e o acompanhamento das adolescentes realizados pela mesma equipe utilizando instrumento de pesquisa para padronização de registro com o objetivo de minimizar

vieses de aferição, informação e recordação. As pacientes que não retornaram para o acompanhamento, durante o período do estudo, passaram por busca ativa através de contato telefônico e carta. Este trabalho seguiu as recomendações *STROBE* (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para sua realização.

ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido e aprovado nos Comitê de Ética do HMIPV sob nº 02/2010 e na UFCSPA sob o parecer nº 1059/2010 e Plataforma Brasil.

Todos os casos já haviam sido coletados e os consentimentos informados obtidos. Face ao volume de informações obtidas optou-se por subdividir a amostra. Ficou resguardado ao pesquisador responsável e protegidas de revelação não autorizada o uso das informações recolhidas, assim como a identidade dos indivíduos.

Os autores do projeto de pesquisa comprometeram-se a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e banco de dados referentes às participantes do estudo. Estas informações foram utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes. Foram instituídos os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvendo a pesquisa clínica com seres humanos conforme previsto na Resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o mínimo de riscos possíveis. Não houve benefício direto a estes pacientes, porém este estudo trouxe aumento do conhecimento científico sobre o assunto e poderá beneficiar futuros pacientes.

As adolescentes não receberam nenhum incentivo financeiro para participar do estudo.

CÁLCULO AMOSTRAL E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O tamanho da amostra foi calculado considerando as duas anormalidades metabólicas mais frequentes em nossa população, glicose sérica (média = 89 mg/dL; \pm DP=11,4 mg/dL) e triglicerídeos (média 129,8; \pm DP=42,3 mg/dL), segundo Hernandez-Juarez et al. (151). Um nível de triglicerídeos séricos e glicose anormais

foram considerados quando $\geq 170,1$ mg/dL e ≥ 100 mg/dL, respectivamente. Cálculo $\alpha = 0,05$ e $1-\beta = 0,90$, os tamanhos das amostras foram 24 e 23 de acordo com os triglicérides e os níveis de glicose. Embora $n=24$ para cada grupo de estudo tenha sido suficiente, foram recrutados 134 adolescentes ($n=28$ adolescentes vulneráveis e $n=106$ adolescentes não vulneráveis), considerando aqueles que não conseguiram terminar o estudo.

Em relação ao processamento dos dados, a dupla digitação, revisão e análise do banco de dados foram realizadas no programa SPSS, versão 18.0. [SPSS Inc. Lançado em 2009. PASW Statistics for Windows, versão 18.0. Chicago: SPSS Inc.]. Os dados normalmente distribuídos de acordo com o teste de Shapiro-Wilk foram expressos como média \pm erro padrão da média (\pm SEM) ou por mediana e intervalo interquartil [percentis 25 e 75, P25–P75]. As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas (n) e relativas (%). O teste t de Student para amostras independentes foi usado para comparar as médias entre os grupos. Para dados não normalmente distribuídos, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para realizar comparações. As proporções entre categorias foram comparadas com o teste de Qui-quadrado com análises residuais ajustadas. Um modelo de equações de estimativas generalizadas (GEE) com correção de Bonferroni foi utilizado para avaliar simultaneamente os parâmetros ao longo do tempo e entre os grupos. Para as variáveis com distribuição simétrica, foi aplicado o modelo linear e, para as com distribuição assimétrica, o modelo gama. O nível de significância foi estabelecido em 5% para todas as análises.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secura G, Allsworth J, Madden T, Mullersman J, Peipert J. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *Am J Obs Gynecol.* 2010;203(2):115.e1-115.e7.
2. Campos Braga G, Sales Vieira C. Anticoncepcionais reversíveis de longa duração: Implante Liberador de Etonogestrel (Implanon®) - Long-acting reversible contraceptives: etonogestrel-releasing implant (Implanon®). *Femina* [Internet]. 2015;43(suppl.1):7–14. Available from: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2015/v43nsuppl1/a4849.pdf>
3. CONITEC - MINISTÉRIO DA SAÚDE BR, SUS BM da SCN de I de T no. Implante subdérmico liberador de etonogestrel 68 mg para anticoncepção em mulheres de 15 a 19 anos de idade - Etonogestrel-releasing subdermal implant 68 mg for contraception in women aged 15 to 19 years. 2016;Nº 208. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_ImplanteEtonogestrel_Anticoncepo_final.pdf
4. Abajobir A, CalderonMaravilla J, Alati R, Najman J. A systematic review and meta-analysis of the association between unintended pregnancy and perinatal depression. *J Affect Disord.* 2016;192:56–63.
5. Moraes M, Oliveira R, Santos J, Júnior R, Queiroz J, Cobucci R. Adverse effects on contraceptive implant users. *Femina.* 2015;43(1):3–6.
6. Patel M. Contraception: Everyone's responsibility. *South African Med J* [Internet]. 2014;104(9):644. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373825268>
7. Aziz M, El-Gazzar A, Elgibaly O. Factors associated with first-year discontinuation of Implanon in Upper Egypt: Clients' and providers' perspectives. *BMJ Sex Reprod Heal* [Internet]. 2018;44:260-266. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622875561>
8. Martinez G, Copen C, Abma J. Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2006-2010 National Survey of Family Growth. *Vital Heal Stat.* 2011;23:1–35.

9. Finer L, Zolna M. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med*. 2016;374(7):408–9.
10. Fowler K. Comprehensive adolescent contraception: A review. *Curr Womens Health Rev [Internet]*. 2018;14(3):197–207. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623429539>
11. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
12. Brasill M da S. Informações sobre Gravidez na Adolescência; <http://www.saude.gov.br/saude-para-voce/saude-do-adolescente-e-do-jovem/informacoes-sobre-gravidez-na-adolescencia2>.
13. UNFPA. ADOLESCENT PREGNANCY: A Review of the Evidence. New York: UNFPA. Available at: http://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/ADOLESCENT%20PREGNANCY_UNFPA.pdf. 2013;
14. Brasill M da SS de C-T e IED de C e T. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Aborto e saúde pública no Brasil: 20 anos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Depart. Brasília; 2009. 428 p.
15. Kann L, McManus T, Harris W. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2017. *MMWR Surveill Summ*. 2018;67(1).
16. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83(397):397–404.
17. Chacko M, Wiemann C, Buzi R, Kozinetz C, Peskin M, Smith P. Choice of postpartum contraception: factors predisposing pregnant adolescents to choose less effective methods over long-acting reversible contraception. *J Adolesc Heal*. 2016;58(6):628–35.
18. Abma J, Martinez G. Sexual Activity and Contraceptive Use Among Teenagers in the United States, 2011-2015. *Natl Heal Stat Rep*. 2017;104:1–23.
19. Ott M, Sucato G, Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics [Internet]*. 2014;134(4):e1257–81. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612309670>
20. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists.

- Committee opinion no. 539: adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine dev. *Obs Gynecol*. 2012;120(983):983–8.
21. 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. *Obs Gynecol*. 2015;126(4):e44-8.
 22. Hofler L, Espey E, ACOG. ACOG PRACTICE BULLETIN Number 186 - Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Am Coll Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;130(121):e251–69. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Practice-Bulletins/Committee-on-Practice-Bulletins----Gynecology/Public/pb186.pdf?dmc=1&ts=20171103T1741365924>
 23. Abraham M, Zhao Q, Peipert J. Young Age, Nulliparity, and Continuation of Long-Acting Reversible Contraceptive Methods. *Obs Gynecol* [Internet]. 2015;126(4):823–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606232628>
 24. Steinauer J, Upadhyay U, Sokoloff A, Harper C, Diedrich J, Drey E. Choice of the levonorgestrel intrauterine device, etonogestrel implant or depot medroxyprogesterone acetate for contraception after aspiration abortion. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2015;70(10):631–2. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605418004>
 25. Secura G, Madden T, McNicholas C, Mullersman J, Buckel C, Zhao Q, et al. NIH Public Access - Provision of No-Cost, Long-Acting Contraception and Teenage Pregnancy. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1316–23.
 26. Merck Sharp & Dohme. Nexplanon- etonogestrel implant. US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. (Available online at www.dailymed.nlm.nih.gov <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b03a3917-9a65-45c2-bbbb-871da858ef34>). *US Natl Libr Med*. 2015;1–11.
 27. Ali M, Brache V, Bahamondes L. Five years follow up analysis: Multicentre randomized clinical trial of two implantable contraceptives for women, Jadelle and Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2014;19(sup

- 1):S43–6. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71462220>
28. World Health Organization. WHO - Selected practice recommendations for contraceptive use -3rd ed. WHO. 2016;Third edit:1–66.
29. Diedrich J, Klein D, Peipert J. Long-acting reversible contraception in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Apr;216(4):364-374.e1. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615075028>
30. Machado RB, Monteiro IMU, Magalhães J, Guazzelli CAF, Brito MB, Finotti MF, et al. Contracepção reversível de longa ação. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2017;39(6):294–308.
31. Simon C, Vrignaud L, Béné J, Muller C, Bejan-Angoulvant T, Jonville-Bér A. [Safety profile of etonogestrel contraceptive implant (Implanon® Nexplanon®) reported in France]. *J Gynecol Obs Biol Reprod* [Internet]. 2016;45(9):1074–82. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71477090>
32. Rowlands S, Harrison-Woolrych M, Cornforth E. Pregnancies associated with etonogestrel implants: Comparison of two five-year reporting periods. *Drug Saf* [Internet]. 2018;41(11):1103–273. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624548518>
33. Reed S, Heinemann K. Procedure-Related Issues Associated with the Nexplanon Contraceptive Implant: Interim Results from the Nexplanon Observational Risk Assessment Study (NORA). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2014;23:18–9. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71635731>
34. Darney PD. Etonogestrel contraceptive implant. UpToDate. 2019.
35. Funk S, Miller MM, Mishell DRJ, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception*. 2005 May;71(5):319– 326.

36. Glasier A. Implantable contraceptives for women : effectiveness , discontinuation rates , return of fertility , and outcome of pregnancies. *Contraception* [Internet]. 2002;65(1):29–37. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34175236>
37. Diczfalusy E. Mode of action of contraceptive drugs. *Am J Obs Gynecol*. 1968;100(1):136–63.
38. Davies G, Feng LX, Newton J, Van Beek A, Coelingh-Bennink H. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* [Internet]. 1993 Mar;47(3):251–61. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23107285>
39. Schering-Plough. *Implanon – Monografia 2015*. 2015.
40. Hohmann H, Creinin M. The Contraceptive Implant. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007;50(4):907–17. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17982333>
41. Croxatto HB, Makarainen L. The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* [Internet]. 1998 Dec;58(6 Suppl):91S–97S. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29095938>
42. Croxatto H. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* [Internet]. 2002 Jan;65(1):21–27. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11861052>
43. Lexicomp. Etonogestrel implant: Drug information. Access Lexicomp Online. 2019;
44. Wenzl R, Van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon®. *Contraception* [Internet]. 1998 Nov;58(5):283–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29036549>
45. Diaz S, Pavez M, Moo-Young A, Bardin CW, Croxatto H. Clinical trial with 3-keto-desogestrel subdermal implants. *Contraception* [Internet]. 1991

- Oct;44(4):393–408. Available from:
<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-1756627>
46. McNicholas C, Maddipati R, Peipert J, Zhao Q, Swor E. Use of the Etonogestrel Implant and Levonorgestrel Intrauterine Device Beyond the U . S . Food and Drug Administration – Approved Duration. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Mar;125(3):599–604. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L602570919>
47. McNicholas C, Maddipati R, Secura G, Peipert J. Use of the contraceptive implant beyond the FDA-approved duration. *Contraception* [Internet]. 2014;90(3):335. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71629745>
48. Moazzam A, Ayse A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod* [Internet]. 2016 Nov;31(11):2491–8. Available from:
<https://doi.org/10.1186/s13104-018-3992-3>
49. Rafie S, McIntosh J, Shealy K, Borgelt L, Forinash A, Shrader S, et al. Roles of the pharmacist in the use of safe and highly effective long-acting reversible contraception: An opinion of the women’s health practice and research network of the american college of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2014;34(9):991–9. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53228810>
50. Alexandra B, Friedman J, Fox A, Nucci A, Horowitz C, Diaz A. Adolescent and Young Adult Women ’ s Knowledge of and Attitudes Toward Etonogestrel Implants. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2015;28(4):229–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2014.08.002>
51. Ferguson G, Deihl T, Bell K, Chang J. “I Don’t want that up in me”: Patient conceptions of foreign body contraceptives. *Contraception* [Internet]. 2015;92(4):403. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72215730>

52. Melo M, Peters J, Teal M, Guiahi S. Adolescent and Young Women's Contraceptive Decision-Making Processes: Choosing "The Best Method for Her." *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28(4):224–8.
53. Nguyen L, Jamieson M. Adolescent users of an online contraception selection tool: how user preferences and characteristics differ from those of adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(5):317–9.
54. Nelson A, Neinstein L. Contraception. In: *Handbook of Adolescent Health Care*. Neinstein LS, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 389 p.
55. McNicholas C, Swor E, Wan LW, Peipert JF. Prolonged Use of the Etonogestrel Implant and Levonorgestrel Intrauterine Device - Two Years Beyond FDA-Approved Duration. *Am J Obs Gynecol*. 2016;6:586.e1-586.e6.
56. Steiner R, Liddon N, Swartzendruber A. Long-Acting Reversible Contraception and Condom Use Among Female US High School Students: Implications for Sexually Transmitted Infection Prevention. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2016;170(5):428–34. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610289199>
57. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Contraceptive services for under 25s. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/contraceptive-services-for-under-25s> NICE Pathway last updated: 28 March 2019. NICE. 2019;1–13.
58. Committee on Adolescent Health Care, Kaneshiro B, Darroch J. COMMITTEE OPINION - Number 699. Adolescent Pregnancy, Contraception, and Sexual Activity. *Am Coll Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;(699):1–8. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co699.pdf?dmc=1&ts=20180421T1606297866>
59. Hatcher R, Trussel J, Nelson A. *Contraceptive Technology*. 20th ed. New York: Ardent Media, Inc; 2012.
60. Kavanaugh M, Frohwirth L, Jerman J. Long-acting reversible contraception for adolescents and young adults: patient and provider perspectives. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(2):86–95.
61. Kavanaugh M, Jerman J, Ethier K, Moskosky S. Meeting the contraceptive needs of teens and young adults: youth-friendly and long-acting reversible contraceptive services in U.S. family planning facilities. *J Adolesc Heal*.

- 2013;52(3):284–92.
62. Pritt N, Norris A, Berlan E. Barriers and Facilitators to Adolescents' Use of Long-Acting Reversible Contraceptives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017 Feb;30(1):18–22. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613584497>
 63. Itriyeva K. Use of Long-Acting Reversible Contraception (LARC) and the Depo-Provera Shot in Adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2018;48(12):321–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1538544218301548>
 64. Curtis K, Tepper N, Jatlaoui T. U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(4):1-66.
 65. Michie L, Cameron S, Glasier A, Johnstone A. Giving information about the contraceptive implant using a DVD: Is it acceptable and informative? A pilot randomised study. *J Fam Plan Reprod Heal Care* [Internet]. 2016;42(3):194–200. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611593113>
 66. Ohlrichs Y, Roosjen H. Youtube series support dutch girls in choosing a contraceptive method. *J Sex Med* [Internet]. 2017;14(5):e275. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619619662>
 67. Paul J, Boraas C, Duvet M, Chang J. YouTube and the single-rod contraceptive implant: A content analysis. *J Fam Plan Reprod Heal Care* [Internet]. 2017;43(3):195–200. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617228460>
 68. Steyn P. Update on the who medical eligibility criteria for contraceptive use (2015 edition) [Internet]. Vol. 131, *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. P. Steyn, South Africa; 2015. 267 p. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72068890>
 69. WHO, Barrier C, Fertility I, Female P, Coitus C, Iud C, et al. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use*. Fifth edit. WHO, editor. WHO. Geneva, Suíça;

2015. 267 p.
70. Centers for Disease Control and Prevention. Contraception Resources from the CDC : 2016 U . S . Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use. USSPR-Slide set-2016. 2016.
 71. Curtis K, Tepper N, Jatlaoui T. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(3):1–103.
 72. Creinin M, Kaunitz A, Darney P. The US ENG implant mandatory clinical training and active monitoring programs: 6-year experience *Contraception* (2017) 95(2) 205-210. *Contraception.* 2017;95(2):205–10.
 73. Lakkunarajah S, Findley M. No229. A Retrospective Chart Review of Complication Rates of Nexplan® Insertion By Provider Type. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2019;64(2):S95–140. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054139X18307079>
 74. Singh M, Mansour D, Richardson D. Location and removal of non-palpable Implanon implants with the aid of ultrasound guidance. *J Fam Plan Reprod Heal care.* 2006 Jul;32(3):153–6.
 75. James P, Trener J. Ultrasound localisation and removal of non-palpable Implanon implants. *Aust N Z J Obs Gynaecol* [Internet]. 2006 Jun;46(3):225–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44056730>
 76. Shulman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* [Internet]. 2006 Apr;73(4):325–30. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43375088>
 77. Kim S, Seo K, Song H, Suh J, Yoon C, Ryu JA, et al. Determination of Optimal Imaging Mode for Ultrasonographic Detection of Subdermal Contraceptive Rods : Comparison of Spatial Compound , Conventional , and Tissue Harmonic Imaging Methods. *Korean J Radiol.* 2012;13(5):602–9.
 78. Chen M, Creinin M. Removal of a nonpalpable etonogestrel implant with preprocedure ultrasonography and modified vasectomy clamp. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;126(5):935–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id>

=L606617033

79. Lavin P, Bravo C, Lavin A, Gongora C. Simple management of deeply fitted implants. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2016;32(sup1):174–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614062849>
80. Leal I, Molina T, Montero A, Gonzalez C. Efectos secundarios en adolescentes chilenas usuarias de implante anticonceptivo subdérmico de etonogestrel - Side effects of etonogestrel contraceptive implants in Chilean adolescents. *Matronas prof* [Internet]. 2016;17(4):137–42. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-158859>
81. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro L, Kaunitz A. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* [Internet]. 2009 May;91(5):1646–53. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50123645>
82. Calixto-Morales D, Manrique-Abril F, Ospina-Díaz J. Retiro temprano del implante subdérmico con etonogestrel en usuarias de un programa de anticoncepción de Tunja - Boyacá, Colombia TT - Early removal of subdermal implant containing Etonogestrel in users of a contraceptive program from Tunja - Boyacá, Col. *Rev Univ salud*. 2015;17(2):224–32.
83. Balogun O, Adeniran A, Adewole A. Haematological and biochemical effects of etonogestrel subdermal implant (Implanon) in Ilorin Nigeria. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016 Oct;10(4):499–506.
84. Wechselberger G, Wolfram D, Pulzl P, Soelder E, Schoeller T. Nerve injury caused by removal of an implantable hormonal contraceptive. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2006 Jul;195(1):323–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43927492>
85. O'Grady E, Power D. Ulnar nerve injury on removal of a contraceptive implant. *Pract Pract*. 2016;260(1799):21–4.
86. Ismail H, Mansour D, Singh M. Migration of Implanon. *J Fam Plan Reprod Heal Care* 32(3) 157-159 [Internet]. 2006;32(3):157–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44105866>

87. Kew EP, Senanayake E, Djearaman M, Bishay E. Migration of contraceptive implant into the left pulmonary arterial system. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* [Internet]. 2017;25(7–8):537–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618978518>
88. Barlow-Evans R, Jaffer K, Balogun M. Migration of a Nexplanon contraceptive implant to the pulmonary artery. *Case Rep* 2017. *BMJ* [Internet]. 2017;2017:bcr-2017-219259. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616148683>
89. Gallon A, Fontarensky M, Chauffour C. Looking for a lost subdermal contraceptive implant? Think about the pulmonary artery. *Contraception* [Internet]. 2017;95(2):215–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613945490>
90. Rowlands S, Mansour D, Walling M. Intravascular migration of contraceptive implants: two more cases. *Contraception* [Internet]. 2017;95(2):211–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613544506>
91. Malhotra A, Ayyappan S. Iatrogenic medial antebrachial cutaneous neuropathy - An uncommon complication of a common procedure. *Eur J Neurol* [Internet]. 2018;25:210–1. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623298564>
92. O'Brien A, O'Reilly M, Sugrue G, Farrelly C, Lawler L. The embolic implanon. *Ir J Med Sci* [Internet]. 2015;184(7):S258. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72312457>
93. Gao G, Binder W. Embolization of a contraceptive implant into the pulmonary vasculature in an adolescent female. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2018;36(6):1122.e1-1122.e2. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621164323>

94. Gbolade B. Bi-polar affective disorder and attempted self-removal of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2014;19:S191–2. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71462450>
95. Hidalgo M, Lisondo C, Juliato C, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* [Internet]. 2006 May;73(5):532–6. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-16627041>
96. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. *World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Dis. Contraception*. 1998;57(5):315–24.
97. Heinemann L, Assmann A, DoMinh T, Garbe E. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of Young Women. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 1999;4(2):67–73.
98. Gomes M, Deitcher S. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):1965–76.
99. Bulletins-Gynecology C on P. ACOG practice bulletin. No. 73: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obs Gynecol*. 2006;107(6):1453–72.
100. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund C, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(24):640–1. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L366086680>
101. Abdel-Aleem H, D’Arcangues C, Vogelsong K, Gülmezoglu A, Gaffield M. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;2013(10). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620162089>
102. Belsey E, Farley T. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review.

- Contraception. 1988;38(2):129–56.
103. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser I. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2008 Jun;13(S1):13–28. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351364453>
 104. Jensen J, Mansour D, Lukkari-Lax E, Inki P, Burock K, Fraser I. Bleeding patterns with the evonorgestrel-releasing intrauterine system when used for heavy menstrual bleeding in women without structural pelvic pathology: a pooled analysis of randomized controlled studies. *Contraception*. 2013;87(1):107–12.
 105. Chevalier M, King C, Jarrett S, Sutherland S, Hill S, Kourtis A. Availability and use of contraceptive implants in Jamaica: Results of a review of medical records and a survey of reproductive healthcare providers in six public health centres. *West Indian Med J* [Internet]. 2018;67(2):114–21. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L622697695>
 106. Burton L, Stambough K, Buckel C, Peipert J, Madden T. Frequency of reported side effects among teen Larc users. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2016;29(2):207–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72228966>
 107. Zheng S, Zheng H, Qian SZ, Sang GW, Kaper RF. A randomized multicenter study comparing the efficacy and bleeding pattern of a single-rod (Implanon) and a six-capsule (Norplant) hormonal contraceptive implant. *Contraception*. 1999 Jul;60(1):1–8.
 108. Datey S, Gaur L, Saxena B. Vaginal bleeding patterns of women using different contraceptive methods (implants, injectables, IUDs, oral pills)-an Indian experience. An ICMR Task Force Study. Indian Council of Medical Research. *Contraception*. 1995;51(3):155–65.
 109. Casey P, Long M, Marnach M, Bury J. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* [Internet]. 2011 May;83(5):426–30. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51139144>

110. Cohen R, Sheeder J, Teal S. Predictors of early discontinuation of contraceptive implants and intrauterine devices (IUDS) among young women: a prospective cohort study. *Contraception* [Internet]. 2017;96(4):263–306. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010782417302913>
111. Romano M, Braun-Courville D. Patterns of contraceptive implant use in a general adolescent medicine clinic population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2016;29(2):167–87. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72341698>
112. Obijuru L, Bumpus S, Auinger P, Baldwin C. Etonogestrel implants in adolescents: Experience, satisfaction and continuation over 3 years. *J Adolesc Health* [Internet]. 2015;56(2):S38–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.078>
113. Lopez MA, Merchant M, Postlethwaite D, Tyson N. Subdermal contraceptive implant: Summary of “typical use” adolescent experience in a managed care setting. *Contraception* [Internet]. 2016;94(4):415. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614781988>
114. Peterson A, Brown A, Savage A, Dempsey A. Factors associated with bleeding evaluation and early discontinuation among etonogestrel contraceptive implant users. *Contraception* [Internet]. 2016;94(4):406–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614782075>
115. Tuppurainen M, Lukkari-lax E, Grunert J, Rybowski S. A 12-month multicenter, randomized phase iii study comparing a 13.5 mg levonorgestrel intrauterine contraceptive system with the etonogestrel subdermal contraceptive implant in women aged 18-35 years. *Fertil Steril* [Internet]. 2014;102(3):e142. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71614416>
116. Lukkari-Lax E, Faustmann T, Grunert J, Gemzell-Danielsson K. A randomized phase III study comparing the 13.5 mg total dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (LNG-ius13.5mg) with the subdermal etonogestrel (ENG) contraceptive implant over 12 months of use. *Int J Gynecol Obstet* [Internet].

- 2015;131:E144–5. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72069167>
117. Romano M, Toye P, Patchen L. Continuation of long-acting reversible contraceptives among Medicaid patients. *Contraception* [Internet]. 2018 Apr;98(2):125–9. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.04.012>
118. Yonan T, Borzutzky C, Olson-Kennedy J, Tanaka D, Iverson E. Implantable Peace of Mind: Etonogestrel Implant Use and Experience in Los Angeles Adolescents and Young Adults. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2018;31(2):162–87. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621670078>
119. Leal F I, Molina T, Montero A, González C, Macintyre A. Patrón de sangrado uterino en adolescentes usuarias de implante anticonceptivo subdérmico de etonogestrel TT - Uterine bleeding patterns of adolescents using the long term etonogestrel contraceptive implant. *Rev chil Obs ginecol* [Internet]. 2016;81(6):489–95. Available from:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000600006
120. Apter D. LARC for adolescents. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2018;23(sup 1):11–2. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621903240>
121. Berenson A, Tan A, Hirth J. Comparison of complications and continuation rates of the levonorgestrel IUD with the etonogestrel implant among privately insured women aged 14-44. *Contraception* [Internet]. 2014;90(3):332. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71629735>
122. Díaz S, Croxatto H, Pavez M. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of Norplant implants. *Contraception*. 1990;42(1):97–109.
123. D’Arcangues C, Piaggio G, Brache V. Effectiveness and acceptability of vitamin E and low-dose aspirin, alone or in combination, on Norplant-induced prolonged bleeding. *Contraception*. 2004;70(6):451–62.

124. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Thevenin F. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant implant users. *Am J Obs Gynecol*. 1996;174(3):919–22.
125. Witjaksono J, Lau T, Affandi B, Rogers P. Oestrogen treatment for increased bleeding in Norplant users: preliminary results. *Hum Reprod*. 1996;11(Suppl 2):109–14.
126. Guiahi M, McBride M, Sheeder J, Teal S. Short-Term Treatment of Bothersome Bleeding for Etonogestrel Implant Users Using a 14-Day Oral Contraceptive Pill Regimen. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Sep;126(3):508–13. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607241777>
127. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen L, Findlay JK, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* [Internet]. 2009;24(8):1852–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep081>
128. Polis R, LaJoie A, McCracken K, Loveless M, Abraham M, Hertweck S. Use of Norethindrone Acetate for Management of Bleeding Associated With the Etonogestrel Contraceptive Implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017;30(2):268–74. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616240458>
129. Simmons K, Edelman A, Fu R, Jensen J. A short course of tamoxifen reduces unscheduled bleeding in etonogestrel contraceptive implant users. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;127:9S. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613313467>
130. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen L, Findlay J, et al. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* [Internet]. 2006 Jan;21(1):295–302. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41794324>
131. Cheng L, Zhu H, Wang A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod*. 2000;15(9):1969–72.

132. Massai M, Pavez M, Fuentealba B. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception*. 2004;70(1):47–54.
133. Phupong V, Sophonsritsuk, A Taneepanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception*. 2006;73(3):253–6.
134. Biswas A, Viegas O, Bennink H, Korver T, Ratnam S. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* [Internet]. 2001 Mar;63(3):137–41. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L32451805>
135. Bender N, Segall-Gutierrez P, Lopez Najera S, Stanczyk F. Effects of progestin-only long-acting reversible contraception on serum androgen markers in obese women. *Contraception* [Internet]. 2013;88(3):433–73. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71167042>
136. Oderich C, Wender MC, Lubianca J, Santos L, Mello G. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. *Contraception* [Internet]. 2012 Feb;85:173–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2011.05.018>
137. Dorflinger L. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* [Internet]. 2002 Jan;65(1):47–62. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11861055>
138. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception* [Internet]. 2005 Dec;72(6):443–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L41676835>
139. Vicente L, Mendonc D, Dingle M, Duarte R, Boavida JM. Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2008;13(4):387–95. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354494668>
140. Inal M, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci E, Ozelmas I, Tinar S. Effect of the subdermal

- contraceptive etonogestrel implant (Implanon) on biochemical and hormonal parameters (three years follow-up). *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2008;13(3):238–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/13625180802075315>
141. Villas-boas J, Vilodre LC, Malerba H, Pontremoli M, Foresti M, El Beitune P. Metabolic safety of the etonogestrel contraceptive implant in healthy women over a 3-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016 Jul;202:51–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610226404>
142. Suherman S, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception* [Internet]. 1999 Nov;60(5):281–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L30100604>
143. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2008 Mar;68(3):355–60. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-17854390>
144. Aasare G, Santa S, Angala R, Asiedu B, Afriyie D, Amoah A. Effect of hormonal contraceptives on lipid profile and the risk indices for cardiovascular disease in a Ghanaian community. *Int J Womens Health* [Internet]. 2014;6(1):597–603. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373244527>
145. Kinosian B, Glick H. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med*. 1994;121:641–7.
146. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception* [Internet]. 2010;81(6):510–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.01.014>
147. Biswas A, Viegas OAC, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids--a randomized comparative study. *Contraception*. 2003 Sep;68(3):189–93.

148. Guazzelli C, Queiroz F, Barbieri M, Barreiros F, Torloni MR, Araujo F. Metabolic effects of contraceptive implants in adolescents. *Contraception* [Internet]. 2011 Oct;84:409–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51329901>
149. Biswas A, Biswas S, Viegas OAC. Effect of etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon) on liver function tests -- a randomized comparative study with Norplant implants. *Contraception*. 2004 Nov;70(5):379–382.
150. Egberg N, van Beek A, Gunnervik C, Hulkko S, Hirvonen E, Larsson-Cohn U, et al. Effects on the hemostatic system and liver function in relation to Implanon and Norplant. A prospective randomized clinical trial. *Contraception*. 1998 Aug;58(2):93–8.
151. Hernandez-Juarez J, Garcia-Latorre E, Moreno-Hernandez M, Moran-Perez J, Rodriguez-Escobedo M, Cogque-Hernandez G, et al. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: A prospective study. *Reprod Health* [Internet]. 2014 Apr;11(33):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4755-11-33>
152. Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids* [Internet]. 2000;65(10–11):681–5. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11108876>
153. Urbancsek J. An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* [Internet]. 1998 Dec;58(6 Suppl):109S-115S. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29095940>
154. Lopez L, Edelman A, Chen M, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst F. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;28;(8)(CD008815).
155. Vickery Z, Madden T, Zhao Q, Secura G, Allsworth J, Peipert J, et al. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* [Internet]. 2013 Oct;88(4):503–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70622568>
156. Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N. A multicenter randomized clinical trial

- of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception* [Internet]. 2018;98(3):181–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000837312>
157. Romano M, Braun-Courville D. Assessing Weight Status in Adolescent and Young Adult Users of the Etonogestrel Contraceptive Implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2018 Mar;31:162–87. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621669952>
 158. Omoladun O, Bolanle B. Jadelle versus implanon: Weight gain 12 months after insertion. *Int J Gynecol Obstet Int* [Internet]. 2018;143:158–542. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624605753>
 159. Beerthuisen R, van Beek A, Massai R, Makarainen L, Hout J, Bennink H. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* [Internet]. 2000 Jan;15(1):118–22. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-10611199>
 160. Isley MM. Progestin-Only Contraception and Bone Health. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2017;6(2):94–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616410331>
 161. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, Trotsenburg M Van, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception* [Internet]. 2009;79(1):29–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.07.017>
 162. Yisa S, Okenwa A, Husemeyer R. Treatment of pelvic endometriosis with ENG subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2005;31(67).
 163. Sansone A, De Rosa N, Giampaolino P, Guida M, Laganà AS, Di Carlo C, et al. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 Oct;298(4):731–6.

- Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623697919>
164. El Ayadi A, Rocca C, Kohn J, Velazquez D, Blum M, Newmann S, et al. The impact of an IUD and implant intervention on dual method use among young women: Results from a cluster randomized trial. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017 Jan;94:1–6. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613145640>
165. Merki-Feld G, Rosselli M, Imthurn B, Spanaus K. No effect of Implanon on inflammatory cardiovascular parameters. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Nov;27(11):951–5.
166. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs y OMS. Family Planning: A Global handbook for Providers. Baltimore and Geneva:CCP and WHO, 2011.Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9780978856304/en/index.html. WHO. 2011. 388 p.
167. Huber J. Pharmacokinetics of Implanon®: An integrated analysis. *Contraception* [Internet]. 1998 Dec;58(6 SUPPL.):85S-90S. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29095937>
168. Clowse M, McDaniel G, Eudy A. Contraceptive methods in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016;68:3229–30. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613887162>
169. Lobert M, Pigeyre M, Gronier H, Catteau-jonard S, Robin G. Contraception et obésité - Contraception and obesity. *Gynécologie Obs Fertil* [Internet]. 2015;43(11):740–7. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.09.009>
170. Xu H, Wade J, Peipert J, Zhao Q, Madden T, Secura G. Contraceptive Failure Rates of Etonogestrel Subdermal Implants in Overweight and Obese Women. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jul;120(1):21–6. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id>

=L366349154

171. Morrell KM, Cremers S, Westhoff C, Davis AR. Etonogestrel levels in normal-weight, overweight and obese women after 1 year or more of contraceptive implant use. *Contraception* [Internet]. 2014;90(3):292–3. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71629603>
172. Morrell KM, Cremers S, Westhoff CL, Davis AR, K.M. M, S. C, et al. Relationship between etonogestrel level and BMI in women using the contraceptive implant for more than 1 year. *Contraception* [Internet]. 2016 Mar;93(3):263–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.11.005>
173. Muhamad FB. The effects of subdermal etonorgestrel on body weight, blood pressure, menstrual and non-menstrual adverse effects between two BMI groups. *Med J Malaysia* [Internet]. 2018;73:44. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L625428588>
174. World Health Organization. Hormonal contraceptive eligibility for women at high risk of HIV Guidance Statement. Geneva; 2014.
175. Brandão K, Lima B, Travassos A. Dual contraception adherence among HIV-infected women. *Rev Bras Ginecol Obs*. 2015;37:486–91.
176. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th Edition. 5 th Editi. Genebra, Suíça; 2015. 267 p.
177. Leticee N, Viard J-P, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* [Internet]. 2012 Apr;85(4):425–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51686639>
178. Vieira C, Bahamondes M, Souza R, Brito M, Prandini T, Amaral E, et al. Effect of Antiretroviral Therapy Including Lopinavir / Ritonavir or Efavirenz on Etonogestrel-Releasing Implant Pharmacokinetics in HIV-Positive Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2014 Aug;66(4):378–85. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53126260>
179. Scarsi K, Darin K, Nakalema S. Unintended Pregnancies Observed With Combined Use of the Levonorgestrel Contraceptive Implant and Efavirenz-

- based Antiretroviral Therapy: A Three-Arm Pharmacokinetic Evaluation Over 48 Weeks. *Clin Infect Dis*. 2016;62(6):675–82.
180. Perry S, Swamy P, Preidis G. Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. *AIDS*. 2014;28(5):791–3.
 181. Patel R, Onono M, Gandhi M. Pregnancy rates in HIV-positive women using contraceptives and efavirenz-based or nevirapine-based antiretroviral therapy in Kenya: a retrospective cohort study. *Lancet HIV*. 2015;2(11):e474-82.
 182. Chappell C, Scarsi K, Nakalema S, Chen B, Riddler S, Cohn S, et al. Efavirenz significantly decreases etonogestrel exposure: Results of a bidirectional pharmacokinetic evaluation of efavirenz-and nevirapine-based antiretroviral therapy plus etonogestrel contraceptive implants. *J Int AIDS Soc [Internet]*. 2016;19(Suppl 7):215 p. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615421081>
 183. Ruellan AL, Veyrac G, Brunet-Cartier C, Jarnet L, Jolliet P. Etonogestrel and efavirenz drug interaction: Risk of contraception inefficacy <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614323178>. *Fundam Clin Pharmacol [Internet]*. 2016;30:50. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614323178>
 184. Kreitchmann R, Stek A, Best B, Capparelli E, Wang J, Shapiro DE, et al. Interaction between etonogestrel-releasing implant and 3 antiretroviral regimens. *Top Antivir Med [Internet]*. 2017;25(1):398s. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616688653>
 185. Lazorwitz A, Swartz M, Davis A, Guiahi M. The effect of carbamazepine on etonogestrel concentrations among contraceptive implant users. *Contraception [Internet]*. 2016;94(4):389. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614782065>
 186. Lange J, Teal S, Tocce K. Decreased efficacy of an etonogestrel implant in a woman on antiepileptic medications: A case report. *J Med Case Rep [Internet]*. 2014 Feb;8(43):1–3. Available from:

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021529s011lbl.pdf
187. Harrison-Woolrych M, Hill R. Unintended pregnancies with the etonogestrel implant (Implanon): a case series from postmarketing experience in Australia. *Contraception* [Internet]. 2005 Apr;71:306–8. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15792651>
 188. Johnson EL. Contraception for women with Epilepsy. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2018;7:146–52. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/1350001/>
 189. Phillips S, Tepper N, Kapp N, Nanda K, Temmerman M, Curtis K. Progestogen-only contraceptive use among breastfeeding women: a systematic review. *Contraception* [Internet]. 2016 Sep;94:226–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2015.09.010>
 190. Centers for Disease Control and Prevention. Postpartum care visits-11 states and New York City, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(50):1312–6.
 191. Hux V, Chapman C, Malone K. Selection and post-partum placement of long-acting reversible contraceptives (LARCs) in a teen-specific prenatal clinic. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2018;31(2):204. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621670143>
 192. Chambers C, Van Deman J, Heberlein E, Mills B, Crockett A. Increased utilization of immediate postpartum etonogestrel contraceptive implant in adolescents after novel medicaid policy change. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017;30(2):273–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616240497>
 193. Damle L, Gohari A, McEvoy A, Desale S, Gomez-lobo V. Early Initiation of Postpartum Contraception: Does It Decrease Rapid Repeat Pregnancy in Adolescents? *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2015 Feb;28(1):57–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601188028>
 194. Faúndes A, Moraes-Filho O. Orientações contraceptivas no pré-natal e no puerpério – eliminando a perda de oportunidades. São Paulo: Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 16/ Comissão Nacional Especializada em Assistência Pré-Natal. *Fed Bras das Assoc Ginecol e Obs*. 2018;1–24.

195. Cohen R, Sheeder J, Arango N, Teal S, Tocce K. Twelve-month contraceptive continuation and repeat pregnancy among young mothers choosing postdelivery contraceptive implants or postplacental intrauterine devices. *Contraception*. 2016;93(2):178–83.
196. Guazzelli C, de Queiroz F, Barbieri M, Torloni MR, de Araujo F. Etonogestrel implant in postpartum adolescents: bleeding pattern, efficacy and discontinuation rate. *Contraception* [Internet]. 2010 Sep;82(3):256–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.02.010>
197. Bryant A, Bauer A, Stuart G, Levi E, Zerden M, Danvers A, et al. Original Study Etonogestrel-Releasing Contraceptive Implant for Postpartum Adolescents : A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2016 Jun;30(3):389–94. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L614607953>
198. Mills B, Van Deman J, Heberlein E, Picklesimer A. Utilization of immediate postpartum etonogestrel contraceptive implant. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;106:e8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612867351>
199. Tocce K, Sheeder J, Teal S. Rapid repeat pregnancy in adolescents: do immediate postpartum contraceptive implants make a difference? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 Jun;206(6):481.e1-7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364899205>
200. Prescott G, Matthews C. Long-acting reversible contraception: A review in special populations. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2014 Jan;34(1):46–59. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372806245>
201. Iltemir Duvan C, Onaran Y, Aktepe Keskin E, Yuce E, Yanik B, Kafali H, et al. Effects of the etonogestrel contraceptive implant (Implanon®) on bone metabolism during lactation: A prospective study. *J Fam Plan Reprod Heal Care* [Internet]. 2017 Apr;43(2):113–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id>

- =L616354547
202. Han L, Teal S, Sheeder J, Tocce K. Preventing repeat pregnancy in adolescents: Is immediate postpartum insertion of the contraceptive implant cost effective? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;211(1):24.e1-24.e.7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L53108434>
 203. Gariepy A, Duffy J, Xu X. Cost-Effectiveness of Immediate Compared With Delayed Postpartum Etonogestrel Implant Insertion. *Obs Gynecol* [Internet]. 2015 Jul;126(1):47–55. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604968893>
 204. Anderson P, Sauberan J. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(1):42–52.
 205. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. 2000;343(2):118-126. *N Engl J Med*. 2000;343(2):118–26.
 206. Reinprayoon D, Taneepanichskul S, Bunyavejchevin S, Thaithumyanon P, Punnahitananda S, Tosukhowong P, et al. Effects of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (Implanon®) on parameters of breastfeeding compared to those of an intrauterine device. *Contraception* [Internet]. 2000 Nov;62(5):239–46. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-11172794>
 207. Brito M, Ferriani R, Quintana S, Silva de Sa M, Vieira C. Metabolic effects of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2009;107:S135. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70229492>
 208. FFPRHC Guidance. Drug interactions with hormonal contraception. *J Fam Plann Reprod Heal Care*. 2005;31(2):139–51.
 209. Vaz De Macedo C, Candeias A, Neves J. Subcutaneous etonogestrel implant-continuation rate in standard indication and after induced abortion: A 3-year evaluation. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2014;19:S197. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71462459>
 210. Fernandes S, Monteiro J, Ribeiro S, Silva I. Long-acting reversible contraceptive

- methods after abortion. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2014;19:S184–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71462437>
211. Connolly A, Pietri G, Yu J, Humphreys S. Association between long-acting reversible contraceptive use, teenage pregnancy, and abortion rates in England. *Int J Womens Health* [Internet]. 2014;21(21):961–74. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600534547>
212. Agostini A, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud A, Lafuma A, Doz M, et al. Contraception patterns in France: A real-world database analysis. *Value Heal* [Internet]. 2015;18(7):A745. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72085120>
213. Cowett A, Ali R, Cooper MA, Cremer M. Immediate vs. delayed insertion of the etonogestrel contraceptive implant after termination of pregnancy in the second trimester. *Contraception* [Internet]. 2017;96(4):217–308. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L621355795>
214. Bastos F, Bertoni N. Pesquisa Nacional sobre o uso de crack: Quem são os usuários de crack e/ou similares do Brasil? Quantos são nas capitais brasileiras? Ministério da Saúde - FIOCRUZ. Rio de Janeiro: Editora ICICT/FIOCRUZ; 2014. p. 224 p.
215. Conselho Nacional do Ministério Público (CNMP). Available at: <http://www.cnmp.gov.br/portal/noticia/3702-cnmp-divulga-dados-sobre-acolhimento-de-criancas-e-adolescentes>. 2013.
216. Sakamoto LC, Malavasi AL, Karasin AL, Frajzinger RC, Araújo MR de, Gebrim LH. Prevenção de gestações não planejadas com implante subdérmico em mulheres da Cracolândia, São Paulo / Preventing unplanned pregnancies with subdermal etonogestrel implant in woman living in Cracolândia, São Paulo. *Reprod clim* [Internet]. 2015;30(3):102–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624607978>
217. Lazorwitz A, Coleman-Minahan K, Teal SB, Guiahi M. Ongoing Etonogestrel

- Contraceptive Implant Use Throughout Pregnancy. *J Adolesc Heal* [Internet]. 2018;63(3):363–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2000990691>
218. Praet C, D'Oca K. Cost-benefit model of varying nexplanon and other long-acting reversible contraceptive (LARC) methods: Uptake compared to the oral contraceptive pill: UK perspective. *Value Heal* [Internet]. 2014;17(7):A508. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71673453>
219. Linet T, Godard C, Laurendeau C, Benmahmoud-Zoubir A, Lafuma A, Lévy-Bachelot L, et al. Real-life costs and effectiveness of contraceptive methods: A cohort study in the French national healthcare insurance database. *Hum Reprod* [Internet]. 2017;32:i317. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617484216>
220. Gomez de la Rosa F, Alvis Zakzuk J, Alvis Guzman N, Moreno D, Rincon M, Vargas J, et al. Efficiency of the use of long-acting reversible contraception: A systematic review of the literature. *Value Heal* [Internet]. 2018;21:S164. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L623584267>
221. Coutinho MB, Haas LC, Carvalho LC, Risso F. A five-year budget impact analysis of the inclusion of etonogestrel implant from the private health sector perspective in Brazil. *Value Heal* [Internet]. 2017;20(5):A283–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617600184>
222. Moon L, Smith K. Barriers to Long Acting Contraception Use in Adolescents: A Primary Care Provider Survey. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2017;30(2):323–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L616240567>
223. Patel B, Ann Ghabour R, Sachdev N, Dimapilis A. A procedure curriculum to train community-based family medicine residents on long-acting reversible

- contraception insertion. *J Women's Heal* [Internet]. 2016;25(4):A14–5. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72284285>
224. Mermelstein S, Plax K. Contraception for Adolescents. *Curr Treat Options Pediatr* [Internet]. 2016;2(3):171–83. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612096304>
225. Luchowski A, Anderson B, Power M, Raglan G, Espey E, Schulkin J. Obstetrician-Gynecologists and contraception: Long-acting reversible contraception practices and education. *Contraception* [Internet]. 2014;89(6):578–83. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600261431>
226. Daniel D, Gabbur N. A survey of contraception knowledge among incoming interns and medical students. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;123:17S. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71494313>
227. Viellas E, Domingues R, Dias M. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Pública*. 2014;30((Suppl 1)):S1-15.
228. Brasill M da S. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher PNDMS 2006 Available at
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnds_crianca_mulher.pdf. MS E, editor. Brasilia; 2006. 300 p.

ARTIGO CIENTÍFICO

**Artigo científico a ser submetido para o jornal Contraception – Elsevier®
(ISSN: 0010-7824, Fator de Impacto: 2.928, QUALIS/CAPES Medicina III: B1).**

To Carolyn Westhoff, MD, MSc, Editor-in-Chief

Contraception - Elsevier

November 2019

Dear Editor,

Enclosed is the reviewed version of the manuscript “A 3-year follow up evaluation of adverse effects, modifications of the metabolic profile, continuation rate and satisfaction with the contraceptive method in vulnerable and non-vulnerable adolescents using the etonogestrel subcutaneous implant” by Jaqueline Villas-Boas, Luiz Cezar F. Vilodre, Helena Malerba, Patrícia El Beitune and Mirela Jiménez publication in your journal as an Original Article.

We would like to thank you for considering our manuscript for publication in your Journal.

Looking forward to hearing from you soon.

Best regards,

Jaqueline Villas-Boas, MD. MSc.

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: jaquelinevillasboas@gmail.com.

A 3-year follow up evaluation of adverse effects, modifications of the metabolic profile, continuation rate and satisfaction with the contraceptive method in vulnerable and non-vulnerable adolescents using the etonogestrel subcutaneous implant.

Jaqueline Villas-Boas^{a,b,*}, Luiz Cezar Fernandes Vilodre^{b,c}, Helena Malerba^b, Patrícia El Beitune^d, Mirela Foresti Jiménez^{a,d}

^a Postgraduate Program in Health Sciences: Gynaecology and Obstetrics. Gynecology and Obstetrics Service. Clinical Hospital of Porto Alegre. Federal University of Rio Grande do Sul. Porto Alegre / RS, Brazil.

^b Department of Obstetrics and Gynecology. Presidente Vargas Maternal and Child Hospital (HMIPV). Porto Alegre / RS, Brazil

^c Obstetrics and Gynecology, Lutheran University of Brazil (ULBRA). Porto Alegre / RS, Brazil.

^d Gynecology and Obstetrics Department. Santa Casa Hospital Complex of Porto Alegre (ISCOMPA). Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre / RS, Brazil.

Corresponding author: Jaqueline Villas-Boas, MD. MSc. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2350 – Largo Eduardo Faraco. Serviço de Ginecologia e Obstetrícia. CEP. 90035-903. Porto Alegre, RS, Brasil. Phone: +55 (051) 3359-8117, e-mail: jaquelinevillasboas@gmail.com.

ORCID:

Jaqueline Villas-Boas: 0000-0002-6260-1034

Mirela Foresti Jiménez: 0000-0002-9579-5592

Patrícia El Beitune: 0000-0003-0431-0690

Word count: Abstract: 244 words. Manuscript text: 3387 words.

Table count: 4 tables. **Figure count:** 1 figure.

ABSTRACT

Objective: To compare adverse and metabolic effects, satisfaction and continuation rate among vulnerable and non-vulnerable adolescent groups with a 3-year follow-up who used the etonogestrel (ENG) subcutaneous implant.

Study design: Retrospective descriptive observational study nesting in a prospective cohort study of 134 adolescents (n=28 vulnerable, n=106 non-vulnerable) who received ENG implant. Weight, body mass index (BMI), blood pressure and a comprehensive metabolic profile have been assessed at baseline, 2 and 3 years after ENG implant. Adverse effects, continuation rate and degree of satisfaction were also analyzed. Descriptive and comparative analyses were conducted in SPSS, version 18.0. Significance was set at 5% for all analysis.

Results: Amenorrhea rate was higher in vulnerable adolescents ($p \leq 0.001$). Non-vulnerable total cholesterol levels were decreased after a three-year follow-up ($p = 0.002$). Triglycerides and HDL levels were decreased, while serum urea ($p = 0.036$) and gamma-glutamyl transferase ($p = 0.03$) levels were increased, only in the non-vulnerable group. A time effect was observed in increasing weight, BMI, fasting glucose and creatinine levels, and reducing aspartate aminotransferase levels in both groups ($p \leq 0.05$ for all). Most of the adolescents were satisfied with the ENG implantation (74.6%), and of these, only 9.3% would not reinsert the implant. Most (86.4%) did not remove the implant before 3 years, with 77.3% showing no complications.

Conclusion: These results reinforce the importance of providing this population with a safe, reliable and effective contraceptive method, since once ENG implant is inserted, it does not require any action by the user for their contraceptive effect.

Keywords: adolescents; vulnerable population; etonogestrel implant; adverse effects; metabolic effects; continuation rate.

HIGHLIGHTS

- ENG implant is a safe/effective contraceptive method, well accepted by adolescents.
- ENG implant induced some biochemical changes, with no relevant clinical implications.
- There is a decrease in adverse effects over time after ENG implant in adolescents.
- ENG implant is an applicable contraceptive method for adolescents.

IMPLICATIONS

ENG implant is a safe and well accepted method for adolescent's contraception. It is easy to insert/remove, effective and a safe contraceptive strategy. Although biochemical markers may alter, they have no severe clinical implications. Side effects can happen and be easily managed, decreasing their prevalence over time after insertion.

1. INTRODUCTION

Teenage pregnancy is a major topic of debate and policy target around the world. Among adolescents and young women, 1 in 5 will give birth before aged 20 years [1]. In Brazil, data from the 2017 Ministry of Health about Live Birth Information System (SINASC) show 480,923 live births to mothers aged 10-19 years, representing 16.45% of the country's 2,923,535 live births [2]. The Birth in Brazil survey found that 66% of teenage pregnancies are unwanted [3] and that most adolescents tend to discontinue studies as soon as they become pregnant [4]. In the USA, 574,000 pregnancies per year occur in adolescence, 75% of which are unplanned [1]. By reducing the number of unwanted pregnancies, 60% of maternal and 57% of infant deaths could be prevented [5].

Unwanted pregnancies are 4 times more frequent in women under 19 years of age, with low education (the fewer years of schooling, the higher the frequency of unplanned pregnancy), in populations of low socioeconomic level (5 times more frequent, compared with the population of high socioeconomic status) and in vulnerable populations [4,6]. We consider vulnerable population, in addition to social vulnerability, psychiatric disorders, institutionalized adolescents, sexual violence, drug abuse, chronic diseases, and special needs. An estimated 16% to 25% of adolescents are identified as having special health care needs, including physical disability, developmental disability, and chronic illness [7]. This population has a higher risk of psychological, physical and sexual violence due to various factors (e.g. low self-esteem, substance abuse, childhood rejection and/or abandonment; being the child of adolescent parents without psychosocial support; of unplanned and/or denied pregnancy; risk pregnancy; of a mother who had depression in pregnancy or who did not receive adequate prenatal care). In many of these cases, the risks of premature birth, low birth weight newborns, unplanned pregnancies ending in induced miscarriages with higher chances of complications, maternal death with major impact on health services and families are higher [1].

In the prospective CHOICE study, 1404 adolescents were oriented on long-term reversible contraceptives (LARC), 3/4 chose intrauterine devices (IUDs) or etonogestrel contraceptive implants (ENG), when compared with sexually active adolescents in 2008. Study participants had lower rates of pregnancy (34 versus 158.5 per thousand), birth (19.4 versus 94 per thousand) and abortion (9.7 versus 41.5 per thousand) [6]. LARCs are considered first-line options for adolescents by the AAP [7], ACOG [8] and are indicated for women with risk factors for poor adherence such as post-abortion, a situation of vulnerability because once inserted, require no user action [9].

ENG implant is a single rod containing 68 mg etologestrel and has a 0.05% failure rate, being easy to insert and remove. Contraceptive action occurs by inhibiting ovulation, increasing cervical mucus viscosity by inhibiting sperm penetration [8,9]. ENG is slowly released for 3 years, but subsequent studies indicate that the mean serum concentration is kept at a level to provide contraception until at least 5 years [9–11]. One week after removal, serum levels are undetectable (less than 20 pg/mL) and ovulation occurs in most women within 6 weeks [12]. Considering the lack of related research, the main objective of this study was to evaluate the effects of ENG implant on the vulnerable population, thereby stimulating its use and promoting greater social integration and prevention of unplanned pregnancies.

2. METHODS

2.1. Study design and Participants

The main outcome of this study was to compare the vulnerable and non-vulnerable adolescent groups that placed the ENG implants, regarding demographic characteristics, adverse effects, metabolic effects, continuation rate with the implant, degree of satisfaction and reason for withdrawal.

It is a descriptive observational study nesting in a prospective cohort study conducted from 2007 to 2011 at Presidente Vargas Maternal and Child Hospital (HMIPV, Porto Alegre / RS, Brazil). The adolescents were instructed by their attending physicians about the ENG implant and then sent to the outpatient clinic. When they arrived, they were interviewed, counseling on contraceptive methods, and after choosing freely by the ENG implant, they were evaluated for inclusion and exclusion criteria, the informed consent form and the research instrument were completed and, at this moment, basic exams were requested for further comparison. They were advised on care, complementary contraception when necessary and guaranteed return at any time if abnormalities and scheduled initial consultation.

Inclusion criteria: Vulnerable and non-vulnerable adolescents (up to 18 years old) referred by the attending physician who voluntarily agreed to participate in the study and that the legal representative authorized the participation of the adolescent in the research.

Exclusion criteria: Pregnancy or suspected pregnancy; active or previous thromboembolic disorders; severe liver disease; progestin dependent tumors; undiagnosed abnormal uterine bleeding; hypersensitivity to ENG implant components; use of Primidone, Hydantoins, Barbiturates (Epilepsy), Rifampicin, Rifabutin (tuberculosis); breast or liver cancer and not be accompanied by a legal guardian to authorize implant insertion.

All participants had a negative pregnancy test before receiving the ENG implant. The ENG implants (68 mg) were provided free of charge by the clinic and inserted into the nondominant upper arm using local anesthesia from May 2007 to May 2008. Returns were scheduled for review and new exams requested 2 and 3 years after ENG implant insertion. The ENG implants were removed at the end of the third years or earlier if requested by the adolescent.

The following variables were evaluated: sociodemographic characteristics (e.g. ethnicity, education, medications in use, smoking, number of children, previous contraceptive method), adverse effects (e.g. mood swings, decreased libido, dysmenorrhea, bleeding pattern, headache, nausea, hair loss, acne, breast pain - reported by the adolescent, weight variation, body mass index (BMI), blood pressure, metabolic effects [aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), fasting glycemia (FG), Total Cholesterol (TC), High Density Lipoprotein Cholesterol (HDL), Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL), Triglycerides (TG), Urea (Ur), Creatinine (Cr)], satisfaction and continuation rate with ENG implant.

Anthropometric (e.g. weight in kg, height in m) and blood pressure assessments were performed by the same professional; the laboratory tests were collected and analyzed in the same laboratory and the follow-up of the adolescents was performed by the same team using a research instrument for standardization of registration in order to minimize measurement, information and recall biases. Participants who did not return for follow-up during the study period were actively searched through telephone and letter contact. This work followed the (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations for its realization.

Prior to any data collection, ethical approval was obtained from the Institutional Review Board of the HMIPV, Porto Alegre/RS, Brazil (Ref. No. 02/2010) and of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre/RS, Brazil (Ref. No. 1059/2010), which was registered online (www.saude.gov.br/plataformabrasil: CAAE Ref. No. 70404217.9.0000.5329). All necessary care has been taken to minimize the risks related to breach or breach of data confidentiality involving clinical research with humans, as provided in Resolution 466/2012 of the National Health Council/Health Ministry, Brazil. Adolescents did not receive any financial incentive to participate in the study.

2.2. Sample size and data analysis

Sample size was calculated considering the two most frequent metabolic abnormalities in our population, serum glucose (mean = 89 mg/dl; SD = 11.4 mg/dl), and triglycerides (mean 129.8; SD = 42.3), according Hernandez-Juarez (2014) [19]. An abnormal serum triglycerides and glucose level was considered when ≥ 170.1 mg/dL and ≥ 100 mg/dL, respectively. Calculation $\alpha = 0.05$ and $1-\beta = 0.90$, samples sizes were 24 and 23 according to triglycerides and glucose levels. Although $n=24$ for each study group was sufficient, we enrolled 134 adolescents ($n=28$ vulnerable adolescents and $n=106$ non-vulnerable adolescents) considering those not able to finish the study.

Regarding the data processing, database double entry, review and analysis were performed using the SPSS, version 18.0. [SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.]. Normally-distributed data according to the Shapiro-Wilk test were expressed as mean \pm standard error of mean (\pm SEM) or by median and interquartile range [percentils 25th–75th, P25–P75]. Categorical variables were described as absolute (n) and relative (%) frequencies. Student's t-test for independent samples was used to compare the means between groups. For non-normally distributed data, the Mann-Whitney test was used to perform comparisons. Proportions between categories were compared with the chi-square test with standardized adjusted residuals. A generalized estimating equations (GEE) model with Bonferroni correction was used to simultaneously assess the parameters over time and between groups. For the variables with symmetrical distribution, the linear model was applied, and for those with asymmetric distribution, the gamma model was used. The level of significance was set at 5% for all analysis.

3. RESULTS

This research included 134 adolescents, 28 of whom were vulnerable ($n=14$ with psychiatric disorders, $n=7$ who suffered sexual violence, $n=5$ with HIV diagnosis, $n=1$ with meningomyelocele, $n=1$ with chronic renal failure) and 106 non-vulnerable (Figure 1).

Considering sociodemographic data, the mean (\pm SD) age of vulnerable group (15.5 ± 1.7 years) was lower than non-vulnerable group (16.4 ± 1.6 years) (Student's t test, $p=0.006$). Additionally, the vulnerable group was associated with lower educational level and parity (Chi-Square test with adjusted residual analysis, $p=0.030$ and $p \leq 0.001$, respectively), and higher use of medications (Chi-Square test with adjusted residual analysis, $p \leq 0.001$). In the studied sample, most of adolescents were white (71.8%), non-smokers (74.6%), and were using a contraceptive

method before the ENG implant (79.9%), with no difference between groups ($p>0.05$ for all) (Table 1).

Considering the clinical effects of ENG implant in both groups, only amenorrhea rate was higher in vulnerable adolescents (15.4%), in relation to the non-vulnerable group (7.1%) (Chi-Square test with adjusted residual analysis, $p\leq 0.001$). The frequency of other adverse effects (e.g. irregular bleeding without medication 38.7%, irregular bleeding leading to control medication 37.1%, constant bleeding leading to implant removal 6.5%, irregular bleeding 3.2%, weight gain 9.7%, headache 5.6%) were similar in both groups ($p>0.05$ for all,) (Table 2).

GEE analysis is presented in Table 3. Non-vulnerable TC levels were decreased after a three-year follow-up, with no alteration in the vulnerable group (GEE, $p=0.002$). LDL levels were increased after a three-year follow-up in the vulnerable group, while its reduction was observed in the non-vulnerable adolescents (GEE, $p=0.005$). TG and HDL levels were decreased, while Ur and GGT levels were increased, only in the non-vulnerable group after a three-year follow up (GEE, $p=0.036$ and $p=0.003$, respectively). A follow-up time effect was observed in increasing body weight, BMI, FG and Cr levels, and reducing AST levels in both, vulnerable and non-vulnerable groups (GEE, $p<0.05$ for all). No effects were observed in blood pressure and ALT levels (GEE, $p>0.05$).

Most of the adolescents were satisfied with the ENG implantation (74.6%), and of these, only 9.3% would not reinsert the implant. Additionally, 86.4% did not remove the implant before 3 years, with 77.3% showing no complications. Of the adolescents who removed the implant ahead of time, the main reasons for removal were continuous bleeding (8.0%) and desire to gestate (3.4%). Neither the level of satisfaction nor the time of use before removal or the reason for implant removal were different between the analyzed groups ($p>0.05$ for all) (Table 4).

4. DISCUSSION

In this study, the mean age and the level of education was lower in the vulnerable population, making it difficult to adhere to contraceptive methods which are solely the responsibility of the patient as oral contraceptives, barrier methods, natural and injectable methods.

We also noticed that 64.3% of the vulnerable participants used continuous medications due to previous pathologies and it was also found that among the vulnerable group 89.3% had no children. Most of adolescents were white (71.8%), non-smokers (74.6%), and were using a contraceptive method before the ENG implant (79.9%), with no difference between groups ($p>0.05$ for all).

Among the adverse effects, amenorrhea occurred in 15.4% of vulnerable participants while in the other group the index 7.1%. We do not have the exact explanation for this fact, but perhaps the use of medications and all the lifestyle habits of the participants could influence these rates. Further studies are needed to evaluate the Effects of these factors on the amenorrhea index between vulnerable and non-vulnerable adolescents. In the literature amenorrhea index ranges from 14.9–40% [9,12–14]. The other adverse effects were not statistically significant, but the most common was related to the bleeding pattern [e.g. irregular bleeding without the need for medication (38.7%), using control medication (37.1%), constant bleeding leading to ENG implant withdrawal (6.5%), regular bleeding (3.2%)], followed by: weight gain (9.7%) and dysmenorrhea (1.6%), and mood variation, decreased libido, nausea, hair loss (0.8%) of the participants. Our results agree with several studies in which adverse effect rates range from infrequent bleeding (28 – 40%), regular (11.1 - 20%), and unfavorable patterns – frequent (4.2 - 6.7%), and prolonged (15 - 17.7%) [9,12,15,16]. According to a meta-analysis conducted by Lopez *et al.*, there is a report of weight gain in 12% of ENG implant users. Women who use other hormonal and non-hormonal contraceptive methods also experience weight gain similar to progestogen-alone methods [17–19]. The CHOICE study showed that there was no difference in weight gain between the LARCs (IUD-TCu 380; SLIU-LNG and ENG implantation) during the first year of follow-up [9,15]. Other studies have shown average weight gain of approximately 1.270 g after 1 year and 1.678 g after 2 years of use and mean weight gain at 36 months of 3 kg [8,20–22].

Studies show that between 15 - 25% of ENG implant users have headache. This occurs later in the day, without hemicrania characteristics; more frequent during the first 6 weeks, when the release of ENG (60 to 70 mcg/day) has a higher concentration [11,12,23,24]. Breast pain was a complaint found in 13% of users [24], dysmenorrhea (2.5 – 7%), nausea in 6% and acne ranging between 11.8 – 14% being responsible for removing 12% of implants [12,16,24].

Non-vulnerable TG, HDL, TC, LDL levels were decreased after a three-year follow-up, and Ur and GGT were increased. LDL levels were increased after a three-year follow-up in the vulnerable group, and a follow-up time effect was observed in increasing body weight, BMI, FG and Cr levels, and reducing AST levels in both, vulnerable and non-vulnerable groups.

Similarly, some studies have found a slight increase in FG and mild insulin resistance [12,19,25]. Additionally, others have shown that there were no significant changes in glucose, but some insulin resistance is supposed to occur [12,26]. In a prospective cohort study of healthy women receiving ENG implants, reduced insulin levels, homeostatic model assessment of insulin resistance scores, quantitative insulin sensitivity check index, TC, HDL and LDL

have been reported for 21 women followed for 3 years [27]. The authors emphasize that the reductions were statistically significant, but the clinical significance of these changes was not relevant [12,27]. Regarding lipid metabolism, progestins may cause slight and inconsistent variations in lipid metabolism both in time and in the direction of change decrease TC, HDL, and LDL, and TG with a return to pre-insertion level after ENG implant withdrawal [12,19,27]. Guazzelli *et al.* also evaluated the effect of ENG implantation in adolescents and found that there were significant changes in lipid profile, but without clinical relevance [28]. Furthermore, liver function studies have reported increased total and unconjugated bilirubin, unchanged ALT, increased AST but within normal limits, and increased GGT with the use of ENG implantation, although not exceeding normal levels. The authors also reported that there may be slight changes in liver function tests during ENG implant use and even if not clinically relevant in healthy women, these changes may have important consequences in women with pre-existing liver disease [12,19,27]. Our results showed no difference in the following parameters: systolic and diastolic blood pressure, and TGP levels [9,12]. Similarly, Merki-Feld *et al.* concluded that ENG implantation does not have a negative effect on the cardiovascular system [29].

One of the aspects that we considered of most important was the observation that 74.6% of participants were satisfied with the ENG implant and would put it again, in addition to the continuity rate of the 3rd year of the method (85.7%). In the literature we have seen that the continuity rate in the first year ranges from 84% (WHO) to 81.7% (CHOICE study); in the second year it decreases to 68.7% (CHOICE study); and in the third year to 56.2% [8,9]. Depending on the time elapsed after ENG implant insertion, overall satisfaction rates in the literature also ranged from 66.1% to 85% [9,14,30].

The most frequent reasons for withdrawal before the 3-year period were continuous bleeding (7.1%) and desire to gestate (4.5%). Ranging from 6% to 56% of ENG implant users worldwide have discontinued the method due to bleeding problems [9,14,30]. In the analysis of 11 clinical trials irregular or unscheduled bleeding was the main reason for ENG implant use discontinuation, with a rate of 14.8% in the US and Europe, but only 3.7% in the Southeast Asia, Chile and Russia. Studies also reported that the number of unscheduled bleeding days was higher in the first 3 months of use, decreasing during the first year of use and stabilizing in the 2nd and 3rd year after ENG implant [24]. Additionally, frequent or prolonged bleeding has been reported in approximately 90% of women who discontinued ENG implant use. A favorable bleeding pattern within the first 3 months seems to predict a continuous favorable

pattern during the remainder of use; those with unfavorable patterns have a 50% chance of improvement [9].

Others reasons for discontinuing ENG implant: no need for contraception 1%, plans pregnancy 4%, unhappy with bleeding pattern 27%, acne 2%, weight control issues 9%, mood related issues 10%, cramping, pain, bloating 3%, loss of libido 1%, other reason 5%, no reason given 12%, only one reason given 14 %, multiple reasons given 24 % [30]

Most effects occur after ENG implant insertion and tend to disappear within the first months, except for weight changes. Biochemical parameters change with the use of ENG implantation, but were not significant to cause clinical sequelae [9,12].

On the other hand, certain limitations should be considered when evaluating these results. The current sample is rather heterogeneous. Future research should also examine ENG implantation in adolescent samples that are more homogeneous in terms of their sociodemographic characteristics, which could have repercussion on possible measured outcomes. The present study did not collect any information on the sexual partners of the surveyed adolescents, who should be addressed by next research, in order to understand this factor involved in multimodal female sexual functioning. In addition, the main limitation of this study refers to the difficulty of participants' follow-up in designing a prospective cohort study with a population that often change telephone number, address and did not communicate these modifications to the researchers. Nevertheless, the authors emphasize that follow-up losses were minimal.

5. CONCLUSION

Despite the perception of negative aspects (main complaint vaginal bleeding) about ENG implantation, adolescents and young adults also perceive positive aspects such as ease of use, lack of need for regular prescriptions as in other contraceptive methods, and contraceptive method efficacy. Pre-insertion counseling is of great importance to promote tolerance and adherence to the ENG implant. There were changes in lipid and carbohydrate metabolism, as well as in liver and kidney functions, but these modifications had no clinical repercussion. In addition, considering the ENG implant, it did not influence blood pressure over time, and satisfaction rates and adherence/continuity to the method was high. Taken together, these results reinforce the importance of providing this population (adolescents as a whole, vulnerable and non-vulnerable) with a safe, reliable and effective contraceptive method, since once ENG implant is inserted, it does not require any action by the user for their contraceptive effect. Our

results also reinforce that ENG implant is considered first-rate options for adolescents, as recommended by AAP, ACOG, CDC and WHO.

The authors conclude that increasing the supply of ENG implants in the public health system could decrease mortality and morbidity related to unplanned pregnancy in both, vulnerable and non-vulnerable adolescents. It is very common in adolescent population to be worthless, carelessness for their health, sexual, physical and/or psychological violence. By avoiding unwanted pregnancies, the risk of clandestine abortion, legal abortion and pregnancy-related morbidity and mortality could be decreased, and would prevent this vicious and often silent cycle of violence and vulnerability from continuing in their children, since unwanted children at birth are much more likely to be at risk such as abandonment, carelessness, abuse, physical, psychological and/or sexual violence.

6. ACKNOWLEDGEMENTS

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. In particular, we thank the participants for their time and patience during this study.

7. AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed above participated in this study significantly:

J Villas-Boas: protocol/project development, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing/editing.

LCF Vilodre: protocol/project development, data collection, and interpretation, manuscript writing/editing.

H Marlerb: data interpretation, manuscript writing/editing.

PE Beituned: protocol/project development, data interpretation, manuscript writing/editing.

MF Jiménez: protocol/project development, data interpretation, manuscript writing/editing.

8. CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None of the authors have conflicts of interest related to this study, either financial or otherwise.

9. REFERENCES

[1] Diedrich J, Klein D, Peipert J. Long-acting reversible contraception in adolescents: a

- systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:364-374.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.12.024>.
- [2] <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def> n.d.
- [3] Brasill M da S. Informações sobre Gravidez na Adolescência; <http://www.saude.gov.br/saude-para-voce/saude-do-adolescente-e-do-jovem/informacoes-sobre-gravidez-na-adolescencia2> n.d.
- [4] Raidoo S, Kaneshiro B. Providing Contraception to Adolescents. *Obs Gynecol Clin N Am* 2015;42:631–45. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2015.08.004>.
- [5] Finer L, Zolna M. Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008-2011. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:408–9. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000340>.
- [6] Secura G, Madden T, McNicholas C, Mullersman J, Buckel C, Zhao Q, et al. Provision of no-cost, long-acting contraception and teenage pregnancy. *N Engl J Med* 2014;371:1316–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400506>.
- [7] Ott M, Sucato G, Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics* 2014;134:e1257–81. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2299>.
- [8] Committee on Adolescent Health Care. Committee opinion no. 539: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol* 2012;120:983–8. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b7d>.
- [9] Hofler L, Espey E, ACOG. ACOG PRACTICE BULLETIN Number 186 - Long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. *Am Coll Obstet Gynecol* 2017;130:e251–69.
- [10] Moazzam A, Ayse A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, et al. Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod* 2016;31:2491–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew222>.
- [11] World Health Organization, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs. Family Planning A GLOBAL HANDBOOK FOR PROVIDERS Evidence-based guidance developed through worldwide collaboration. 3rd editi. 2018.

- [12] Hohmann H, Creinin M. The Contraceptive Implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907–17. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e318159c2f6>.
- [13] Lazorwitz A, Aquilante CL, Sheeder J, Guiahi M, Teal S. Relationship between patient characteristics and serum etonogestrel concentrations in contraceptive implant users. *Contraception* 2019;100:37–41. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.03.045>.
- [14] Obijuru L, Bumpus S, Auinger P, Baldwin C. Etonogestrel implants in adolescents: Experience, satisfaction and continuation over 3 years. *J Adolesc Heal* 2015;56:S38–9. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.078>.
- [15] Gerancher K and, Care. C on AH. ACOG COMMITTEE OPINION Number 710 - Counseling Adolescents About Contraception. *Am Coll Obstet Gynecol* 2017:1–7.
- [16] Berenson A, Tan A, Hirth J. Complications and continuation rates associated with 2 types of long-acting contraception associated with 2 types of long-acting contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2015;June:761.e1-761.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.028>.
- [17] Lopez L, Edelman A, Chen M, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst F. Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;28;(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008815.pub4>.
- [18] Santos P, Madden T, Omvig K, Peipert J. Changes in body composition in women using long-acting reversible contraception. *Contraception* 2017;95:382–9. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.12.006>.
- [19] Hernandez-Juarez J, Garcia-Latorre E, Moreno-Hernandez M, Moran-Perez J, Rodriguez-Escobedo M, Cogque-Hernandez G, et al. Metabolic effects of the contraceptive skin patch and subdermal contraceptive implant in Mexican women: A prospective study. *Reprod Health* 2014;11:1–11. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-11-33>.
- [20] Bahamondes L, Brache V, Ali M, Habib N. A multicenter randomized clinical trial of etonogestrel and levonorgestrel contraceptive implants with nonrandomized copper intrauterine device controls: effect on weight variations up to 3 years after placement. *Contraception* 2018;98:181–7. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.05.009>.
- [21] Romano M, Braun-Courville D. Assessing Weight Status in Adolescent and Young Adult Users of the Etonogestrel Contraceptive Implant. *J Pediatr Adolesc Gynecol*

- 2018;31:162–87. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.02.026>.
- [22] Omoladun O, Bolanle B. Jadelle versus implanon: Weight gain 12 months after insertion. *Int J Gynecol Obstet Int* 2018;143:158–542. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12582>.
- [23] Friend DR. Development of controlled release systems over the past 50 years in the area of contraception. *J Control Release* 2016;240:235–41. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.043>.
- [24] Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro L, Kaunitz A. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646–53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.140>.
- [25] Oderich C, Wender MC, Lubianca J, Santos L, Mello G. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. *Contraception* 2012;85:173–6. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.05.018>.
- [26] Vicente L, Mendonc D, Dingle M, Duarte R, Boavida JM. Etonogestrel implant in women with diabetes mellitus. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 2008;13:387–95. <https://doi.org/10.1080/13625180802382604>.
- [27] Villas-boas J, Vilodre LC, Malerba H, Pontremoli M, Foresti M, El Beitune P. Metabolic safety of the etonogestrel contraceptive implant in healthy women over a 3-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;202:51–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.025>.
- [28] Guazzelli C, Queiroz F, Barbieri M, Barreiros F, Torloni MR, Araujo F. Metabolic effects of contraceptive implants in adolescents. *Contraception* 2011;84:409–12. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.02.006>.
- [29] Merki-Feld G, Rosselli M, Imthurn B, Spanaus K. No effect of Implanon on inflammatory cardiovascular parameters. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:951–5. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.564684>.
- [30] Weisberg E, Bateson D, Mcgeechan K, Mohapatra L. A three year comparative study of continuation rates, bleeding patterns and satisfaction in Australian women using a progestogen-only implant or hormonal intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* 2013;18:S114–5. <https://doi.org/10.3109/13625187.2013.793038>.

10. TABLES

Table 1 – Characteristics of all surveyed adolescents. Data presented as mean \pm standard deviation (\pm SD) or absolute (n) and relative (%) frequencies.

Variables	Total (N=134)	Vulnerable (n=28)	Non-vulnerable (n=106)	*p-value
Age (in years)	16.3 \pm 1.6	15.5 \pm 1.7	16.4 \pm 1.6	0.006
Ethnicity				0.435
White	94 (71.8)	18 (69.2)	76 (72.4)	
Black	29 (22.1)	5 (19.2)	24 (22.9)	
Brown	7 (5.3)	3 (11.5)	4 (3.8)	
Yellow	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	
Schooling level				0.030
Illiterate	1 (0.8)	1 (4.2)*	0 (0.0)	
Special education school	2 (1.6)	2 (8.3)*	0 (0.0)	
Incomplete Elementary School	38 (29.9)	8 (33.3)	30 (29.1)	
Complete Elementary School	23 (18.1)	4 (16.7)	19 (18.4)	
Incomplete High School	28 (22.0)	4 (16.7)	24 (23.3)	
Complete High School	29 (22.8)	4 (16.7)	25 (24.3)	
Incomplete College	6 (4.7)	1 (4.2)	5 (4.9)	
Use of medications				≤ 0.001
No	110 (82.1)	10 (35.7)	100 (94.3)*	
Yes	24 (17.9)	18 (64.3)*	6 (5.7)	
Smoking habit				0.650
No	94 (74.6)	18 (69.2)	76 (76.0)	
Yes [#]	32 (25.4)	8 (30.8)	24 (24.0)	
Parity				≤ 0.001
None	74 (55.2)	25 (89.3)*	49 (46.2)	
1 – 2	58 (43.3)	3 (10.7)	55 (51.9)*	
> 2	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.9)	
Contraceptive method before ENG implant				0.649
No	27 (20.1)	7 (25.0)	20 (18.9)	
Yes ^{##}	107 (79.9)	21 (75.0)	86 (81.1)	

[#] 8 not reported (6%); <20 cigarettes (n=22; 68.8%) e \geq 20 cigarettes (n=10; 31.3%). ^{##} Combined oral contraceptive method (n=49; 45.8%); condom (n=20; 18.7%); injectable hormone (n=33; 30.8%); IUD (n=1; 0.9%) and others (n=4; 3.7%). *Statistically significant association by the adjusted residual analysis. Significance set as $p \leq 0.05$.

Table 2 – Adverse events. Data presented as absolute (n) and relative (%) frequencies.

Variables	Total (n=124)	Vulnerable (n=26)	Non-vulnerable (n=98)	*p-value
Irregular bleeding without medication	48 (38.7)	7 (26.9)	41 (41.8)	0.245
Irregular bleeding leading to the use of control medication	46 (37.1)	13 (50.0)	33 (33.7)	0.192
Constant bleeding that lead to ENG implant removal	8 (6.5)	1 (3.8)	7 (7.1)	1.000
Regular bleeding	4 (3.2)	0 (0.0)	4 (4.1)	0.578
Amenorrhea	11 (8.9)	4 (15.4)*	7 (7.1)	≤0.001
Weight gain	12 (9.7)	2 (7.7)	10 (10.2)	1.000
Headache	7 (5.6)	0 (0.0)	7 (7.1)	0.343
Breast pain	3 (2.4)	0 (0.0)	3 (3.1)	1.000
Acne	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.0)	1.000
Dysmenorreha	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.0)	1.000
Nausea	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
Loss of hair	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
Mood variation	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000
Decreased libido	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	1.000

*Statistically significant association by the adjusted residual analysis. Significance set as $p \leq 0.05$.

Table 3 – Variable evaluation over time. Data presented as mean \pm standard error of mean (\pm SEM).

Variables	Basal	2nd year	3rd year	GEE Time *p-value	GEE Interaction Group x Time *p-value
Weight (kg)					0.896
Vulnerable	62.0 \pm 2.2 ^a	64.2 \pm 3.0 ^{ab}	68.1 \pm 3.3 ^b	0.011	
Non-vulnerable	60.3 \pm 1.1 ^a	61.9 \pm 2.1 ^{ab}	65.3 \pm 1.6 ^b	\leq0.001	
BMI (kg/m ²)					0.834
Vulnerable	25.1 \pm 0.8 ^a	26.0 \pm 1.2 ^{ab}	27.6 \pm 1.3 ^b	0.035	
Non-vulnerable	23.7 \pm 0.4 ^a	24.0 \pm 0.7 ^a	25.7 \pm 0.6 ^b	\leq0.001	
Systolic blood pressure					0.987
Vulnerable	110.7 \pm 2.3	109.5 \pm 2.5	110.6 \pm 3.4	0.812	
Non-vulnerable	110.8 \pm 1.1	109.2 \pm 1.9	110.8 \pm 1.3	0.647	
Diastolic blood pressure					0.949
Vulnerable	69.6 \pm 2.0	66.3 \pm 1.7	68.2 \pm 2.8	0.230	
Non-vulnerable	69.3 \pm 1.0	66.6 \pm 1.5	68.8 \pm 1.1	0.144	
Fasting glycemia					0.188
Vulnerable	81.9 \pm 1.6 ^a	87.5 \pm 2.7 ^{ab}	88.5 \pm 2.6 ^b	0.024	
Non-vulnerable	83.6 \pm 0.7 ^a	82.6 \pm 1.4 ^a	88.4 \pm 1.3 ^b	\leq0.001	
Total cholesterol					0.002
Vulnerable	145.9 \pm 3.8	158.9 \pm 9.0	156.3 \pm 8.6	0.216	
Non-vulnerable	163.8 \pm 3.5 ^b	149.6 \pm 4.2 ^a	145.9 \pm 3.2 ^a	\leq0.001	
HDL					0.058
Vulnerable	44.3 \pm 2.0	41.8 \pm 2.0	44.7 \pm 2.2	0.380	
Non-vulnerable	50.0 \pm 1.3 ^b	47.4 \pm 1.8 ^{ab}	45.0 \pm 1.0 ^a	\leq0.001	
LDL					0.005
Vulnerable	83.1 \pm 3.6 ^a	99.1 \pm 6.6 ^b	94.6 \pm 6.0 ^{ab}	0.030	
Non-vulnerable	95.5 \pm 3.2 ^b	89.9 \pm 3.1 ^{ab}	87.7 \pm 2.8 ^a	0.042	
Triglycerides					0.036
Vulnerable	92.9 \pm 8.1	89.1 \pm 11.5	86.1 \pm 14.7	0.874	
Non-vulnerable	89.7 \pm 4.4 ^b	60.9 \pm 4.2 ^a	66.6 \pm 3.2 ^a	\leq0.001	
AST					0.449
Vulnerable	22.3 \pm 2.2 ^b	17.7 \pm 0.9 ^a	16.7 \pm 1.3 ^a	0.037	
Non-vulnerable	19.0 \pm 0.8 ^b	17.1 \pm 0.8 ^{ab}	15.9 \pm 0.6 ^a	0.005	

ALT					0.689
Vulnerable	17.8 ± 1.9	17.2 ± 1.6	17.4 ± 1.8	0.949	
Non-vulnerable	17.7 ± 1.5	16.8 ± 1.2	18.9 ± 1.3	0.431	
GGT					0.513
Vulnerable	24.9 ± 5.6	31.8 ± 3.5	30.6 ± 3.2	0.594	
Non-vulnerable	18.9 ± 1.2 ^a	25.9 ± 2.0 ^b	29.3 ± 2.3 ^b	≤0.001	
Ureia					0.003
Vulnerable	28.6 ± 2.6	26.7 ± 1.5	28.1 ± 1.8	0.720	
Non-vulnerable	22.9 ± 0.6 ^a	28.4 ± 1.2 ^b	29.8 ± 0.8 ^b	≤0.001	
Creatinine					0.979
Vulnerable	0.63 ± 0.02 ^a	0.78 ± 0.02 ^b	0.76 ± 0.03 ^b	≤0.001	
Non-vulnerable	0.65 ± 0.01 ^a	0.75 ± 0.01 ^b	0.75 ± 0.01 ^b	≤0.001	

*Generalized Estimating Equations (GEE). Total N=124. Vulnerable adolescents n=26. Non-vulnerable adolescents n=98.

^{a,b,c}Equal letters do not differ by Bonferroni test at 5% significance. Significance set as $p \leq 0.05$.

Table 4 – Satisfaction assessment and reason for ENG implant withdrawal. Data presented as absolute (n) and relative (%) frequencies.

Variable	Total (N=134)	Vulnerable (n=28)	Non-vulnerable (n=106)	*p-value
Satisfaction				0.913
Satisfied, would put ENG implant again	91 (74.6)	18 (72.0)	73 (75.3)	
Satisfied, would not put Eng implant again	12 (9.8)	3 (12.0)	9 (9.3)	
Not satisfied	19 (15.6)	4 (16.0)	15 (15.5)	
Time of ENG implant before withdrawal				0.356
Did not remove ahead of time	96 (85.7)	20 (83.3)	76 (86.4)	
19 – 24 months of use	7 (6.3)	2 (8.3)	5 (5.7)	
10 – 18 months of use	3 (2.7)	0 (0.0)	3 (3.4)	
7 – 10 months of use	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)	
3 – 6 months of use	3 (2.7)	1 (4.2)	2 (2.3)	
Up to 3 months of use	1 (0.9)	1 (4.2)	0 (0.0)	
ENG implant withdrawal reason				0.930
Right time, uneventful	85 (75.9)	17 (70.8)	68 (77.3)	
Continuous bleeding	8 (7.1)	1 (4.2)	7 (8.0)	
Desire to gestate	5 (4.5)	2 (8.3)	3 (3.4)	
Amenorrhea	3 (2.7)	1 (4.2)	2 (2.3)	
Bleeding and weight gain	3 (2.7)	1 (4.2)	2 (2.3)	
Bleeding and headache	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.3)	
Irregular bleeding and acne	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	
Significant increase of menstrual flow	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	
Weight gain	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	
Psychological problems	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	

*Statistically significant association by the adjusted residual analysis. Significance set as $p \leq 0.05$.

11. FIGURE

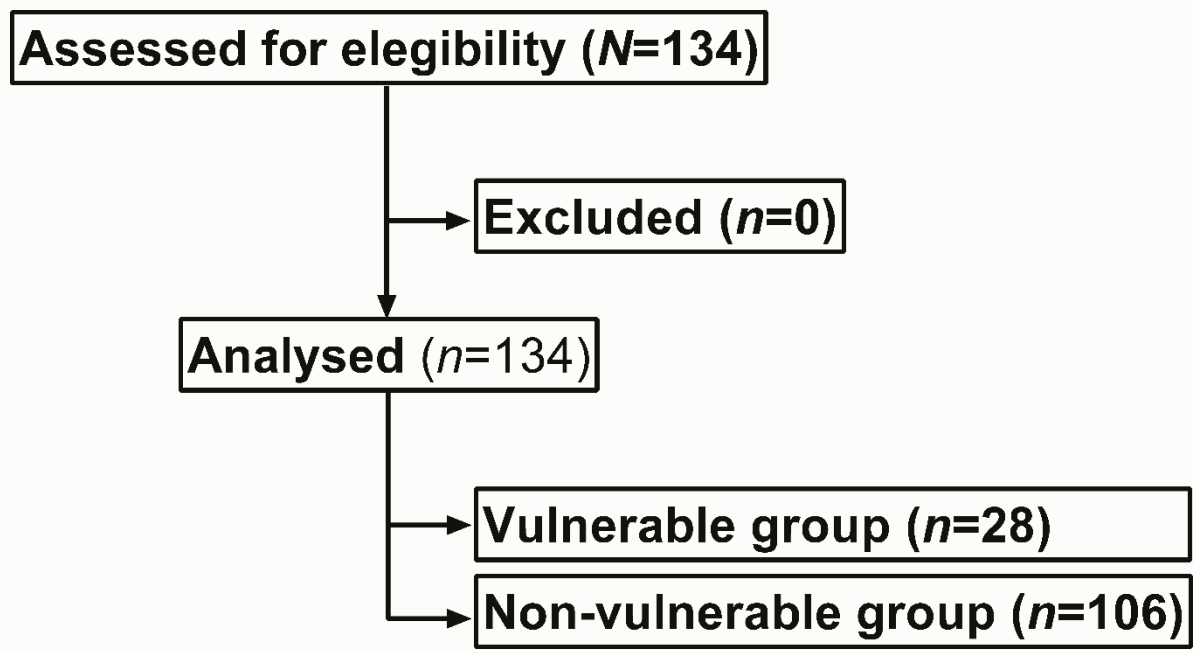


Figure 1. Flowchart indicating selection of study participants.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gravidez na adolescência é um importante tema de debate e alvo de políticas públicas em praticamente todo o mundo. No Brasil, dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) do Ministério da Saúde de 2017 mostram 480.923 nascidos vivos de mães entre 10 e 19 anos, representando 16,45% de nascidos vivos no país (11). A pesquisa Nascer no Brasil constatou que 66% das gestações em adolescentes são indesejadas (12). As gestações indesejadas são 4 vezes mais frequentes em mulheres com idade menor ou igual a 19 anos, com baixa escolaridade (quanto menos anos de escolaridade, maior a frequência de gestação não planejada), em populações de baixo nível socioeconômico (5 vezes mais frequente, quando comparadas com a população de alto nível socioeconômico) e em populações vulneráveis (1). Em muitos destes casos, são maiores os riscos de nascimento prematuro, recém-nascido com baixo peso, gravidez não planejada terminando em aborto induzido realizado clandestinamente com maiores chances de complicações e morte materna com importante impacto aos serviços de saúde e às famílias (14).

Com a realização deste trabalho podemos constatar que entre a população vulnerável o nível de escolaridade é mais baixo o que favorece a não adesão adequada aos MAC. Muitas fazem uso de medicações contínuas em função de patologia prévia e a amenorreia foi quase 2 vezes mais frequente neste grupo quando comparada a não vulneráveis. Houveram modificações no perfil lipídico, função hepática, renal e metabolismo de carboidratos, mas sem repercussão clínica. Não houve modificação ao longo do tempo na pressão arterial. Apresentaram também um índice de satisfação de 72% e 83,3% retiraram no tempo de 3 anos. Tudo isto reforça a importância de oferecer a esta população um MAC seguro, confiável, eficazes pois, uma vez inseridos, não requerem nenhuma ação da usuária sendo considerados opções de primeira linha para adolescentes pela AAP, ACOG, CDC e OMS.

O aumento na oferta do implante de ENG no sistema público de saúde poderá diminuir a mortalidade e morbidade relacionada a gestação não planejada nesta população.

É muito comum nesta população a menos valia, o descuido por sua saúde, a violência sexual, física e/ou psicológica. Evitando a gestação indesejada estaremos diminuindo o risco do aborto clandestino, aborto legal, morbidade e mortalidade

relacionada a esta gravidez para estas adolescentes e impediríamos que este ciclo vicioso e muitas vezes silencioso da violência e vulnerabilidade continue em seus filhos.

Crianças indesejadas ao nascerem encontram-se muito mais propensas a situação de risco como abandono, descuido, maus tratos, violência física, psicológica e/ou sexual.


PERSPECTIVAS

Infelizmente é muito comum vermos adolescentes com gestação não planejada com curto intervalo intergestacional. No pós-parto, a contracepção normalmente é prescrita na consulta de revisão do puerpério em 4 a 6 semanas e 10 a 40% das mulheres não comparecem a esta consulta (189). A contracepção logo após o parto é uma boa estratégia para evitar nova gestação não planejada com curto intervalo intergestacional. Recente revisão do Cochrane mostrou que a taxa de inserção foi maior quando inserido no pós-parto imediato em comparação com a postergação da inserção para visita posterior (200). Alteração no padrão de sangramento vaginal e alterações de peso são motivos importantes para retirada do implante; contudo, pouco se sabe sobre como seria a diminuição do peso no pós-parto com o uso do implante de ENG em adolescentes.

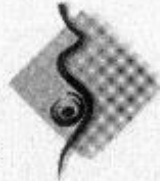
Em função disto, estamos propondo um novo estudo de coorte prospectivo a ser realizado em Hospital Público com esta população. Com o objetivo de avaliar: efeitos adversos em puérperas adolescentes que inseriram o Implante de ENG no pós-parto imediato, variações de peso, características demográficas, sociais (permanência na escola), taxa de amamentação, taxas de satisfação e continuidade do método. Os recém-nascidos também serão acompanhados e serão avaliados com relação a ganho de peso e desenvolvimento físico. Todos serão acompanhados por 03 anos. Serão convidadas adolescentes no Hospital de Referência, no pós-parto que desejem utilizar o implante de ENG e estejam nas categorias 1 ou 2 dos critérios médicos de elegibilidade da OMS para o implante de ENG. O projeto de pesquisa está sendo elaborado e estamos vendo financiamento para a pesquisa.

ANEXOS E APÊNDICES

ANEXO 1. PARECER CEP – HMIPV



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal da Saúde
Hospital Materno Infantil Presidente Vargas




Porto Alegre, 20 de janeiro de 2010.

Ilmo (a) Sr. (a)
Jaqueline Villas Boas e Silva

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "Avaliação dos Efeitos Metabólicos do Implante Contraceptivo de Etonogestrel" do (a)s pesquisador(a) **Jaqueline Villas Boas e Silva**, protocolado neste CEP sob nº 02/2010 foi **Aprovado**, pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HMIPV, em 13/01/2010 estando ética e metodologicamente adequado às Diretrizes e Normas Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo Seres Humanos – (Resolução 196/96) – do Conselho Nacional de Saúde. Informamos que os autores deverão encaminhar relatórios semestrais sobre o andamento do projeto, bem como relatório final quando do término do mesmo.

Atenciosamente,



Dr Ricardo Meyer
Presidente do Comitê de Ética em
Pesquisa/HMIPV

Av. Independência, 661 - Cep: 90035-076 - Porto Alegre-RS
Fone: (51) 3300-3000 Fax: (51) 3306-0075

ANEXO 2. PARECER CEP – UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Avaliação dos efeitos metabólicos do uso do implante contraceptivo de etonogestrel

Pesquisador Responsável :Patricia El Beitune

Parecer 1059/10

Data da Versão 01/03/2010

Cadastro 590/10

Data do Parecer 08/04/2010

Grupo e Área Temática I.2 Reprodução Humana

Objetivos do Projeto

Avaliar os efeitos metabólicos do implante de etonogestrel, em mulheres em idade reprodutiva do ambulatório do HMIPV, colocados de maio de 2007 a maio de 2008.

Sumário do Projeto

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo, avaliando IMC, pressão arterial, exames laboratoriais(TGO, TGP, Gama-GT, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios, ureia, creatinina, insulina de jejum, glicose de jejum, glicose no tempo 30, 60, 90 e 120 minutos após sobrecarga com 75g de dextrose), modificação nos ciclos menstruais e o índice de falha do método de contracepção, ainda a satisfação com o implante e tempo de permanência com o mesmo, e efeitos colaterais outros.

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Ausente
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Não
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Ambulatórios do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas

Introdução	Adequada
------------	----------

Comentários sobre a introdução

Objetivos	Adequados
-----------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 410 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Menores de 18 anos
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Crterios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Periodo de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Não necessário
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Cronograma	Adequado
Data de início prevista	01/01/2010

Data de término prevista	12/12/2011
Orçamento	Comentário
Fonte de financiamento externa	Não

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento
Os exames subsidiários fazem parte da avaliação clínica de rotina do Hospital. As demais despesas, num total de R\$ 3.150,00 serão custeadas pelo pesquisador.

Referências Bibliográficas	Adequadas
----------------------------	-----------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

O projeto já vem com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, assinada pelo Dr. Ricardo Meyer, em 20 de janeiro de 2010 (Protocolo 02/2010)

ANEXO 3. PLATAFORMA BRASIL



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO OBSERVACIONAL DESCRITIVO RETROSPECTIVO REALIZADO NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL PRESIDENTE VARGAS e AVALIAÇÃO DE EFEITOS ADVERSOS, MODIFICAÇÕES NO PERFIL METABÓLICO, TEMPO DE PERMANÊNCIA DO MÉTODO E ÍNDICE DE PEARL EM PACIENTES QUE UTILIZARAM IMPLANTE DE ETONOGESTREL

Pesquisador: JAQUELINE VILLAS BOAS E SILVA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 70404217.9.0000.5329

Instituição Proponente: Hospital Materno Infantil Presidente Vargas - HMIPV - RS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.172.865

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional descritivo retrospectivo aninhando em um estudo de coorte prospectivo com adultas e adolescentes, realizado no período de 2007 a 2011, com a utilização de Implante de ENG no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV) em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

Analizou, no estudo original, as seguintes variáveis: peso, índice de massa corporal, pressão arterial sistêmica e perfil metabólico, incluindo glicemia de jejum e perfil lipídico nos tempos 0 (pré-implante), 1, 2 e 3 anos (pós a inserção do implante). Agora propõe analisar outras variáveis que não estavam previstas no projeto anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário é avaliar as alterações metabólicas, efeitos adversos e tempo de permanência do implante de ENG em mulheres adultas e adolescentes, que colocaram o mesmo, no ambulatório do HMIPV, de maio de 2007 a maio de 2008.

Objetivo Secundário são: avaliar as variações de IMC (Índice de massa corporal), pressão arterial, exames laboratoriais (aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), Gama

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar

Bairro: Independência

CEP: 90.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3289-3377

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 2.172.865

glutamil transpeptidase (GGT), Glicemia de jejum (GJ), Colesterol Total (CT), Colesterol high-density lipoprotein (HDL), Colesterol Low Density Lipoprotein (LDL), Triglicerídeos (Trig), Ureia (Ur), Creatinina (Cr)), modificações nos ciclos menstruais e o índice de Pearl, taxa de continuidade do implante de ENG, outros efeitos colaterais e grau de satisfação das usuárias com este método.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a autora, com relação aos riscos, serão instituídos os cuidados necessários para minimizar todos os riscos relativos à violação ou quebra do sigilo dos dados envolvendo a pesquisa clínica com seres humanos conforme previsto na Resolução 466/2012 CNS/MS, gerando para seus participantes o mínimo de riscos possíveis.

Quanto aos benefícios, não há benefício direto a estes pacientes, porém este estudo trará aumento do conhecimento científico sobre este assunto e poderá beneficiar futuros pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os casos deste estudo já foram coletados e os consentimentos informados já obtidos, pois o mesmo é uma extensão do projeto submetido e aprovado nos Comitê de Ética do HMIPV sob nº 02/2010, CAAE Nº 0002.0.130.000.10, e na UFCSPA sob o parecer nº 1059/2010. Face ao volume de informações obtidas no primeiro projeto a pesquisadora optou por subdividir a amostra.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão adequados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto ética e metodologicamente adequado conforme a legislação em vigor.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Informamos que toda e qualquer alteração do projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP HMIPV.
2. O pesquisador deverá apresentar relatórios semestrais de acompanhamento do projeto, bem como relatório final quando do término do mesmo.
3. Para o ingresso nas dependências do hospital o pesquisador responsável deverá solicitar ao CEP HMIPV a confecção de crachá para toda a equipe de pesquisa.
4. Para o início da pesquisa, o investigador deverá apresentar à chefia do serviço onde será realizada a pesquisa o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo CEP.

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar

Bairro: Independência

CEP: 90.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3289-3377

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br



HOSPITAL MATERNO
INFANTIL PRESIDENTE
VARGAS - HMIPV - RS



Continuação do Parecer: 2.172.865

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_949824.pdf	23/06/2017 16:23:56		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOIMPLANTEENG.doc	23/06/2017 16:22:44	JAQUELINE VILLAS BOAS E SILVA	Aceito
Folha de Rosto	IMPLANTEENG.pdf	23/06/2017 16:15:56	JAQUELINE VILLAS BOAS E SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 14 de Julho de 2017

Assinado por:
Maria da Graça Alexandre
(Coordenador)

Endereço: Av. Independência 661- Bl. C 7º andar

Bairro: Independência

CEP: 90.035-076

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3289-3377

E-mail: hmipv.cep@hmipv.prefpoa.com.br

APÊNDICE 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 18 ANOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – PACIENTES MENORES DE 18 ANOS AVALIAÇÃO DOS EFEITOS METABÓLICOS DO USO DO IMPLANTE CONTRACEPTIVO DE ETONOGESTREL

Você que colocou nos anos entre 2007 e 2008, no Hospital Materno Infantil Presidente Vargas, aquele bastãozinho logo abaixo da pele do seu braço, que você conhece como nome de implante e que contém uma substância que tem por objetivo prevenir gestação não planejada, lembra que na época você fora esclarecida que, como qualquer medicação, você poderia apresentar efeitos colaterais não desejados e que aceitou mesmo assim colocar o implante, está sendo convidada a participar deste estudo que tem por objetivo avaliar se houveram efeitos no seu organismo causados pelo uso do Implante. Aceitando participar do estudo, na consulta verificaremos como estão seus ciclos menstruais, há quanto tempo colocou o implante, avaliaremos novamente o peso, a pressão arterial e faremos exames de sangue para ver como está o seu fígado, os seus rins, a quantidade de açúcar e de gordura no sangue, exames que independente de sua participação no estudo, são parte da avaliação que na época em que você colocou o implante ficou esclarecido da importância de ver se o seu organismo se adaptaria com este método anticonceptivo.

O desconforto ou eventuais risco de sua participação neste estudo, não existem. Não será realizada nenhuma avaliação que não estava prevista por ocasião da colocação do seu implante.

Como benefícios desta avaliação, esperamos poder ver se houve vantagem com o uso deste Implante em relação a outros contraceptivos e confirmando esta vantagem poder sugerir para que outras mulheres se beneficiem deste método anticonceptivo. Também poderemos avaliar se há realmente necessidade de repetir os exames, qual é o intervalo adequado para repetir estes exames, que são considerados hoje de rotina e que você faria, independente de participar da pesquisa.

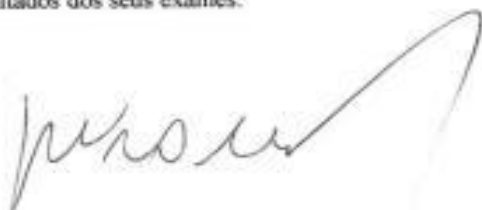
Você não terá nenhuma despesa para participar deste estudo e também não receberá nenhuma remuneração pela participação. Não existe patrocinador neste estudo.

Preciso te esclarecer que, se por algum motivo você não quiser participar do estudo, isso não influenciará no seu atendimento dentro do hospital. Você tem toda a liberdade para decidir e mesmo remover-se da pesquisa a qualquer momento.

Se você tiver alguma pergunta a respeito deste estudo, você pode fazê-la diretamente para mim quando achar necessário que tentarei minimizar suas dúvidas.

É importante que saiba que o seu nome ficará em sigilo. Não serão revelados a ninguém além de você os resultados dos seus exames.

CEP/UFCSPA
TCLE
APROVADO
08/04/10
JOSÉ G. V. TABORDA
COORDENADOR



pes

Desta forma, peço que assine este termo de consentimento, confirmando que fora informada do conteúdo desta pesquisa e que caso tenha novas perguntas sobre este estudo, posso chamar a Dr^a Patrícia El Beitune no endereço Rua Prof. Annes Dias 285, telefone 32148525 / 93117003. Para qualquer pergunta sobre os seus direitos como participante deste estudo ou se pensa que foi prejudicada por algum motivo como participante deste estudo, posso chamar a Dr^a Jaqueline Villas Boas e Silva, endereço Rua Independência 661, telefone 32893362 / 97072548 e o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), localizado na Rua Sarmento Leite 245, anexo I ao prédio principal da UFCSPA, telefone 33038804.

Declaro que recebi cópia do presente Termo do Consentimento.

Assinatura do Paciente

Nome do Paciente

Representante legal (Nome e Assinatura)

___/___/___

Assinatura do Pesquisador

Nome do Pesquisador

___/___/___

Este formulário foi lido para _____ em ___/___/___
pela Dr^a Jaqueline Villas Boas e Silva enquanto eu estava presente.

Assinatura de testemunha

Nome de testemunha

Porto Alegre, ___/___/___

CEP/UFCSPA
TC LE
APROVADO
08/04/10
JOSÉ G. V. TABORDA
COORDENADOR



PES

APÊNDICE 3. ORIENTAÇÕES PARA COLOCAÇÃO DE IMPLANTE DE ETONOGESTREL

1. Você está colocando um Implante subdérmico - Implante de Etonogestrel - contraceptivo de longa duração, pelo qual uma pequena quantidade do hormônio é liberada continuamente, passando do implante para o corpo durante 03 anos.
2. O implante é colocado na parte interna do braço, logo abaixo da pele, com anestesia local. Não é necessário nenhum curativo ou medicação sobre o local. EVITE coçar.
3. Informe o médico sobre o uso de medicações de uso contínuo, antibióticos, medicações psiquiátricas ou outras.
4. Contraindicações: o implante não deve ser colocado nos seguintes casos: gravidez, doenças circulatórias, diagnóstico médico de doenças do fígado, tumores, sangramentos vaginais não identificados. Se estiver incluído em algum desses casos, avise o médico antes da colocação do implante. Caso ocorra qualquer uma destas situações no futuro, procure o médico imediatamente, para avaliar a retirada do implante.
5. O implante pode ser usado durante a amamentação, não diminuindo a produção do leite.
6. Durante o seu uso podem ocorrer alterações no ciclo menstrual: sangramento irregular, ficar todo o período sem menstruar; isto NÃO afeta o efeito da medicação.
7. Como todos os anticoncepcionais hormonais, NÃO PROTEGE contra as infecções por HIV ou qualquer outra infecção sexualmente transmissível.

Nome: _____ Prontuário: _____

Data da colocação: ___/___/___ Retirar em: ___/___/___

ANEXO 4. STROBE STATEMENT CHECKLIST

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	<p>(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract</p> <hr/> <p>(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found</p>
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	<p>(a) <i>Cohort study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up</p> <p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p> <hr/> <p>(b) <i>Cohort study</i>—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed</p> <p><i>Case-control study</i>—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case</p>
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control

		for confounding
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(c) Explain how missing data were addressed
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(e) Describe any sensitivity analyses
Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives

Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.