

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Estudo comparativo do Implante Subdérmico de Etonogestrel e do DIU de Cobre  
no Metabolismo dos Carboidratos**

Carolina Leão Oderich

Orientadora: Prof. Dra Maria Celeste Osório Wender

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas com requisito para obtenção do título de Mestre

Porto Alegre, setembro de 2010

**O23e Oderich, Carolina Leão**

Estudo comparativo do implante subdérmico de etonogestrel e do DIU de cobre no metabolismo dos carboidratos / Carolina Leão Oderich ; orient. Maria Celeste Osório Wender. - 2010.

43 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Metabolismo dos carboidratos 2. Anticoncepcionais femininos 3. Dispositivos intra-uterinos 4. Implantes de medicamentos I. Wender, Maria Celeste Osório II. Título.

NLM: WP 630

## **Agradecimentos**

A todas as pessoas que contribuíram na execução desse estudo, em especial a minha orientadora, Dra Maria Celeste O Wender e a acadêmica de medicina Letícia Maria Santos.

A minha família, ao meu pai João Adolfo e a minha mãe Janice pela eterna dedicação e amor, assim como incansável investimento na educação dos filhos.

A minha irmã Cecília e ao meu irmão Carlos Adolfo que acompanharam todo meu crescimento profissional e estiveram prontos para auxiliar nas adversidades.

Em especial dedico quase todo o esforço na execução desse trabalho àquele que está sempre me apoiando e crescendo comigo, Gustavo.

## Sumário

Resumo .....	5
Lista de Abreviaturas .....	7
Introdução .....	8
Revisão de Literatura .....	10
1. Implantes Contraceptivos .....	10
2. O Implante Anticoncepcional de Etonogestrel.....	10
2.1. <i>Mecanismo de ação</i> .....	10
2.2. <i>Eficácia</i> .....	12
2.3. <i>Efeitos adversos</i> .....	12
2.4. <i>Inserção e remoção</i> .....	13
2.5. <i>Efeitos do implante de ETG</i> .....	14
2.6. <i>Efeitos do implante de ETG no metabolismo dos carboidratos</i> .....	16
3. Avaliação do Metabolismo dos Carboidratos .....	18
3.1. <i>Glicemia</i> .....	18
3.2. <i>Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)</i> .....	18
3.3. <i>Hemoglobina Glicosilada (HbA<sub>1c</sub>)</i> .....	18
4. Resistência à Insulina.....	19
5. Dispositivo Intra-uterino .....	20
6. Justificativa.....	21
Objetivos .....	22
Referências Bibliográficas.....	23
Artigo em inglês .....	28
Anexo I - Ficha de Pesquisa Clínica.....	41
Anexo II- Termo De Consentimento Livre e Esclarecido .....	43

## Resumo

Os anticoncepcionais orais combinados (estrogênio e progestagênio) produzem alterações no metabolismo dos carboidratos bem documentadas. Novos anticoncepcionais em novas formulações e vias de administração ainda não foram bem estudados quanto aos efeitos no metabolismo, principalmente dos carboidratos. O implante de etonogestrel (ETG) é um método anticoncepcional recentemente introduzido no mercado internacional há 12 anos, necessitando constantes pesquisas e avaliação do seu potencial anticoncepcional e riscos para a saúde.

O objetivo desse estudo foi avaliar as alterações metabólicas dos carboidratos causadas pelo uso do implante subdérmico de etonogestrel em mulheres saudáveis, em comparação com mulheres que usam método anticoncepcional não hormonal, o Dispositivo Intra-uterino de Cobre TCU380A.

No período de maio de 2008 a julho de 2010, foram selecionadas mulheres procedentes do ambulatório de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA com idades entre 18 e 40 anos, sexualmente ativas, saudáveis e com ciclos menstruais regulares. Os critérios de exclusão eram: IMC acima de 30, presença de alguma doença metabólica, contra-indicação ao uso de um dos dois métodos propostos. Foram incluídas 24 mulheres no grupo implante e 22 no grupo DIU, permanecendo 20 em cada grupo até o final da pesquisa.

Após a realização de exames laboratoriais (hemograma, glicemia, hemoglobina glicada, insulina de jejum e teste de tolerância à glicose), as pacientes iniciaram o uso do DIU TCU380A ou do implante subdérmico de etonogestrel. Exame físico e nova coleta de exames laboratoriais foram realizados após 6 e 12 meses.

Os grupos eram homogêneos no início do estudo em relação às características de idade, índice de massa corpórea e exames laboratoriais. Não houve diferença estatística no metabolismo dos carboidratos entre implante de ETG no momento 0, 6 e 12 meses (glicemia de jejum  $85.9 \pm 5.13$ ,  $87.05 \pm 5.36$ ,  $88.19 \pm 5.05$ ; insulina jejum  $7.77 \pm 2.42$ ,  $10.64 \pm 9.4$ ,  $8.82 \pm 3.73$ ; teste de tolerância a glicose  $94.8 \pm 25.28$ ,  $96.5 \pm 19.67$ ,  $99.47 \pm 24.6$ ; hemoglobina glicosilada  $5.27 \pm .34$ ,  $5.55 \pm .39$ ,  $5.7 \pm 0.37$ ) e DIU de Cobre no momento 0, 6 e 12 meses (glicemia de jejum  $88.87 \pm 7.2$ ,  $89.65 \pm 5.86$ ,  $88.75 \pm 4.79$ ;

insulina jejum  $7.94 \pm 3.6$ ,  $8.3 \pm 4.1$ ,  $7.34 \pm 3.02$ ; teste de tolerância a glicose  $96.85 \pm 15.16$ ,  $97.48 \pm 13.42$ ,  $91.3 \pm 22.16$ ; hemoglobina glicosilada  $5.41 \pm .49$ ,  $5.75 \pm .41$ ,  $5.9 \pm 0.73$ ). Os demais parâmetros avaliados como índice de massa corporal, pressão arterial não alteraram entre os grupos ao longo do estudo.

Conclui-se, de acordo com este estudo, que o implante contraceptivo de etonogestrel não altera o metabolismo dos carboidratos no período de 12 meses.

## Lista de Abreviaturas

ETG- Etonogestrel

LNG- Levonorgestrel

DIU- Dispositivo Intra-uterino

DMPA - Acetato de Medroxiprogesterônio de Depósito

EE - Etililestradiol

OMS - Organização Mundial de Saúde

ADA - Associação Americana de Diabetes

SOP - Síndrome dos Ovários Policísticos

FDA - Food and Drugs Administration USA

DMO - Densidade Mineral Óssea

SIU-LNG - Sistema Intrauterino de Levonorgestrel

TGO - Aminotransferase Glutamo-oxalacética

TGP - Aminotransferase Glutamo-pirúvica

GGT - Gamaglutamiltransferase

Na - Sódio

K - Potássio

LDL-C – Colesterol Lipoproteína de Baixa Densidade

HDL-C – Colesterol Lipoproteína de Alta Densidade

TOTG- Teste Oral de Tolerância à Glicose

## Introdução

Os anticoncepcionais orais combinados (estrogênio e progestagênio) produzem alterações no metabolismo dos carboidratos já bem documentados. O progestagênio parece produzir um leve, mas significativo efeito na resistência vascular periférica à insulina (1-2).

Anormalidades no metabolismo dos carboidratos são importantes de serem estudadas, porque pequenos distúrbios podem aumentar o risco de doença cardiovascular. A intolerância à glicose, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia estão envolvidas no mecanismo de aterogênese (2). Os esteróides endógenos influenciam no metabolismo dos carboidratos, inclusive na sensibilidade da insulina, que é favorecida por níveis baixos de estrogênio e prejudicada quando os níveis de estrogênio estão elevados (2).

Novos anticoncepcionais, em novas formulações e vias de administração, como o implante subdérmico de ETG, ainda não foram bem estudados quanto aos efeitos no metabolismo, principalmente dos carboidratos.

O implante de ETG é um anticoncepcional de uso subdérmico, de bastonete único de 4 cm de comprimento por 2 mm de diâmetro, contém aproximadamente 68 mg de ETG (um metabólito ativo do desogestrel) e possui a duração de aproximadamente 3 anos. Logo após a inserção ele libera aproximadamente 60-70 microgramas/dia, reduzindo para 40 microgramas/dia em 1 ano e para 25-20 microgramas/dia em 3 anos(3-4). Seu mecanismo de ação consiste em inibir a ovulação (5), aumentar a viscosidade do muco cervical inibindo a penetração do espermatozóide e diminuir a espessura endometrial (3, 5-6). Após sua descontinuação, os níveis séricos de ETG se tornam indetectáveis em 1 semana (4) e a ovulação retorna em 6 semanas (7-8). A taxa de gravidez acumulada entre 2 e 5 anos em mulheres com idade abaixo de 35 anos foi igual a 0, sendo o índice de Pearl 0,38 (IC 0,0 -0,09) (6, 8-10). Esse valor se deve a 6 gestações terem ocorrido com 14 dias de remoção do método e o FDA considera que qualquer gravidez que ocorra em um período tão pequeno de suspensão pode ter possibilidade de falha (10).



O risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral é pequeno em mulheres jovens, contudo o risco cardiovascular aumenta entre usuárias de anticoncepcional oral combinado com algum fator de risco, como idade avançada, hipertensão e tabagismo. Para essas mulheres, métodos anticoncepcionais apenas com progestagênio são os indicados (11).

A diabetes está aumentando sua prevalência, principalmente entre mulheres jovens (12-13). Há várias revisões sistemáticas sobre a relação do uso de anticoncepcionais com alterações no metabolismo da insulina-glicose (14). Estudos sugerem que se avalie melhor o comportamento dos carboidratos durante o uso de implante subdérmico de ETG, pois essas alterações ainda não foram bem observadas e medidas (12).

## Revisão de Literatura

### 1. Implantes Contraceptivos

Em julho de 2006 o FDA liberou o uso do implante de ETG (Implanon ®; NV Organon, Oss, The Netherlands), um sistema de implante anticoncepcional de bastonete único não biodegradável. Contudo o mesmo já vinha sendo utilizado desde 1998 na Europa, Austrália e Indonésia. O implante de ETG é feito de um polímero de etileno vinil acetato, mais estável que o material que é usado no implante mais antigo, de LNG (Norplant ®; Wyeth Pharmaceuticals Inc, USA)(15). Tem durabilidade de 3 anos e em 90% das mulheres a ovulação retorna em 3 semanas (9).

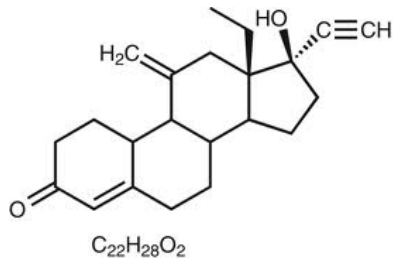
O implante de LNG fora aprovado pelo FDA em 1990 e fora retirado do mercado em 2002 pelas complicações associadas com a sua remoção. O mesmo havia sido exaustivamente estudado por 20 anos antes de ser liberado para venda. É também um progestagênio, tem efeito antiestrogênico importante e previne a gestação tornando o muco cervical impenetrável aos espermatozoides (16). O mesmo é composto por seis pequenos bastonetes agrupados contendo 216g de LNG e pode ser removido em 5 anos. Novos implantes foram sendo desenvolvidos buscando a apresentação de bastonete único, como o Norplant II ® (Jadelle ®), já aprovado pelo FDA, este implante contém 2 bastonetes, 4 cm de comprimento e 150 mg de LNG, e tem duração para ser usado por 3 anos (15).

### 2. O Implante Anticoncepcional de Etonogestrel

#### 2.1. Mecanismo de ação

O ETG é um hormônio progestagênio de terceira geração derivado do desogestrel, sendo seu metabólito ativo o 3-ceto-desogestrel. Esse hormônio é derivado de uma molécula de testosterona, tendo atividade androgênica leve (17).

### Molécula de Desogestrel



[dailymed.nlm.nih.gov](http://dailymed.nlm.nih.gov)

O efeito contraceptivo do anticoncepcional oral combinado se deve primariamente a ação do progestagênio. As ações no muco cervical, tubas e endométrio, também se devem ao efeito dos progestagênios. Apesar dos efeitos clássicos da progesterona, que são mediados por seus receptores, os progestagênios diferem quanto a sua atividade hormonal em sua estrutura de base (18).

O etonogestrel (3-ceto-desogestrel) é um progestagênio derivado da 19-nortestosterona, sendo da classe dos gonanos, possui atividade anti-estrogênica, androgênica leve e fraca atividade glicocorticóide.

Após a inserção o implante de ETG atinge rapidamente o nível sérico de 265,9 pg/mL. O nível sérico máximo é atingido após 4 dias da inserção do implante, podendo variar de 1 a 13 dias. Em um ano o nível sérico de ETG atinge o valor aproximado de 196 pg/mL e 156 pg/mL em 3 anos (6). Após sua retirada, atinge níveis indetectáveis (menor que 20 pg/mL) em 1 semana, podendo levar até 6 semanas (7).

Os níveis de estradiol (E2) inicialmente caem para a fase folicular. Esses níveis logo começam a aumentar, caracterizando o implante como um método que suprime a ovulação, inibindo o pico de LH, mas mantendo níveis endógenos de estradiol adequados (7).

## 2.2. Eficácia

Quando inserido na região subdérmica, o implante de ETG tem proteção contraceptiva por 3 anos. Apresenta baixo índice de falha, pois não depende da lembrança e de uso correto, tendo índice de Pearl de 0,38 (10). Também apresenta baixo risco para gravidez ectópica, aproximadamente 0,002 para 100 implantes colocados, baixo risco se comparado com aos anticoncepcionais orais de progestagênio onde esse risco absoluto varia de 6-20%(8).

Para se avaliar a toxicidade do etonogestrel e sua segurança, diversos estudos estudaram a ação do desogestrel. Após inúmeros estudos em animais e após em humanos, a segurança de uso foi confirmada (19).

De acordo com os critérios de Elegibilidade dos Contraceptivos elaborado pela OMS, esse método pode ser usado (categoria 1) ou geralmente pode ser usado (categoria 2) na maioria das condições médicas. Ele é contra-indicado (categoria 4) em casos de câncer de mama recente e recebe a classificação de categoria 3 da OMS (com risco de uso maior que o benefício) em casos de administração antes de 6 meses pós-parto, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, história prévia de câncer de mama, cirrose, câncer hepático, hepatite viral ativa e uso de drogas que afetam as enzimas hepáticas como rifampicina e certos anticonvulsivantes (20).

## 2.3. Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos do uso deste anticoncepcional são sangramento irregular (amenorréia e *spotting*), acne, dismenorréia e aumento de peso corporal (6, 9).

Uma metanálise avaliou a o implante de ETG e seus principais eventos adversos (10). A queixa mais freqüente quanto ao método se relaciona a irregularidade menstrual, 33,3 % de sangramento irregular, amenorréia em 22,4 %, sangramento contínuo e fraco em 16,9%. A descontinuidade de uso por irregularidade menstrual foi de 14,4% na Europa e em países do Sudoeste da Ásia, Chile e Rússia foi de 3,7%. Outros eventos adversos foram vaginites em 14,5%, dor mamária 12,8%, leucorréia 9,6% e dismenorréia 7,2%. Estudos internacionais mostraram altos índices

de adesão ao método, superando 60% em 2 anos, sendo a maior causa de descontinuação, o sangramento irregular (21-25).

Outra metanálise (26) avaliou a tolerabilidade e os eventos adversos do implante de ETG. O evento não-menstrual mais relatado foi cefaléia em 15,3 % das pacientes, associada ao início do uso do implante, 14,4% relataram vaginites, 13,4% ganho de peso, 13,1% acne e 12,8% dor mamária. A maior causa de descontinuação do método foram os efeitos adversos não menstruais em 13,9% e as irregularidades no sangramento em 10,4%.

Tendo em vista a possibilidade de ocorrer sangramento irregular, antes de realizar a inserção do implante deve-se esclarecer à paciente como funciona esse método e seus efeitos colaterais, diminuindo dessa forma as taxas de retirada precoce do implante (16, 27).

Uma série de casos recente (28), acompanhou 356 mulheres que colocaram implante de ETG: houve um total de 124 (34,9%) de remoções antes de 34 meses de seguimento, dessas 44 (12,4%) foram em decorrência de sangramento irregular sendo 16 (4,5%) antes de 12 meses.

Um estudo randomizado (29) testou opções de tratamento para resolver o sangramento irregular e *spotting* de usuárias de implante de ETG. Foram testados os seguintes tratamentos: I) mifepristone 25mg 2x/dia seguido de EE<sub>2</sub> 20 microgramas, II) doxiciclina 100 mg 2x/dia por 5 dias, III) mifepristone 25 mg 2x por 1 dia mais doxiciclina 2x/dia por 5 dias, IV) doxiciclina 100 mg 2x/dia com EE<sub>2</sub> 20 micrograma/dia, V) placebo 2x/dia por 5 dias. O mifepristone combinado com o EE<sub>2</sub> ou doxiciclina foi significativamente mais efetivo que o placebo para cessar o sangramento em usuária de implante.

#### 2.4. Inserção e remoção

A inserção e remoção do implante devem ser realizadas por um profissional capacitado para a técnica. O momento ideal deve ser indicado pelo médico, podendo ser inserido em até 5 dias após iniciar a menstruação ou em outro momento dependendo do uso prévio de outro método contraceptivo, aborto prévio, ou 6 semanas pós-parto. O aplicador é descartável, deve ser colocado no braço não

dominante, aproximadamente 6-8 cm acima do cotovelo, entre o músculo bíceps e tríceps (6). O tempo médio de colocação é de 0,5 minutos (0,05 a 15 minutos)(9, 30). A eficácia contraceptiva é de 3 anos, quando o implante deve ser retirado. Contudo parece não haver riscos se o implante permanecer por mais tempo (6). Para a remoção deve-se primeiro palpar o local onde se encontra o implante e administrar anestésico local. Realiza-se uma incisão vertical sobre o implante de 2-3 mm e o mesmo é retirado. Se a colocação foi bem feita a retirada tende a ser muito simples. O tempo médio de remoção é de 3,5 minutos (varia de 2 a 60 minutos) (9, 30). O que causa maior dificuldade para a retirada é a aplicação do implante muito profunda, podendo necessitar auxílio de ultrassom para localizá-lo e em alguns casos inclusive ressonância magnética (31).

### 2.5. Efeitos do implante de ETG

Em estudos farmacocinéticos com o ETG ocorre um *clearance* muito rápido do ETG na circulação quando administrado via subcutânea (32).

#### a) Metabolismo ósseo

Os hormônios esteróides, principalmente o estrogênio, modulam o *turnover* da massa óssea. Muitas mulheres estão usando contraceptivos apenas com progestagênio por longo período (33). Um estudo comparativo aberto, prospectivo, avaliou a densidade mineral óssea de mulheres entre 18 e 40 anos de idade usuárias de implante de ETG comparado ou usuárias de DIU de cobre, sendo que a DMO não se modificou significativamente entre os grupos, durante um período de 2 anos (34).

#### b) Hemostasia

Um estudo brasileiro longitudinal envolvendo 20 mulheres avaliou os efeitos hemostáticos do implante de ETG. Não houve efeito pró-trombótico com o uso de ETG durante os seis primeiros meses de uso (35).

#### c) Metabolismo dos lipídeos e alterações hepáticas

Com o uso do implante de ETG parece haver um pequeno aumento no metabolismo dos lipídeos (36-37) e um leve aumento das enzimas hepáticas, não sendo recomendado o uso em pacientes hepatopatas (38). Um estudo não comparativo em mulheres que usaram implante de ETG durante 2 anos não mostrou alterações nos exames laboratoriais ( TGO, TGP, GGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas, cálcio, Na, K, Cl, creatinina, glicose, fósforo, ácido úrico, proteínas totais), no exame físico, no índice de massa corpórea e sinais vitais (9). Outro estudo mais recente também não mostrou alteração nas bilirrubinas, GGT, TGO e TGP ao longo de 2 anos, nem alterações na circulação da veia porta (39).

Recentemente, Dilbaz B *et al* (40) não encontrou alteração no metabolismo dos lipídeos (Colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos) e na função hepática (TGO e TGP) durante 6 meses de seguimento em usuárias de implante de ETG.

Em um estudo prospectivo, não randomizado, *Merki-Feld et al* (11) examinaram os efeitos do implante de ETG nos marcadores endoteliais e inflamatórios para predizer se o mesmo afeta o risco cardiovascular. Não houve efeito negativo sobre a proteína C-reativa, óxido nítrico e colesterol HDL, indicando que o implante de ETG não aumenta o risco cardiovascular em mulheres jovens.

#### d) Tireóide

Um estudo randomizado, aberto, avaliou 80 usuárias de implante de ETG e de LNG e não mostrou alterações significativas nos hormônios da tireóide e nos hormônios adrenais em um período de 2 anos, mostrando também que o implante de ETG é menos androgênico que o implante de LNG (41).

#### e) Amamentação

O implante de ETG possui uso seguro durante a amamentação, não tendo sido observados diferenças no crescimento de crianças em mães que usavam este implante e amamentavam. Também não há modificação nos parâmetros da amamentação como produção de leite, volume e conteúdo durante um período de 4 meses quando comparado com outro método não hormonal, como o DIU (42-43).

#### f) Ovários

Um estudo prospectivo comparou DIU de cobre, implante de LNG e implante de ETG e percebeu presença significativa de cistos ovarianos nos dois grupos do implante. Esses cistos regrediram espontaneamente e não foi necessário nenhum tipo de intervenção cirúrgica (44).

g) Endometriose

Um estudo prospectivo, randomizado, avaliou mulheres com dor pélvica e endometriose histologicamente comprovada, comparando o efeito entre DMPA e implante de ETG na dor pélvica durante 1 ano, sendo a melhora da dor semelhante entre os dois grupos (45).

*2.6. Efeitos do implante de ETG no metabolismo dos carboidratos*

Anormalidades subclínicas no metabolismo dos carboidratos são relatadas em mulheres que usam contraceptivo oral combinado, principalmente aqueles contendo progestagênios de segunda geração com propriedades androgênicas como o levonorgestrel. Os progestagênios de terceira geração são considerados mais neutros, e por essa razão, preferidos para uso mais prolongado (2).

Em geral, a progesterona e o progestagênio reduzem a necessidade de glicose nos músculos e no tecido adiposo devido a um equilíbrio na ação da insulina. Essa redução na tolerância a glicose é compensada por um aumento na secreção de insulina. Grande parte dos estudos é inconsistente e não permitem tirar conclusões quanto à diferença dos progestagênios. Em geral, tratamentos com baixa dose de anticoncepcionais podem causar uma leve resistência à insulina, enquanto que a glicemia não altera (18).

Um estudo realizado em Cingapura comparou os efeitos metabólicos do implante subdérmico de ETG x implante subdérmico de LNG em 80 voluntárias, sendo avaliadas por 24 meses. Este estudo avaliou a glicemia em jejum, insulina em jejum, teste de tolerância a glicose com 75g 2h após jejum, e hemoglobina glicosilada, mostrando um leve aumento na resistência à insulina e na resistência a glicose 2h após em ambos os grupos comparando com os níveis pré-estudo, sem haver diferença entre os dois métodos testados. As alterações foram pequenas, contudo podem implicar em aumento do risco cardiovascular (1).



A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é a endocrinopatia que mais afeta mulheres em idade reprodutiva e está muito relacionada com o aumento da resistência à insulina e aumento do risco cardiovascular, aumentando o risco de *diabetes mellito*. Um estudo retrospectivo avaliou 13 mulheres com SOP e que optaram por usar implante de ETG durante 6 meses, dessas, 11 haviam coletado insulina e glicose de jejum previamente a inserção do implante. Observaram que não houve aumento de peso entre essas mulheres durante o período observado, contudo houve um aumento significativo na insulina de jejum após 6 meses, sugerindo que o uso de implante subdérmico de ETG em mulheres com SOP pode ocasionar aumento em potencial do risco de diabetes e de doença cardiovascular (46).

Sabe-se que tanto o uso do implante de LNG, como o do progestagênio injetável trimestral (DMPA) foram associados com aumento de diabetes tipo 2, aumento da resistência à insulina e aumento importante do ganho de peso (14). Esse mecanismo de aumento de resistência a insulina, ainda precisa ser elucidado. Um dos mecanismos pode ser o aumento de peso observado nas mulheres usuárias desse método. Estudos longitudinais com usuárias de DMPA geralmente mostram aumento de peso, que parecem estar relacionados com mudanças na massa adiposa. Mulheres que usam implante de LNG também apresentam ganho de peso, chegando a ocorrer um ganho de 2,5 kg em 5 anos (14).

O uso do implante de ETG no pós-parto imediato não está associado com efeitos clínicos ou metabólitos adversos, ou no crescimento do recém-nascido (47). Um estudo avaliou os efeitos metabólicos do implante de ETG comparando com DMPA na sua administração no pós-parto imediato, avaliando os efeitos em 0, 6 e 12 meses. Observaram apenas perda significativa de peso no grupo do implante, contudo ao se comparar o efeito na glicose, não houve diferença significativa no período observado (47).

Outro estudo prospectivo avaliou parâmetros bioquímicos e hormonais de 102 mulheres que colocaram implante de ETG ao longo de 3 anos. O estudo comparou o grupo entre si no tempo 0 e após 3 anos. Não encontrou diferença em nenhum dos parâmetros ao longo de 3 anos, inclusive na glicemia de jejum (48).

### 3. Avaliação do Metabolismo dos Carboidratos

#### 3.1. Glicemia

A glicemia de jejum representa a forma mais prática de se avaliar o *status* glicêmico, sendo que apenas dois valores iguais ou maiores a 126 mg/dL em dois momentos diferentes, são suficientes para estabelecer o diagnóstico de diabetes. O valor de glicemia considerado normal pela Associação Americana de Diabetes (ADA) é menor ou igual a 100 mg/dL.

#### 3.2. Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)

Consiste, após coleta de glicemia de jejum, na administração de 75g de glicose anidra ou 82,5 g de glicose monoidratada (dextrose), dissolvidos em 250 a 300 mL de água. Duas horas após colhe-se uma nova glicemia. Deve ser realizado pela manhã, após 8-14 horas de jejum e, pelo menos, três dias de dieta sem restrição de carboidratos.

O TOTG tem baixa reprodutibilidade; por isso, sua indicação está limitada ao diagnóstico de situações específicas como diabetes gestacional e em pacientes com glicemia de jejum duvidoso em que há suspeita de *diabetes mellitus*.

Segundo a ADA, valores de TOTG entre 140 e 200 mg/dL representam tolerância diminuída à glicose e valores acima de 200 mg/dL são diagnóstico de *diabetes mellitus*.

#### 3.3. Hemoglobina Glicosilada (HbA<sub>1C</sub>)

A hemoglobina glicada ou glicosilada (GHb), é o produto da reação não enzimática entre glicose e o grupo amino-terminal de um resíduo de valina na cadeia  $\beta$  da hemoglobina. A percentagem de GHb depende da concentração de glicose no sangue, da duração da exposição da hemoglobina à glicose e do tempo de meia-vida dos eritrócitos (cerca de 120 dias). Quanto maior a concentração de glicose e maior o período de contato, maior a percentagem da GHb. Assim, quanto pior o controle glicêmico, mais alta a HbA<sub>1C</sub>.

A maior utilidade da HbA<sub>1c</sub> está na avaliação do controle glicêmico nos últimos dois a três meses.

#### 4. Resistência à Insulina

O termo resistência à insulina indica a presença de uma resposta biológica alterada à administração exógena ou à secreção endógena de insulina. A resistência à insulina se manifesta por uma diminuição no estímulo da insulina no transporte da glicose, assim como no metabolismo dos adipócitos e músculos e por uma supressão alterada na saída de glicose do fígado.

A insulina é uma proteína pequena, formada por duas cadeias de aminoácidos conectadas por pontes dissulfeto. A insulina é sintetizada nas células beta do pâncreas e é secretada no sangue em forma livre; tem uma meia-vida plasmática de apenas 6 minutos, e é depurada da circulação em 10-15 minutos.

A resistência à insulina participa no desenvolvimento da intolerância à glicose e da diabetes. Pacientes com diabetes tipo 2 apresentam resistência à insulina aumentada, e percebe-se que essa resistência já estava presente anos antes do diagnóstico de diabetes.

Fatores ambientais interagem com suscetibilidade genética na patogênese da *diabetes mellitus* tipo 2. Obesidade e sedentarismo são fatores que contribuem para a resistência à insulina. A atividade física melhora a sensibilidade da insulina, independente da perda de peso, devido ao aumento da expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular dos transportadores de glicose na musculatura esquelética (49).

A dosagem da insulina em jejum tem sido apontada como um método simples para a avaliação da sensibilidade à insulina no organismo. Em indivíduos resistentes à insulina, as concentrações plasmáticas de jejum se encontram elevadas e se correlacionam com a intensidade da resistência à insulina determinada pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, que é um teste caro e de difícil aplicação (13).

Os principais mecanismos fisiopatológicos que ocasionam a hiperglicemia e estão envolvidos na patogênese da diabetes tipo 2 são a resistência a insulina, principalmente na musculatura esquelética, mas também no fígado e adipócitos, associado a uma deficiência progressiva na secreção de insulina pelas células beta pancreáticas.

Para mulheres diabéticas sem lesão micro ou macro vascular a OMS alerta que o uso de anticoncepcional oral apenas com progestagênio (ou injeções, ou implantes) pode gerar uma influência leve no metabolismo dos carboidratos (14).

## 5. Dispositivo Intra-uterino

O Dispositivo Intra-uterino (DIU) é um dos métodos contraceptivos mais usados no mundo (50-52). Mais de 150 milhões de mulheres usam DIUs, sendo que a maioria se encontra em países em desenvolvimento, principalmente no Sudoeste da Ásia e na China. A prevalência é mais baixa nos países Europeus e nos Estados Unidos (52).

Mesmo sendo um método contraceptivo muito efetivo, sua taxa de falha não pode ser negligenciada (1-3%), levando a gestações não desejadas e ao aborto (52). Existe uma ampla variação de eficácia de acordo com o tipo do DIU. O DIU de cobre TCu380A é mais eficaz que os demais: aparece com uma taxa de 0,3 a 0,6% de gestação. O TCu380A é liberado para uso durante 10 anos e há dados que lhe conferem uma durabilidade bem maior (51).

O DIU de cobre é uma estrutura de polietileno, revestida por quantidade diversas de cobre. O cobre geralmente fica no braço vertical e um pouco menos nos braços horizontais do DIU (52). O número que se segue ao símbolo do cobre corresponde à quantidade do material presente na espiral do DIU, expressa em  $\text{mm}^2$ . O índice de *Pearl* para esses DIUs varia entre 0,5 e 0,7 por 100 mulheres/ano.

O seu principal mecanismo de ação se dá por uma formação local de prostaglandinas, causando uma resposta inflamatória local que é espermicida. Há também, alteração na mobilidade dos espermatozoides, impossibilitando sua ascensão para trato genital superior. A ação contraceptiva depende de um complexo e variado conjunto de alterações espermáticas, ovulares, cervicais, endometriais e

tubárias que dificultam a fertilização. O efeito adverso mais importante é a dismenorréia e sangramento aumentado, que causa até 10% das remoções (51).

O Sistema Intrauterino de Levonorgestrel (SIU-LNG 20) consiste em uma estrutura de polietileno em formato de T, contendo 52 mg de levonorgestrel em seu braço vertical (53). Libera 20 microgramas de LNG por dia chegando a 14 microgramas ao final de 5 anos (50). Sua taxa de falha é próxima a 0,1%, sendo semelhante à ligadura tubária. Atualmente também é muito utilizado para tratar sangramento uterino anormal e dismenorréia (51, 53).

Um estudo australiano acompanhou 439 mulheres, 211 usando DIU de cobre ou SIU-LNG e 211 mulheres usando implante de ETG. Avaliou a satisfação do uso em 6 meses de inserção. Mais de 50% das mulheres em ambos os grupos relataram algum tipo de efeito colateral, sendo o mais comum o sangramento uterino anormal, sendo inclusive o maior motivo de remoção dos métodos. Esse estudo mostrou que usuárias de DIU são mais satisfeitas com o método em 6 meses de uso, contudo o índice de retirada não variou entre os grupos (54) .

## **6. Justificativa**

Até o presente momento, poucos estudos avaliaram o metabolismo dos carboidratos em usuárias de implante de ETG. Não há estudo comparativo entre o implante de ETG com um método não hormonal, apenas comparativo entre diferentes tipos de implantes, ou o implante com ele mesmo.

## **Objetivos**

O objetivo desse estudo é avaliar as alterações metabólicas nos carboidratos geradas pelo uso do implante subdérmico de etonogestrel em mulheres saudáveis, comparando com mulheres que usam outro método anticoncepcional não hormonal.

### Referências Bibliográficas

1. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2001 Mar;63(3):137-41.
2. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception*. 2005 Dec;72(6):443-6.
3. Manual de Orientação de Anticoncepção. Febrasgo2004. p. 52-75.
4. Huber J, Wenzl R. Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception*. 1998 Dec;58(6 Suppl):85S-90S.
5. Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):21-7.
6. Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Dec;50(4):907-17.
7. Makarainen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril*. 1998 Apr;69(4):714-21.
8. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:4-12.
9. Funk S, Miller MM, Mishell DR, Jr., 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):319-26.
10. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1646-53.
11. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Mar;68(3):355-60.
12. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):47-62.
13. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. 5-6 November 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 1998 Feb;21(2):310-4.

14. Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):216-25.
15. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5 Suppl):S103-13.
16. Croxatto HB. Progestin implants. *Steroids*. 2000 Oct-Nov;65(10-11):681-5.
17. Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):151-7.
18. Wiegatz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006 Sep;11(3):153-61.
19. Jordan A. Toxicology of progestogens of implantable contraceptives for women. *Contraception*. 2002 Jan;65(1):3-8.
20. Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception*. 2006 Feb;73(2):134-44.
21. Lakha F, Glasier AF. Continuation rates of Implanon in the UK: data from an observational study in a clinical setting. *Contraception*. 2006 Oct;74(4):287-9.
22. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vazquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Sep;90(3):228-33.
23. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod*. 1999 Apr;14(4):976-81.
24. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:13-28.
25. Gezginc K, Balci O, Karatayli R, Colakoglu MC. Contraceptive efficacy and side effects of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Dec;12(4):362-5.
26. Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Marintcheva-Petrova M. Tolerability and clinical safety of Implanon. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008 Jun;13 Suppl 1:29-36.
27. Harvey C, Seib C, Lucke J. Continuation rates and reasons for removal among Implanon users accessing two family planning clinics in Queensland, Australia. *Contraception*. 2009 Dec;80(6):527-32.
28. Arribas-Mir L, Rueda-Lozano D, Agrela-Cardona M, Cedeno-Benavides T, Olvera-Porcel C, Bueno-Cavanillas A. Insertion and 3-year follow-up experience of 372



etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. *Contraception*. 2009 Nov;80(5):457-62.

29. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, et al. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod*. 2009 Aug;24(8):1852-61.

30. Levine JP, Sinofsky FE, Christ MF. Assessment of Implanon insertion and removal. *Contraception*. 2008 Nov;78(5):409-17.

31. Westerway SC, Picker R, Christie J. Implanon implant detection with ultrasound and magnetic resonance imaging. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003 Oct;43(5):346-50.

32. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception*. 1998 Nov;58(5):283-8.

33. Sarfati J, de Vernejoul MC. Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density. *Joint Bone Spine*. 2009 Mar;76(2):134-8.

34. Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Makarainen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):118-22.

35. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, et al. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod*. 2007 Aug;22(8):2196-201.

36. Suherman SK, Affandi B, Korver T. The effects of Implanon on lipid metabolism in comparison with Norplant. *Contraception*. 1999 Nov;60(5):281-7.

37. Biswas A, Viegas OA, Roy AC. Effect of Implanon and Norplant subdermal contraceptive implants on serum lipids--a randomized comparative study. *Contraception*. 2003 Sep;68(3):189-93.

38. Biswas A, Biswas S, Viegas OA. Effect of etonogestrel subdermal contraceptive implant (Implanon) on liver function tests -- a randomized comparative study with Norplant implants. *Contraception*. 2004 Nov;70(5):379-82.

39. Nasr A, Nafeh HM. Effect of etonogestrel contraceptive implant (Implanon) on portal blood flow and liver functions. *Contraception*. 2009 Mar;79(3):236-9.

40. Dilbaz B, Ozdegirmenci O, Caliskan E, Dilbaz S, Haberal A. Effect of etonogestrel implant on serum lipids, liver function tests and hemoglobin levels. *Contraception*. 2010 Jun;81(6):510-4.

41. Biswas A, Viegas OA, Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Effect of Implanon use on selected parameters of thyroid and adrenal function. *Contraception*. 2000 Nov;62(5):247-51.
42. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception*. 2006 Apr;73(4):368-71.
43. 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*. 2000 Nov;62(5):239-46.
44. Hidalgo MM, Lisono C, Juliato CT, Espejo-Arce X, Monteiro I, Bahamondes L. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception*. 2006 May;73(5):532-6.
45. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):29-34.
46. Meyer C, Talbot M, Teede H. Effect of Implanon on insulin resistance in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005 Apr;45(2):155-8.
47. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva de Sa MF, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception*. 2009 Dec;80(6):519-26.
48. Inal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci ME, 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 Health Care*. 2008 Sep;13(3):238-42.
49. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*. 1998;49:235-61.
50. Grimes DA, Lopez LM, Manion C, Schulz KF. Cochrane systematic reviews of IUD trials: lessons learned. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S55-9.
51. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update*. 2008 May-Jun;14(3):197-208.
52. Thonneau PF, Almont T. Contraceptive efficacy of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Mar;198(3):248-53.
53. Gold MA, Johnson LM. Intrauterine devices and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Oct;20(5):464-9.

54. Wong RC, Bell RJ, Thunuguntla K, McNamee K, Vollenhoven B. Implanon users are less likely to be satisfied with their contraception after 6 months than IUD users. *Contraception*. 2009 Nov;80(5):452-6.
55. Vilar, Lúcio. *Endocrinologia Clínica*. 3ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 545 p.
56. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10º Ed. Philadelphia: Elsevier; 2003. 672p;1433p.

**Artigo em inglês****Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study**

Carolina L Oderich,<sup>a,b</sup> Maria Celeste O Wender,<sup>a,b,c</sup> Jaqueline N Lubianca,<sup>a,c</sup> Leticia M Santos,<sup>a</sup> Grasielle C de Mello<sup>a</sup>

<sup>a</sup>School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>b</sup>Graduate Program in Medicine: Medical Sciences, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

<sup>c</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

**Short running title:** Contraceptive implants and carbohydrate metabolism

**Correspondence to:**

Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/ 11º andar – sala 1125

CEP: 90035-903- Porto Alegre, RS

FAX: +55 (51) 33598148

E-mail: [mceleste@ufrgs.br](mailto:mceleste@ufrgs.br)

## Abstract

**Background:** We investigated the influence of an etonogestrel-releasing (ETG) implant and copper intrauterine device (IUD) on carbohydrate metabolism.

**Study design:** In this nonrandomized, open-label, prospective controlled trial, 40 healthy women received an implant or IUD (20 per group). Outcome measures were fasting glucose, fasting insulin, oral glucose tolerance test (OGTT), and glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) levels at baseline and after 6 and 12 months.

**Results:** The groups were similar in age, body mass index, and laboratory parameters at baseline. Carbohydrate metabolism was not modified by the ETG implant at baseline, 6 and 12 months (fasting glucose 85.9±5.13, 87.05±5.36, 88.19±5.05; insulin 7.77±2.42, 10.64±9.4, 8.82±3.73; OGTT 94.8±25.28, 96.5±19.67, 99.47±24.6; HbA<sub>1c</sub> 5.27±.34, 5.55±.39, 5.7±0.37). The same was true for the IUD (fasting glucose 88.87±7.2, 89.65±5.86, 88.75±4.79; insulin 7.94±3.6, 8.3±4.1, 7.34±3.02; OGTT 96.85±15.16, 97.48±13.42, 91.3±22.16; HbA<sub>1c</sub> 5.41±.49, 5.75±.41, 5.9±0.73).

**Conclusions:** The ETG-releasing implant did not affect carbohydrate metabolism in normal women after 12 months.

*Keywords:* carbohydrate metabolism; etonogestrel; contraceptive; copper IUD

## 1. Introduction

A major drawback associated with the use of hormonal contraceptives, in particular combined (estrogen + progestin) oral contraceptives, is their metabolic effects, including changes in carbohydrate metabolism [1]. Abnormalities in carbohydrate metabolism are important because even minor disturbances may increase the risk of cardiovascular disease. Of particular concern are glucose intolerance, insulin resistance, and hyperinsulinemia, which are involved in the atherogenic process [2].

Progestin-only contraceptives (oral or implants) have been proposed as an alternative to avoid the side effects of combined treatments [3]. However, even though short-term use of progestin seems to induce irrelevant changes in glucose-insulin metabolism, little is known about the long-term effects of progestin use [1,2].

Implanon® is a well-known contraceptive implant containing etonogestrel (ETG), the biologically active metabolite of desogestrel, a progestin, with an ethylene-vinyl-acetate copolymer as carrier material [4-11]. The use of this implant is less cumbersome than that of oral progestin-only contraceptives, which require a strict administration schedule. The ETG implant is a highly effective long-acting, reversible contraceptive with annual pregnancy rates of 0.38% [6-8]. Nevertheless, a comprehensive review has suggested that a better evaluation is needed in order to establish the carbohydrate metabolism effects of the ETG-releasing implant [3].

The objective of this study was compare the impact on carbohydrate metabolism of using an ETG-releasing implant vs. copper intrauterine device (IUD) during 12 months.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study subjects and design

In this nonrandomized, open-label, prospective controlled trial, 46 volunteers were recruited from the Family Planning Center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a teaching hospital in Brazil. Inclusion criteria were age between 18 and 35 years, regular menstrual cycles (24 to 35 days), body mass index (BMI) < 30 kg/m<sup>2</sup>, blood pressure within normal range (systolic <140 mmHg; diastolic <100 mmHg), being sexually active, and absence of contraindications for the use of progestins or copper intra uterine device (IUD). Study participants were invited to choose between the implant or the IUD. Informed consent was obtained from all subjects, and the study was approved by the local research ethics committee (protocol # 07523).

The sample size was calculated to detect a statistically significant difference of at least 1 standard deviation (SD) between the groups, considering a type I error of 0.05 and type II error of 0.20 and a 10% (8mg/dL) difference in fasting glucose. For that, at least 18 individuals were required in each group.

A gynecological exam was performed before the beginning of the study. The following parameters were measured at baseline and 6 and 12 months after insertion of the implant or IUD: glucose, blood count, fasting insulin, oral glucose tolerance test (OGTT), and glycosylated hemoglobin A<sub>1</sub>C (HbA<sub>1</sub>C). On all these occasions, the participants were weighed and had their blood pressure measured. Data on adverse events (such as vaginal bleeding) were also collected at baseline and after 6 and 12 months. Women using combined contraceptives before the beginning of the study underwent a wash out period (30 days) using condoms for contraception. All implants and IUDs were inserted during the menstrual period by the same experienced physician. No complications were recorded.

## 2.2. Laboratory Measurements

Plasma glucose was estimated using an enzymatic method (Modular P Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) to determine plasma insulin concentrations (Modular E170, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), and a 75-g oral glucose tolerance test (GLUC-UP 75 - 200 ml) after an overnight fast. Hemoglobin A1c (HbA1c) was measured using the glycohemoglobin analyzer HCL-723GHBA1C 2.2.

## 2.3. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 for Windows. Group comparisons were expressed as means  $\pm$ SD. Multiple laboratory parameters were compared using repeated measures ANOVA. Student's *t* test was used to compare baseline data. Statistical significance was established at  $p < 0.05$ .

## 3. Results

During the study, six patients were lost to follow-up, four in the ETG group (2 due to bleeding, 1 due to weight gain, and 1 did not come back for at least one evaluation), and two in the copper IUD group (one case of pelvic infection and 1 case of IUD expulsion). No significant differences were observed between the IUD and ETG implant groups with respect to age, BMI, and laboratory parameters (Table 1).

At the end of 12 months, no differences were observed between the groups in terms of BMI:  $24 \pm 2.79$  vs.  $24 \pm 2.46$  for implant and IUD, respectively. There were no changes in carbohydrate metabolism parameters after 6 and 12 months. The two contraceptive methods were similar at 6 and 12 months concerning fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, OGTT, and HbA<sub>1c</sub> (Table 2).

## 4. Discussion



The present study aimed to evaluate the impact of the ETG-releasing implant on carbohydrate metabolism during 12 months. Progestins have been reported to reduce insulin dependent glucose uptake, which is compensated by increased insulin secretion. During glucose tolerance tests, variations in the levels of insulin, C-peptide, and glucose with time seem to reflect the action of progestins on insulin secretion and clearance [12].

In this study, fasting glucose levels were generally normal among implant users even after 1 year. These findings are consistent with the literature [1,3,13]. In a study comparing an ETG-releasing implant (Implanon<sup>®</sup>) to a levonorgestrel (LNG)-releasing implant (Norplant<sup>®</sup>), no significant differences were reported in fasting plasma glucose after 24 months. However, that study observed significant increases in fasting insulin and HbA<sub>1c</sub> levels after 24 months in the ETG group. These alterations in carbohydrate metabolism have no clinical significance for healthy women, but may negatively affect women at risk to develop diabetes [1]. Inal et al. [13] evaluated biochemical and hormonal parameters in 70 women using ETG-releasing implants for 3 years and did not find statistically significant differences between baseline and end-of-study concentrations of fasting plasma glucose.

A retrospective study [14] including women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) using an ETG-releasing implant showed that the mean BMI of 28.7 kg/m<sup>2</sup> did not change during 6 months. The results of that study suggest that ETG-releasing implants increase fasting insulin levels. However, it should be noted that this was a small nonrandomized study involving only 13 patients; also, the diagnosis of PCOS could be associated with elevated insulin resistance *per se*. Intramuscular medroxyprogesterone acetate (DMPA) and LNG implants have been associated with increased risk of diabetes, insulin resistance, and weight gain [15]. The risk of insulin resistance and diabetes might result from the weight and not directly from the use of implants.

In general, the use of low-dose combined oral contraceptives may cause a slight insulin resistance and a rise in fasting insulin levels, while glucose level is unchanged or reduced [12]. The impairment of glucose tolerance may be pathological only in predisposed women. In our study, treatment using progestin-only contraceptives (ETG) did not alter the tolerance to glucose and the levels of fasting insulin and HbA<sub>1c</sub>.

The ETG-releasing implant does not appear to increase cardiovascular risk factors in healthy young women. A study evaluating markers of inflammation has not shown negative effects [16]. So far, there are no studies focusing on metabolic effects of commercially available implant systems in women at high risk of certain diseases [3].

Previous studies have reported a bioavailability close to 100% for ETG after 2 years, with constant and rapid clearance of ETG in the circulation, and an inverse relation between serum concentrations of ETG and increase in body weight [17]. Weight changes attributed to the use of ETG-releasing implants have been described in clinical trials, although the percentage of women ultimately having the implant removed for this reason is low [6]. We did not observe any differences in weight after 1 year in either group.

In conclusion, the present data indicate that the ETG-releasing implant does not affect carbohydrate metabolism after 12 months of use.

**Acknowledgements**

This study received financial support from Fundação de Incentivo a Pesquisa e Evento do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA). The authors report no conflicts of interest.

Reprint requests: Maria Celeste Osório Wender

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/ 11º andar – sala 1125

CEP 90035-903 Porto Alegre, RS, Brazil

Fax: +55 (51) 33598148

E-mail: [mceleste@ufrgs.br](mailto:mceleste@ufrgs.br)

## References

- [1] Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001;63:137-41.
- [2] Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception* 2005;72:443-6.
- [3] Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002;65:47-62.
- [4] Huber J, Wenzl R. Pharmacokinetics of Implanon. An integrated analysis. *Contraception* 1998;58:85S-90S.
- [5] Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002;65:21-7.
- [6] Hohmann H, Creinin MD. The contraceptive implant. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:907-17.
- [7] Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, et al. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71:319-26.
- [8] Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646-53.
- [9] Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Bennink HC. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69:714-21.
- [10] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 2008;90:S103-13.

- [11] Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception* 2006;73:368-71.
- [12] Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2006;11:153-61.
- [13] Inal MM, Yildirim Y, Ertopcu K, Avci ME, 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 Health Care* 2008;13:238-42.
- [14] Meyer C, Talbot M, Teede H. Effect of Implanon on insulin resistance in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:155-8.
- [15] Kahn HS, Curtis KM, Marchbanks PA. Effects of injectable or implantable progestin-only contraceptives on insulin-glucose metabolism and diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:216-25.
- [16] Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:355-60.
- [17] Gaffield ME, Curtis KM, Mohllajee AP, Peterson HB. Medical eligibility criteria for new contraceptive methods: combined hormonal patch, combined hormonal vaginal ring and the etonogestrel implant. *Contraception* 2006;73:134-44.

**Table 1.** Characteristics of patients at baseline

Variable	ETG (n=20) Mean (SD)	implant IUD (n=20) Mean (SD)	P
Age	26.35 (5.09)	27.85 (3.61)	.28
BMI	23.9 (2.188)	23.65 (3.1)	.77
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 (7.36)	72.25 (6.97)	.15
Fasting glucose (mg/dL)	88.87 ( 7.2)	85.9 (5.13)	.14
Fasting insulin ( $\mu$ U/mL)	7.9 (3.6)	7.7 (2.42)	.85
OGTT	96.85 (15.16)	94.8 (25.28)	.75
HbA <sub>1</sub> C	5.41 (0.49)	5.27 (0.34)	.28

Student *t* test. BMI: body mass index; ETG: etonogestrel; HbA<sub>1</sub>C: hemoglobin A<sub>1</sub>C;  
IUD: intrauterine device; OGTT: oral glucose tolerance test.

**Table 2.** Carbohydrate metabolism parameters after 6 and 12 months

Variable	6 months			12 months		
	(n=20 in each group)			(n=20 in each group)		
	Implant	IUD	P	Implant	IUD	P
Fasting glucose (mg/dL)	87.65	89.65	.62	88.19	88.75	.61
Fasting insulin ( $\mu$ U/mL)	10.64	8.37	.14	8.82	7.34	.43
OGTT	96.50	97.48	.65	99.47	91.30	.51
HbA <sub>1</sub> C	5.55	5.75	.26	5.70	5.90	.89





## Anexo I - Ficha de Pesquisa Clínica

### AMBULATÓRIO DE GINECOLOGIA E OBSTERÍCIA

Projeto: **Efeitos do uso Contraceptivo do Implante Subdérmico de Etonogestrel no Metabolismo dos Carboidratos**

MÉTODO ANTICONCEPCIONAL:  Implante  DIU Cu 380 A    \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ P: \_\_\_\_\_

Fone: \_\_\_\_\_

Método anticoncepcional anterior/ tempo de uso/ tempo sem ACO: \_\_\_\_\_

Exame ginecológico: \_\_\_\_\_

Mamas: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_

	Pre-inserção	Seguimento 6 meses	Seguimento 12 meses
Peso/Altura/IMC			
TA			
Pele oleosa			
Índice de acne			

Exames: HCG pré-inserção: \_\_\_\_\_

	Pre-inserção ___/___/___	6 meses ___/___/___	12 meses ___/___/___
Hemograma(Htc/Hb)			
Glicemia de jejum			
Insulina de jejum			
TTG			
Hb glicosilada			

Efeitos adversos desde início do uso do método:

- 1) Sangramento irregular  6 meses  12 meses
- 2) Acne  6 meses  12 meses
- 3) Dismenorréia  6 meses  12 meses
- 4) Alopecia Androgênica  6 meses  12 meses
- 5) Outros: \_\_\_\_\_

## **Anexo II- Termo De Consentimento Livre e Esclarecido**

O uso de anticoncepcionais com hormônio causa algumas alterações no metabolismo dos carboidratos (açúcar) e ainda não se conhece bem o efeito no uso de implantes subdérmicos de anticoncepcional. Estamos realizando este estudo para investigar se o uso desse implante causa alterações no metabolismo dos carboidratos (açúcar) no sangue.

Caso você aceite participar será uma das 40 mulheres deste estudo. Além dos exames rotineiros ginecológicos prévios ao uso de anticoncepcional (preventivo do câncer do colo uterino, peso, altura, pressão arterial), você irá fazer exames de sangue antes da colocação do anticoncepcional. Além dos exames de sangue de rotina, você fará um teste para avaliar a resistência ao açúcar.

O método anticoncepcional escolhido por você. Será colocado por um dos médicos responsável por esse estudo. Você deve estar bem esclarecida pelo médico quanto a forma de colocação, segurança anticoncepcional do método e possíveis efeitos colaterais.

O implante subdérmico de etonogestrel foi desenvolvido para ter proteção contraceptiva de 3 anos, com baixas taxas de gestação, não depende da memória da paciente para usar, melhora a dor no período pré-menstrual e a inserção é realizada na parte interna do braço de forma simples e rápida. Alguns efeitos adversos são raros, podendo ser acne, cefaléia, aumento de peso, endurecimento das mamas.

O DIU de cobre 380 A não possui hormônio e também tem uma baixa taxa de gestação, sua forma de inserção é intra-uterina, também rápida e simples e tem duração de 10 anos, podendo ser retirado a qualquer momento. Os efeitos adversos são muito raros.

Após seis meses da inserção do método anticoncepcional, você fará uma consulta de revisão e repetirá os exames de sangue feitos no início da pesquisa. E após 12 meses terá uma nova consulta de revisão e coleta de exames.

Durante todo esse período você terá o acompanhamento dos médicos participantes do estudo e se desejar poderá sair do estudo a qualquer momento, sem sofrer nenhuma restrição ou consequência.

Para participar desse estudo você não pode ter qualquer doença endócrina (diabetes), ser obesa ou ter qualquer alteração no exame ginecológico (preventivo de câncer de colo uterino, alterações nas mamas, ciclos menstruais irregulares).

Qualquer dado coletado durante o estudo permanecerá confidencial. Seus dados e informações somente serão vistos pelos pesquisadores e monitores do estudo. Seus registros médicos podem ser revisados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e autoridades para verificar se os procedimentos do estudo estão corretos.

Seu nome e suas informações pessoais não serão vistas por ninguém que não esteja envolvido neste estudo a menos que isto seja requerido pela justiça. Os resultados deste estudo serão publicados na literatura médica, mas seu nome e suas informações pessoais não serão revelados. As informações coletadas serão arquivadas e serão mantidos em sigilo por 5 anos após o término da sua participação neste estudo.

Os pesquisadores responsáveis por esse estudo são: Professora Dra Maria Celeste W Osório, Professor Dr Fernando M Freitas e Dra Carolina L Oderich. Se você tiver qualquer pergunta sobre este estudo, por favor, você poderá contatar qualquer investigador desse estudo. Telefone para contato: Dra Carolina L Oderich, (51) 33929978.

Caso você tenha qualquer dúvida durante o tempo de acompanhamento, a nossa equipe estará sempre à disposição.

Eu, \_\_\_\_\_ aceito participar deste estudo e declaro ter recebido uma via deste termo.

---

Voluntária

---

Pesquisador