

## Novo Anticoncepcional Injetável Uma Vez ao Mês É Aceitável, Oferece Proteção Eficaz contra Gravidez

O novo anticoncepcional injetável mensal é altamente eficaz, seguro e bem aceito por mulheres, de acordo com dois estudos com base num ensaio clínico nos Estados Unidos comparando o injetável com um anticoncepcional oral. Um estudo da eficácia e segurança do anticoncepcional mensal injetável Lunelle, relata que durante o primeiro ano, depois que as participantes escolheram o método, não ocorreram casos de gravidez entre mulheres usando o injetável, enquanto que as usuárias da pílula tiveram dois casos de gravidez.<sup>1</sup> Efeitos colaterais no grupo de mulheres usando o injetável foram em geral mínimos e similares àqueles documentados em outros estudos de mulheres tomando anticoncepcionais hormonais combinados, incluindo aumento de peso, sangramento irregular ou prolongado, instabilidade emocional e acne. Uma avaliação da satisfação das mulheres com seu método revelou que mais de 80% daquelas usando o injetável consideraram esta experiência algo ou muito favorável, e mais de 90% disseram que provavelmente recomendariam o injetável para uma amiga.<sup>2</sup>

Ambos os estudos tiveram por base dados coletados de 1.103 mulheres que procuraram anticoncepcionais em 42 locais clínicos nos Estados Unidos, entre abril e agosto de 1998. As mulheres eram qualificadas para participar no ensaio se tinham idades entre 18 e 49 anos, não estiveram grávidas, não abortaram dentro dos últimos cinco dias e não deram à luz nas últimas quatro semanas. Todas as mulheres tinham usado anticoncepcionais (hormonais ou não hormonais) antes da participação. Mulheres foram excluídas se tinham contra-indicação ao uso de anticoncepcionais; tinham mais de 35 anos ou fumavam ou sofriam de hipertensão crônica ou diabetes; tinham antecedentes de alcoolismo ou abuso de drogas; ou receberam outro anticoncepcional injetável dentro dos últimos seis meses.

Os investigadores ofereceram a cada participante a alternativa de receber o injetável mensal (que contém 25mg de ace-

tato de medroxiprogesterona, e 5 mg de cetonato de estradiol) ou o anticoncepcional oral trifásico freqüentemente prescrito. As participantes (das quais 782 escolheram o injetável e 321 a pílula) concordaram em usar o seu método pelo menos por 60 semanas e voltar mensalmente para receber a próxima injeção ou estojo de pílulas.

### *Eficácia e segurança*

Em ambos os grupos de anticoncepcionais injetáveis e orais, a média de idade das mulheres era de 27–28 anos; os grupos também eram similares com respeito a peso, índice de massa corporal e prévios padrões de menstruação. As usuárias do injetável tinham menor probabilidade de serem brancas do que as mulheres que escolheram a pílula (68% versus 74%) e de terem usado anticoncepcionais hormonais no passado (44% versus 65%); tinham maior probabilidade de estarem grávidas no passado (64% versus 45%). Cinquenta e cinco por cento das mulheres do grupo do injetável completaram o ensaio, assim como 68% daquelas do grupo de anticoncepcionais orais.

A eficácia dos anticoncepcionais num ano foi avaliada com base em 8.008 ciclos-mulher de uso para o injetável, e 3.434 ciclos-mulher para anticoncepcionais orais trifásicos. Durante aquele ano, não ocorreram casos de gravidez no grupo do injetável e um ocorreu no grupo de anticoncepcionais orais. (Outra gravidez ocorreu durante o 15º ciclo no grupo de anticoncepcionais orais).

As mulheres usaram cartões diários mensais para anotar o número de dias nos quais apresentavam sangramento ou manchas. Usuárias de ambos os métodos apresentaram ciclos menstruais regulares após o primeiro mês e notificaram menos dias de sangramento ou manchas na medida em que o tempo de uso foi aumentando. Para os seis primeiros meses, as usuárias de pílula registraram sangramentos mais freqüentes do que as mulheres do grupo do injetável; durante todo ano, entretanto, as usuárias do injetável tiveram

mais sangramento irregular do que as mulheres que tomavam a pílula.

No decorrer do estudo, 89% das mulheres do grupo do injetável apresentaram alguns efeitos adversos do método usado, incluindo infecções, dor de cabeça, sensibilidade nos seios, aumento de peso, sangramento irregular ou prolongado, e acne. Oitenta e quatro por cento do grupo de usuárias de pílulas apresentaram efeitos similares. Somente 20% das usuárias do injetável e 8% das usuárias de pílulas abandonaram o estudo devido a estes efeitos colaterais. O único problema clínico sério que os investigadores vincularam ao método anticoncepcional utilizado foram dois casos de doença vesicular que necessitaram cirurgia laparoscópica. Ambos eram do grupo do injetável, e estas mulheres continuaram a participar no estudo depois da cirurgia.

### *Aceitabilidade*

O estudo de aceitabilidade foi baseado nas respostas das mulheres em três questionários: um para avaliar histórias anticoncepcionais e atitudes com relação ao método escolhido para o estudo; outro para observar aspectos específicos do uso do método selecionado; e o último para explorar os sentimentos sobre o bem-estar psicológico. Os questionários foram aplicados no início do ensaio e a 20, 40 e 60 semanas depois. Cerca de 85% das mulheres completaram o questionário inicial e final. Para avaliar a influência do uso recente da pílula, os pesquisadores dividiram o grupo de anticoncepcionais orais entre aquelas que usaram pílulas anteriormente ao estudo (209 mulheres) e novas usuárias (112).

Mulheres no grupo do injetável tinham menos probabilidade de indicar que o uso do método não lhes atrapalhava nem um pouco do que o grupo de anticoncepcionais orais (combinação de usuárias anteriores e novas, 80% versus 92%). Tinham também menor probabilidade de se sentirem confortáveis com receber o seu método (55% versus 75–79%). Os investigadores consideraram que esta discrepância

era de se esperar quando o uso de um método oral é comparado com um método de injeção.

Das mulheres usando o injetável, 86% disseram que o método não interfere com as atividades sociais (interação com amigos e familiares não relacionada ao trabalho ou escola); proporções similares de usuárias de pílulas deram esta resposta (90–94%). Diferenças algo maiores surgiram com respeito às atividades diárias (como atendendo trabalho ou escola, ou fazendo trabalhos de casa): 80% das usuárias do injetável relataram interferências, comparado com 92–95% das usuárias de pílulas.

Cerca de metade das usuárias do injetável (47%) notificaram que suas relações sexuais foram sempre satisfatórias; a proporção foi similar entre as novas usuárias de pílulas, porém foi mais alta no grupo que já havia usado anticoncepcionais orais (62%). Menos de um quinto (17%) do grupo do injetável relatou uma diminuição ou perda do libido, comparado com cerca de um quarto (23%) das novas usuárias e uma em 10 (11%) das que já haviam uti-

lizado anticoncepcionais orais.

Quando perguntadas se era difícil retornar para as visitas mensais, as mulheres nos três grupos deram respostas semelhantes: 87% do grupo do injetável disseram que não era difícil retornar mensalmente; 80% das novas e 86% das que usaram anticoncepcionais anteriormente concordaram que não era difícil.

Uma proporção muito parecida nos três grupos (83–86%) classificou suas experiências gerais com o método como algo ou muito favorável. Também, mais de 90% de cada grupo disse que provavelmente ou definitivamente recomendariam o método para uma amiga.

Em todos os três grupos, o bem-estar psicológico das mulheres diminuiu com o tempo. Entretanto, as alterações não diferiram substancialmente para as usuárias do injetável e as novas usuárias de pílulas; além do mais, os resultados das análises de regressão indicaram que as mudanças foram semelhantes para o grupo do injetável e o grupo das pílulas em geral.

Os investigadores observaram que os resultados podem ser limitados por vies

de seleção: primeiro, as participantes escolheram os seus métodos anticoncepcionais e não foram designadas aleatoriamente. Segundo, dois terços das mulheres do grupo de anticoncepcionais orais estiveram usando o método por algum tempo, e assim não são estritamente comparáveis com mulheres usando um método novo. Não obstante, os investigadores concluíram que o injetável mensal “pode ser bem aceito por mulheres que desejam ter a conveniência de um método eficaz, não relacionado às relações sexuais, de uso não-diário que mantém ciclos regulares, e que apresenta efeitos mínimos nas alterações de estilo de vida”.—*M. Reiss*

### Referências

1. Kaunitz AM et al., Comparative safety, efficacy, and cycle control of Lunelle™ monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension) and Ortho-Novum®7/7/7 oral contraceptive (norethindrone/ethinyl estradiol triphasic), *Contraception*, 1999, 60(4): 179–187.
2. Shulman LP et al., Patient acceptability and satisfaction with Lunelle™ monthly contraceptive injection (medroxyprogesterone acetate and estradiol cypionate injectable suspension), *Contraception*, 1999, 60(4):215–222.

## Na África sub-Saariana, os Homens Circuncidados Apresentam Menor Probabilidade de Infecção por HIV

A circuncisão masculina diminui consideravelmente o risco de infecção por HIV em duas recentes análises de dados da África sub-Saariana. De acordo com uma meta-análise que reuniu dados de 28 estudos em oito países, os homens com circuncisão têm somente cerca da metade da probabilidade de contrair o HIV do que os homens que não foram circuncidados, e os efeitos protetores da circuncisão são ainda maiores para homens com alto risco de infecção por HIV.<sup>1</sup> Ainda, um estudo coorte com base na população de homens soronegativos para o HIV e casais HIV-discordantes, na área rural do sudoeste de Uganda, encontrou uma incidência mais baixa de infecção por HIV entre homens circuncidados do que entre os não-circuncidados.<sup>2</sup> Dados de casais HIV-discordantes naquele estudo sugerem que a circuncisão em homens resulta numa menor taxa de infecção por HIV, e pode ajudar a prevenir a transmissão homem-mulher quando o parceiro masculino soropositivo tem baixa carga viral.

### A meta-análise

Os autores identificaram 28 estudos, relatados em 22 artigos publicados até maio de 1999, que examinaram a associação entre homens circuncidados e a transmissão

mulher-homem de HIV na África sub-Saariana. Estes estudos foram conduzidos em oito países e incluem 19 estudos transseccionais, cinco estudos de casos e controles, três estudos de coortes e um estudo de parceiros.

Desde que a associação entre a circuncisão e transmissão de HIV pode variar de acordo com os antecedentes de prevalência de HIV e outras doenças sexualmente transmissíveis, os autores agruparam os estudos usando as seguintes categorias: estudos com base na população; estudos de homens com alto risco de infecções sexualmente transmissíveis; e outros estudos (por exemplo, aqueles conduzidos com trabalhadores de fábricas, voluntários, etc.). Usaram o risco relativo como medida do risco padrão; as taxas de probabilidade foram substituídas quando os riscos relativos não eram disponíveis. Uma meta-análise de efeitos aleatórios foi utilizada para calcular todos os resultados reunidos.

Os relativos riscos brutos (isto é, sem ajustes) estavam disponíveis para 27 dos 28 estudos. Quatorze destes estudos demonstraram um efeito protetor estatisticamente significativo da circuncisão no risco de HIV. Quando os resultados dos 27 estudos foram reunidos, os homens circuncidados tinham somente a metade da probabilidade de se-

rem infetados do que os homens não-circuncidados (risco relativo de 0,52).

Quinze estudos relataram um risco relativo ajustado para um ou mais possíveis variáveis de confusão, como idade, grupo étnico, comportamentos sexuais de risco e presença de doenças sexualmente transmissíveis; a circuncisão foi identificada como fator protetor estatisticamente significativo em 10 destes estudos. O risco relativo reunido e ajustado (0,42) mostrou um efeito protetor ligeiramente mais forte do que a estimativa reunida bruta.

Os autores também calcularam os riscos relativos ajustados e reunidos para os estudos com base na população e os estudos com base nos homens com comportamentos de alto risco de HIV. Os riscos relativos reunidos ajustados, calculados de seis estudos com base na população, demonstraram a circuncisão como fator protetor (0,56). Para os 12 estudos que calcularam as estimativas brutas para homens com alto risco de HIV, a análise reunida e ajustada utilizando sete estudos sobre comportamentos de alto risco, encontrou uma grande redução de risco de HIV associada à circuncisão (0,29). Análises de sensibilidade sugerem que a meta-análise não foi indevidamente influenciada quer pelos estudos com o maior

tamanho de amostra, ou pelo viés de publicação.

Os pesquisadores argumentam que a variação significativa nas estimativas de risco relativo entre os estudos podia ser esperada, devido às diferenças nos fatores que afetam a transmissão do HIV, particularmente a prevalência de certas doenças sexualmente transmissíveis. Indicam várias debilidades nos estudos utilizados na meta-análise, incluindo as limitações nos estudos de observação no estabelecimento da causalidade, e a imprecisão potencial do estado da circuncisão determinado através de auto-informação em vez de exame clínico; mas afirmam, não obstante, que a evidência é interessante. Os pesquisadores concluem que deve ser considerada a aceitabilidade de oferecer serviços de circuncisão segura, como uma estratégia adicional de prevenção de HIV, em homens nas áreas da África onde eles tradicionalmente não são circuncidados.

#### *Estudo de coorte*

Dados para esta análise provêm de 5.507 homens soronegativos para o HIV que participaram num estudo de tratamento antibiótico para doenças sexualmente transmissíveis, conduzido em 10 agrupamentos comunitários na área rural do sudoeste de Uganda, entre novembro de 1994 e outubro de 1998. Estes homens foram observados por um total de 10.231 pessoas-ano; a incidência de HIV por 100 pessoas-ano foi utilizada para calcular a relação de taxas de infecção por HIV associada à circuncisão. Os pesquisadores identificaram 187 homens soronegativos com parceiras soropositivas, de maneira a comparar as taxas de transmissão mulher-para-homem por estado de circuncisão. Ainda, as taxas de transmissão homem-para-mulher foram calculadas com base em 223 casais HIV-discordantes nos quais o homem era o parceiro soropositivo.

Mais de quatro quintos dos homens circuncidados eram muçulmanos, comparados com somente 1% de homens não-circuncidados. Os homens circuncidados eram mais velhos e mais prováveis de ter mais de uma mulher e abster-se de álcool. Na análise bivariada, a incidência total de HIV era mais baixa para homens circuncidados que para os não-circuncidados (relação de taxas de 0,61). Esta associação, entretanto, não era consistente através de todos os subgrupos. Circuncisão com 12 anos de idade, ou antes, foi significativamente associada com a redução de risco de HIV (0,54), mas não em casos de circuncisão aos 13 anos de idade ou mais. Paralelamente,

lamente, a circuncisão foi um fator protetor para alguns subgrupos—por exemplo, homens casados, aqueles que informaram não ter parceiras extramatrimoniais, e aqueles que se abstêm de consumo de álcool—mas não teve efeito em outros subgrupos.

Os autores usaram um modelo de regressão multivariada de Poisson para obter a razão de taxas ajustada pelos seguintes fatores: idade, estado civil, idade no momento da circuncisão, número de parceiras sexuais no ano anterior, troca de sexo por dinheiro ou presentes, uso de camisinha e sífilis. Comparado com homens não-circuncidados, os circuncidados, em geral, e homens que foram circuncidados com 12 anos de idade ou antes, tinham somente a metade da probabilidade de ficarem infectados por HIV (razões de taxas ajustadas de 0,53 e 0,49, respectivamente). Não havia associação significativa entre incidência de HIV e circuncisão realizada aos 13 anos de idade ou posteriormente. Ter três ou mais parceiras sexuais, testar positivamente para sífilis e ter 20–39 anos de idade estavam associados com um aumento de risco de HIV, independentemente da circuncisão.

Não foi possível aos autores avaliar como a religião afeta a associação entre circuncisão e HIV, porque mais de 99% dos muçulmanos informaram ser circuncidados. No estudo, entre os homens circuncidados, os muçulmanos com idades entre 20 e 39 anos tinham menor risco de infecção por HIV do que seus contrapartes não-muçulmanos (taxa proporcional de 0,24). Comparados com os não-muçulmanos circuncidados, os muçulmanos circuncidados eram consideravelmente mais jovens, menos prováveis de tomar álcool ou de estarem casados, e eram mais prováveis de ter sido circuncidados antes da puberdade e por razões de religião em vez de razões de saúde.

Nos 187 casais HIV-discordantes nos quais a mulher era a parceira infectada, a circuncisão pareceu ser extremamente protetora: nenhum homem circuncidado contraíra HIV, enquanto a incidência de HIV entre homens não-circuncidados foi de 16,7 por 100 pessoas-ano. Esta associação estava presente independentemente da carga viral do parceiro feminino. Entre os 223 casais HIV-discordantes no qual o homem era o parceiro soropositivo, a circuncisão foi significativamente associada com baixas taxas de transmissão para o parceiro feminino somente no subgrupo no qual a carga viral masculina era abaixo de 50.000 cópias por mililitro. As taxas de transmissão homem-para-mulher fo-

ram semelhantes para homens circuncidados e não-circuncidados com carga viral acima de 50.000 cópias por mililitro.

Enquanto os investigadores indicam que seus resultados sugerem que a circuncisão tem um efeito protetor contra a infecção por HIV em homens, advertem que este efeito não foi observado em todos os subgrupos e que “a interpretação destes dados de observação da circuncisão [é] complexa”. Enfatizam que, desde que a afiliação muçulmana está altamente correlacionada com circuncisão e está também associada a comportamentos prováveis de reduzir o risco de infecção por HIV, “pode ser impossível determinar os efeitos da redução da incidência de HIV causada pela religião e cultura Islâmica separadamente dos efeitos biológicos da circuncisão *per se*”. Citam razões para a circuncisão e erros na classificação de estado de circuncisão informado como outra fonte potencial de viés.

#### *Conclusão*

De acordo com os autores, estes estudos abrem novos terrenos na investigação das possíveis associações entre circuncisão masculina e incidência de HIV: a meta-análise melhora a metodologia e o âmbito do predecessor mais recente, e o estudo coorte é o primeiro a ser conduzido utilizando uma “coorte representativa de base populacional”.

Os autores da meta-análise concluem que esta fornece “evidências estimulantes de um efeito protetor substancial da circuncisão masculina contra a infecção por HIV na África sub-Saariana”, especialmente entre homens com alto risco de HIV, e recomendam que estudos de viabilidade e ensaios aleatórios sejam realizados para explorar o potencial da circuncisão masculina como uma estratégia de prevenção contra HIV. Os autores do estudo coorte são mais cautelosos na interpretação dos seus dados, dizendo somente que “a circuncisão masculina pode proteger homens soronegativos da aquisição de infecção por HIV aos níveis variáveis”. Sugerem que estudos clínicos são necessários antes da promoção da circuncisão como meio de prevenção do HIV, mas reconhecem também as “grandes dificuldades no projeto e execução” e “obstáculos éticos” que tais ensaios apresentam.—A. Hirozawa

#### *Referências*

1. Weiss HA et al., Male circumcision and risk of HIV infection in sub-Saharan Africa: a systemic review and meta-analysis, *AIDS*, 2000, 14(15):2361–2370.
2. Gray RH et al., Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort studies in Rakai, Uganda, *AIDS*, 2000, 14(15):2371–2381.

## Maioria das Infecções HIV Pelo Leite Materno Ocorrem Nos Primeiros Seis Meses

Num ensaio clínico no Quênia, crianças nascidas de mães infectadas por HIV tinham quase duas vezes maior probabilidade de contrair o vírus ao redor dos dois anos de idade se estivessem recebendo leite materno em vez de receber fórmula, e a diferença no risco foi inteiramente atribuída à amamentação. Mais da metade das crianças infectadas através do leite materno contraiu o vírus dentro dos primeiros seis meses de vida. As crianças que foram amamentadas e aquelas alimentadas somente por fórmula tinham taxas semelhantes de mortalidade, mas a taxa de sobrevivência livre de infecção era significativamente maior para crianças alimentadas por fórmula do que para aquelas que receberam leite materno.<sup>1</sup>

As participantes do estudo foram selecionadas entre mulheres que compareceram a quatro clínicas pré-natais em Nairobi, entre novembro de 1992 e julho de 1998, soropositivas para o HIV, e com acesso à água potável. As participantes receberam orientação sobre a transmissão de HIV de mãe à criança, os riscos e benefícios da alimentação por fórmula e por leite materno, e a natureza do estudo; também concordaram em aderir a um método aleatório de alimentação.

O componente aleatório do estudo foi realizado a cerca das 32 semanas de gestação; neste momento, as participantes no grupo recebendo alimentação por fórmula receberam fórmula em pó grátis e instruções sobre como prepara-la. A orientação sobre práticas de alimentação da criança permaneceu disponível durante todo o período de estudo. As mulheres e seus filhos foram seguidos mensalmente no primeiro ano e trimestralmente no segundo ano. Em cada visita de seguimento, a mulher fornecia a história do tempo interino, e ambos, ela e sua criança, eram submetidos a um exame físico. O leite materno e sangue da criança foram testados em intervalos regulares.

As análises são baseadas em 401 mulheres e seus filhos (excluindo gêmeos nascidos como segundo), dos quais 197 foram designados ao grupo de aleitamento materno e 204 ao grupo de alimentação por fórmula. Em ambos os grupos a idade mediana das mulheres era de 23 anos, e três quartos eram casadas; suas condições sócio-econômicas eram inferiores. No início, as participantes dos dois grupos tinham resultados semelhantes de exames laboratoriais de HIV; suas características de

gravidez e de parto, e a condição neonatal do recém nascido também foram iguais. O estado do HIV estava disponível para 83% das crianças no final do estudo, e os dados de mortalidade estavam disponíveis para 93%.

Mulheres do grupo com alimentação por fórmula foram classificadas como tendo seguido corretamente o método de alimentação se deram às suas crianças exclusivamente a fórmula; aquelas do grupo de amamentação foram consideradas como tendo obedecido à forma de alimentação designada se amamentavam de alguma maneira. O nível de cumprimento foi significativamente mais baixo no grupo de alimentação por fórmula (70%) do que no grupo de amamentação (96%). A duração mediana da amamentação foi de 17 meses.

No total, 92 crianças adquiriram HIV até a idade de dois anos—61 das crianças que foram amamentadas e 31 daquelas alimentadas por fórmula. A probabilidade acumulada de infecção foi de 37% entre bebês amamentados e de 21% entre os que receberam fórmula. Desde que os dois grupos de mulheres eram comparáveis no início do estudo, os pesquisadores explicam que esta diferença nas taxas de infecção deve ser atribuível ao método de alimentação. Ainda, a diferença de 16 pontos nas taxas sugere que 44% das infecções no grupo de amamentação foram transmitidas pelo leite materno. Os pesquisadores também apontam, entretanto, que uma porcentagem considerável de mulheres do grupo de alimentação por fórmula não cumpriu o método (ou seja, elas deram às suas crianças leite materno em algum momento), e os resultados subestimam o papel do leite materno na transmissão do HIV.

Pela comparação das probabilidades acumuladas de infecção nos dois grupos, em vários pontos durante o período do estudo os pesquisadores descobriram que a maioria dos casos da transmissão de HIV relacionadas à amamentação ocorreram logo após o nascimento. Enquanto a probabilidade de infecção não foi significativamente diferente nos dois grupos ao nascimento, era mais alta por 10 pontos percentuais entre os bebês amamentados do que entre os bebês com alimentação por fórmula, a seis semanas de idade; esta diferença representa 63% da diferença acumulada de 16 pontos aos dois anos. Três quartos da diferença acumulada ficaram explicadas a seis meses de idade e 87% até um ano.

Cerca de uma em cinco crianças em cada grupo faleceu durante o período do estudo; as taxas de mortalidade não diferem em nenhum ponto nos dois anos. Por ou-

tro lado, a porcentagem de bebês que estavam vivos e livres de infecção aos dois anos foi significativamente maior no grupo alimentado por fórmula (70%) do que no grupo de amamentação (58%).

Embora os achados sugerirem que o uso exclusivo de fórmula pode reduzir substancialmente a taxa de transmissão de HIV de mãe para criança, os pesquisadores notam que “os riscos associados à fórmula são específicos à comunidade... Em comunidades de países em desenvolvimento onde água potável e conhecimentos de alimentação por fórmula são limitados, o balanço de risco e benefícios pode ser alterado”. Além do mais, observaram que a maioria das mulheres infectadas por HIV, na África sub-Saariana não podem pagar por fórmulas infantis. Concluem que “A prioridade atual é de tornar as intervenções para a prevenção de infecções HIV-1 infantis amplamente disponíveis”.—D. Hollander

### Referência

1. Nduati R et al., Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial, *Journal of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1167–1174.

## Gestações Múltiplas Estão Associadas com Resultados Adversos para as Mães

De acordo com uma análise de dados de 885.338 mulheres grávidas na América Latina e no Caribe, as mulheres que estão grávidas com mais de um filho, quando comparadas com aquelas que esperam somente um filho, têm 2–4 vezes maior probabilidade de apresentarem complicações no parto.<sup>1</sup> As mulheres que estiveram grávidas com mais de um feto, por exemplo, são três vezes mais prováveis do que mulheres grávidas com um feto, de ter eclampsia ou necessitar de parto cesáreo, e são quatro vezes mais prováveis de apresentarem parto prematuro. Entre as mulheres que deram à luz anteriormente, aquelas que estão grávidas com mais de um filho são duas vezes mais prováveis de morrerem do que as mulheres grávidas de um só filho. Além do mais, mulheres que estão grávidas com mais de um filho e nunca deram à luz anteriormente têm 2–7 vezes maior probabilidade de apresentarem certos resultados maternos adversos.

Para investigar se a mulher grávida com mais de um feto tem maior risco de resultados maternos adversos do que mulheres com gestação única, os pesquisadores recolheram dados do Sistema de Informação Perinatal, em Montevidéu, Uruguai.

Entre 1985 e 1997, hospitais participaram numa base de dados com mais de um milhão de prontuários clínicos perinatais sobre gestações de mulheres da Argentina, Bahamas, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, República Dominicana, Uruguai e Venezuela. Os prontuários incluíam informação demográfica, história reprodutiva, características maternas e dados sobre atenção pré-natal, trabalho de parto, complicações maternas e resultados neonatais. Embora os prontuários não incluíssem informações sobre o uso de tecnologias de assistência reprodutiva, as múltiplas gestações que ocorreram provavelmente aconteceram naturalmente porque a disponibilidade destas tecnologias estava limitada nos países em desenvolvimento quando a pesquisa foi realizada.

Os pesquisadores excluíram 12% dos prontuários da base de dados da análise devido a informações ausentes ou pouco confiáveis, deixando uma amostra final de 885.338 casos de gravidez. Destes, 15.484 (cerca de 2%) eram múltiplas gestações—casos de gravidez envolvendo mais de um feto. Os pesquisadores estimaram o risco relativo dos resultados maternos adversos associados com múltiplas gestações e ajustaram as estimativas aos seguintes fatores: idade materna, número de partos anteriores, educação, hábito de fumar, altura, peso e índice de massa corporal anteriores à gravidez, história de pressão alta, trimestre no qual a mãe iniciou a atenção pré-natal, número de visitas pré-natais, área geográfica, tipo de hospital e ano do parto.

Gestações múltiplas foram mais comuns entre mulheres que estavam mais velhas, que já tinham dado à luz, que tinham um índice de massa corporal antes da gravidez mais alto e que tinham uma história familiar de múltiplas gestações. As mulheres com pelo menos 35 anos de idade, por exemplo, eram três vezes mais prováveis de estarem grávidas com mais de um filho do que mulheres com menos de 20 anos, e as mulheres com história familiar de múltiplas gestações tinham três vezes maior probabilidade do que as mulheres sem história familiar. Não houve associação entre gestações múltiplas e antecedentes de aborto.

Depois de ajustar os dados por todos os variáveis, os investigadores apuraram que vários resultados adversos eram significativamente mais comuns em mulheres com múltiplas gestações. Mulheres grávidas com mais de uma criança eram quatro vezes mais prováveis de apresentar

parto prematuro do que as mulheres grávidas de um filho, três vezes mais prováveis de sofrer eclampsia e parto cesáreo, e duas vezes mais prováveis de apresentar pré-eclampsia, anemia, hemorragia pós-parto e infecção puerperal.

Os pesquisadores também calcularam o risco estimado de complicações associadas com gestações múltiplas para mulheres que nunca deram à luz e para mulheres que deram à luz previamente. Entre as mulheres tendo o primeiro parto, aquelas com gestações múltiplas eram sete vezes mais prováveis de terem partos prematuros do que aquelas com parto único, seis vezes mais prováveis de apresentar eclampsia e três vezes mais prováveis de necessitar de parto cesáreo. Entre todas as mulheres com partos anteriores, as que estavam grávidas de mais de um filho eram duas vezes mais prováveis de morrer e de necessitar de parto cesáreo, e tinham três vezes maior probabilidade de parto prematuro do que aquelas grávidas com um único filho.

Para a maioria dos resultados adversos estudados, se uma mulher deu à luz anteriormente não fazia diferença no aumento do risco elevado associado com múltiplas gestações. Entretanto, para eclampsia, parto prematuro e parto cesáreo, o risco elevado associado com múltiplas gestações foi significativamente maior para mulheres tendo seu primeiro parto do que para aquelas que já deram à luz pelo menos alguma vez.

Os pesquisadores notaram que a precisão do diagnóstico na base de dados não foi verificada e que complicações podem ter sido sub-notificadas. Desde que as taxas de complicações neste estudo são semelhantes às notificadas em outros estudos, entretanto, acreditam que esta limitação potencial provavelmente não afetaria os achados. Concluem que gestações múltiplas devem ser incluídas entre os fatores de risco para mortalidade materna, e que devem ser implementados programas específicos para mulheres portadoras de gestações múltiplas. Além do mais, dizem que estes achados, a mais do “bem conhecido aumento do risco de morbidade e mortalidade neonatal entre gestações múltiplas, devem focalizar a atenção no uso indiscriminado de agentes indutores de ovulação e tecnologias de reprodução assistida que aumenta as taxas de gestações múltiplas”.—*B. Brown*

#### Referência

1. Conde-Agudelo A, Belizan JM e Lindmark G, Maternal morbidity and mortality associated with multiple gestations, *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95(6):899-903.

## Alterações na Densidade Óssea Devido aos Métodos Hormonais São Temporárias

Um estudo conduzido nos vários centros na África, Ásia e América Latina, revelou que anticoncepcionais hormonais têm somente um efeito menor e reversível na densidade óssea.<sup>1</sup> Comparado com mulheres que não usam métodos hormonais, as que usam anticoncepcionais orais combinados têm um aumento significativo da densidade óssea, e aquelas que usam acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA) ou o implante de levornorgestrel apresentam uma diminuição significativa. Estas alterações desaparecem após os primeiros 2-3 anos de uso atual e parecem ser clinicamente não significativas.

Um total de 2.545 mulheres com idades entre 30 e 34 anos foram observadas entre 1994 e 1997, em clínicas de planejamento familiar em Bangladesh, Brasil, China, Egito, México, Tailândia e Zimbábue. Durante as entrevistas, cada mulher forneceu informações sobre suas características sociais e demográficas, história obstétrica e anticoncepcional, hábitos alimentícios, altura e peso. Setenta e uma mulheres foram excluídas porque estavam grávidas ou amamentando na ocasião (ou durante os seis meses anteriores), tiveram histerectomia ou ooforectomia, ou porque tiveram doenças ou receberam medicamentos que poderiam influenciar o metabolismo do cálcio.

As restantes 2.474 mulheres foram categorizadas como usuárias de anticoncepcionais hormonais se estivessem utilizando anticoncepcionais hormonais pelo menos por dois anos durante toda sua vida, e foram classificadas como não-usuárias se somente estavam expostas durante a sua vida por não mais de seis meses. As participantes do estudo que usaram mais do que um único anticoncepcional hormonal foram incluídas como usuárias do método mais recentemente usado por pelo menos dois anos. Assim, 33% foram classificadas como usuárias de pílulas, 14% como usuárias de DMPA e 25% como usuárias do implante, enquanto que 28% foram consideradas como não-usuárias.

Para a determinação da densidade óssea, foi medido o rádio próximo ao punho, e a ulna à metade do eixo. A densidade óssea média em ambos locais diferia significativamente por país, com as mulheres de Zimbábue tendo os valores mais altos, tanto no rádio como na ulna, e com as mulheres em Bangladesh tendo os valores mais baixos. Como grupo, os centros asiáticos (aqueles em Bangladesh, China e Tailân-

dia) tiveram os valores mais baixos na leitura de densidade de qualquer região.

Quando os dados foram ajustados por centro específico de estudo, uma análise de co-variância indicou que a densidade óssea de ambos, rádio e ulna, estava associada com o índice de massa corpórea, idade, total de meses de lactação, total de meses desde a última amamentação e a ocupação do parceiro da mulher. A paridade da mulher e seu consumo de café foram relacionados somente com a densidade no rádio. A densidade óssea em ambos os locais foi associada com o método hormonal usado: os valores eram mais altos em mulheres que não utilizavam anticoncepcionais hormonais, seguidas daquelas que tomavam a pílula, aquelas que usavam o implante, e as que usavam o injetável.

A maioria destas associações persistiu após o ajuste para outras variáveis na análise. Os valores de densidade óssea para mulheres que tomavam a pílula (ambas, todas usuárias e usuárias exclusivas) não foram significativamente diferentes daquelas das não-usuárias. As mulheres que usaram DMPA tinham menor densidade óssea; somente a diferença no rádio foi significativa para todas usuárias, enquanto que as diferenças de rádio e ulna foram significativas para usuárias exclusivas.

Mulheres cujo único método hormonal tinha sido o implante de levonorgestrel, tinham uma densidade óssea significativamente menor na ulna. A redução na densidade óssea para mulheres que usavam DMPA ou levonorgestrel foi de aproximadamente 0,01g/cm<sup>2</sup>, um pequeno declínio, relativamente, considerando que a redução de um desvio padrão abaixo das medidas nas não-usuárias é igual a aproximadamente 0,05g/cm<sup>2</sup>.

Análises adicionais da densidade óssea para usuárias exclusivas e não-usuárias revelaram um quadro de mudança significativa para todos os três métodos durante o uso atual de curto prazo. Mulheres que estiveram tomando a pílula por somente 2–3 anos, tinham valores mais altos em ambas as localidades ósseas do que as não-usuárias, enquanto que mulheres que receberam DMPA ou o implante de levonorgestrel por um período similar, tinham valores significativamente mais baixos do que as não-usuárias em ambas as localidades ósseas. Não foram encontradas outras diferenças na densidade óssea para qualquer dos métodos anticoncepcionais para períodos mais longos de uso atual ou passado, o que sugere que estas mudanças são reversíveis com o tempo.

Segundo os pesquisadores, as limitações

do estudo incluem a sua natureza transseccional, o limite da faixa etária das participantes e a falta de medidas da densidade óssea na nuca do fêmur e na coluna. Observaram que as variações consideráveis entre os países permanecem sem explicação, desde que um número de variáveis potenciais não foi explorado, tais como alimentação de cálcio, hábitos alimentares na infância e exercício. As mulheres demonstravam variações mínimas com relação ao fumo e consumo de álcool; assim, a influência destas variáveis na densidade óssea não podia ser determinada.

Os pesquisadores indicam que neste estudo, as pequenas reduções encontradas na densidade óssea entre mulheres usando o implante ou o injetável, não foram consideradas anormais e não chegam à definição de baixa massa óssea—e muito menos à definição de osteoporose. Concluem que as alterações observadas na densidade óssea, logo após o início do uso de anticoncepcionais hormonais, parecem ser temporárias e clinicamente não significativas.—L. Ninger

#### Referência

1. Petitti DB et al. for the WHO Study of Hormonal Contraception and Bone Health, Steroid hormone contraception and bone density: a cross-sectional study in an international population, *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95(5):736–744.

## Características da Mãe e Criança Estão Relacionadas Ao Risco de Transmissão de HIV-1 Depois do Parto

De acordo com um estudo em Nairobi, Quênia, sobre 410 crianças exclusivamente amamentadas de mães soropositivas para o HIV, aquelas amamentadas por mais de 15 meses ou as que desenvolveram afta oral dentro de seis meses após o nascimento, têm elevado risco de infecções pós-natais.<sup>1</sup> Este risco também aumenta se a mãe apresenta lesões no mamilo ou no seio durante a amamentação, ou se seu sistema imunológico está comprometido.

A grande maioria de casos de crianças com infecção HIV-1 adquirem esta da mãe—seja antes, durante ou depois do nascimento. Embora medidas como medicamentos anti-retrovirais e evitar amamentação reduzam a transmissão de mãe para criança, estas intervenções frequentemente não são disponíveis ou são impraticáveis em países de baixa renda onde o ônus do HIV é o mais alto. Os pais nestes países, por exemplo, geralmente não conseguem pagar por medicamentos anti-retrovirais ou substitutos do leite materno, nem os governos conseguem arcar com a provisão destes a todas as mulheres que os necessitem. A identificação dos fatores

de risco nas mães e crianças que coloquem estas últimas a um risco particularmente alto de contrair o HIV após o nascimento, e que são receptivos à intervenção, pode permitir que os recursos limitados sejam utilizados para o maior efeito.

Para identificar estes fatores de risco, pesquisadores seguiram 398 crianças nascidas de mães já soropositivas, e 12 crianças de mães que testaram positivas depois, numa grande maternidade em Nairobi durante vários anos, usando 871 crianças nascidas de mães soronegativas como o grupo de controle. O estado da infecção com HIV na mãe e na criança foi determinado no momento do parto; durante frequentes visitas de seguimento nas clínicas, onde clínicos verificavam o estado da infecção com HIV, os médicos realizavam uma contagem celular CD4 e examinavam ambos, mãe e bebê. Nenhuma das mulheres ou crianças recebeu medicamentos anti-retrovirais.

As crianças que foram geralmente classificadas como tendo adquirido HIV depois do parto se apresentavam soro-conversão após testarem negativo para o HIV

pelo menos três meses após o parto. Foram incluídas somente crianças que foram seguidas pelo menos por 12 meses na análise do estudo. Das 398 crianças nascidas de mães soropositivas, 37 ficaram infectadas no período pós-natal; 51 ficaram infectadas durante, ou antes, do nascimento; e 310 permaneceram soronegativas para o HIV. Na análise bivariada, lesões no mamilo materno (em geral mamilos rachados) durante a amamentação, e a amamentação por mais de 15 meses, mais do que duplicam o risco de infecção na criança (taxas de probabilidade de 2,3 e 2,4 respectivamente), enquanto que inflamação no seio (mastite) e afta oral em bebês antes dos seis meses de idade quase triplicavam o risco (taxas de probabilidade de 2,7 e 2,8, respectivamente). Ainda, a probabilidade de infecção por HIV entre crianças cujas mães tinham uma contagem celular CD4 de menos de 400mm<sup>3</sup> era mais de quatro vezes do que a probabilidade entre outras crianças.

De 12 crianças nascidas de mulheres cuja soro-conversão ocorreu durante a amamentação, cinco ficaram infectadas, suge-

rindo que o momento da soro-conversão é um importante fator de risco. Não obstante, o número afetado é muito pequeno para uma análise de grande utilidade.

Numa análise da regressão logística multivariada, permaneceram significativos os efeitos de uma contagem celular CD4 materna baixa, afta oral da criança antes dos seis meses de idade, amamentação por mais de 15 meses, e mastite materna ou lesões no seio. As análises indicaram, entretanto, que as crianças que foram amamentadas por mais de 15 meses não tiveram o mesmo risco de infecção do mamilo materno ou lesões nos seios do

que aquelas que deixaram de amamentar antes deste tempo. Os investigadores supuseram que talvez somente lesões suficientemente sérias para levar a mãe a encurtar a duração da amamentação afetem o risco de transmissão do HIV.

Os autores indicam que vários fatores de risco identificados nas suas análises são receptivos à intervenção. Observaram, por exemplo, que tratar as crianças contra afta ao nascer poderia reduzir o risco de infecção por HIV pela prevenção de inflamação relacionada à afta no trato oral e gastrointestinal. Os pesquisadores também sugerem que as mães devem ser orienta-

das sobre as maneiras de prevenir as rachaduras mamilares e sobre a importância de procurar rápido tratamento para esta condição. Onde o afastamento precoce da amamentação é possível, eles dizem, o mesmo deve ser encorajado. Enfatizam, entretanto, que como nenhuma triagem ou programa de intervenção pode prevenir a transmissão do HIV da mãe para a criança totalmente, a maneira mais eficaz é a prevenção da infecção materna.—A. Brochert

## Referência

1. Embree JE et al., Risk factors for postnatal mother-child transmission of HIV-1, *AIDS*, 2000, 14(16):2535–2541.

## Esquemas de Aborto Médico que Contêm Dosagens Diferentes de Mifepristona Apresentam o Mesmo Êxito

Um esquema de abortamento médico consistindo de 200 mg de mifepristona e 400 mcg de misoprostol é igualmente eficaz para terminar uma gravidez de poucas semanas de gestação, como um esquema usando a mesma dosagem de misoprostol e 600 mg de mifepristona. Num estudo sobre a eficácia do tratamento conduzido em 17 centros em todo o mundo, 89% das mulheres tratadas com a dosagem menor de mifepristona e 88% daquelas tratadas com a dosagem maior da droga tiveram um aborto completo.<sup>1</sup> A proporção de mulheres em cada grupo que apresentaram efeitos colaterais, tais como dor abdominal baixa, náuseas, vômito e diarreia, foi semelhante. O êxito de ambos os esquemas estava relacionado ao tempo de gestação: o risco de continuidade da gravidez foi mais de duas vezes maior entre mulheres que receberam o tratamento 4–5 semanas após a data esperada da menstruação, do que entre as tratadas menos de 15 dias após a ausência do período menstrual.

As mulheres eram qualificadas para participar no estudo se tivessem resultados positivos de gravidez, estivessem com boa saúde, tivessem história de períodos menstruais regulares e estivessem não mais de 35 dias depois da data esperada da menstruação; o tempo de gestação foi confirmado através de exame pélvico. Os critérios de exclusão incluíam condições clínicas que contra-indicassem o uso de ambas as drogas no esquema terapêutico; e história de trombo-embolismo, doença hepática ou prurido da gravidez (uma condição inflamatória da pele caracterizada por coceira severa). Ainda, as mulheres não poderiam participar no estudo se fumassem muito (definido como tendo fumado 10 ou mais cigarros por dia, num período de dois anos), se estivessem usan-

do o DIU, estivessem amamentando ou tivessem uma gravidez ectópica conhecida ou suspeita.

Um total de 1.589 mulheres foram designadas aleatoriamente para um de dois esquemas terapêuticos. Um grupo de mulheres foi tratado com uma dosagem oral única de 600 mg de mifepristona, seguida 48 horas depois de dose oral de 400 mcg da prostaglandina, misoprostol. As mulheres do segundo grupo receberam 200 mg de mifepristona, também seguida de 400 mcg de misoprostol. Os sinais vitais das mulheres e qualquer efeito colateral da droga foram avaliados cada hora, por três horas, após a administração do misoprostol. A todas as mulheres foi recomendado manter um diário para anotar os efeitos colaterais (como náuseas, vômito, diarreia e dor abdominal baixa) e os dias de sangramento durante o período de estudo. As participantes do estudo foram avaliadas a 15 dias e 43 dias após o início do tratamento.

A média de idade da mulher na amostra foi de 27 anos, e cerca de dois terços deram à luz pelo menos alguma vez. Ao começo do estudo, as participantes estavam a uma média de 19 dias após a data esperada para o início da menstruação. Os dois grupos de tratamento não diferiam significativamente em nenhuma destas características de linha base.

Oitenta e nove por cento das mulheres que receberam a dosagem de 200 mg de mifepristona, e 88% daquelas que receberam a dosagem de 600 mg, tiveram um aborto completo sem intervenção cirúrgica. Quando os dados foram re-analisados para omitir 41 casos nos quais o esquema terapêutico não foi completado corretamente ou o resultado era desconhecido, a taxa de êxito dos dois esquemas aumentou para 92% e

91%, respectivamente. Cerca de 3% das pacientes que tomaram doses menores de mifepristona e 5% daquelas que receberam doses mais altas tiveram um aborto incompleto e necessitaram de curetagem. Três por cento das mulheres que receberam tratamento com 200 mg e 2% daquelas que receberam tratamento de 600 mg tiveram continuidade da gravidez. Em cerca de 2% dos casos em cada grupo, não havia atividade cardíaca fetal após o tratamento, ainda que a placenta não tinha sido eliminada.

Independentemente da dosagem de mifepristona, a probabilidade de falha do tratamento cresceu com o aumento no atraso da menstruação ( $p < .01$ ). De uma maneira geral, o nível de falha foi de 8% entre mulheres com atraso menstrual de não mais de 14 dias, 11% entre mulheres com atraso de 15–21 dias, e 13% entre aquelas com atraso de 22–28 dias; esta taxa aumentou para 20% entre mulheres com atraso menstrual de 29 dias ou mais.

Comparado com mulheres que tiveram atraso menstrual menor que 15 dias, mulheres com atraso menstrual de 22–28 dias ou 29 dias ou mais tinham duas vezes mais probabilidade de falha de aborto (2,2–2,3) depois da consideração dos efeitos do centro de tratamento.\* Ainda, a porcentagem de mulheres com continuidade da gravidez após o tratamento aumentou significativamente com a extensão do atraso ( $p < .01$ ), de menos de 2% entre mulheres com atraso de não mais de 21 dias e 3% entre aquelas com atraso de 22–28 dias, a 9% entre as com atraso de 29–35 dias.

A dosagem de mifepristona não foi relacionada com a ocorrência de efeitos co-

\*O centro onde a mulher recebeu o tratamento foi a única variável com um efeito significativo no risco de falha ( $p < .01$ ).

laterais. Mais de 80% das mulheres recebendo qualquer esquema da droga notificaram sofrer de dor abdominal baixa em algum momento durante o tratamento, e mais de 65% notificaram sofrer de náuseas. Cerca de 30% das mulheres em cada grupo registaram vômitos, e cerca de 10% diarreia. Cinco mulheres, que tomaram a maior dosagem de mifepristona, no entanto, necessitaram de transfusão sangüínea,

comparada com nenhuma daquelas que tomaram a dose menor da droga ( $p=,03$ ).

Os pesquisadores concluíram que, embora a dosagem de 200 mg de mifepristona, em combinação com uma dosagem de 400 mcg de misoprostol, constituísse um esquema terapêutico eficaz para o tratamento médico para terminar a gravidez dentro das primeiras três semanas após a ausência de período menstrual, "a eficá-

cia deste esquema oral entre mulheres com atrasos menstruais de mais de 21 dias foi baixa demais para justificar [sua utilização] nestes casos de gravidez".—K. Mahler

#### Referência

1. World Health Organization Task Force on Post-Ovulatory Methods of Fertility Regulation, Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomized trial, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 107(4):524–530.