

## RELAÇÃO DO TEMPO DE USO DE ANTICONCEPCIONAIS HORMONAIS ORAIS E TEMPO PARA CONCEBER

Cyro CIARI Jr. \*  
Jair L. F. SANTOS \*\*  
Eucides Ayres de CASTILHO \*\*\*

RSPSP-141

CIARI JR., C. et al. — *Relação do tempo de uso de anticoncepcionais hormonais orais e tempo para conceber. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 6: 273-81, 1972.*

**RESUMO:** *Observou-se um total de 565 mulheres pareadas segundo idade, nível sócio-econômico e estado de saúde, divididas em quatro grupos. Um grupo controle com 155 mulheres e três grupos de estudo sendo: grupo I com 162 mulheres que tomaram anticoncepcional hormonal oral durante um ano; grupo II com 127 mulheres que tomaram o mesmo anticoncepcional por dois anos e o grupo III, com 121 mulheres, repetiu as mesmas condições por três anos. Todas tomaram o mesmo anticoncepcional sob a mesma forma. Feitas as curvas de frequência relacionando tempo de uso com tempo para conceber, verificou-se uma significativa diferença entre as curvas dos grupos controle e I em relação aos grupos II e III. O material foi submetido à análise de variância que confirmou os resultados das curvas. Conclui-se que o uso de anticoncepcionais normonais orais, a partir do segundo ano, interfere com o sistema reprodutor determinando um aumento de prazo para conceber em relação aos grupos controle e de um ano de uso.*

**UNITERMOS:** *Fertilidade\*; Anticoncepcionais orais\*.*

### INTRODUÇÃO

Uma das preocupações dos que estudam os anticoncepcionais hormonais orais são os efeitos colaterais que podem advir de seu uso. Desde as mais simples manifestações como ansiedade, náuseas, etc., até sérias complicações vasculares cerebrais, tem sido atribuídas a estas substâncias chamando a atenção de clínicos e pesquisadores.

Tem sido evidenciado, nos casos de patologia da ovulação, o efeito benéfico destes hormônios de síntese para determinar não só a regularização do ciclo menstrual como também favorecer a ovulação que não está se processando<sup>2</sup>. O que não se tem avaliado é quanto eles interferem com a fecundação, segundo o tempo de uso, quando administrado em mulheres com ciclo menstrual normal.

Os autores têm ressaltado que a ação destes anticoncepcionais se faz determinando o bloqueio da ovulação, seja atuando para alguns ao nível do ovário seja, para outros, inibindo relativamente a hipófise<sup>1</sup>. De qualquer forma eles geram na mulher um ciclo artificial onde

\* Da Disciplina de Higiene Materna do Departamento de Prática de Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — São Paulo, S.P., Brasil.

\*\* Do Centro de Estudos de Dinâmica Populacional da Faculdade de Saúde Pública da USP — Av. Dr. Arnaldo, 715 — São Paulo, S. P., Brasil.

\*\*\* Do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da USP — Av. Dr. Arnaldo, 465 — São Paulo, S. P., Brasil.

a ovulação é excluída. O que resta saber é se, nestas condições, uma inibição demorada afeta a reposição do ciclo menstrual normal e conseqüentemente a ovulação. De qualquer forma, estamos diante de uma interferência no processo biológico da reprodução.

Ao ser suspensa a administração dos anticoncepcionais necessitamos saber quanto eles determinaram de alterações no genital feminino.

Como assinala CORFMAN<sup>1</sup>, para a análise dos efeitos biológicos dos anticoncepcionais sobre a reprodução, devemos levar em conta seis variáveis:

1. O agente ou agentes específicos usados.
2. A quantidade absoluta de cada agente usado.
3. A proporção de cada agente se mais de um for usado.
4. A via de administração.
5. Duração do uso.
6. Idade da mulher.

Por aí se observa que muitos fatores determinam o grau de influência do anticoncepcional oral sobre a fisiologia da reprodução.

No entanto, a melhor observação que nos leva a concluir pela normalidade funcional é a presença da gestação e, numa forma mais acurada, estudar o tempo que decorre entre a suspensão de ingestão do anticoncepcional e a fecundação. Este espaço, comparado ao comumente existente entre mulheres que não tomaram anticoncepcional, nos dará a justa medida do comportamento do aparelho reprodutor.

CORFMAN<sup>1</sup>, é um dos únicos a fazer referência sobre este tipo de observação, acreditando que este tempo dispendido

para engravidar reflete a integridade da função da hipófise e do ovário.

Em nosso trabalho procuramos levar em consideração os seis fatores apontados por CORFMAN<sup>1</sup>, uniformizando-os para todos os grupos em observação, isto é, mantendo o mesmo agente em igual quantidade e proporção e administrado pela via oral. Obtivemos uniformidade nos grupos etários. Com estes elementos fixos estudamos o tempo dispendido para engravidar em função de uso do anticoncepcional. Com isto, procuramos evidenciar a interferência que tem o anticoncepcional sobre o processo da fecundação segundo a duração de seu uso.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Entre mulheres que desejavam tomar anticoncepcional, procuramos constituir três grupos de mulheres semelhantes quanto a idade e condições sócio-econômicas e de saúde. São pacientes observadas em clínicas particulares de nível sócio-econômico alto e todas com ciclos menstruais dentro de características normais, sem intercorrências clínicas e com idades de 19 a 25 anos. No começo do estudo, todas iniciaram atividade sexual no casamento.

Constituímos quatro grupos de mulheres:

*Grupo I* — constituído de 162 mulheres que iniciaram a tomada de anticoncepcionais no ciclo imediatamente anterior a atividade sexual e permaneceram usando-o até um ano;

*Grupo II* — constituído de 127 mulheres nas mesmas condições das anteriores mas tomando o anticoncepcional por dois anos consecutivos;

*Grupo III* — constituído por 121 mulheres onde se repetem as condições anteriores mas cuja tomada de anticoncepcional perdurou por três anos;

**Grupo controle** — constituído por 155 pacientes que iniciaram atividade sexual também no casamento e não usaram anticoncepcional hormonal oral ou nenhum outro. Equivale dizer que desejavam engravidar imediatamente.

Para cumprir os itens mencionados por CORFMAN<sup>1</sup> exigimos os seguintes requisitos para entrar nos grupos I, II e III;

1. tomada sempre de anticoncepcional composto de estrogênio e progesterona, em associação de noretindrone e mestranol ou noretindrone com etinil estradiol não variando as dosagens na associação;
2. uso constante de dosagens iguais;
3. manutenção dos mesmos agentes nas mesmas proporções;
4. utilização da via oral. As tomadas deviam ser constantes excluindo-se do estudo os casos de interrupção;
5. o tempo de uso correspondente a cada grupo sendo admitida tolerância de 30 dias para mais e para menos.

Na suposição de ocorrerem casos de esterilidade, independentes da tomada de pílulas, usamos como critério o afastamento da mulher que após seis meses de atividade sexual sem anticoncepcional não engravidou. Obtivemos no grupo I,

três casos nestas condições (1,85% das estudadas); no grupo II, 2 casos (1,57%); no grupo III, 2 casos (1,65%) e no grupo controle, 2 casos (1,29%).

Somente foram admitidas pacientes que utilizavam exclusivamente anticoncepcional hormonal oral, não entrando nos grupos nenhuma associação com outro tipo de anticoncepcional.

O diagnóstico de gravidez foi feito por exame clínico e laboratorial sempre que necessário.

A Tabela I, mostra a distribuição por idade das pacientes

Algumas pacientes, como era de se esperar, apresentaram vários tipos de manifestações secundárias. Porém, as que eram de tal monta que levaram a suspensão do anticoncepcional, determinaram a exclusão do caso. Eram submetidas a controle médico cada seis meses

#### MÉTODOS

o material obtido foi submetido a uma análise de variância segundo modelo  $X_{ijk} = \mu + A_i + \beta_{ij} + \xi_{ijk}$  que responde a dois critérios de classificação com hierarquia. Onde:  $\mu$  = média geral;  $A_i$  = efeito devido ao grupo  $i$ ;  $\beta_{ij}$  = efeito devido à idade  $j$  dentro do grupo  $i$  e  $\xi$  = variação devida ao acaso. Os con-

TABELA 1  
Distribuição por idade nos grupos

Idade \ Grupo	Idade							
	19	20	21	22	23	24	25	Total
I	21	23	24	27	20	26	21	162
II	15	19	21	21	18	16	17	127
III	9	13	15	18	21	21	24	121
Controle	21	22	22	25	21	23	21	155
Total	66	77	82	91	80	86	83	565

trastes lineares foram analisados pelo teste de SCHEFFÉ <sup>6</sup>.

segundo tempo para conceber e tempo de uso de anticoncepcional hormonal oral consta da Tabela 2 e a distribuição de freqüências relativas é a constante da Tabela 3

RESULTADOS

A distribuição do número de mulheres

TABELA 2

Distribuição das mulheres segundo tempo para conceber e tempo de uso de anticoncepcionais

Meses	Grupos	Controle	Experimental			TOTAL
			1 ano	2 anos	3 anos	
1		18	10	6	2	36
2		59	57	28	23	167
3		52	53	32	27	164
4		16	28	29	33	106
5		8	9	27	26	70
6		2	5	5	10	22
TOTAL		155	162	127	121	565

TABELA 3

Distribuição da freqüência relativa das mulheres segundo tempo para conceber e segundo tempo de uso de anticoncepcionais

Tempo para conceber (meses)	Tempo de uso de anticoncepcionais (anos)			
	0	1	2	3
1	0,1161	0,0617	0,0472	0,0165
2	0,3906	0,3519	0,2205	0,1901
3	0,3355	0,3272	0,2520	0,2231
4	0,1032	0,1728	0,2283	0,2727
5	0,0516	0,0556	0,2126	0,2149
6	0,0129	0,0309	0,0394	0,0326

Da Tabela 4 constam as distribuições acumuladas de mulheres segundo o tempo para conceber e o tempo de uso dos anticoncepcionais.

Para cada um dos grupos calcularam-se as médias, variâncias amostrais, bem como os desvios padrão e os coeficientes de variação. Os resultados constam da Tabela 5.

A título ilustrativo, fez-se constar da Figura 1 a distribuição de freqüência do tempo para conceber segundo o tempo de uso dos anticoncepcionais calculando-se nas abscissas a variável tempo e nas ordenadas as freqüências correspondentes.

A distribuição de freqüências acumuladas segundo tempo de uso de anticoncep-

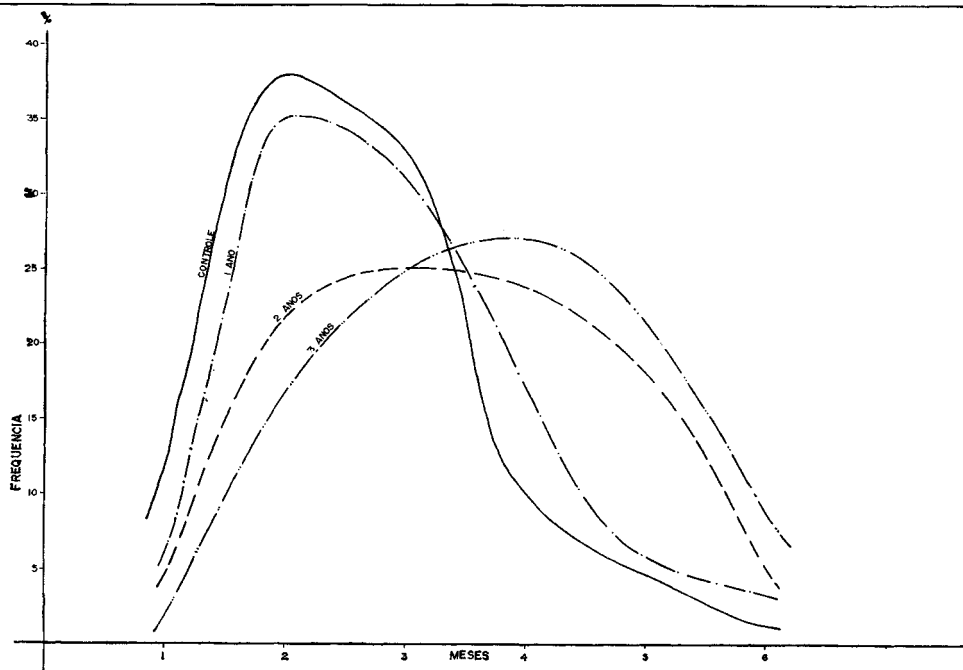


Fig. 1 — Distribuição de freqüências do tempo para conceber, segundo tempo de uso das pilulas.

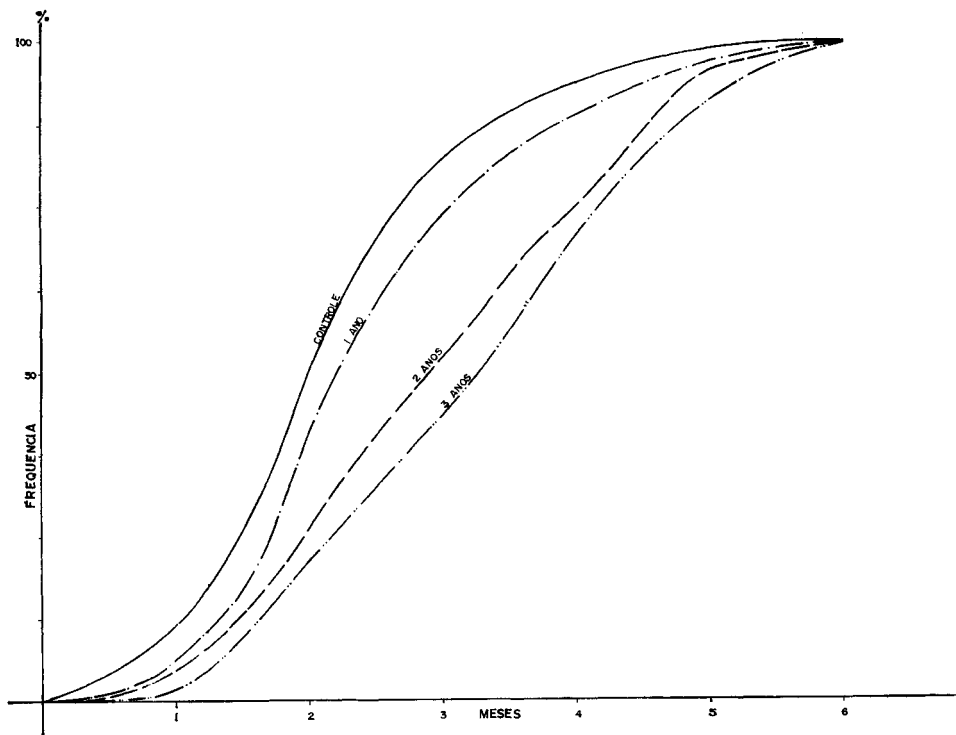


Fig. 2 — Distribuição acumulada de freqüências do tempo para conceber, segundo tempo de uso de pilulas anticoncepcionais.

cionais, fez-se constar da Figura 2, onde riável tempo e à ordenada a frequência novamente à abscissa corresponde a va- acumulada.

TABELA 4

Distribuição acumulada de mulheres segundo tempo para conceber e segundo tempo de uso de anticoncepcionais

Tempo para conceber (meses)	Tempo de uso de anticoncepcionais (anos)			
	0	1	2	3
1	0,1161	0,0617	0,0472	0,0165
2	0,4967	0,4136	0,2677	0,2066
3	0,8322	0,7408	0,5197	0,4297
4	0,9354	0,9136	0,7480	0,7034
5	0,9870	0,9692	0,9606	0,9173
6	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000

TABELA 5

Distribuição de média, variância, desvio padrão e coeficiente de variação nos grupos

Grupos	Controle	I	II	III
Valores				
Média	2,63226	2,90123	3,45669	3,72727
Variância	1,135730	1,26185	1,63395	1,60331
Desvio Padrão	1,06571	1,12332	1,27926	1,26622
Coef. de variação	0,404865	0,387189	0,369793	0,339718

Ambas as Figuras sugerem claramente uma mudança de comportamento reprodutivo quando o tempo de uso do anticoncepcional passa de 1 para 2 anos. Tanto na Figura 1 como na 2, as curvas correspondentes ao grupo controle e ao grupo I estão bem próximas. Contudo, distanciam-se apreciavelmente das curvas correspondentes aos grupos II e III que por sua vez mostram nítida aproximação.

Em face destes resultados consideramos necessário submeter os dados obtidos à análise de variância segundo processo citado no capítulo de métodos.

Como resultado da análise de variância temos uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, ao nível de 1%. Não houve diferenças quanto a idade dentro de cada grupo. (Tabela 6).

TABELA 6  
Análise de variância

Fontes de variação	g. 1	Soma de quadrados	Quadrados médios	"F"
Grupo	3	103,5978	34,5326	13,03 *
Idade (dentro de grupo)	24	63,6208	2,6509	—
Resíduo	537	718,3495	1,3377	1,98
Total	564	885,5681	—	—

\* Significante ao nível de 0,01

TABELA 7  
Resultado das estatísticas de Scheffé

Tipo de comparação	Estatística de Scheffé
Grupo C x Grupo I	2,08
Grupo C x Grupo II	5,86 *
Grupo C x Grupo III	7,78 *
Grupo I x Grupo II	3,93 *
Grupo I x Grupo III	5,86 *
Grupo II x Grupo III	1,80

Scheffé crítico ao nível de 0,01 — 3,38

\* Significante ao nível de 0,01

Procurando saber se essas diferenças quanto a grupos eram devidas a contrastes lineares, aplicamos o teste de Scheffé cujos resultados constam da Tabela 7.

As diferenças entre médias de tempo para conceber foram, na maioria, estatisticamente significantes não havendo diferença apenas entre o grupo controle e o grupo I e o grupo II com o grupo III, confirmando o que foi sugerido pelas Figuras 1 e 2.

#### DISCUSSÃO

Pela análise estatística dos diferentes grupos, podemos considerá-los como equi-

valentes quanto a idade. As mulheres foram selecionadas em serviços particulares das mesmas características e igualam-se sócio-economicamente bem como os exames clínicos as assemelham sob o ponto de vista de normalidade do aparelho genital e estado de saúde.

Desta forma, parece-nos que conseguimos observar o comportamento do aparelho reprodutor após 1, 2 e 3 anos de uso continuado de anticoncepcionais e compará-lo a grupo semelhante sem esta prática.

O que observamos pela análise das Fi-

guras é que comparado ao grupo controle, o grupo I parece responder ao uso de anticoncepcional após um ano de uma maneira semelhante, pois as curvas se aproximam (Figura 1). No entanto, nos grupos II e III revela-se uma nítida diferença de resposta do aparelho reprodutor ao uso continuado de anticoncepcionais hormonais orais depois de dois e três anos. Além disso, o que está ressaltado pelos gráficos, diante da proximidade das curvas dos grupos controle e I por um lado e dos grupos II e III de outro, é que ultrapassando o tempo de um ano de uso a resposta muda sendo menos significativa quando vai de dois para três anos. Isto nos leva a supor que o momento crítico da mudança de comportamento do aparelho reprodutor se situa a partir de um ano de uso. Além disso, nota-se na Figura 1, com clareza, que a configuração das curvas dos grupos controle e I e dos grupos II e III sofrem nítida modificação o que caracteriza mais ainda a diferença de comportamento dos grupos. Seria possível ter-se visão melhor desta mudança se, a partir de um ano, os grupos fossem avaliados por período de tempo menor, ou seja, de seis meses. Além disso, acreditamos ser necessário observar-se os efeitos de uso em períodos mais prolongados (4 e 5 anos) se bem que seria difícil dada a raridade de casos de tomada por tanto tempo sem interrupção<sup>5</sup>. Evidentemente que neste grupo dever-se-ia levar em consideração o natural declínio de fecundidade determinado pela idade, o que não ocorre significativamente em idades mais baixas.

É importante assinalar que estas tendências apresentadas pelos grupos quanto à época de concepção apresentam uma pequena mobilidade, talvez devida a flutuações de amostras.

Sob o ponto de vista clínico, isto é, da

forma de ação destes anticoncepcionais, se é feita sobre o ovário ou a hipófise, parece que afetando um destes componentes ou ambos, eles passam a responder deficientemente a partir deste período crítico. Indiscutivelmente, outros fatores podem ser determinantes desta protelação da gravidez, como alterações da mucosa uterina, pH vaginal, motilidade tubária, etc. que merecem ser estudados separadamente. GOLDZIEHER et al.<sup>2</sup>, 1962, procuraram observar o efeito do anticoncepcional hormonal usado durante um e até dois anos. O controle foi feito por biopsia do endométrio revelando poucas alterações nos primeiros doze meses e maiores nos demais. Em 41 mulheres que interromperam o anticoncepcional para engravidar, 62% tiveram sucesso no primeiro mês. No entanto, não especificam o comportamento do restante do grupo.

O que fica evidenciado é que, seja qual for o modo de ação do anticoncepcional, o seu uso continuado a partir de dois anos revela uma alteração da resposta do aparelho reprodutor quanto ao tempo para engravidar.

#### CONCLUSÕES

1. Pela análise dos resultados verifica-se que o tempo para concepção das mulheres que tomaram o anticoncepcional hormonal oral durante um ano é igual ao do grupo controle, como é sugerido pelas Figuras 1 e 2.

2. As mulheres que tomaram o mesmo anti-concepcional durante dois e três anos tiveram tempo para conceber bastante maior.

3. Isto nos leva a supor uma interferência do anticoncepcional no processo reprodutivo já que os grupos são comparáveis e foram respeitadas as variáveis propostas por CORFMAN<sup>1</sup>.



RSPSP-141

CIARI JR., C. — [The required for conception: its relation to the oral hormonal contraceptive]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 6: 273-81, 1972.

**SUMMARY:** A total of 565 women was partitioned in four groups: the control group with 155 women, who started the sexual life without any contraceptive control; group I, with 162 women who had been taking oral contraceptive during a period of one year, starting at the beginning of their sexual lives; group II, with 127 women who had been taking the same oral contraceptive during a period of 2 years starting at the beginning of their sexual lives; group III, with 121 women who repeated the same procedure during a period of 3 years. All the 565 women had the same social economic status and the same health conditions; were between 19 and 25 years old and used the contraceptive in a same way. The frequency distributions of time required for conception showed a clear difference between groups control and I as compared to groups II and III. The analysis of variance confirmed the difference. Based on these results, it is concluded that oral hormonal contraceptive after the second year of continuous use interfer with the reproductive system, this determining a larger time required for conception.

**UNITERMS:** Fertility\*; Contraceptive, oral.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CORFMAN, P. A. — Oral contraceptive: 2nd report. New York, Food and Drug Administration. Advisory Committee on Obstetrics & Gynecology, 1969. p. 71.
2. GOLDZIEHER, Y. W. et al. — Study of norethindrone in contraception. *JAMA*, 180: 359-61, 1962.
3. GOLDZIEHER, Y. W. et al. — Fertility following termination of contraception with norethindrone. *Amer. J. Obst. Gynec.* 84: 1474-77, 1962.
4. PINCUS, G. — Suppression of ovulation with reference to oral contraceptive. In: MODERN trends in endocrinology: 2nd serie. London, Butterworths, 1961. p. 231-45.
5. RYDER, N. B. & WESTOFF, C. F. — Use of oral contraceptive in USA. *Science*, 153: 1199-205, 1966.
6. SCHEFFÉ, R. — A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika*, 40: 87-104, 1953.

Recebido para publicação em 14.7.1972

Aprovado para publicação em 26.7.1972