

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães

**ESTERILIZAÇÃO NÃO-CIRÚRGICA
COM QUINACRINA EM MULHERES
INFECTADAS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV**

Belo Horizonte
2007

Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães

**ESTERILIZAÇÃO NÃO-CIRÚRGICA
COM QUINACRINA EM MULHERES
INFECTADAS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Reprodução Humana

Orientador: Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos

Co-Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira

Faculdade de Medicina da UFMG

Belo Horizonte

2007

Magalhães, Déborah Randazzo Barbosa de
M188e Esterilização não-cirúrgica com quinacrina em mulheres infectadas pelo HIV/Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães. Belo Horizonte, 2007.
120f., il.
Tese.(doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Mulher - Reprodução Humana
Orientador: Aroldo Fernando Camargos
Co-orientadora: Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira
1.Esterilização reprodutiva/métodos 2.Quinacrina/uso terapêutico 3.Mulheres 4.Soropositividade para HIV 5.Carga viral 6.Linfócitos CD4-positivos 7.Linfócitos CD8-positivos 8.Esterilização reprodutiva/efeitos adversos 9.Hemorragia uterina 10.Resultado de tratamento I.Título

NLM: WP 640

CDU: 618.177-021.6

FACULDADE DE MEDICINA - Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Saúde da Mulher

Tese: "Esterilização não-cirúrgica com quinacrina em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana - HIV", de autoria da doutoranda Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães, aprovada pela banca examinadora constituída pelos professores:

Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos – Orientador (UFMG)

Profa. Dra. Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira – Co-Orientadora (UFMG)

Prof. Dr. Edmund Chada Baracat – USP

Profa. Dra. Andrezza Vilaça Belo – FUMEC

Profa. Dra. Márcia Carneiro Mendonça – UFMG

Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho – UFMG

Profa. Dra. Rívia Mara Lamaita - Hospital Mater Dei (suplente)

Prof. Dr. Rubens Leme Carvalho Tavares – UFMG (suplente)

Belo Horizonte, 03 de maio de 2007

Av. Alfredo Balena, 190 - Tel.: (31) 3248 9763. Belo Horizonte – MG - Brasil

Às mulheres infectadas pelo HIV,
na esperança por dias melhores.

Aos meus pais, pelo amor incondicional.

Ao Reinaldo, pelo amor e compreensão.

À Estefânia, pelo apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela saúde, força e garra para enfrentar os momentos de adversidades.

Ao Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos, meu orientador, pelo apoio, pela disponibilidade ao me receber e me orientar nas dificuldades, desde as administrativas às técnicas. Com seu senso crítico aguçado, contribuiu com correções e sugestões essenciais para o aperfeiçoamento desta pesquisa.

À Profa. Dra. Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira, minha co-orientadora, pela ajuda, estímulo, incentivo e disponibilidade, sem os quais seria impossível a realização deste trabalho. Nos momentos de aflição acolheu-me sugerindo qual o melhor caminho a seguir. Contribuiu em todos os passos da pesquisa com direcionamentos, sugestões e inestimáveis correções.

Aos infectologistas dos centros de referência de DST/AIDS de Belo Horizonte, Contagem, Betim e de outras cidades de Minas Gerais, pela confiança ao me enviarem mulheres desejosas de esterilização definitiva e por acreditarem neste trabalho.

À Profa. Dra Regina Amélia Lopes Pessoa de Aguiar, pela leitura minuciosa deste estudo, contribuindo com valiosas sugestões.

À Profa. Marília Zicker Hanan, pelo estímulo nos momentos de dificuldade e contribuições ao texto.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina da UFMG, pela disponibilidade e ajuda mesmo fora do horário de atendimento.

Ao Center for Research on Population and Security, Research Triangle Park, North Caroline, USA, pelos pellets de quinacrina.

Ao Laboratório Schering do Brasil, em nome da Srta Angélica, pelo fornecimento do anticoncepcional injetável, Mesigyna®.

Às secretárias, porteiros, funcionárias de serviços gerais e enfermeiras do Ambulatório Carlos Chagas, que sempre estiveram dispostos a me ajudar, mesmo fora do horário convencional do atendimento.

À Lívia, futura colega, por sua contribuição e ajuda.

Ao Flávio, pela disponibilidade e orientações na área de informática.

À Profa. Dra. Alamanda Kfoury Pereira, por me entender e não dificultar a mudança da orientação.

Ao Prof. Dr. Henrique Vitor Leite, por disponibilizar o aparelho de ultrasonografia da Maternidade Otto Cirne.

A todos do Serviço de ultra-som da Casa de Saúde Maternidade Santa Fé.

Aos meus queridos pais, Rubens e Dalva, por entenderem minhas omissões e ausências durante todo esse período e por me incentivarem sempre.

Ao meu marido, Reinaldo, pelo estímulo e por disponibilizar o seu tempo em meu favor, ajudando-me e prestando contribuições valiosas em todos os passos deste trabalho.

À minha filha, Estefânia, companheira de profissão, por ter me substituído com presteza em várias ocasiões. Suas contribuições e correções ajudaram a aprimorar este estudo.

A toda a minha querida família, pela paciência, estímulo e por torcer para que esta pesquisa possa contribuir para minimizar o sofrimento de muitas mulheres.

À Profa. Magda Barbosa Roquette Taranto, pela correção gramatical e enquadramento nas normas.

À Magda Carvalho Pires, pelos cálculos estatísticos.

A todas as mulheres que participaram desta pesquisa e, em especial, às mulheres infectadas pelo HIV, atormentadas pela dor de uma doença cruel, pela confiança e por me ensinarem a conhecer melhor a realidade.

Agradeço até aos que não me apoiaram e torceram para que esta pesquisa não se concretizasse, pois foi um desafio para ir mais longe.

Enfim, agradeço a todos que acreditaram na realização deste trabalho e que, direta ou indiretamente, deram sua contribuição.

Os que sofrem são os que mais merecem a nossa atenção. Nada mais sofrido do que a dor de uma doença com o estigma e o prognóstico da AIDS somada a uma gravidez indesejada. Foi um privilégio poder trabalhar com mulheres infectadas pelo HIV e oferecer a elas a opção de um método contracepcional seguro e exeqüível.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi comprovar a segurança do método de esterilização não-cirúrgica com quinacrina (EQ) em mulheres infectadas pelo HIV, a partir da avaliação clínica de eventos adversos em curto prazo, análise de exames de carga viral, linfócitos T CD4+ e CD8+ e ultra-sonografia transvaginal (UTV). Trata-se de um ensaio clínico, aberto, não controlado, não duplo-cego incluindo 64 mulheres infectadas pelo HIV e 194 com sorologia anti-HIV negativa desejosas de contracepção definitiva, realizado de fevereiro de 2005 a agosto de 2006 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Três doses de 252 mg/mês de quinacrina na forma de *pellets* foram inseridas no fundo do útero, através do colo uterino, utilizando aplicadores de DIU modificados, na fase folicular do ciclo menstrual. Os eventos adversos relacionados à EQ foram leves: cólica abdominal, prurido vulvar e sangramento uterino. O sangramento uterino foi o único, em curto prazo, significativamente mais freqüente em mulheres infectadas pelo HIV. Não houve reação grave nos dois grupos, nem variação significativa dos exames de carga viral, CD4+ e CD8+ após a EQ. A presença de pontos hiperecogênicos nos cornos do útero visibilizados à UTV foi semelhante nos dois grupos. O tempo médio de seguimento foi de 10,63 meses e ocorreram duas gravidezes. A probabilidade acumulada de sobrevivência na tábua da vida foi de 0,9875 (SE 0,0089), IC 95% (0,970-1,000). O índice de falha (Pearl) foi de 0,8753 por 100 mulheres/ano. O uso da quinacrina para a esterilização de mulheres infectadas pelo HIV foi considerado seguro.

Palavras-chave: Quinacrina. HIV. Esterilização feminina não-cirúrgica. Esterilização transcervical. Mulheres infectadas pelo HIV.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the safety of the nonsurgical Quinacrine sterilization (QS) method for HIV-infected women using the clinical assessment of short time adverse events, analysis of viral load, CD4+ and CD8+ lymphocytes counting and transvaginal ultrasonography. This open trial study included 64 HIV-infected women and 194 anti-HIV negative women requesting sterilization and was carried out from February 2005 to August 2006 at the Family Planning Clinic, School of Medicine of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil. Three doses of 252 mg/month of Quinacrine, in pellets, were inserted transcervically in the uterine fundus during the follicular phase of the menstrual cycle. Adverse events related to QS were light abdominal cramping, vulvar itching and uterine bleeding. Uterine bleeding was the only short term side effect more frequent in HIV-infected women. No serious adverse events occurred in any of the two groups. The viral load, the CD4+ and CD8+ counting did not show any significant variation after the QS. There was not any significant difference concerning the occurrence of hyperecogenic spots in the uterine fundus in the two groups. The average follow-up time was 10.36 months. The cumulated survival rate in the Lifetime Table was 0.9875 (SE 0.0089), 95% CI (0.970-1.000). The Pearl' index was 0.8753 per 100 women/year. Quinacrine was considered a safe drug for the sterilization of HIV-infected women.

Keywords: Quinacrine. HIV. Nonsurgical woman sterilization. Transcervical sterilization. HIV-infected women.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1	Estrutura química do hidrocloreto de quinacrina.....	25
Figura 2	Diagrama da técnica de Hieu para inserção intra-uterina de quinacrina	67
Figura 3	Fluxograma da metodologia adotada para a EQ	68
Figura 4	Visão ultra-sonográfica dos <i>plugs</i> no fundo da cavidade uterina (corte transversal).....	88
Figura 5	Pontos hiperecogênicos na linha endometrial e no istmo uterino (corte longitudinal)	88
Figura 6	Imagem hipocogênica circundada por pontos hiperecogênicos (corte transversal).....	89
Figura 7	Lago de quinacrina em útero arcuado (corte longitudinal).....	90

Gráficos

Gráfico 1	Concentração plasmática da quinacrina após a inserção intra-uterina em relação ao tempo	30
Gráfico 2	Distribuição das mulheres submetidas à EQ por eventos adversos	76
Gráfico 3	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da carga viral (pré-EQ – após EQ)	79
Gráfico 4	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação do log da carga viral (pré-EQ – após EQ)	81
Gráfico 5	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD4+ (pré-EQ – após EQ)	84
Gráfico 6	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD8+ (pré-EQ – após EQ)	87
Gráfico 7	Distribuição das mulheres submetidas à EQ pela presença ou ausência de <i>plugs</i>	91
Gráfico 8	Tábua da vida: função sobrevida acumulada (total)	94
Gráfico 9	Tábua da vida: função sobrevida acumulada (grupo HIV negativo)	95

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadros

Quadro 1	Relação dos contraceptivos	51
Quadro 2	Relação das intercorrências em mulheres submetidas à EQ	52
Quadro 3	Estadiamento de <i>plugs</i>	63

Tabelas

Tabela 1	Taxa de gravidez após EQ de estudos iniciados a partir de 1993	39
Tabela 2	Caracterização das mulheres submetidas à EQ	58
Tabela 3	Distribuição das mulheres submetidas à EQ por profissão.....	59
Tabela 4	Distribuição das mulheres submetidas à EQ por eventos adversos	75
Tabela 5	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da carga viral (pré-EQ – após EQ).....	78
Tabela 6	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação do log da carga viral (pré-EQ – após EQ).....	80
Tabela 7	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD4+ (pré-EQ – após EQ)	83
Tabela 8	Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD8+ (pré-EQ – após EQ)	86
Tabela 9	Distribuição das mulheres submetidas à EQ pela presença ou ausência de <i>plugs</i>	91

Tabela 10	Índice de falha pelo cálculo de Pearl das mulheres submetidas à EQ.....	93
Tabela 11	Tábua da vida para cálculo de eficácia (total) – (evento = gravidez).....	94
Tabela 12	Tábua da vida para cálculo de eficácia (grupo HIV negativo) – (evento = gravidez).....	95
Tabela 13	Eventos adversos das mulheres submetidas à EQ, por autores.....	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
α -TNF	Fator de necrose tumoral α
ARV	Anti-retroviral
AZT	Zidovudina
β -HCG	Gonadotrofina coriônica fração β
CD4+	Linfócitos T CD4+
CD8+	Linfócitos T CD8+
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG
CQ	Cloroquina
CREST	<i>United States Collaborative Review of Sterilization</i>
DIP	Doença inflamatória pélvica
DIU	Dispositivo intra-uterino
DIU T- Cu	Dispositivo intra-uterino de formato T com filamento de cobre
DMPA	Acetato de medroxiprogesterona <i>depot</i>
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio-padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
EQ	Esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
gp120	Glicoproteína do envelope viral
G6PD	Glicose-6 fosfato desidrogenase
HCQ	Hidroxicloroquina

HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HSG	Histerossalpingografia
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IC	Intervalo de confiança
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
NASBA	Amplificação baseada na seqüência de ácidos nucléicos
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucléico
SARS	Síndrome respiratória aguda e grave
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
STB	Salpingotripsia bilateral
TARV	Terapia anti-retroviral
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i>
US- FDA	<i>United States - Food and Drug Administration</i>
USP	Universidade de São Paulo
USP-DI	<i>United States Pharmacopeial Convention – Drug Information</i>
UTV	Ultra-sonografia transvaginal
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Relevância e justificativa da pesquisa	18
2	LITERATURA	21
2.1	Esterilização transcervical	21
2.2	Quinacrina	22
2.2.1	Farmacologia	25
2.2.2	Efeitos da quinacrina.....	26
2.2.3	Mecanismo de ação	28
2.2.4	Absorção, distribuição e excreção	30
2.2.5	Segurança.....	33
2.2.5.1	Eventos adversos.....	33
2.2.5.2	Efeito teratogênico	35
2.2.5.3	Câncer.....	36
2.2.5.4	Toxicologia e interações.....	37
2.2.5.5	Gravidez ectópica	38
2.2.5.6	Eficácia.....	38
2.3	Aminoacridinas e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana	42
2.3.1	Inibição da replicação viral e da infectividade	42
2.3.2	Associação das aminoacridinas com anti-retrovirais.....	44
2.3.3	Outros efeitos das aminoacridinas	45
3	OBJETIVOS	48
3.1	Objetivos principais	48
3.2	Objetivo secundário	48
4	PACIENTES E MÉTODO.....	49
4.1	Pacientes	49
4.1.1	Critérios de inclusão.....	49
4.1.2	Critérios de exclusão.....	53
4.1.3	Critérios de retirada.....	54
4.1.4	Caracterização da amostra	55

4.2 Método	60
4.2.1 Técnica da inserção intra-uterina de quinacrina (técnica de Hieu).....	65
4.3 Fluxograma da metodologia adotada para a EQ.....	68
4.4 Estatística.....	69
4.4.1 Cálculo amostral	69
4.4.2 Métodos estatísticos	70
4.4.2.1 Variáveis dicotômicas e contínuas	70
4.4.2.2 Índice de falha pelo cálculo de Pearl.....	71
5 RESULTADOS	72
5.1 Eventos adversos.....	72
5.2 Carga viral.....	76
5.3 Contagem de linfócitos CD4+	81
5.4 Contagem de linfócitos CD8+	84
5.5 Ultra-sonografia transvaginal (UTV).....	87
5.6 Eficácia.....	92
5.6.1 Índice de falha pelo cálculo de Pearl.....	92
5.6.2 Tábua da vida	94
6 DISCUSSÃO	96
6.1 Segurança e eventos adversos.....	96
6.2 Segurança e carga viral	101
6.3 Segurança e contagem de CD4+	104
6.4 Segurança e contagem de CD8+	105
6.5 Ultra-sonografia transvaginal (UTV).....	106
6.6 Eficácia.....	108
7 CONCLUSÕES	109
REFERÊNCIAS.....	110
APÊNDICES E ANEXO A	121
GLOSSÁRIO	127

1 INTRODUÇÃO

1.1 Relevância e justificativa da pesquisa

Em 2006, a expectativa do número de pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi de 39,5 milhões, sendo 46% mulheres na faixa etária entre 15-49 anos e 4,3 milhões de novas infecções em adultos e crianças. Apesar da maior abrangência do uso de anti-retrovirais e de medidas preventivas, a epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi responsável por 2,9 milhões de mortes em 2006, incluindo 380.000 crianças abaixo de 15 anos (UNAIDS, 2006).

A transmissão vertical é responsável por 90% das infecções pelo HIV em crianças na faixa etária de 1-4 anos e essa infecção representa a quarta causa de morte entre elas (CDC, 1996).

O consenso de Glion (2004) reafirmou a interação entre planejamento familiar (componente chave da saúde reprodutiva) e a prevenção da transmissão mãe-filho (componente chave dos programas de HIV/AIDS). Ressaltou a necessidade de pesquisas na área de pré-concepção e que a prevenção de gravidezes indesejadas em mulheres infectadas pelo HIV e da infecção primária em mulheres acarretará redução nas taxas de crianças infectadas em até 45%, em locais com serviços de planejamento familiar estruturado e abrangente (WHO, 2004).

Waters e Barton (2006) enfatizaram que mulheres infectadas pelo HIV têm o mesmo risco de engravidar que as com sorologia anti-HIV negativa e devem ser orientadas, aconselhadas e tratadas adequadamente.

Apesar da necessidade e importância da escolha contraceptiva, não existe consenso a respeito do melhor método para mulheres portadoras do HIV ou com alto risco de infecção.

As infectadas pelo HIV, desejosas de contracepção cirúrgica, encontram muitas dificuldades. Existem limitações decorrentes do estado de saúde devido às complicações ligadas ao ato cirúrgico e ao pós-operatório. A dificuldade de acesso a esse método por grande parte da população, o medo da cirurgia e a necessidade de hospitalização dificultam sua realização.

A mortalidade materna em mulheres infectadas pelo HIV é subnotificada devido ao privilegiamento da AIDS na classificação de causa de morte. Isto compromete as estatísticas, as estratégias preventivas e a assistência ao ciclo grávido-puerperal (BONCIANI; SPINK, 2003).

É alarmante que mais de 10% das mães infectadas pelo HIV morrem nos dois primeiros anos após o parto (WHO, *Kesho Bora Study*, em andamento). Esse estudo ressalta a importância do aprimoramento das condições de saúde reprodutiva dessas mulheres. No Brasil, entre 1987 e 1999, o número acumulado total de órfãos decorrentes da AIDS materna foi estimado em cerca de 30.000 crianças, com repercussões importantes no contexto familiar e social. Medidas na área de contracepção poderão reduzir a taxa de orfandade e também o número de crianças infectadas pelo HIV (SZWARCOWALD; ANDRADE; CASTILHO, 2000).

Desde a década de 70, vários trabalhos comprovaram a eficácia e a segurança da esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina (EQ) em mais de 175.000 mulheres com sorologia desconhecida. Ainda não existe na literatura mundial relato de EQ em mulheres infectadas pelo HIV.

Há extensa literatura do uso simultâneo das aminoacridinas (quinacrina é

uma aminoacridina) com os anti-retrovirais (ARV) em mulheres infectadas pelo HIV, inclusive em grávidas e durante o período de amamentação, em áreas endêmicas de malária, sem exacerbação dos eventos adversos ou antagonismo de drogas.

A esterilização com quinacrina poderia ser mais uma opção de método contraceptivo definitivo, com a vantagem de ser não-cirúrgico, ambulatorial, não necessitando de internação e anestesia e com poucos eventos adversos para as mulheres infectadas pelo HIV. O custo dos aplicadores e *pellets* de quinacrina manufaturada pela SIPHARM na Ásia foi de um dólar americano – US\$1,00 por esterilização (LIPPES, 2002). O baixo custo facilitaria ao Ministério da Saúde o cumprimento da Portaria GM Nº462 de 22 de março de 2005, que regulamenta o planejamento familiar, garantindo contracepção definitiva para toda a população desejosa e necessitada que não tem acesso aos métodos cirúrgicos ou que têm contra-indicação cirúrgica.

2 LITERATURA

2.1 Esterilização transcervical

Há mais de um século existem relatos a respeito dos diversos métodos de esterilização transcervical não-cirúrgica, com aplicações de nitrato de prata, fenol, soluções de iodo, formaldeído e etanol. Zipper, Stachetti e Medel (1970) iniciaram estudos com a quinacrina, por ser uma droga já utilizada em altas doses e por longo período de tempo, em mais de 100 milhões de adultos e crianças, sem demonstrar eventos adversos graves.

Atualmente, mais de 175.000 mulheres com sorologia desconhecida para o HIV foram submetidas à EQ em 50 países, incluindo Chile, Vietnã, Índia, Paquistão, Brasil, entre outros, sem relato de eventos adversos graves. A segurança do método está totalmente demonstrada nos ensaios clínicos de longa duração em vários países, inclusive no Brasil (BHATT, 2003; FERREIRA *et al.*, 2003; PAL, 2003; ROY, 2003; SARIN; SARIN, 2003; SUHADI; ANWAR; SOEJOENOS, 2003; ZIPPER; KESSEL, 2003). Há um consenso crescente de que a esterilização não-cirúrgica com quinacrina deva ser disponibilizada às mulheres para as quais a esterilização cirúrgica não esteja disponível ou não ofereça segurança, como para as fumantes inveteradas (POTTS; BENAGIANO, 2001). Recentemente, em 2006, o *United States Food and Drug Administration*–US-FDA aprovou projeto multicêntrico, em Fase III, sobre esterilização não-cirúrgica com quinacrina em 48 centros dos Estados Unidos e em quatro países, incluindo o Brasil.

2.2 Quinacrina

O hidrocloreto de quinacrina, também conhecido como atabrina ou mepacrina, é uma aminoacridina desenvolvida na década de 20 e introduzida nos Estados Unidos em 1931 para prevenir e tratar malária.

Foi amplamente utilizada durante a Segunda Guerra Mundial (POLLACK; CARIGAN, 1993). Nessa época, visando a suprir as necessidades dos soldados americanos, iniciou-se nos Estados Unidos uma produção em larga escala de quinacrina, devido à dificuldade de obtenção de quinina dos laboratórios alemães. Logo a quinacrina demonstrou superioridade sobre a quinina e tornou-se o medicamento de escolha para malária (ZIPPER *et al.*, 1995b).

Posteriormente, a quinacrina foi substituída pela cloroquina, também uma aminoacridina com a mesma cadeia lateral alquila da quinacrina, diferindo desse antimalárico por ter um núcleo de quinolina em vez de acridina e não ter o radical metóxi (GOODMAN; GILMAN, 1983).

Atualmente, a quinacrina está indicada no controle de infecções resultantes de cepas insensíveis aos outros antimaláricos e no tratamento da giardíase em adultos e crianças com intolerância à furazolidona (KATZUNG, 1998; MURPHY; NELSON, 1983). Apresenta excelente índice de cura no tratamento da giardíase, quando comparada com metronidazol, tinidazol, ornidazol e furazolidona (CRAFT; MURPHY; NELSON, 1981; SABCHAREON; CHONGSUPHAJAISIDDHI; ATTANATH, 1980).

A quinacrina tem efeito terapêutico na amebíase, artrite reumatóide, *Hymenolepis nana*, lúpus eritematoso sistêmico e atua como agente esclerosante de cavidades (EL MASRY; FARID; BASSILY, 1974; KAVOUSI, 1979; SOKAL; ZIPPER; KING, 1995).

Acrescentando a esses usos o efeito citotóxico em várias células tumorais, a quinacrina foi utilizada também em instilações diretas nas cavidades pleural e peritoneal, com o intuito de causar aderência de paredes das serosas, sem eventos adversos graves. Foi indicada nos casos de derrame pleural recorrente secundário ao carcinoma metastático do pulmão ou mama, ascite secundária ao mesotelioma de ovário, do cólon, do pâncreas e do estômago (COUNCIL ON DRUGS, 1966). Por agir somente nas metástases, sem modificar a evolução da neoplasia, esse uso foi abandonado (ALEGRIA *et al.*, 1992).

Desde a década de 70, uma nova forma de utilização da quinacrina tem despertado crescente interesse e motivado várias pesquisas na área: é a esterilização não-cirúrgica, que vem sendo realizada e aperfeiçoada em vários países. Os Doutores Zipper e E. Kessel, preocupados com a alta prevalência de abortos infectados nos hospitais públicos de Santiago do Chile, foram os pioneiros nas pesquisas dessa área (ZIPPER; MEDEL; PRAGER, 1968). Visavam a um método de esterilização feminina menos invasivo, com custo aceitável, ambulatorial e que pudesse ser executado com segurança em áreas rurais de países em desenvolvimento. O fato da quinacrina já ter sido usada anteriormente no tratamento do derrame pleural recorrente contribuiu para a decisão de usá-la clinicamente como método de controle de fertilidade.

Pesquisas sucederam-se à procura da melhor dose, número e forma de aplicação e também associação a drogas adjuvantes para aumentar a eficácia (BAIRIAGI *et al.*, 1995; RANDIC; HALLER; SOJAT, 2001; SOKAL *et al.*, 2000a; 2000b; THAKUR, 2001).

A preparação da quinacrina na forma de comprimidos cilíndricos sólidos (*pellets*) foi desenvolvida para evitar a absorção rápida da sua forma fluida pelos capilares endometriais (WHEELER, 1983). Zipper foi quem primeiro utilizou essa forma

de inserção, com liberação lenta. O uso da quinacrina na forma de *pellets* possibilitou a redução das doses e a aplicação sem pressão. Além disso, proporcionou aumento da concentração intra-uterina do produto por período mais longo, evitando a psicose tóxica transitória (ZIPPER *et al.*, 1980).

Como acréscimo a essas evoluções, Hieu *et al.* (1993) descreveram o valor da colocação dos *pellets* de quinacrina no fundo uterino, representando um marco importante na redução do índice de falhas. Bairagi *et al.* (1995) forneceram evidências da superioridade da técnica de Hieu. A experiência internacional desde a publicação desse trabalho mostrou que quase todos os ensaios publicados, desde então, usando a técnica de Hieu, obtiveram taxas de concepção inferiores a 2%, em dois anos de acompanhamento.

Estima-se que mais de 1.000.000 de americanas que desejam esterilização apresentam risco cirúrgico aumentado. Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), várias co-morbidades acarretam risco elevado de esterilização cirúrgica: obesidade, diabetes *mellitus*, cirurgia pélvica prévia, doença pulmonar, história de doença inflamatória pélvica (DIP). A expansão da AIDS tem produzido elevado número de mulheres desejosas de esterilização que apresentam risco cirúrgico aumentado, pois são imunocomprometidas e encontram dificuldade de encontrar médicos para operá-las. Por essas e outras razões, essas mulheres merecem a opção da esterilização não-cirúrgica com quinacrina (PETERSON *et al.*, 1996).

2.2.1 Farmacologia

As características físico-químicas da quinacrina incluem (COUNCIL ON DRUGS, 1966):

- Nome: hidrocloreto de quinacrina.
- Nome químico: 6 cloro,9-1-metil butilamino,4-dietilamino-2 metoxi acridina dihidrocloreto bihidratado.
- Peso molecular: 508,91 daltons.
- Fórmula Molecular: $C_{23}H_{30}ClN_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$.
- Estrutura:

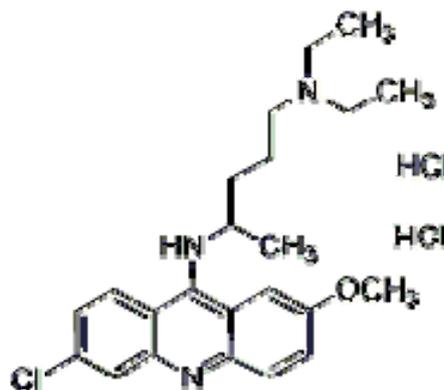


FIGURA 1 - Estrutura química do hidrocloreto de quinacrina.

Esse produto químico caracteriza-se por ser um pó cristalino, amarelo, inodoro, amargo, solúvel em álcool e pouco solúvel em água na relação 1:35 (USP-DI, 1997).

Apresenta-se como hidrocloreto de quinacrina, de mepacrina, acridina ou atabrina, produzida em comprimidos de 100 mg para via oral e dimentensulfonato para a via parenteral (USP-DI, 1997).

A quinacrina (atabrina – 100 mg por comprimido nos Estados Unidos e Canadá) é classificada pela *United States Pharmacopeial - Drug Information* (USP- DI), com a finalidade de uso sistêmico e indicação primária de tratamento de giardíase. A dose preconizada para adultos e adolescentes é de 100 mg, três vezes ao dia durante cinco a sete dias; e para crianças 2 mg/kg de peso, três vezes ao dia. As outras indicações mencionadas foram profilaxia de pneumotórax, tratamento de lúpus eritematoso e esterilização não-cirúrgica (USP-DI, 1997).

2.2.2 Efeitos da quinacrina

As ações farmacológicas da quinacrina são numerosas e foram revisadas por Wallace (1989) e novamente por Zipper *et al.* (1995a).

A quinacrina tem atividade antiprostaglandina. Atua diretamente na membrana celular inibindo a fosfolipase A₂, resultando em atividade antiplaquetária e antioxidante. Inibe os leucotrienos e a cicloxigenase. A ligação da quinacrina com proteínas nucleares bloqueia a produção do fator lúpus eritematoso. Como outros antimaláricos, pode bloquear a ação fotodinâmica, inibir a fotossensibilização induzida pelo *laser* e aumentar a tolerância à luz ultravioleta, efeitos benéficos em indivíduos com lúpus eritematoso (ZIPPER *et al.*, 1995a).

A quinacrina pode bloquear a quebra do ácido desoxirribonucléico (DNA) induzida pela radiação e potencializar o efeito antiproliferativo da radiação, devido à liberação de radicais de água quando a quinacrina se liga ao DNA (ZIPPER *et al.*, 1995a).

Tem atividade antibacteriana, antiviral, antifúngica, bacteriostática, com

prevenção da resistência bacteriana a alguns antibióticos (ZIPPER *et al.*, 1995a).

A produção de interferon é aumentada e a administração intralesional de quinacrina pode tratar verrugas (ZIPPER *et al.*, 1995a).

Sotelo *et al.* (2000; 2004) demonstraram *in vitro* que a injeção intratumoral de quinacrina induz intenso recrutamento de células imunes ativadas, resultando em necrose e eliminação do tecido maligno. Esse efeito parece ser uma reação imune inespecífica circunscrita à área injetada, não acarretando dano ao tecido adjacente.

A quinacrina é um agente citotóxico com propriedades esclerosantes em humanos e na maioria das espécies animais, exceto em coelhos e porcos.

Acrescentando-se a esses efeitos, as aminoacridinas apresentam benefícios em mulheres infectadas pelo HIV:

- inibição da replicação do HIV-1 e 2 *in vitro*, *in vivo* e em células humanas (SAVARINO *et al.*, 2001; 2004);
- impacto potencial na profilaxia pós-natal da transmissão mãe-filho do HIV-1 (BOELAERT *et al.*, 2001b);
- inibição da síntese de enzimas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral α (α -TNF), interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6), necessárias à replicação viral (WEBER; LEVITZ, 2001);
- ação sinérgica e aditiva em combinação com alguns anti-retrovirais (SAVARINO *et al.*, 2004);
- ação favorável em mulheres infectadas pelo HIV, com manifestações reumáticas (ORNSTEIN; SPERBER, 1996);
- ausência de eventos adversos ao serem associadas aos anti-retrovirais (JOSHI *et al.*, 2004);
- redução da carga viral e aumento da contagem de CD4+ (BOELAERT *et*

al., 2002; PATON; ABOULHAB, 2005; PATON; ABOULHAB; KARIM, 2002);

- redução da toxicidade em células neuronais infectadas com HIV (USHIJIMA *et al.*, 1995);
- diminuição da susceptibilidade à sepse (ERTEL *et al.*, 1992);
- atenuação do choque hemorrágico induzido pela imunossupressão (ERTEL *et al.*, 1992);
- redução de infecção por *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *M. avium*, *Penicilium marneffeii*, *Leishmania sp* (BOELAERT *et al.*, 2001a; WEBER; LEVITZ, 2001);
- efeito nas imunotoxinas (LIZZI *et al.*, 2005);
- potente efeito anti-SARS (SARS - síndrome respiratória aguda e grave), liberado pelo CDC para uso tanto profilático como terapêutico (KEYAERTS *et al.*, 2004; VINCENT *et al.*, 2005).

2.2.3 Mecanismo de ação

O exato mecanismo de ação da quinacrina levando à oclusão tubária é desconhecido. A quinacrina, quando injetada ou administrada localmente, induz rápida e intensa migração de macrófagos, proliferação e infiltração perivascular de linfócitos. Essa reação inflamatória inespecífica é limitada à área inserida, resultando em fibrose e cicatrização, sem toxicidade sistêmica ou dano ao tecido adjacente (BHATT *et al.*, 1980).

A quinacrina se liga ao DNA intercalando os pares de base adjacentes, inibindo a transcrição e translação do RNA. Também inibe a oxidação de succinatos e

interfere no transporte de elétrons. Em adição, liga-se a nucleoproteínas, podendo suprimir a célula-alvo do lúpus eritematoso e age como forte fator inibidor da colinesterase (USP-DI, 1997).

O endométrio humano é rico em zinco, em contraste com o endotélio das tubas, onde sua concentração é baixa. O zinco inibe a ligação da quinacrina com o DNA, portanto, o endométrio é pouco afetado pela quinacrina, ao contrário do corno tubário. Para estudar o endométrio sem o efeito inibidor do zinco, foram introduzidos no útero de ratas sulfato de cobre e quinacrina. O cobre pode deslocar os íons de zinco, alterando o receptor. Em ratas, o sulfato de cobre potencializou a fibrose e a formação do granuloma provocadas pela quinacrina (ZIPPER *et al.*, 1995b).

A ligação da quinacrina com o DNA do epitélio intramural das tubas é influenciada por metaloenzimas (anidrase carbônica e fosfatase alcalina). Essas enzimas potencializam a ação oclusiva da quinacrina na porção intramural das tubas uterinas, formando um granuloma (PATEK, 1979).

Estudos histológicos do útero e das tubas de mulheres submetidas à EQ demonstraram que os *pellets* de quinacrina colocados no fundo uterino causam reação inflamatória nas tubas, produzindo lesão oclusiva na porção intramural do segmento proximal, em média de 2 a 4 mm, sem envolvimento da camada muscular. Essas lesões são autolimitadas, superficiais e imprevisíveis. Não houve evidência de dano permanente no endométrio. A resposta usual foi inflamação seguida de cicatrização e, após período suficiente de observação, fibrose e oclusão (BHATT *et al.*, 1980; EL KADY; NAGIB; KESSEL, 1993; LAUFE *et al.*, 1996).

Não foram observadas alterações na região das fímbrias, superfície ovariana e peritônio (GOLDSMITH; LAUFE; KING, 1983).

Múltiplos estudos confirmaram que a inserção intra-uterina de quinacrina no

útero produz oclusão bilateral das tubas (ALPIZAR, 2003; BHATT *et al.*, 1980; BILGRAMI; SHAH, 2003; CHALBAUD; MORA, 2003; EL KADY; NAGIB; KESSEL, 1993; FERREIRA *et al.*, 2003; MERCHANT; PRABHU; KESSEL, 1995; SOROODI-MOGHADDAM, 2003).

2.2.4 Absorção, distribuição e excreção

A quinacrina é rapidamente absorvida após administração por via oral e intrapleurar (USP-DI, 1997).

As concentrações plasmáticas de quinacrina alcançadas após a administração intra-uterina de 250 mg foram semelhantes às observadas após a utilização de 200 mg por via oral. O pico plasmático máximo ocorreu quatro horas após a inserção, com média de 36ng/ml, e decresceu para 1/3 do valor de pico 48 horas após (LAUFE *et al.*, 1996) - (GRÁF. 1).

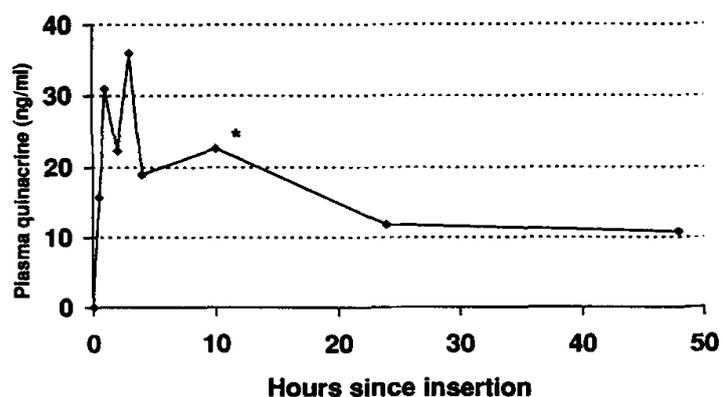


GRÁFICO 1 - Concentração plasmática da quinacrina após a inserção intra-uterina em relação ao tempo.

Fonte: Laufe *et al.* (1996). *O valor da 10^a h pode estar falsamente elevado devido à hemólise.

Alegria (1991), avaliando 10 mulheres, demonstrou que a concentração plasmática de quinacrina eleva-se nas primeiras quatro horas e não é mais detectada 28 dias após EQ.

Mulheres que receberam dose de 250 mg de quinacrina intra-uterina, em *pellets*, mostraram concentrações sanguíneas de até 40ng/ml. Alterações psicóticas foram encontradas quando as concentrações plasmáticas ultrapassaram 1.200ng/ml (GOLDSMITH; LAUFE; KING, 1983).

Zipper *et al.* (1995a) relataram a recuperação total de um suicida que ingeriu seis gramas de quinacrina, atingindo pico plasmático de 475.000ng/ml.

Dependendo da via de administração, a absorção, a distribuição e a excreção podem ser alteradas. Estudos de fluorescência mostraram que a quinacrina difunde-se diretamente da superfície de contato com o tecido de modo decrescente. Na fase inicial, o tecido concentra mais a quinacrina que o plasma, numa proporção de 5.000/1, atuando como uma esponja (GOLSMITH; LAUFE; KING, 1983).

Após ser rapidamente absorvida por via oral, sua degradação e excreção são lentas, com tendência a depósito em vários órgãos, principalmente fígado, baço, pulmão e adrenal (SHANNON *et al.*, 1944).

A concentração no fígado pode atingir 20.000 vezes a do plasma. Concentrações baixas podem ser encontradas em unhas, pele, cabelos. No líquido cérebro-espinhal, a concentração é de 1 a 5% em relação à plasmática. Concentrações muito mais baixas são encontradas no cérebro, coração, músculos esqueléticos e no leite de mulheres que estão amamentando. A concentração na saliva é altamente variável e não se relaciona com a concentração plasmática (USP-DI, 1997). As concentrações tissulares da quinacrina mostraram variação individual, tanto em humanos quanto em animais (KESSEL, 1999).

A distribuição da quinacrina após administração intra-uterina ou intravascular (com doses superiores às preconizadas para EQ) foi analisada em modelos animais (macacas). Esses estudos demonstraram que após 28 dias, todos os tecidos examinados não apresentavam quinacrina detectável nem alterações patogênicas. Após 24 horas da inserção intra-uterina, a concentração de quinacrina estava alta no endométrio, na cérvix e nas tubas. Sete dias após, vários órgãos mantinham concentrações bem baixas de quinacrina. A supra-renal foi o órgão extra-uterino com maior concentração (DUBIN *et al.*, 1982; 1983).

A vida média da quinacrina é de cinco a 14 dias. A eliminação é renal e fecal, na forma não degradada. Pequena quantidade é excretada na bile, suor e saliva (USP-DI, 1997). A excreção urinária após a inserção intra-uterina de 250 mg correspondeu somente a 1% da eliminação da dose injetada durante as primeiras 48 horas (LAUFE *et al.*, 1996).

Shannon *et al.* (1944) demonstraram que a concentração plasmática da quinacrina só é mantida alta se a administração for contínua. Além disso, relataram que a maioria dos indivíduos tolera bem doses diárias de 0,8-1,0g por via oral. Lippes (2000) relatou que a dose preconizada de quinacrina (duas ou três de 252 mg) para a esterilização não-cirúrgica é a indicação que utiliza a menor dose quando comparada com a de outros usos (malária, giardíase e lúpus eritematoso sistêmico), que variam de 1.500 mg a 9.000 mg.

2.2.5 Segurança

2.2.5.1 Eventos adversos

Agoestina e Kusuma (1992) e Hieu *et al.* (1993) descreveram a ocorrência de duas sinéquias uterinas em 30.000 casos (0,007%) submetidos à EQ. Estima-se que a perfuração acidental do útero e a inserção intraperitoneal de quinacrina acontecem em 1/1.000 (0,1%) a 1/1.500 (0,06%) mulheres submetidas à EQ. O resultado foram aderências, aumento da intensidade de cólicas, dor abdominal baixa e perda da proteção contraceptiva. Todas essas complicações foram resolvidas sem necessidade de cirurgia abdominal (EL KADY; NAGIB; KESSEL, 1993).

Laufe *et al.* (1996) referenciaram que os eventos adversos relacionados à EQ ocorrem nas primeiras 24 horas. São transitórios e leves, como: cólica abdominal, dor pélvica, cefaléia e tonteira. Nenhuma morte foi relatada após a EQ na forma de *pellets*, com duas ou três inserções intra-uterinas de 252 mg, em 175.000 mulheres (KESSEL, 1996; SOKAL *et al.*, 2000b).

As complicações mais graves descritas foram: hemorragia, 0,006% (1 para cada 15.000 inserções); reação alérgica com prurido generalizado, 0,003% (1 para 30.000); sinéquias do canal cervical, 0,006% (1 para 15.000); DIP, 0,003% (1 para 30.000) - (KESSEL, 1996). Trujillo *et al.* (2000) demonstraram que as complicações e os eventos adversos da EQ são similares àqueles ocorridos na inserção do dispositivo intra-uterino (DIU).

Não há relato de aumento da incidência de doenças e/ou anormalidades atribuídas aos *pellets* de quinacrina no grupo das primeiras mulheres (chilenas) submetidas à EQ (ZIPPER; TRUJILLO, 2003). Os eventos adversos mais comuns

relacionados à EQ descritos em estudo de Fase I foram: cólica, secreção vaginal, náusea, vômitos e prurido vulvar. Foram discretos, transitórios, resolveram-se espontaneamente e foram facilmente tratados quando comparados com aqueles causados pela esterilização cirúrgica (LIPPES *et al.*, 2003).

Lippes *et al.* (2003) reforçaram a evidência de ser a esterilização não-cirúrgica com quinacrina segura e efetiva. Além disso, afirmaram que o acompanhamento de longo prazo de vários ensaios (23 anos; 22 anos; 10 anos; 8 anos; 7,2 anos) elimina qualquer resquício de dúvidas em relação à segurança, à eficácia e aos riscos reprodutivos após EQ (BHATT, 2003; PAL, 2003; ROY, 2003; SARIN; SARIN, 2003; SUHADI; ANWAR; SOEJOENES, 2003).

No estudo de Ferreira (2003), 81% das mulheres submetidas à EQ não apresentaram eventos adversos. As queixas detectadas foram transitórias, discretas e em pequeno número. Não houve gravidez ectópica ou qualquer intercorrência que necessitasse de internação. Quanto ao fluxo menstrual, houve redução em 12,7% das mulheres, amenorréia transitória em 10% e pequeno aumento em 3,6%.

Em relação à esterilização cirúrgica, a EQ é mais segura. A taxa de mortalidade devida à esterilização cirúrgica é de duas mortes em 100.000 esterilizações (0,002%) em países desenvolvidos e de 19 a 99 mortes para cada 100.000 procedimentos (0,02% a 0,10%) em países em desenvolvimento (HIEU *et al.*, 1993).

Segundo dados relatados pelo CDC, em estudo multicêntrico prospectivo do *US Collaborative Review of Sterilization* (CREST) com 10.685 mulheres, ocorreram menos complicações graves após a EQ, numa taxa de 0,03%, quando comparada com 1,7% depois da esterilização laparoscópica e de 5 a 7% após laparotomia (PETERSON *et al.*, 1996).

Zipper e Trujillo (2003) relataram que a aceitação da EQ pode auxiliar na redução da mortalidade materna nos países em desenvolvimento e é uma opção mais segura para mulheres com risco cirúrgico alto e que desejam limitar o tamanho de suas famílias pela esterilização.

2.2.5.2 Efeito teratogênico

Estudos em animais não evidenciaram aumento de malformação fetal quando fêmeas grávidas receberam injeção de quinacrina. Não foram detectadas anormalidades cromossômicas nos linfócitos de sangue periférico de macacas que receberam injeção intra-uterina ou intravenosa de quinacrina (BLAKE *et al.*, 1983).

Goldsmith, Laufe e King (1983) concluíram que não houve aumento de malformação fetal quando a quinacrina foi utilizada como antimaláricos e em mulheres grávidas.

Uma vigilância dos recém-nascidos a termo decorrente da realização inadvertida da EQ em mulheres grávidas está em andamento. Muitos anos serão necessários para acumular número significativo de casos para avaliar o risco teratogênico da quinacrina intra-uterina (KESSEL, 1998).

Estabelecendo o risco teratogênico a partir de modelo estatístico, os riscos de defeitos ao nascimento após a EQ têm sido relatados como similares aos que se pode esperar na esterilização cirúrgica - 0,0001% (BHUIYAN; BEGUM, 2001; KESSEL, 1998).

Do total de 31.000 mulheres submetidas à EQ, foi citado um caso de anencefalia, concebido 2,5 meses após EQ. As outras 79 gravidezes transcorreram até

o termo com feto saudável. A quinacrina foi inserida inadvertidamente durante a gestação em duas mulheres. Uma delas teve gravidez ectópica e a outra uma gravidez de evolução normal, com recém-nascido a termo e saudável (HIEU; LUONG, 2003).

2.2.5.3 Câncer

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) e US-FDA conduziram estudos em ratos usando quinacrina e compostos de estrutura semelhante, concluindo não haver evidência de carcinogenicidade. A mutagenicidade é determinada em testes de curto prazo de toxicidade que levariam a danos e mutações de cromossomos. A carcinogenicidade deve ser estabelecida por meio de estudos experimentais mais prolongados em células de humanos e animais. Não existe qualquer evidência de que a quinacrina possa causar câncer em humanos e em animais. A molécula de quinacrina interage com bases adjacentes da molécula de DNA, em ligação não covalente. A ligação covalente é que é relacionada à carcinogênese. A baixa especificidade dos testes mutagênicos de curto prazo para compostos orgânicos nitrogenados (36%) leva à grande chance de falso-positivo (64%) para a quinacrina, dificultando as conclusões a respeito (KESSEL, 1998).

Estudos com seguimento em longo prazo (20 anos) de mulheres chilenas submetidas à EQ mostraram não haver aumento de risco de câncer cervical, endometrial ou de outro tipo (SOKAL *et al.*, 1995; 2000b; 2000c; ZIPPER *et al.*, 1999a; 1999b; ZIPPER; TRUJILLO, 2003). Dabancens *et al.* (1995) também não demonstraram aumento da incidência de câncer cervical *in situ*.

A incidência de câncer entre os veteranos que serviram no Pacífico Sul e

usaram quinacrina foi a mesma apresentada pelos veteranos que serviram na Europa e não receberam quinacrina. Não há evidências de que ela esteja associada a aumento de risco de câncer (LIPPES, 2002).

2.2.5.4 Toxicologia e interações

Vários estudos toxicológicos realizados em humanos e animais mostraram a segurança da quinacrina em seu uso por mais de 70 anos (LIPPES, 2001).

Não existem dados relacionando a EQ com doenças preexistentes, com referência à interação de drogas. Baseado em pesquisas onde a quinacrina foi administrada via oral, algumas condições podem ser exacerbadas pela exposição ao produto (USP- DI, 1997).

A quinacrina pode causar psicose transitória em mulheres com passado de psicose, exacerbar psoríase e porfiria e inibir o metabolismo da primaquina ao deslocá-la dos receptores tissulares, aumentando a concentração plasmática e a toxicidade (USP-DI, 1997).

Alguns autores têm descrito os efeitos benéficos da interação do uso das aminoacridinas, via oral, em doses similares às do tratamento da malária, com os ARVs em indivíduos infectados pelo HIV sem aumento dos eventos adversos (BOELAERT *et al.*, 2002; JOSHI *et al.*, 2004; KEYAERTS *et al.*, 2004; PATON; ABOULHAB; KARIM, 2002; PATON; ABOULHAB, 2005; SAVARINO *et al.*, 2004; VINCENT *et al.*, 2005; WEBER; LEVITZ, 2001).

2.2.5.5 Gravidez ectópica

Hieu (1997) afirmou que apesar da esterilização cirúrgica ter melhor eficácia que a EQ para prevenir a gravidez intra-uterina, o risco de gravidez ectópica é mais alto. Citou que 3% das gravidezes após EQ foram ectópicas, contrastando com 32,9% ectópicas após a esterilização cirúrgica.

Após análise de 2.592 mulheres submetidas à EQ, Zipper e Trujillo (2003) demonstraram que o risco de gravidez ectópica foi semelhante ao da ligadura cirúrgica.

Hieu e Luong (2003) analisaram a incidência de gravidez ectópica em 24.589 mulheres vietnamitas submetidas à EQ comparando com usuárias de outros métodos contraceptivos ou nenhum método. Concluíram que as taxas de gravidez ectópica com quinacrina, esterilização cirúrgica, DIU e contraceptivo oral foram similares e muito mais baixas que as taxas das não usuárias de contracepção.

Estudo com seguimento de longo prazo de mulheres submetidas à EQ no Vietnã demonstrou efeito favorável da EQ. O número de histerectomias em um período de cinco anos foi muito maior no grupo submetido à esterilização cirúrgica (8%) quando comparado ao grupo da EQ 0,5% (SOKAL *et al.*, 2000a; 2000b).

2.2.5.6 Eficácia

Todos os ensaios utilizando a técnica de Hieu *et al.* (1993) obtiveram taxas de concepção inferiores a 2% em dois anos de acompanhamento (ZIPPER; KESSEL, 2003) - (TAB.1). Para efeitos comparativos, a taxa de gravidez após esterilização tubária cirúrgica nos Estados Unidos foi de 1,3% (PETERSON *et al.*, 1996).

TABELA 1

Taxa de gravidez após EQ de estudos iniciados a partir de 1993

Publicação	País	Amostra	Taxa de gravidez 2 anos %	Taxa de gravidez \geq 4 anos %
Pal (2003)	Índia	1479	0	-
Thakur (2001)	Índia	104	0	-
Ferreira (2003)	Brasil	128	0	-
Lu <i>et al.</i> (2003)	China	300	1,2	-
Bashir, Bashir e Afzal (2003)	Paquistão	1089	1,1 ^a	1,1
El Mahaishi e Azzidani (2003)	Líbia	201	0,5	-
Bilgrami e Shah (2003)	Paquistão	1000	2,0	-
Sarin e Sarin (2003)	Índia	134	0	0

^a Dado de três anos, dois anos não citado

Lippes (2001) e Sokal *et al.* (2000a) explicaram que a taxa de falha mais elevada observada no ensaio de campo no Vietnã foi devida ao fato do atraso menstrual ter sido considerado gravidez, mesmo sem exame para confirmação. Essa ocorrência reveste-se de importância, pois o atraso menstrual é um efeito comum da EQ.

Merchant, Prabhu e Kessel (1995), avaliando histologicamente úteros de mulheres submetidas à EQ, constataram que a oclusão tubária observada relacionava-se com o intervalo entre a EQ e a histerectomia. Pelo menos seis semanas foram gastas para oclusão das tubas. Recomendaram, então, contracepção suplementar nos três primeiros meses após a EQ.

Utilizando essa tática, houve declínio significativo das falhas. A taxa caiu de 8,2 para 2,4 por 100 mulheres em 18 meses nas pacientes que receberam uma única dose de quinacrina (MULLICK; BAIRAGI, 1997).

Em estudo de coorte multicêntrico prospectivo do CREST com 10.685 mulheres, a taxa de gravidez acumulada por 10 anos após salpingotripsia foi de 1,85 por 100 mulheres, variando de 0,75 pela técnica do cautério bipolar para 3,65 por aplicações com cliques de mola. O risco da falha persiste por anos após o procedimento e varia de acordo com o método de oclusão das tubas uterinas e a idade da paciente à época da esterilização (PETERSON *et al.*, 1996).

Thakur (2001) descreveu ausência de falhas em 611 mulheres submetidas à esterilização não-cirúrgica com quinacrina em 28.012 meses de seguimento (tempo médio de 45,8 meses/paciente). A autora sugere que existe uma curva de aprendizado para a realização da EQ. A metodologia utilizada com três aplicações de quinacrina (a primeira com 324 mg-nove *pellets*; a segunda com 288 mg-oito *pellets* e a terceira com 252 mg-sete *pellets*) e o repouso em posição de ligeiro *trendelenburg* pelo período de duas horas foram fatores importantes na redução da taxa de falha.

O aumento do tempo de repouso foi motivado pela apresentação da pesquisa, que demonstrou, pela primeira vez, o lago de quinacrina e sua permanência intra-útero pelo período de duas horas (FERREIRA *et al.*, 2000).

Estudo retrospectivo chinês verificou que a taxa acumulada de falha na tábua da vida foi semelhante no grupo submetido à EQ e no grupo da esterilização cirúrgica, 1,2 e 0,7 por 100 mulheres em 24 meses, respectivamente (LU *et al.*, 2003).

Várias inovações foram feitas nos protocolos com o objetivo de melhorar a eficácia da EQ, doses, número de inserções, uso de drogas adjuvantes e período de repouso. Adeptos da EQ buscam incessantemente um teste marcador de esterilização capaz de documentar o sucesso do procedimento, isto é, a obstrução tubária, antes que a exposição ao risco de gravidez seja evidente. O trabalho de Ferreira (2003) descreveu pontos hiperecogênicos (*plugs*) nos cornos do útero, visibilizados pelo ultra-

som, sugerindo formação de cicatriz tubária. Pesquisas incluindo estudo anatomopatológico relacionando os *plugs* com obstruções tubárias irão esclarecer definitivamente esses achados.

Diversos autores referenciaram que a histerossalpingografia (HSG), independentemente da pressão utilizada, não é procedimento aconselhável como marcador do sucesso da EQ. Isto porque a taxa de gravidez entre mulheres que fizeram a HSG foi duas vezes mais freqüente (4,3%) quando comparadas com as que não se submeteram à histerossalpingografia - 2,4% (CHALBAUD; MORA, 2003; SOROODI-MOGHADDAM, 2003).

O diagnóstico histeroscópico da permeabilidade tubária foi idêntico ao da HSG em estudo comparativo. A obstrução intramural (50%) foi a ocorrência mais comum após uma aplicação de quinacrina, enquanto a obstrução cornual foi significativamente mais freqüente após a segunda (65%) e a terceira aplicações (85%) (EL SAHWI *et al.*, 2003).

Ferreira, Magalhães e Lippes (2006) registraram os benefícios do controle ultra-sonográfico na detecção de anormalidades uterinas, deformidade da cavidade e presença de septos, na tentativa de reduzir as falhas e melhorar a eficácia. A ultrasonografia possibilitou e orientou as inserções nas duas cavidades uterinas na presença de septos.

2.3 Aminoacridinas e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

2.3.1 Inibição da replicação viral e da infectividade

Tsai *et al.* (1990) identificaram pela primeira vez o efeito anti-HIV da cloroquina (CQ) ao observarem aumento na inibição da replicação do HIV-1 nas células T e nos monócitos. O tratamento dessas células com a CQ resultou na redução do número total de vírus. Além disso, a maioria dos vírus replicados não foi infecciosa. Este fato foi explicado pela capacidade da CQ de inibir a pós-transcrição viral, importante etapa na replicação do HIV-1. Esse estudo foi um marco para pesquisas nessa área.

Esses dados foram confirmados por outros autores, que demonstraram também o efeito da hidroxicloroquina (HCQ), análogo da CQ, na supressão da replicação do HIV-1 (>75%) nessas mesmas células, por mecanismo similar (CHIANG *et al.*, 1996; PARDRIDGE; YANG; DIAGNE, 1998; SPERBER *et al.*, 1993).

Estudos *in vitro* demonstraram que a redução da replicação viral aconteceu tanto em células tratadas com CQ ou HCQ previamente à infecção, como em células já infectadas cronicamente (AUGUSTIJNS; GEUSENS; VERBEKE, 1992; BOELAERT; SPERBER; PIETTE, 1999; SAVARINO *et al.*, 2001; SPERBER *et al.*, 1993).

French, Hurst e O'donnell (1987) descreveram, *in vitro*, que a CQ e a HCQ têm alta afinidade pelos leucócitos, acumulando-se dentro deles após a administração.

No genoma do HIV-1 existem genes como Tat e Rev, essenciais para a replicação viral, que distinguem este vírus dos retrovírus oncogênicos. O ácido araquidônico, componente da membrana celular, serve como sinal biológico ativo da replicação viral e exerce funções biológicas importantes (SHAW, 2001).

Jiang, Lin e Chen (1996) verificaram que a quinacrina (na concentração plasmática de 2 μ M-10 μ M) e a CQ, inibidoras do metabolismo do ácido araquidônico, inibem a expressão gênica mediada por Tat em linfócitos e monócitos, em dose dependente por mecanismo, envolvendo as vias do ácido araquidônico.

Diferentes recursos têm sido citados para explicar o efeito anti-HIV-1 da CQ e da HCQ. Estes incluem: alteração da produção da glicoproteína do envelope viral (gp120) - (GENNERO *et al.*, 2000; SAVARINO *et al.*, 2001); restrição do ferro intracelular, que é co-fator necessário para a replicação do HIV-1 (MORRA *et al.*, 2000; SAVARINO *et al.*, 2006); efeito na transcrição e na integrase do HIV-1 (enzima necessária à replicação viral) - (JIANG; LIN; CHEN, 1996; TSAI *et al.*, 1990) e atuação no balanço das citocinas (RAYNE *et al.*, 2004).

A CQ e a HCQ são bases fracas, aumentam o pH endossomal, rompem várias enzimas necessárias à produção de gp120, inibem a pós-transcrição das novas proteínas sintetizadas e reduzem a produção da interleucina-6 (IL-6), importante na replicação viral e no desenvolvimento de complicações malignas nos indivíduos infectados pelo HIV-1 (De WIT *et al.*, 1991).

Pardridge, Yang e Diagne (1998) e Rayne *et al.* (2004) perceberam que a concentração sanguínea de cloroquina atingida durante o tratamento da malária (15 μ M) e durante o tratamento profilático (0,6 μ M) inibe a replicação do HIV-1 e a secreção de citocinas.

A atividade anti-HIV-1 da HCQ na dose de 800 mg/dia durante oito e 16 semanas foi detectada *in vivo* em dois ensaios clínicos em indivíduos assintomáticos infectados pelo HIV. Houve redução significativa na concentração plasmática do HIV-1 RNA e ausência de evento adverso significativo, incluindo efeitos oftalmológicos. A função imune não foi alterada (SPERBER *et al.*, 1995; 1997).

Boelaert *et al.* (2001b) relataram que a administração materna de CQ (100 mg/dia) durante o período de amamentação pode não só reduzir os níveis plasmáticos de HIV-RNA, mas também diminuir a replicação viral nas células mamárias. A CQ fica acumulada dentro dos macrófagos, local da replicação do HIV-1 no tecido mamário, atingindo concentrações 243 vezes mais altas que as plasmáticas. Assim, pode reduzir a carga viral no leite materno e, conseqüentemente, a transmissão do HIV-1 pela amamentação. É estimado que a amamentação seja responsável por 40% da transmissão vertical na África, causando infecção em aproximadamente 200.000 crianças anualmente (DE COCK *et al.*, 2000).

2.3.2 Associação das aminoacridinas com anti-retrovirais

Várias investigações registraram os benefícios das aminoacridinas associadas aos ARVs como componente do esquema tríplice, levando à potencialização dos efeitos anti-HIV, redução de resistência às drogas e redução da concentração de IL-6 (BOELAERT; SPERBER, 1998; BOELAERT; SPERBER; PIETTE, 1999; 2001; CHIANG *et al.*, 1996; ORNSTEIN; SPERBER, 1996). Não observaram evento adverso, mesmo em indivíduos com sorologia positiva para hepatite B e C. A concentração plasmática da cloroquina de 0,2µM-0,9µM necessária para a obtenção desses efeitos é clinicamente atingida durante o tratamento de doenças reumáticas e na profilaxia da malária.

Estudos *in vivo* avaliaram o efeito da cloroquina em indivíduos infectados pelo HIV usuários ou não de ARV e observaram redução da carga viral e aumento significativo dos linfócitos T CD4+ persistentes após 48, 96 e 144 semanas. Não

constataram deterioração imunológica, efeito oftalmológico ou de toxicidade ou qualquer outro evento adverso grave (BOELAERT *et al.*, 2002; HEIMLICH *et al.*, 1997; JOSHI *et al.*, 2004; LORI *et al.*, 2005; PATON; ABOULHAB, 2005; PATON; ABOULHAB; KARIM, 2002; SAVARINO *et al.*, 2004).

2.3.3 Outros efeitos das aminoacridinas

Além do efeito anti-HIV, a CQ é capaz de prevenir, *in vitro*, várias infecções oportunistas tão freqüentes e graves que aumentam a morbimortalidade em indivíduos infectados pelo HIV e com AIDS (BOELAERT; PIETTE; SPERBER, 2001):

- em células humanas, redução da multiplicação intracelular da *Legionella pneumophila* (BYRD; HORWITZ, 1991); *Mycobacterium tuberculosis* e *Histoplasma capsulatum* (NEWMAN *et al.*, 1994); *Cryptococcus neoformans* (LEVITZ *et al.*, 1997);
- em células de rato, redução da multiplicação intracelular de *Mycobacterium avium*, *Cryptococcus neoforms*, *Candida albicans*, *Penicillium marneffeii* e *Leishmania sp* (BOELAERT *et al.*, 2001a; WEBER; LEVITZ, 2001).

Boelaert, Piette e Sperber (2001) e Weber e Levitz (2001) afirmaram que o potencial da CQ em reduzir ou retardar infecções por vários patógenos autoriza o seu uso como agente multiprofílató em indivíduos imunocomprometidos.

A CQ reduz a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias, α -TNF, IL-6, *in vitro* e *in vivo*, importantes no ciclo do HIV (ORNSTEIN; SPERBER, 1996; SPERBER *et al.*, 1993; 1995). Altas concentrações plasmáticas de IL-6 em indivíduos infectados pelo

HIV podem ser um importante co-fator para o desenvolvimento de linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi na AIDS (De WIT *et al.*, 1991).

Outra característica benéfica da CQ é a capacidade de reduzir o ferro tissular nas células do sistema retículo-endotelial da medula óssea, cérebro, músculo, pulmão, fígado e baço (BOELAERT; SPERBER, 1998; MORRA *et al.*, 2000). Isto é importante, pois o acúmulo de ferro pode aumentar a transcrição do HIV, estimular o crescimento de vários microorganismos, diminuir a defesa imunológica do hospedeiro e aumentar a probabilidade de alguns tumores relacionados à infecção pelo HIV (GORDEUK *et al.*, 2001; ZIEGLER; SIMONART; SNOECK, 2001).

A *World Health Organization* (WHO, 1986) e o CDC (2005-2006) propuseram em zonas endêmicas de malária a quimioprofilaxia com a cloroquina (300 mg/semana) para as gestantes durante todo o período gestacional e para os visitantes (adultos, adolescentes, crianças e gestantes) dessas zonas. Isto evidencia a segurança da droga também no período gravídico.

Ushijima *et al.* (1995) observaram, *in vitro*, que a quinacrina (potente inibidor da fosfolipase A₂) na concentração sanguínea de 3µM reduz significativamente (p<0,0001) a toxicidade dos neurônios infectados com o HIV-1. Sugeriram que a inibição dessa enzima pode ser um alvo promissor para o tratamento da demência em indivíduos infectados pelo HIV.

Estudos têm mostrado que uma simples hemorragia sem trauma tissular induz imunossupressão grave com aumento da susceptibilidade à sepse e da liberação de mediadores inflamatórios, α-TNF, IL-1, IL-6 e prostaglandinas (CHAUDRY *et al.*, 1990; STEPHAN *et al.*, 1987).

A cloroquina, *in vitro* e *in vivo*, inibe a liberação de α-TNF, IL-6 e prostaglandinas em condições patogênicas, restaura a função das células do baço e

reduz a mortalidade devida à sepse (AUTHI; TRAGNOR, 1979; ERTEL *et al.*, 1990; 1992). Assim, Ertel *et al.* (1992) sugeriram que a CQ pode representar um novo agente imunomodulador no tratamento da imunossupressão após a hemorragia.

A SARS é uma doença humana de alto contágio, causando pneumonia atípica de grande impacto em todo o mundo, cujo agente etiológico é um coronavírus (PEIRIS *et al.*, 2003).

Estudos *in vitro* demonstraram que a CQ em concentrações não citotóxicas, semelhantes às usadas para o tratamento da malária, inibe significativamente a replicação do coronavírus e pode ser útil no tratamento e na profilaxia da SARS em áreas endêmicas dessa doença (KEYAERTS *et al.*, 2004; SAVARINO *et al.*, 2003; VINCENT *et al.*, 2005).

Savarino *et al.* (2006) relataram que, devido ao provável envolvimento na inibição da biossíntese de ácido siálico (componente glicoproteico da membrana celular), a cloroquina pode interferir na replicação de vários vírus e, assim, ter nova aplicabilidade clínica no futuro.

O uso de toxinas no tratamento do câncer tem sido considerado nas últimas duas décadas. Ensaios clínicos utilizando imunotoxinas, isto é, conjugado químico ou recombinante de toxinas contendo o anticorpo inteiro ou seus fragmentos estão em andamento. Grandes esforços são despendidos à procura de drogas capazes de aumentar a toxicidade das imunotoxinas para que em doses baixas possam ser utilizadas terapêuticamente. Nessa perspectiva, a cloroquina é conhecida por sua capacidade potenciadora das imunotoxinas. Lizzi *et al.* (2005) preconizaram o uso da associação CQ e zidovudina (AZT) em pacientes infectados pelo HIV com câncer, após demonstrarem que ambos, em concentrações farmacológicas, aumentam a atividade das imunotoxinas, propiciando mais apoptose das células tumorais.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivos principais

- Comprovar a segurança do método de esterilização não-cirúrgica com quinacrina em mulheres infectadas pelo HIV.
- Avaliar e comparar a ocorrência de eventos adversos em curto prazo associados à inserção intra-uterina de quinacrina em mulheres infectadas pelo HIV, usuárias ou não de ARV e em mulheres com sorologia anti-HIV negativa.
- Analisar as alterações em curto prazo dos exames laboratoriais, carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ antes e após as inserções intra-uterinas de quinacrina em mulheres infectadas pelo HIV.

3.2 Objetivo secundário

- Avaliar a presença de pontos hiperecogênicos na cavidade uterina por meio do estudo ultra-sonográfico do útero, após a EQ, em mulheres infectadas pelo HIV e em mulheres com sorologia anti-HIV negativa.

4 PACIENTES E MÉTODO

Trata-se de um ensaio clínico, aberto, não controlado, não duplo-cego, utilizando três inserções intra-uterinas de quinacrina na forma de comprimidos cilíndricos sólidos (*pellets*) para esterilização não-cirúrgica em 258 mulheres, sendo 64 infectadas pelo HIV e 194 com sorologia anti-HIV negativa, com início em fevereiro de 2005 e término em agosto de 2006.

O projeto de pesquisa obteve a aprovação da Câmara do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG, da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG e do Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (COEP), sob o parecer de nº: ETIC 489/04 (ANEXO A). Os sujeitos da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram submetidos ao teste de anticorpos anti-HIV após consentimento.

O *Center for Research on Population and Security Research Triangle Park, North Carolina* forneceu os *pellets* de quinacrina, o que viabilizou esta pesquisa.

4.1 Pacientes

4.1.1 Critérios de inclusão

- Mulheres infectadas pelo HIV e mulheres com sorologia anti-HIV negativa sexualmente ativas, em idade reprodutiva e acima de 25 anos, com dois ou mais filhos vivos, desejosas de esterilização tubária não-cirúrgica com

quinacrina, que procuraram o Setor de Planejamento Familiar do Ambulatório Carlos Chagas do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da UFMG (Belo Horizonte). As mulheres infectadas pelo HIV foram encaminhadas de vários serviços de referência em doenças sexualmente transmissíveis (DST) e AIDS da rede pública de Belo Horizonte, Contagem, Betim e de outras cidades do interior de Minas Gerais;

- mulheres que autorizaram a realização de exame para pesquisa de anticorpos anti-HIV após orientação pré-teste e pós-teste, exceto mulheres sabidamente infectadas pelo HIV;
- mulheres que participaram de reunião sobre todos os métodos de anticoncepção disponíveis ministrada por assistente social, enfermeira ou médico, de palestra sobre o método em questão, proferida pela investigadora principal ou pela co-investigadora, com espaço para perguntas e esclarecimentos direcionados, com recebimento do folheto explicativo e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) para leitura em casa, juntamente com o parceiro;
- participantes que assinaram o TCLE e reafirmaram sua decisão após entender todo o procedimento, irreversibilidade, eficácia e possíveis eventos adversos;
- ausência de gravidez atual determinada por teste sérico de gonadotrofina coriônica fração β (β -HCG) em caso de útero aumentado, atraso menstrual ou amenorréia de lactação sem método anticoncepcional;
- mulheres que concordaram em usar contracepção durante todo o período entre as inserções e até três meses após a EQ (QUADRO 1);
- mulheres que se comprometeram a comparecer às consultas e fazer os

exames de acompanhamento e que concordaram em fornecer endereço completo, com dois telefones de contato;

- casais que retornaram para esclarecer dúvidas sobre o procedimento após leitura do folheto explicativo e que assinaram o formulário TCLE;
- mulheres abaixo de 25 anos de idade ou com menos de dois filhos, que apresentavam doença de base importante e indicação formal de esterilização proveniente de outra especialidade médica;
- mulheres encaminhadas de outras clínicas, com doença de base, que se comprometeram a dar continuidade ao tratamento na clínica de origem;
- mulheres infectadas pelo HIV, em uso ou não de ARV, sem sinais clínicos de hepatopatias e infecções oportunistas.

QUADRO 1

Relação dos contraceptivos

Relação dos contraceptivos

Contracepção hormonal oral combinada → associações disponíveis

Contracepção hormonal oral com 75 mcg de desogestrel

Contracepção hormonal injetável combinada

→ 17- α -enantato de estradiol e acetofenido de algestona

→ 50 mg de enantato de noretisterona e 5 mg de valerato de estradiol

Contraceptivo injetável contendo 150 mg de DMPA

Métodos de barreiras ou abstinência sexual

O QUADRO 2 ilustra as intercorrências em mulheres aceitas para o estudo.

QUADRO 2**Relação das intercorrências em mulheres submetidas à EQ**

Intercorrências em mulheres submetidas à EQ

Aderências pélvicas que impossibilitaram STB durante a cesárea

Asma grave

Cálculo renal

Cálculo biliar

Câncer de garganta

Cardiopatia reumática

Cegueira devido à infecção pelo citomegalovírus

Cirurgia de hérnia de disco

Crises convulsivas incontroláveis

Diabetes *Mellitus* insulino-dependente

Doença de Chagas

Endometriose

Esquistossomose com hipertensão porta

Filho anterior com meningomielocele

Filho anterior com paralisia cerebral

HELLP síndrome em gestação prévia

Insuficiência renal

Leishmaniose visceral

Perda de memória

Pré eclampsia grave em gestação anterior

Tromboembolismo pulmonar prévio

Trombose venosa profunda prévia

Tumor dermóide de músculo retoabdominal e tela no abdome

4.1.2 Critérios de exclusão

Não foram elegíveis para o estudo as candidatas que apresentaram qualquer dos seguintes critérios de exclusão no momento da seleção ou das inserções:

-
- gravidez;
 - puérperas com menos de dois meses pós-parto;
 - mulheres com menos de 25 anos de idade sem indicação médica para esterilização;
 - casal que se recusou a usar método contraceptivo durante o tempo estipulado;
 - casal que, mesmo sabendo da irreversibilidade do método, demonstrou interesse na possibilidade de reversibilidade do procedimento;
 - mulheres com impossibilidade de retorno para todas as aplicações de quinacrina ou para as consultas de controle;
 - portadoras de doenças hepáticas sintomáticas;
 - alcoólatras, uso de álcool ou medicamentos contendo álcool dentro de 24 horas antes ou após o procedimento;
 - usuárias de primaquina;
 - portadoras de psoríase e porfiria;
 - portadoras de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD);
 - mulheres com estado mental de depressão, agitação e ansiedade;
 - casal que demonstrou incapacidade em entender o que é a EQ e o que significa uma esterilização permanente;
 - portadoras de deficiência visual ou auditiva que não demonstraram plena compreensão do método ou que não puderam ser acompanhadas por familiares em todas as entrevistas, procedimentos e exames;
 - portadoras de tumores pélvicos, doença inflamatória pélvica e sangramento uterino. As anomalias e miomas uterinos foram motivos de exclusão quando

deformavam a cavidade uterina;

- mulheres em período de pós-operatório imediato de neoplasia maligna, sob radioterapia ou quimioterapia;
- mulheres infectadas pelo HIV, com quadro de infecção oportunista atual ou com contagem de CD4+ <200 células/mm³;
- mulheres infectadas pelo HIV que não entenderam a necessidade do uso do preservativo masculino ou feminino e se recusaram a continuar usá-los;
- mulheres que se recusaram a fazer a sorologia anti-HIV ou a continuar o acompanhamento na clínica de origem.

4.1.3 Critérios de retirada

As pacientes foram retiradas da pesquisa nos seguintes casos:

- inserção não exeqüível por motivos técnicos, como estenose do colo e deformidade importante da cavidade uterina;
- arrependimento ou recusa a fazer a segunda ou terceira inserção de EQ;
- mudança de moradia para local distante, com impossibilidade de comparecer às aplicações e/ou aos controles.

As mulheres incluídas puderam retirar-se da pesquisa a qualquer momento, antes, após a primeira ou segunda inserção de EQ e foram orientadas individualmente a respeito da necessidade da associação com outro método contraceptivo.

Os dados referentes às mulheres retiradas da pesquisa sem completar as três inserções intra-uterinas de quinacrina não foram computados, exceto quando se

tratou de eventos adversos relacionados à EQ.

4.1.4 Caracterização da amostra

A idade das participantes nos dois grupos variou:

- mulheres infectadas pelo HIV entre 21 e 43 anos, com a mediana de 33 anos;
- mulheres com sorologia anti-HIV negativa entre 20 e 46 anos, com mediana de 34 anos (TAB.2).

A escolaridade foi avaliada quanto ao número completo de anos estudados:

- no grupo HIV positivo, entre um e 11 anos, com mediana de 7,5 anos;
- no grupo HIV negativo, entre zero e 15 anos, com mediana de oito anos (TAB.2).

A raça, outra característica analisada:

- branca→ 18,8% HIV positivo e 32,1% HIV negativo;
- negra→ 46,9% HIV positivo e 38,7% HIV negativo;
- parda→34,4% HIV positivo e 29,2% HIV negativo (TAB.2).

União estável há mais de dois anos foi considerada o estado civil casada. Os percentuais foram:

- casada→ 54,7% HIV positivo e 86,1% HIV negativo;
- solteira→ 35,9% HIV positivo e 13,4% HIV negativo;

-
- viúva → 9,4% HIV positivo e 0,5% HIV negativo (TAB.2).

O número de gestações variou:

- mulheres infectadas pelo HIV, entre zero e 10 filhos vivos, com mediana de três crianças;
- mulheres com sorologia anti-HIV negativa, entre um e nove filhos vivos, com mediana de três crianças (TAB.2).

No grupo HIV positivo, 65,6% das mulheres usavam ARV e 34,4% eram não usuárias. Entre estas últimas, duas (9,1%) iniciaram o uso de ARV após EQ (TAB. 2).

A contracepção no grupo HIV negativo foi individualizada, levando-se em consideração as condições clínicas, nos seguintes percentuais:

- contracepção hormonal oral combinada (as várias associações disponíveis) → 36,6%;
- contracepção hormonal oral com 75mcg de desogestrel → 0,5%;
- contracepção hormonal injetável combinada (17-enantato de estradiol e acetofenido de algestona ou 50 mg de enantato de noretisterona e 5 mg de valerato de estradiol) → 21,1%;
- contraceptivo injetável contendo 150 mg de acetato de medroxiprogesterona *depot* (DMPA) → 38,1%;
- métodos de barreira ou abstinência sexual (em raros casos de contra-indicação hormonal) → 3,6%.

No grupo HIV positivo, a escolha foi o anticoncepcional combinado injetável mensal (50 mg de enantato de noretisterona e 5 mg de valerato de estradiol), num total

de 98,4%, e o preservativo masculino ou feminino. Uma mulher já estava em uso do DMPA (TAB.2).

A histerometria nos dois grupos variou de:

- grupo HIV positivo, entre 6,5 e 10,0cm, com mediana de 8,0cm;
- grupo HIV negativo, entre 6,5 e 10,5cm, com mediana de 8,0cm (TAB.2).

TABELA 2

Caracterização das mulheres submetidas à EQ

Variáveis	HIV Negativo							HIV Positivo							p
	N	%	Média	Mediana	DP*	Mín	Máx.	N	%	Média	Mediana	DP	Mín	Máx	
Idade	194	-	34,6	34	5,15	20	46	64	-	32,3	33	4,93	21	43	0,001 ^a
Escolaridade**	185	-	6,55	8	2,48	0	15	64	-	6,75	7,5	2,03	1	11	0,554 ^a
Histerometria	194	-	7,94	8	0,67	6,5	10,5	64	-	8,11	8	0,74	6,5	10	0,079 ^a
Raça Branca	44	32,1	-	-	-	-	-	12	18,8	-	-	-	-	-	0,034 ^b
Raça Negra	55	38,7	-	-	-	-	-	30	46,9	-	-	-	-	-	0,275 ^b
Raça Parda	40	29,2	-	-	-	-	-	22	34,4	-	-	-	-	-	0,466 ^b
Casada	167	86,1	-	-	-	-	-	35	54,7	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
Solteira	26	13,4	-	-	-	-	-	23	35,9	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
Viúva	1	0,5	-	-	-	-	-	6	9,4	-	-	-	-	-	0,001 ^b
Nºde Gestações															
0 – 3	130	67,0	-	-	-	-	-	44	68,8	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
4 – 7	59	30,4	-	-	-	-	-	19	29,6	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
8 – 10	5	2,6	-	-	-	-	-	1	1,6	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
Usuárias ARV	-	-	-	-	-	-	-	42	65,6	-	-	-	-	-	<0,001 ^c
Não Usuárias ARV	-	-	-	-	-	-	-	22	34,4	-	-	-	-	-	-
Início ARV após EQ	-	-	-	-	-	-	-	2	9,1	-	-	-	-	-	-
¹ Oral Combinado	71	36,6	-	-	-	-	-	0	0,0	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
¹ Oral Progestogênio	1	0,5	-	-	-	-	-	0	0,0	-	-	-	-	-	1,000 ^b
¹ Injetável Combinado	41	21,2	-	-	-	-	-	63	98,4	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
¹ Injetável Progestogênio	74	38,1	-	-	-	-	-	1	1,6	-	-	-	-	-	<0,001 ^b
Métodos Barreira	7	3,6	-	-	-	-	-	64	100,0	-	-	-	-	-	<0,001 ^b

DP* Desvio-Padrão; ** Anos completos de estudo; Mín. Mínimo; Máx. Máximo; ARV Anti-retroviral; ¹Contraceptivo

^a Valor-p teste t; ^b Valor-p teste Z; ^c Valor-p teste Qui-Quadrado

A profissão das participantes dos dois grupos está relatada na TAB.3.

TABELA 3
Distribuição das mulheres submetidas à EQ por profissão

Profissão	HIV positivo		HIV negativo	
	Frequência	%	Frequência	%
Agente saúde	5	7,8	6	3,1
Artesã	1	1,6	0	0,0
Auxiliar escritório	0	0,0	10	5,2
Do lar	36	56,3	97	50,0
Empregada doméstica	15	23,4	51	26,3
Cabeleireira	0	0,0	9	4,6
Catadora de papel	0	0,0	1	0,5
Comerciária	3	4,7	7	3,6
Costureira	0	0,0	2	1,0
Desenhista	0	0,0	1	0,5
Profissional do Sexo	2	3,1	0	0,0
Professora	0	0,0	1	0,5
Psicóloga	0	0,0	1	0,5
Secretária	1	1,6	4	2,1
Técnica	0	0,0	1	0,5
Vendedora	1	1,6	3	1,5
Total	64	100,0	194	100,0

4.2 Método

Foi considerado o disposto no artigo 6º, § único da Lei 9.263 de 12 de janeiro de 1996, que regula o § 7º do artigo 226 da Constituição Federal sobre planejamento familiar, regulamentado pela Portaria nº 048 de 11 de fevereiro de 1999 da Secretaria de Assistência à Saúde do Ministério da Saúde.

A pesquisa obedeceu às normas da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1966, Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde e foi realizada segundo *Recommendations on Ethical Issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health* de novembro de 2003 (FIGO, 2003).

- Todas as participantes da pesquisa de EQ foram orientadas a usar contracepção durante todo o período entre as três inserções de quinacrina e até três meses após a EQ. A escolha do método anticoncepcional foi individualizada levando-se em consideração as condições clínicas.
- Cada participante teve um prontuário aberto incluindo história clínica completa, obstétrica e ginecológica, exame físico geral e ginecológico.
- O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado foi arquivado juntamente com a ficha clínica específica.
- No grupo de mulheres infectadas pelo HIV, além desses itens mencionados, foram pesquisados os seguintes dados:
 - a) data do diagnóstico e infecção oportunista atual;
 - b) uso de anti-retrovirais e de outros medicamentos;
 - c) tendência dos últimos exames de carga viral, CD4+ e CD8+.
- Os exames carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ foram

realizados no Laboratório Central de Saúde Pública de Minas Gerais - FUNED - ou no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular DIP-UFMG ou no Laboratório Municipal de Referência de Análises Clínicas e Citopatologia de Belo Horizonte, supervisionados pelo Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL).

- A quantificação da viremia plasmática do HIV foi realizada por meio da metodologia de bDNA HIV-1-RNA versão 3.0 (VERSANT[®]-Bayer), com sensibilidade de detecção de 50cópias/ml (1,69 log) e limite máximo de detecção 500.000cópias/ml (5,699 log), respeitando-se o prazo mínimo de 30 dias após qualquer infecção ou vacinação. O teste VERSANT[®] HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) é um procedimento para amplificação direta do HIV-1 RNA no plasma de indivíduos portadores do HIV-1, a partir da amplificação de sinal emitido pelo ácido nucléico, usando o *System 340 bDNA Analyser* Bayer. A versão 3.0 do bDNA apresenta boa correlação com as técnicas de reação em cadeia da polimerase com amplificação de transcriptase reversa (PCR) e de amplificação baseada na seqüência de ácido nucléico (NASBA), em torno de 97,6%. Embora cada uma forneça resultados comparáveis e reprodutíveis, comparações diretas dos valores obtidos devem ser vistas com cautela, pela ausência de padrões uniformizados. Segundo recomendação do manual do *kit* utilizado, diferenças entre dois resultados consecutivos de carga viral de até 0,5 log ou até 70% do valor absoluto do número de cópias por milímetro representam variações normais do exame, sem significado clínico. Só foram consideradas alterações reais entre exames as diferenças entre dois resultados consecutivos >0,5 log ou >70% do valor absoluto do número de cópias por milímetro. Para viabilizar os

cálculos, a carga viral <50cópias/ml foi considerada como 40cópias/ml e 1,602 log. A carga viral >500.000cópias/ml foi referida como 500.000cópias/ml e 5,699 log.

- A metodologia para a contagem absoluta de linfócitos T CD4+ e CD8+ foi a citometria de fluxo, utilizando-se o programa MultiSET. O valor relativo (%) foi calculado considerando-se o número absoluto dos linfócitos totais liberados no hemograma pela hematologia automatizada. Para melhor controle do monitoramento biológico, cada paciente foi orientada a fazer a coleta dos exames no mesmo período do dia (de preferência pela manhã). Segundo recomendação do manual do *kit* utilizado, só foram consideradas diferenças reais entre dois resultados consecutivos as variações >25% no valor absoluto.
- A ultra-sonografia transvaginal (UTV) foi realizada um, três, seis meses após a EQ, pela investigadora principal ou pela co-investigadora:
 - a) no Hospital da Mulher e Maternidade Santa Fé: equipamento SONOACE 8000 *Live prime* Medison, transdutor vaginal EC4-9ES de 6,5 MHz de frequência e imagem tipo convexa, documentada por meio do *Sony Video graphic Printer UP-890 MD*;
 - b) no Hospital das Clínicas da UFMG: equipamento SONOACE 8000 *EX prime* Medison, sonda vaginal EC4-9ES de 6,5 MHz de frequência e imagem convexa documentada por meio do *Sony Video graphic Printer UP-897 MD*.
- A cavidade endometrial foi investigada quanto à irregularidade de contorno e à presença de pontos hiperecogênicos (*plugs*) visibilizados na região dos cornos do útero no corte transversal. Esses *plugs* foram classificados

conforme estadiamento proposto por Ferreira (2003) e considerados presentes independentemente do tamanho.

QUADRO 3

Estadiamento de *plugs*

0	Ausência de pontos hiperecogênicos na região dos cornos
+	Dois pontos bilaterais < 2 mm ou apenas um ponto forte unilateral
++	Dois pontos bem visíveis, bilaterais (= 2,0 mm)
+++	Dois pontos bilaterais hipercogênicos (pelo menos um > 2,0 mm)

Fonte: Ferreira, (2003).

- Nos casos de deformidade da cavidade endometrial, as mulheres foram avisadas do fato e orientadas sobre possíveis falhas e necessidade de associar outro método contraceptivo. Apesar de retiradas da pesquisa, permaneceram sob vigilância para avaliação de eventos adversos relacionados à EQ.
- Em uma mulher portadora de útero arcuado, a quinacrina foi inserida em cada corno uterino sob visão ultra-sonográfica nos três procedimentos, observando-se a dissolução e a difusão da quinacrina numa imagem 3D.
- Uma quarta inserção intra-uterina de quinacrina foi realizada 30 dias após a terceira, em seis mulheres (três de cada grupo) que apresentaram sangramento após uma das inserções ou discordância >1,5cm entre as histerometrias durante os procedimentos.

-
- Os controles posteriores foram agendados para um, três, seis e 12 meses após a última aplicação de quinacrina, sempre em contato com a clínica de origem. Isso assegurou que todos os incidentes fossem detectados. Os controles incluíram:
 - a) avaliação de queixas e análise do ciclo menstrual;
 - b) exame ginecológico e ultra-sonografia transvaginal;
 - c) análise dos exames carga viral, CD4+ e CD8+;
 - d) ênfase à necessidade do uso do preservativo masculino ou feminino no grupo de mulheres infectadas pelo HIV e à importância da assiduidade do controle na clínica de origem.
 - Todas as participantes receberam, por escrito, o telefone da investigadora principal para que entrassem em contato em caso de urgência ou possível gravidez.
 - O retorno anual para acompanhamento em longo prazo foi programado.
 - O seguimento mínimo das mulheres submetidas à EQ para avaliação dos objetivos foi de seis meses após a última inserção de quinacrina.
 - Foram considerados eventos adversos em curto prazo aqueles ocorridos durante o procedimento, durante o período de observação ou relatados em consultas de seguimento.
 - Um relatório foi enviado para cada clínica de origem das mulheres, constando o início e o término das inserções, a descrição do procedimento, a presença ou ausência de intercorrências, o anticoncepcional administrado e a disponibilidade para esclarecimento de quaisquer dúvidas.
 - Mesmo fora do agendamento programado, as mulheres foram reavaliadas quando procuraram o serviço por motivos diversos.

-
- Todas as pacientes que faltaram às consultas agendadas foram contatadas para remarcação, por telefone, telegrama ou por meio de conhecidos.

4.2.1 Técnica da inserção intra-uterina de quinacrina (técnica de Hieu)

- O material necessário para a EQ compreende:
 - a) espécuro vaginal;
 - b) histerômetro;
 - c) pinça de Pozzi e pinça de Cheron;
 - d) ácido acético a 2,5% e solução de Schiller;
 - e) algodão, gazes, lubrificante para toque e luvas estéreis.
- A quinacrina foi fornecida na forma de *pellets* inseridos num aplicador de DIU T-Cu modificado, embalado e esterilizado em óxido de etileno (*Sipharm, Sisseln, Switzerland*).
- A dose de hidrocloreto de quinacrina utilizada em cada aplicação foi de 252 mg, sete *pellets* cilíndricos, cada um medindo 3,3 mm de diâmetro por 3,6 mm de comprimento.
- Foram realizadas três aplicações intra-uterinas de 252 mg de hidrocloreto de quinacrina cada, com intervalo de um mês e uma quarta aplicação em seis participantes.
- A primeira inserção de quinacrina foi feita durante a fase proliferativa do ciclo menstrual - sexto ao 12º dia - para evitar risco de gravidez e de sangue na cavidade uterina e em qualquer período nos casos de amenorréia induzida por DMPA. As outras inserções aconteceram 30 e 60 dias após a primeira.

-
- Todas as inserções de quinacrina foram realizadas pela investigadora principal e pela co-investigadora.
 - Cada etapa do procedimento foi seguida cuidadosamente para evitar lesão do endométrio e sangramento (o sangue bloqueia a ação da quinacrina).
 - Realizou-se o toque vaginal bimanual antes de cada inserção para certificar-se da ausência de contra-indicações e identificar a posição, a forma, o tamanho e a consistência do útero.
 - A seguir:
 - a) exame especular e exposição do colo uterino;
 - b) uso de ácido acético a 2,5% para a remoção da secreção cervical e vaginal;
 - c) aplicação da solução de Schiller como forma de anti-sepsia local;
 - d) pinçamento do lábio anterior do colo uterino e, estando o útero tracionado e retificado, introdução cuidadosa do histerômetro para medida da cavidade uterina;
 - e) introdução dos *pellets* de quinacrina na cavidade uterina, sendo depositados no fundo do útero segundo a técnica de Hieu (1993):
 - com luvas esterilizadas, o anel medidor do aplicador contendo os *pellets* de quinacrina foi posicionado de 0,5 a 1,0cm a menos da medida da histerometria;
 - com o útero tracionado e retificado, introduziu-se cuidadosamente, através do canal cervical, o aplicador contendo os *pellets*, até encostar o anel medidor no orifício externo do colo uterino;
 - o êmbolo do aplicador foi pressionado para que todos os *pellets* fossem depositados no fundo uterino sem puxar o aplicador (FIG.2);

-
- o aplicador foi retirado delicadamente com o êmbolo no local;
 - a pinça foi retirada do colo e realizada compressão em caso de sangramento;
 - cessado o sangramento, o espéculo foi retirado;
 - as pacientes permaneceram deitadas em posição supina durante uma hora, sob observação.
- Procedimentos idênticos foram realizados nas outras duas inserções.

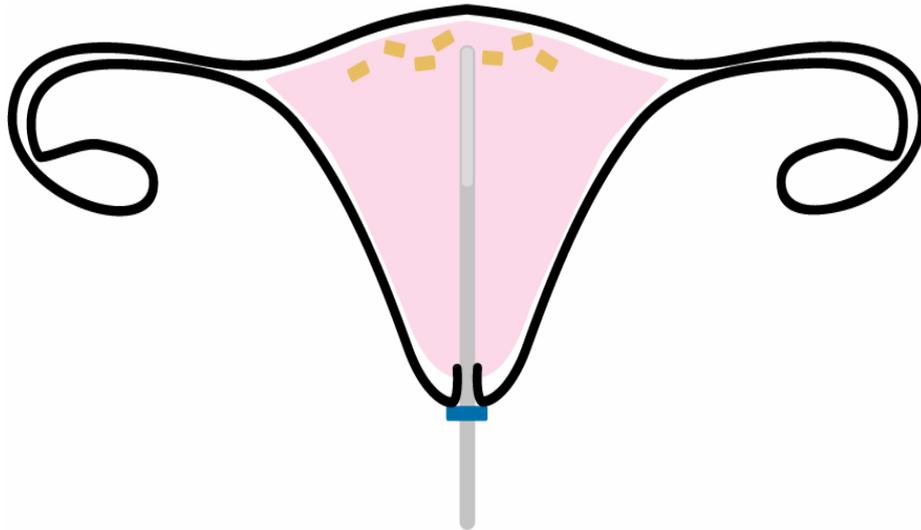


FIGURA 2 - Diagrama da técnica de Hieu para inserção intra-uterina de quinacrina

Fonte: Ferreira (2003).

4.3 Fluxograma da metodologia adotada para a EQ

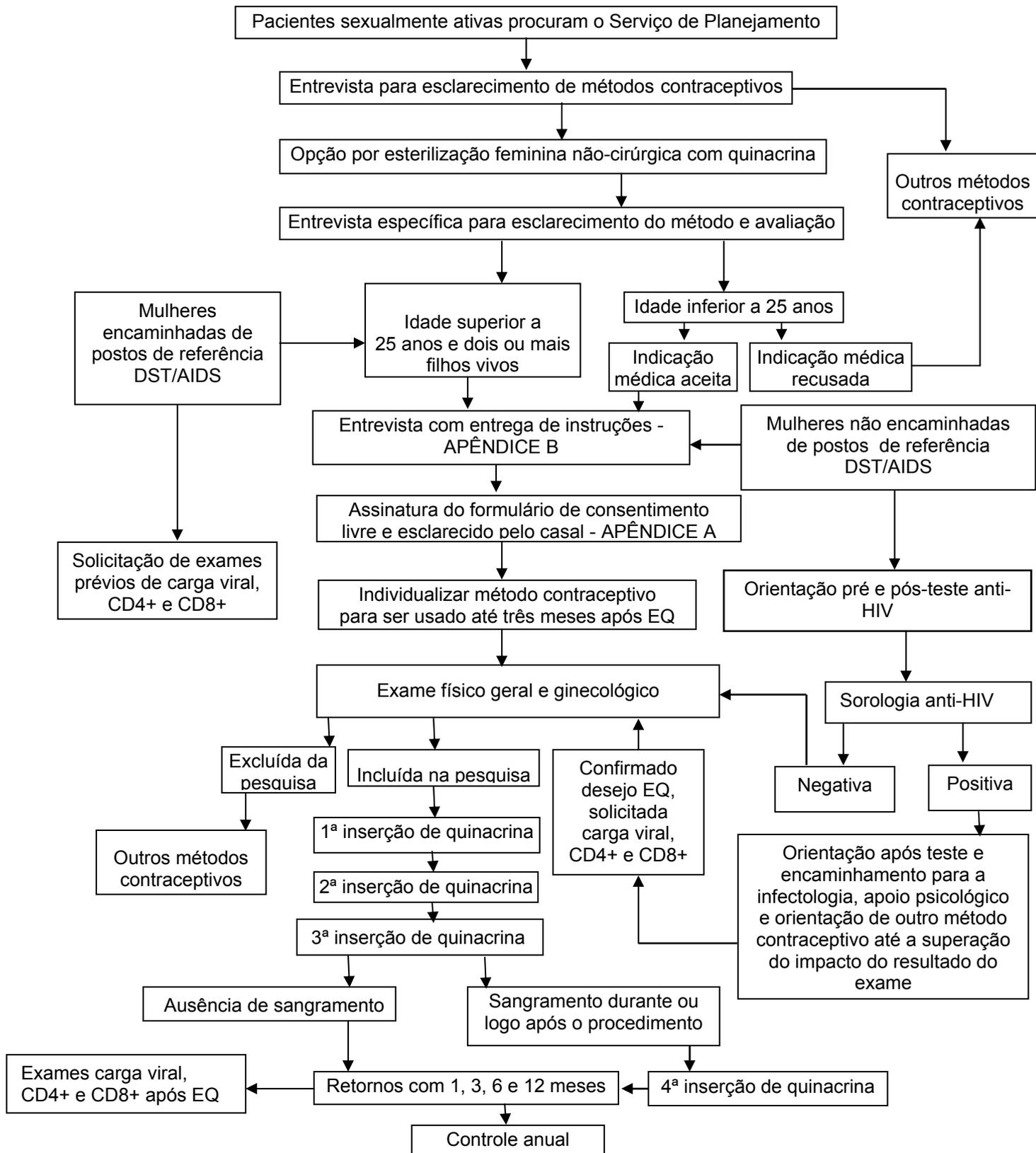


FIGURA 3 – Fluxograma da metodologia adotada para a EQ.

4.4 Estatística

4.4.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito para englobar as diferenças nos dois grupos em relação à eficácia e aos eventos adversos. Foi baseado no cálculo amostral da comparação da eficácia nos dois grupos, que exigiu amostra maior que a dos eventos adversos. A eficácia será avaliada em momento oportuno.

Para o cálculo amostral foi utilizado método baseado na comparação das taxas de falhas de duas proporções (mulheres infectadas pelo HIV e mulheres com sorologia anti-HIV negativa), considerando-se amostras de tamanhos diferentes e teste bicaudal.

Foram analisados vários cenários com diferentes combinações de taxas de falha nos dois grupos (P), probabilidades de erro tipo II e razões do número do grupo HIV negativo/HIV positivo (K). A probabilidade de erro tipo I foi de 0,05.

O poder do estudo foi de 90%, isto é, a probabilidade de detectar a diferença entre os tratamentos nos dois grupos, se de fato os tratamentos diferem.

A taxa "grosseira" de falha do método foi tomada como 3,1% no grupo HIV negativo e 5,0% no positivo, o que significa taxa de eficácia de 96,9% e 95,0%, respectivamente (WHO, 1995). Considerando-se a razão entre o número do grupo HIV negativo/HIV positivo $K=3$, o erro tipo II de 0,10 e o tipo I de 0,05, o cálculo amostral foi de 61 mulheres no grupo HIV positivo e 184 mulheres no grupo HIV negativo, totalizando 247 participantes.

A amostra de 64 mulheres infectadas pelo HIV e 194 com sorologia anti-HIV negativa na época dos cálculos em 30 de agosto de 2006 correspondeu a um erro tipo II de 9%.

Com referência aos eventos adversos, essa amostra estatística foi suficiente para detectar diferenças entre os grupos HIV positivo e negativo a partir de 11,4% para cólica abdominal, de 9,5% para sangramento uterino e de 10,6% para o prurido vulvar.

Em relação às usuárias e não usuárias de ARV, esse cálculo foi suficiente para detectar diferença de 16,8% para cólica abdominal, de 24,4% para sangramento uterino e de 20,1% para prurido vulvar.

Essa amostra de 64 mulheres infectadas pelo HIV estabeleceu margem de erro de 12,2% para mais ou para menos em relação aos resultados dos exames laboratoriais (carga viral, contagem de linfócitos CD4+ e CD8+).

4.4.2 Métodos estatísticos

4.4.2.1 Variáveis dicotômicas e contínuas

A análise estatística utilizou ferramentas simples de descrição de dados, como tabelas de frequência, medidas de tendência central (média, mediana) e medidas de dispersão (desvio-padrão, mínimo, máximo).

A comparação de eventos adversos e a presença de *plugs* entre os grupos HIV negativo e positivo foi feita por meio do teste Z para proporções (TRIOLA, 2005).

O teste Qui-quadrado foi utilizado para detectar diferenças significativas em variáveis qualitativas no mesmo grupo (teste de homogeneidade).

Adotou-se o teste t de *Student* para comparar os grupos quanto às médias das variáveis quantitativas.

O intervalo de confiança (IC) empregado foi 95% e o nível de significância aceitável para os testes de hipótese foi de $p < 0,05$.

Os grupos estudados foram avaliados quanto à heterogeneidade.

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se os *softwares* SPSS v.12,0 e o MINITAB Inc.® v.14,0.

4.4.2.2 Índice de falha pelo cálculo de Pearl

Como cálculo secundário, realizou-se a avaliação da eficácia a partir do índice de Pearl, que consiste na razão entre o número de gestações observadas no período e o número de meses ou de ciclos analisados. O resultado é multiplicado por 1.200, se o período for expresso em meses, ou por 1.300, se for expresso em ciclos. Esse índice indica o número de falhas por 100 mulheres em um ano ou por 100 mulheres-ano.

O gráfico da tábua da vida foi executado para visualização das falhas e da época em que ocorreram nos dois grupos.

5 RESULTADOS

O estudo recrutou 263 mulheres - 65 infectadas pelo HIV e 198 com sorologia anti-HIV negativa. Entre as infectadas, 42 estavam em uso de ARV.

Foram retiradas três participantes do grupo HIV negativo por dificuldade de passar o histerômetro sem traumatismo. Duas, uma em cada grupo, foram submetidas a somente uma inserção intra-uterina de quinacrina, devido à mudança de moradia e não comparecimento a outras aplicações. Foram orientadas a associar outro método de anticoncepção e solicitado o novo endereço para seguimento.

A análise estatística baseou-se numa amostra de 258 participantes, sendo 64 mulheres infectadas pelo HIV e 194 com sorologia anti-HIV negativa. O tempo médio de acompanhamento foi de 10,63 meses.

Realizou-se aplicação extra de quinacrina quando ocorreu sangramento por mais de três dias após alguma inserção (quatro mulheres) ou discordância de mais de 1,5 cm entre histerometrias feitas durante as inserções (duas). Dessas, três eram do grupo HIV negativo (1,55%) e três do positivo (4,69%). Uma participante teve o útero arcuado diagnosticado pela UTV e a quinacrina foi inserida sob visão ultra-sonográfica, em cada corno uterino, nas três aplicações. As sete toleraram bem os procedimentos e não apresentaram eventos adversos.

5.1 Eventos adversos

Os eventos adversos podem acontecer no momento ou após as inserções

intra-uterinas de quinacrina. Aqueles ocorridos durante o procedimento, no período de observação ou relatados em consultas de seguimento - ou seja, em curto prazo, foram avaliados e comparados entre os grupos de estudo.

A execução do procedimento provocou cólica uterina leve, facilmente tolerável e com melhora espontânea em poucos minutos. Três mulheres com sorologia anti-HIV negativa queixaram-se de cólica abdominal moderada, persistente por mais de 20 minutos, necessitando de analgésico oral durante o período de observação e repouso após EQ. Obtiveram alívio rápido, não atrasando o retorno ao lar e a execução de suas atividades diárias.

Não houve perfuração uterina, sensação de desmaio, náuseas ou vômitos. Os eventos adversos mais freqüentes nos dois grupos foram cólica abdominal, prurido vulvar e sangramento uterino, sendo este o único evento adverso significativo em mulheres infectadas pelo HIV ($p < 0,001$) - (GRÁF. 2; TAB. 4).

O percentual de mulheres com sorologia anti-HIV negativa assintomáticas após a EQ (53,6%) foi significativamente mais alto que no grupo HIV positivo (35,9%), com valor de $p = 0,011$.

Ao analisar separadamente as categorias de mulheres infectadas pelo HIV em relação à ausência de sintomas, os resultados obtidos não foram significativos ($p = 0,151$).

Entre as participantes com alguma sintomatologia, 46,4% eram mulheres anti-HIV negativo e 64,1% infectadas pelo HIV. Quando indagadas sobre queixas específicas, relataram incômodos leves e passageiros, não necessitando de ajuda médica. Não houve gravidez ectópica ou outro evento adverso grave. Uma mulher com sorologia anti-HIV negativa com suspeita de DIP após a terceira EQ apresentou rápida resposta a tratamento ambulatorial com antibiótico oral, não necessitando de

internação (TAB.4).

Quando questionadas, todas relataram secreção vaginal amarelada (eliminação de quinacrina) com duração variável de três a 20 dias.

Analisando o grupo HIV positivo nas diversas categorias, a frequência de eventos adversos está apresentada na TAB. 4.

Cólica abdominal foi o único evento adverso em curto prazo significativamente mais freqüente entre as usuárias de ARV ($p=0,025$).

Uma paciente infectada pelo HIV usuária de ARV procurou o hospital dois dias após a primeira EQ, com cólica abdominal forte. Recebeu analgésico após exame físico, ginecológico, laboratorial e ultra-sonográfico, que estavam normais. Evoluiu bem, não necessitando de internação. No dia seguinte, relatou melhora total e as inserções posteriores transcorreram sem intercorrências.

TABELA 4

Distribuição das mulheres submetidas à EQ* por eventos adversos

Eventos adversos	HIV negativo		HIV positivo		p	HIV Positivo						p*****
						Sem ARV		Com ARV***		Início ARV durante ou após EQ		
	Freq.	%	Freq.	%		Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	
Sem sintomas	104	53,6	23	35,9	0,011	10	50,0	13	31,0	0	0,0	0,151
Cefaléia	2	1,0	0	0,0	1,000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Cólica abdominal	39	20,1	14	21,9	0,764	1	5,0	13	31,0	0	0,0	0,025
Diarréia	0	0,0	1	1,6	0,248	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1,000
DIP**	1	0,5	0	0,0	1,000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Fraqueza	2	1,0	0	0,0	1,000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Gravidez ectópica	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Herpes Vulvar	0	0,0	1	1,6	0,248	1	5,0	0	0,0	0	0,0	0,323
Náusea	4	2,1	0	0,0	0,575	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Perfuração uterina	0	0,0	0	0,0	1,000	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Prurido vulvar	36	18,6	9	14,1	0,384	4	20,0	5	11,9	0	0,0	0,453
Sangramento	16	8,2	23	35,9	<0,001	5	25,0	16	38,1	2	100,0	0,285
Sensação de estado febril	5	2,6	2	3,1	1,000	0	0,0	2	4,8	0	0,0	1,000
Tonteira	5	2,6	0	0,0	0,337	0	0,0	1	2,4	0	0,0	1,000
Vômitos	0	0,0	1	1,6	0,248	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1,000
Base****	194	-	64	-	-	20	-	42	-	2	-	-

*EQ-Esterilização não-cirúrgica com quinacrina

**DIP-doença inflamatória pélvica

***ARV-anti-retroviral

****O percentual não totaliza necessariamente 100%

*****p<0,05 significância

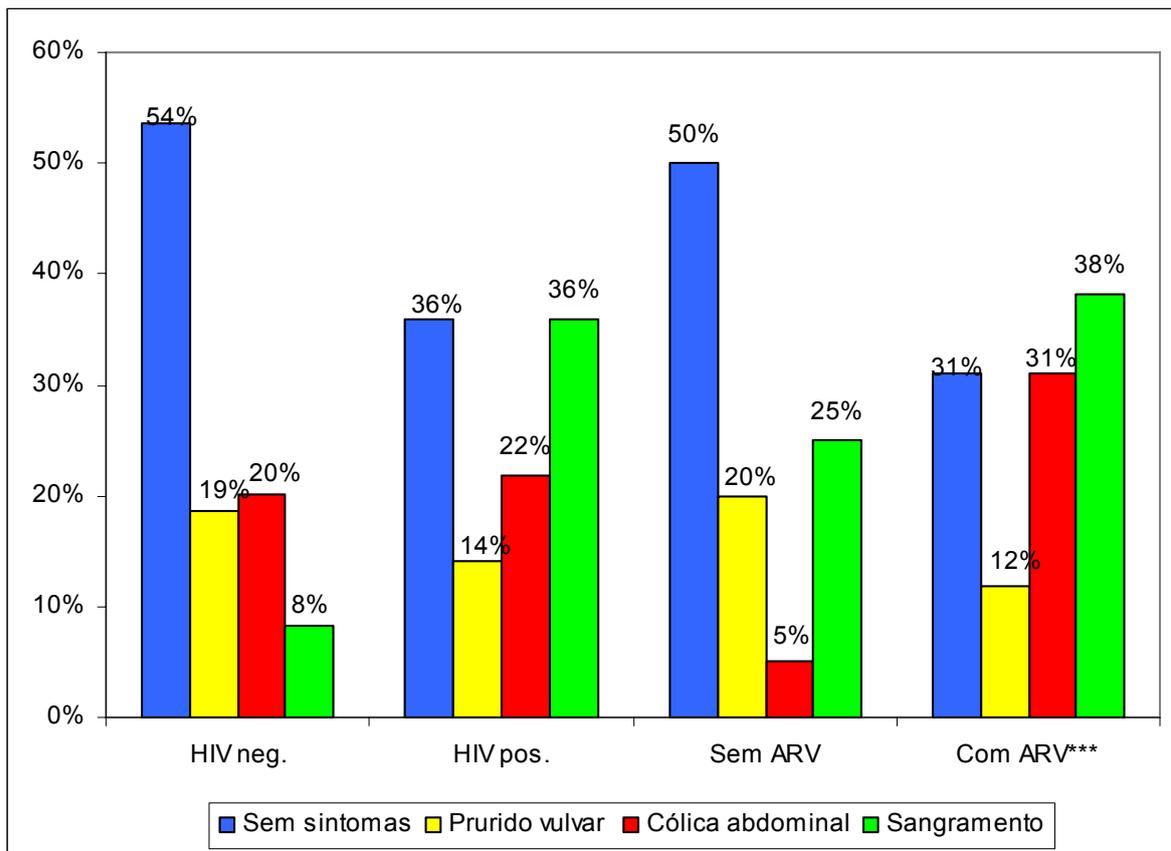


GRÁFICO 2 - Distribuição das mulheres submetidas à EQ por eventos adversos.

5.2 Carga viral

A carga viral foi avaliada considerando-se o valor absoluto e o log no grupo de mulheres infectadas pelo HIV, usuárias ou não de ARV. Foi analisada, também, a carga viral com referência ao início da terapia com ARV (TARV), antes da EQ, durante as inserções ou logo após a EQ. Só foram consideradas alterações reais entre exames as variações da carga viral acima de 70% (teste bicaudal), que perfizeram um total de 28,8%. As variações abaixo de 70% (teste bicaudal) foram consideradas normais entre os exames e compreenderam 71,2% do total das participantes infectadas pelo HIV (GRÁF. 3; TAB. 5).

Para fins de cálculos, foram retirados cinco resultados *outliers*. Os resultados do valor absoluto e do log da carga viral (antes e após EQ) nos diversos grupos de mulheres infectadas pelo HIV foram:

- em usuárias de ARV:
 - a) alterações normais do valor absoluto e do log da carga viral ocorreram em 72,5% e em 71,4% das mulheres, respectivamente;
 - b) entre as variações reais, 10,0% foram alterações >70% e 17,5% <-70%;
 - c) quanto ao log da carga viral, 16,7% mostraram variações >0,5 log e 11,9% <-0,5 log da carga viral (TAB. 6) e (GRÁF. 4).
- em não usuárias de ARV:
 - a) 76,5% e 75% foram alterações normais do valor absoluto e do log da carga viral, respectivamente;
 - b) entre as variações reais da carga viral, 5,9% foram >70% e 17,6% foram <-70%;
 - c) todas as alterações reais do log da carga viral totalizando 25% foram <-0,5 log.

Houve alteração real da carga viral nas duas mulheres que iniciaram o uso de ARV logo após EQ. Em uma, a variação foi >70% e na outra foi <-70%.

O percentual do resultado da carga viral sem alteração real foi significativamente mais alto que o resultado com alteração real (valor absoluto $p=0,001$; log da carga viral $p<0,001$) - (TAB. 5; 6).

Não houve diferença significativa entre as variações reais da carga viral nas duas caudas (valor absoluto $p=0,225$; log da carga viral $p=0,637$).

O valor-p teste $Z=1,000$ demonstrou que o percentual de exames de carga

viral alterados/não alterados foi igual em usuárias e não usuárias de ARV.

TABELA 5

Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da carga viral
(pré-EQ – após EQ****)

Variação Carga Viral (pré-EQ - após EQ)	Freq.	%	DP**	Mínimo %	Máximo %	p***
*Normal	29	72,5%	21,19	-38,54	68,25	0,004
Usuárias de ARV						
>70%	4	10,0%	178,60	84,24	466,37	0,366
<-70%	7	17,5%	95,06	-347,85	-84,62	-
Não usuárias de ARV						
Normal	13	76,5%	37,08	-62,63	66,77	0,029
>70%	1	5,9%	-	-	-	0,317
<-70%	3	17,6%	148,19	-369,40	-109,49	-
Início ARV durante ou após EQ						
Normal	0	0,0%	-	-	-	-
>70%	1	50,0%	-	-	-	-
<-70%	1	50,0%	-	-	-	-
Total						
Normal	42	71,2%	26,70	-62,63	68,65	0,001
>70%	6	10,2%	143,35	84,24	466,37	0,225
<-70%	11	18,6%	104,70	-369,40	-84,62	-

*normal - variação da carga viral <70%

**DP-desvio padrão

***p <0,05 - significância

****EQ-esterilização não-cirúrgica com quinacrina

Valor-p Teste Z = 1,000

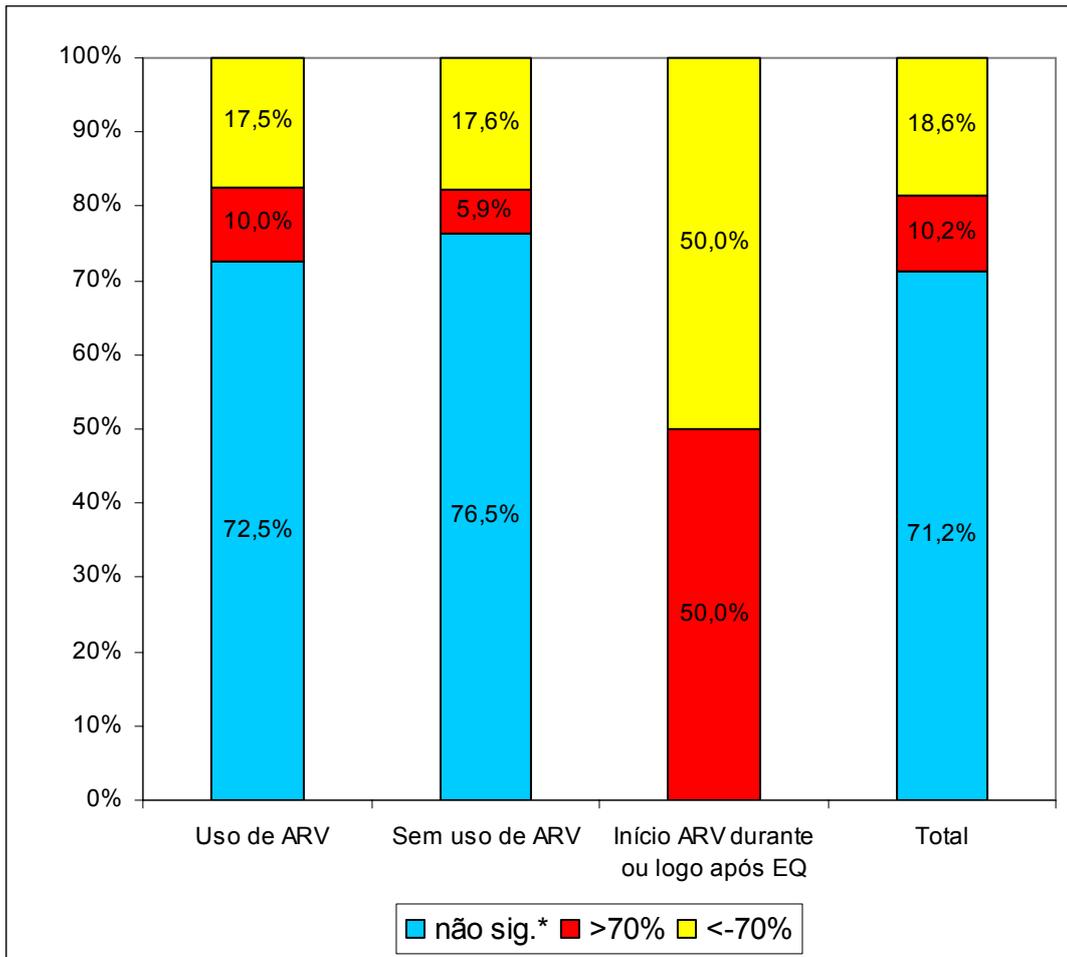


GRÁFICO 3 – Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da carga viral (pré-EQ – após EQ).

TABELA 6

Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação do log da carga viral
(pré-EQ* - após EQ)

Varição log Carga Viral (pré-EQ - após EQ)	Freq.	%	DP**	Mínimo	Máximo	p***
****Normal	30	71,4%	0,13	-0,42	0,25	0,005
Usuárias de ARV						
>0,5 log	7	16,7%	1,22	0,50	3,57	0,564
<-0,5 log	5	11,9%	1,04	-2,88	-0,65	-
Não usuárias de ARV						
Normal	15	75,0%	0,23	-0,33	0,49	0,025
>0,5 log	0	0,0%	-	-	-	-
<-0,5 log	5	25,0%	0,94	-2,79	-0,52	-
Início ARV durante ou após EQ						
Normal	1	50,0%	-	-	-	-
>0,5 log	1	50,0%	-	-	-	-
<-0,5 log	0	0,0%	-	-	-	-
Total						
Normal	46	71,9%	0,17	-0,42	0,49	<0,001
>0,5 log	8	12,5%	1,47	0,51	4,68	0,637
<-0,5 log	10	15,6%	0,94	-2,88	-0,52	-

*EQ-esterilização não-cirúrgica com quinacrina

**DP-desvio padrão

***p<0,05-significância

****normal - variação <0,5 log

Valor-p Teste Z = 0,765

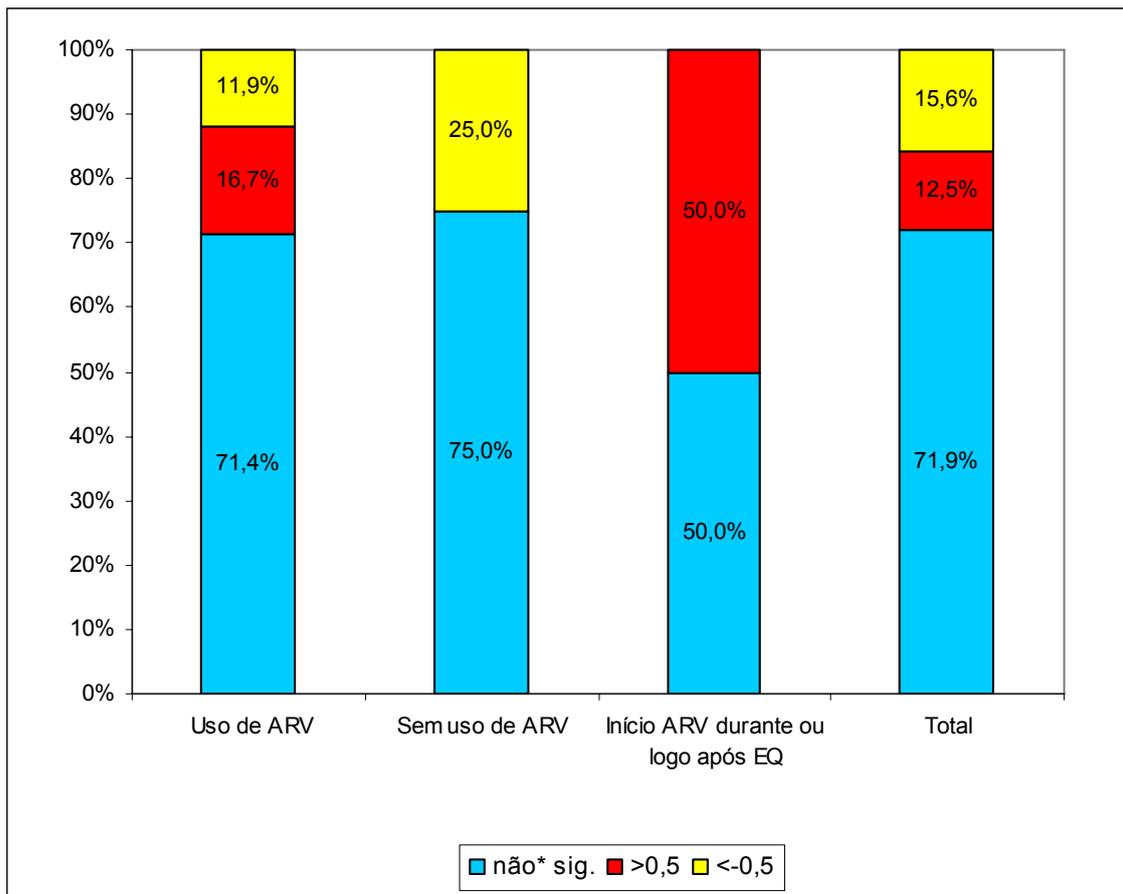


GRÁFICO 4 – Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação do log da carga viral (pré-EQ – após EQ).

5.3 Contagem de linfócitos CD4+

Foram consideradas diferenças reais entre os exames as variações superiores a 25% do valor absoluto (teste bicaudal).

Não houve alteração real entre os exames CD4+ pré e CD4+ após EQ em 64,1% das mulheres infectadas pelo HIV (GRÁF. 5; TAB. 7).

O percentual do resultado da contagem de CD4+ sem variação real foi significativamente mais alto ($p=0,024$) que o da variação real.

Entre as variações reais de exames, não houve diferença significativa ($p=0,297$).

Os resultados de CD4+ (antes e após EQ) nos diversos grupos de mulheres infectadas pelo HIV foram:

- em usuárias de ARV:
 - a) alterações normais em 57,1% das mulheres, com $p=0,355$;
 - b) variação real >25% em 26,2% das mulheres, com $p=0,346$;
 - c) variação real <-25% em 16,7% das mulheres.
- em não usuárias de ARV:
 - a) flutuações esperadas em 85% das mulheres, com $p=0,002$;
 - b) variação real >25% em 10,0% das mulheres, com $p=0,564$;
 - c) variação real < -25% em 5,0% das mulheres.
- as duas mulheres que iniciaram o uso de ARV logo após a EQ exibiram variação significativa do valor do CD4+, com aumento em uma e redução em outra.

As usuárias de ARV tiveram percentual significativamente mais alto de exames de contagem de CD4+ alterados em relação às não usuárias de ARV (valor-p, teste $Z=0,044$) - (TAB. 7).

TABELA 7

Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD4+
(pré-EQ - após EQ*)

Variação CD4+ (pré-EQ - após EQ)	Freq.	%	DP**	Mínimo %	Máximo %	p***
****Normal	24	57,1%	12,57	-23,85	20,68	0,355
Usuárias de ARV						
>25%	11	26,2%	10,54	28,57	57,77	0,346
<-25%	7	16,7%	37,77	-135,83	-29,60	-
Não usuárias de ARV						
Normal	17	85,0%	11,22	-24,39	18,21	0,002
>25%	2	10,0%	16,31	38,64	61,70	0,564
<-25%	1	5,0%	-	-	-	-
Início ARV durante ou após EQ						
Normal	0	0,0%	-	-	-	-
>25%	1	50,0%	-	-	-	-
<-25%	1	50,0%	-	-	-	-
Total						
Normal	41	64,1%	12,01	-24,39	20,68	0,024
>25%	14	21,9%	10,94	28,57	61,70	0,297
<-25%	9	14,1%	33,18	-135,83	-29,60	-

*EQ-esterilização não-cirúrgica com quinacrina

**DP-desvio padrão

***p= significância < 0,05

****normal - variação do CD4 pré EQ-após EQ<25%

Valor-p Teste Z = 0,044

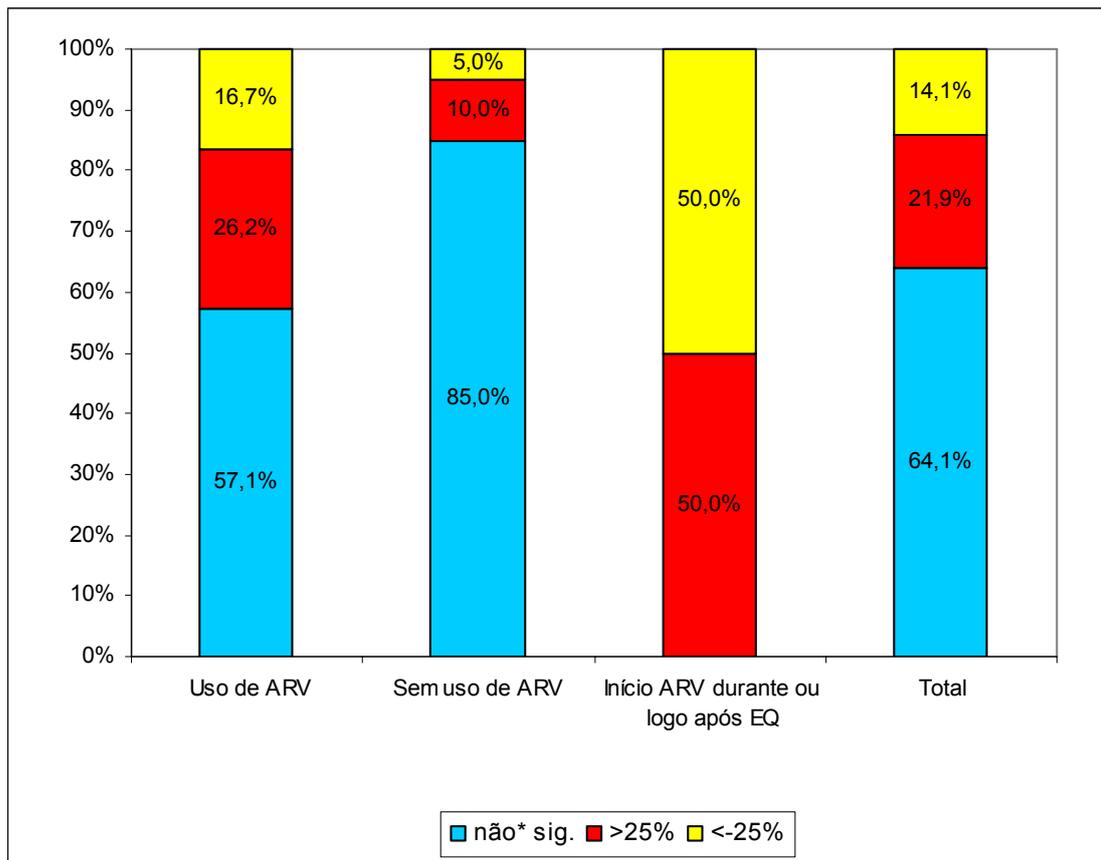


GRÁFICO 5 – Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD4+ (pré-EQ – após EQ).

5.4 Contagem de linfócitos CD8+

Variações superiores a 25% do valor absoluto foram consideradas diferenças reais para a contagem de linfócitos CD8+.

Não houve alteração real entre os exames CD8+ antes e após EQ em 61,9% das mulheres submetidas à EQ (GRÁF. 6; TAB. 8).

Não se verificou diferença significativa ($p=0,059$) entre os resultados de CD8+ antes e após a EQ.

O percentual do resultado da contagem de CD8+ com variação $<-25\%$ foi significativamente mais alto que as alterações $>25\%$ ($p=0,041$).

As variações da contagem de CD8+ (antes e após EQ) nos diversos grupos de mulheres infectadas pelo HIV foram:

- em usuárias de ARV:
 - a) alterações normais em 68,3% das mulheres, com $p=0,019$;
 - b) variação real $>25\%$ em 12,2% das mulheres, com $p= 0,405$;
 - c) variação real $< -25\%$ em 19,5% das mulheres.
- em não usuárias de ARV:
 - a) alteração esperada em 50% das mulheres, com $p= 1,000$;
 - b) variação real $>25\%$ em 10,0% das mulheres, com $p=0,058$;
 - c) variação real $<-25\%$ em 40,0%;
- de duas mulheres que iniciaram o uso de ARV logo após a EQ, uma não apresentou variação real do CD8+ e na outra, o aumento da contagem de CD8+ foi significativo.

O percentual de exames da contagem CD8+ alterados/não alterados foi igual em usuárias e não usuárias de ARV (valor-p, teste Z=0,170).

TABELA 8

Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD8+
(pré-EQ - após EQ*)

Varição CD8+ (pré-EQ - após EQ)	Freq.	%	DP**	Mínimo %	Máximo %	p***
****Normal	28	68,3%	12,65	-24,84	24,92	0,019
Usuárias de ARV*****						
>25%	5	12,2%	7,10	30,50	48,90	0,405
<-25%	8	19,5%	26,65	-104,60	-25,97	_
Não usuárias de ARV						
Normal	10	50,0%	9,87	-20,51	10,87	1,000
>25%	2	10,0%	23,06	33,33	65,94	0,058
<-25%	8	40,0%	18,55	-74,05	-25,60	_
Início ARV durante ou após EQ						
Normal	1	50,0%	_	_	_	_
>25%	0	0,0%	_	_	_	_
<-25%	1	50,0%	_	_	_	_
Total						
Normal	39	61,9%	11,71	-24,84	24,92	0,059
>25%	7	11,1%	12,37	30,50	65,94	0,041
<-25%	17	27,0%	21,52	-104,60	-25,60	_

*EQ-esterilização não-cirúrgica com quinacrina

**DP-desvio padrão

***p= significância < 0,05

****normal - variação do CD8 pré EQ-após EQ < 25%

***** ARV - anti-retroviral

Valor-p Teste Z = 0,170

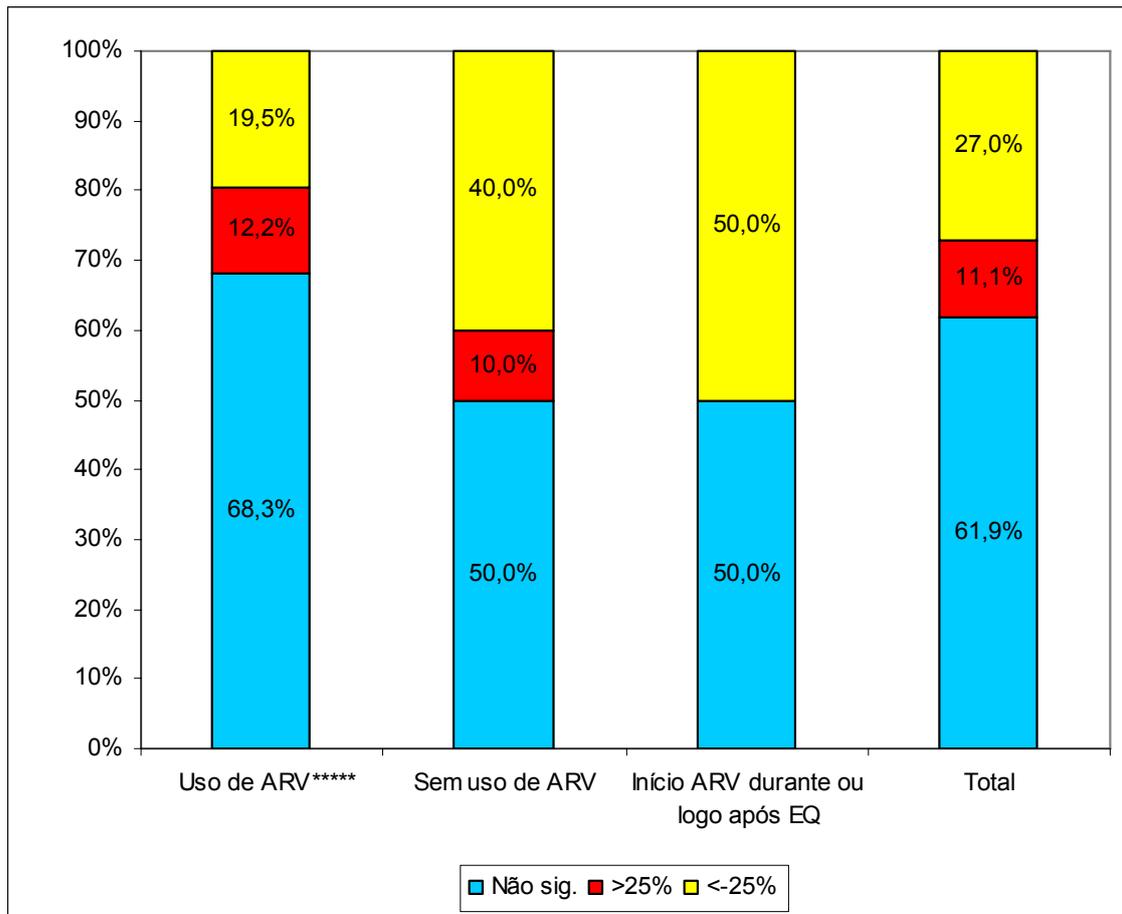


GRÁFICO 6 – Distribuição das mulheres infectadas pelo HIV pela variação da contagem de CD8+ (pré-EQ – após EQ).

5.5 Ultra-sonografia transvaginal (UTV)

Os *plugs* são pontos hiperecogênicos visibilizados após a EQ na região dos cornos do útero por meio da UTV em corte transversal do fundo desse órgão, quando a cavidade uterina é vista como um triângulo (FIG. 4).

Esses pontos hiperecogênicos foram pesquisados e classificados de acordo com a técnica de visibilização e estadiamento descritas por Ferreira (2003) - (QUADRO 3).

Pontos hiperecogênicos foram vistos na linha endometrial, na região do istmo uterino, (FIG.5) e no fundo uterino no nível dos cornos do útero (FIG.6).

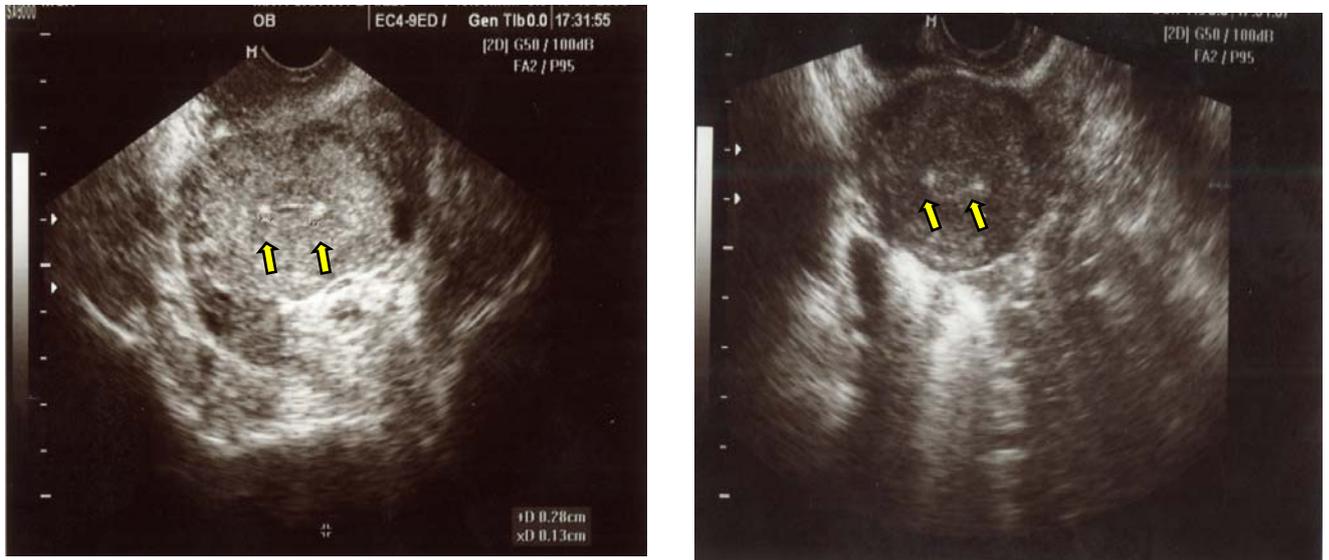


FIGURA 4 – Visão ultra-sonográfica dos *plugs* no fundo da cavidade uterina (corte transversal).

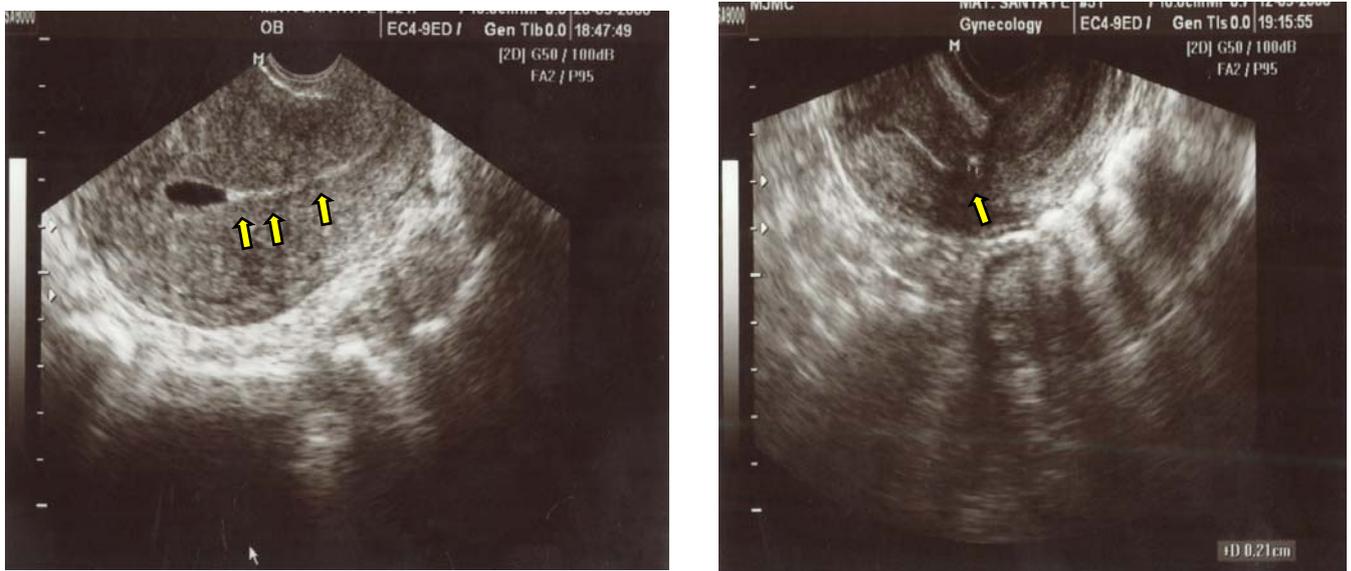


FIGURA 5 – Pontos hiperecogênicos na linha endometrial e no istmo uterino (corte longitudinal).

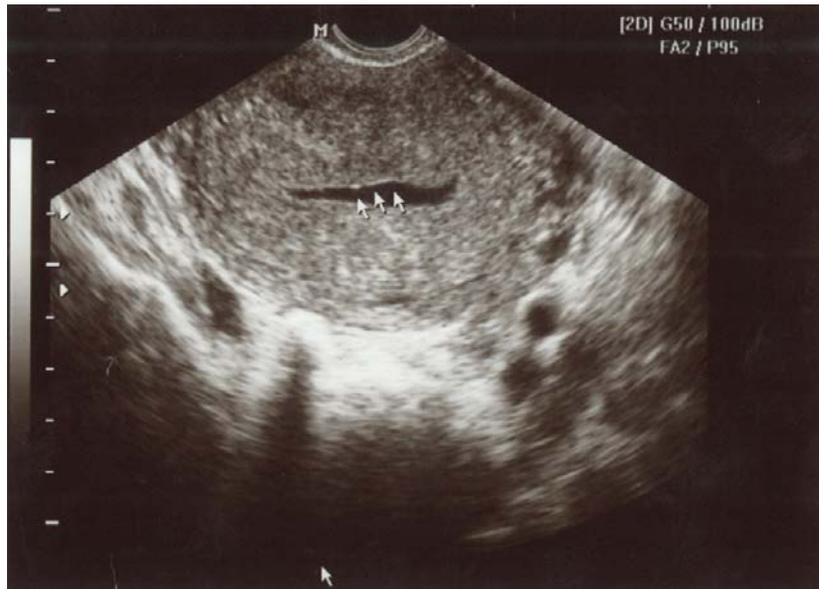


FIGURA 6 – Imagem hipoecogênica circundada por pontos hiperecogênicos (corte transversal).

O exame ultra-sonográfico não se limitou a diagnosticar as irregularidades da cavidade uterina. Orientou as inserções de quinacrina em cada corno do útero em uma mulher na qual foi diagnosticado septo vaginal ao toque bimanual e útero arcuado ao ultra-som endovaginal. Apesar do aumento da dose de quinacrina, não houve exacerbação dos eventos adversos e após 18 meses do procedimento a paciente permanece bem e sem queixas (FIG. 7).

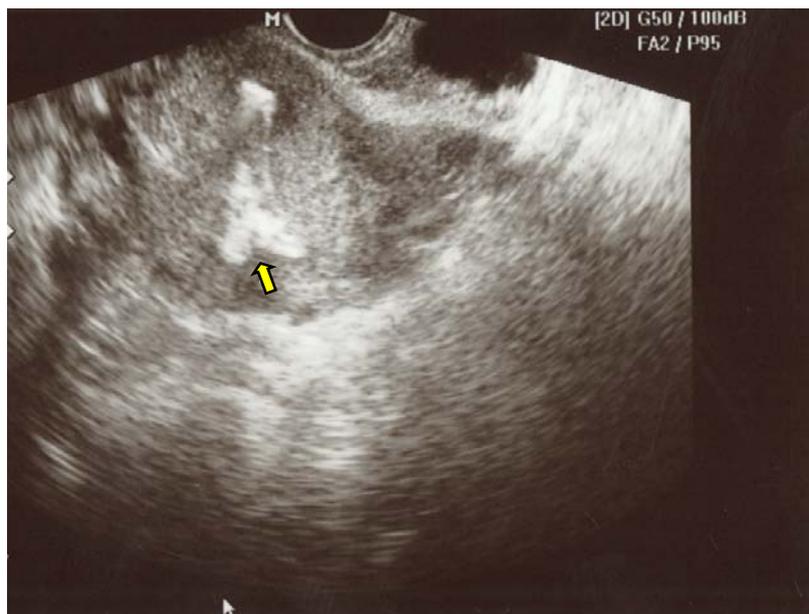


FIGURA 7 - Lago de quinacrina em útero arcuado
(corte longitudinal).

A presença dos *plugs* foi avaliada nos dois grupos. Houve aparecimento de *plugs* em 73,6% das mulheres submetidas à EQ, assim distribuídos (GRÁF. 7; TAB. 9):

- no grupo HIV negativo - os *plugs* foram visibilizados em 71,1% das mulheres;
- no total de mulheres infectadas pelo HIV, em 81,3%;
- em usuárias de ARV, 76,2%;
- em não usuárias, 90,9%;
- houve aparecimento de *plugs* nas duas mulheres infectadas pelo HIV que iniciaram ARV logo após a EQ.

Não houve diferença significativa quanto à presença de *plugs* nos dois grupos ($p=0,881$) e também em usuárias e não usuárias de ARV ($p=0,193$).

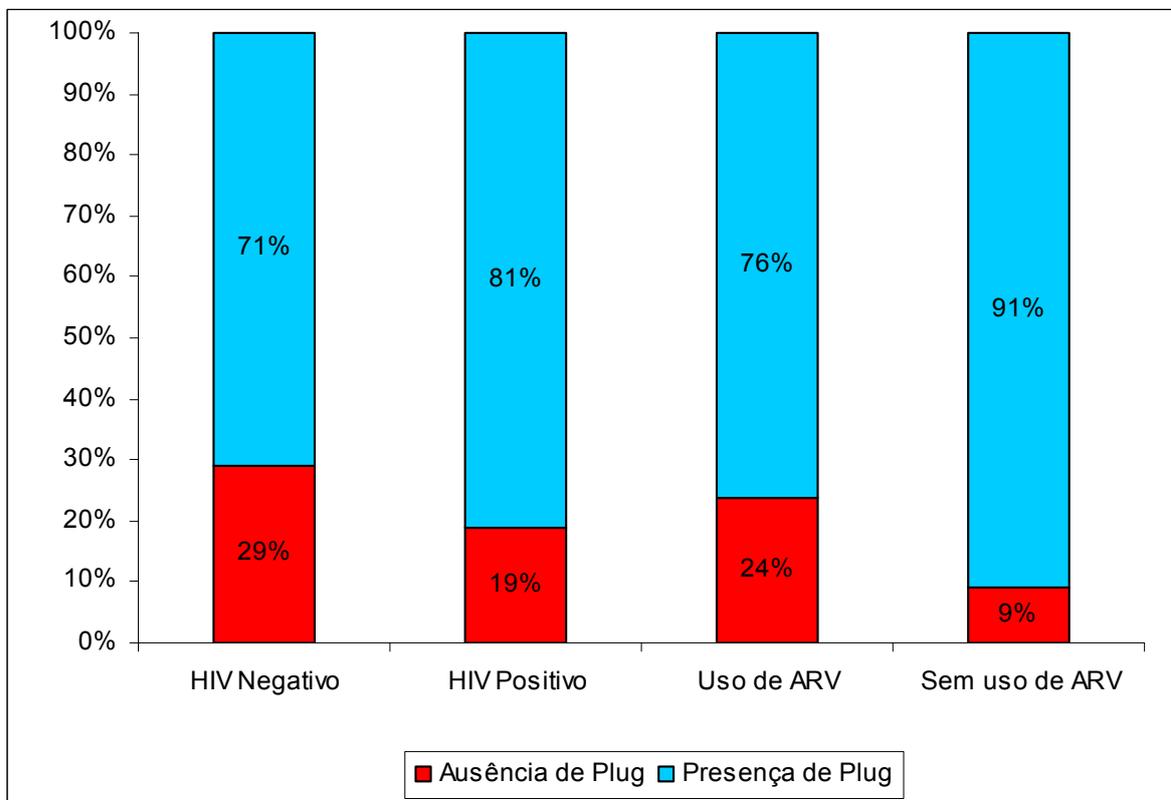
TABELA 9

Distribuição das mulheres submetidas à EQ pela presença ou ausência de *plugs*

<i>Plugs</i>	HIV Negativo		HIV Positivo					
			Total		Usuárias de ARV		Não usuárias ARV	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%
Ausência	56	28,9%	12	18,8%	10	23,8%	2	9,1%
Presença	138	71,1%	52	81,3%	32	76,2%	20	90,9%
Total	194	100,0%	64	100,0%	42	100,0%	22	100,0%

Valor-p Teste Z para proporções (HIV+ vs. HIV-)=0,881

Valor-p Teste Z para proporções (ARV+ vs. ARV-)=0,193

GRÁFICO 7 - Distribuição das mulheres submetidas à EQ pela presença ou ausência de *plugs*

5.6 Eficácia

A eficácia não foi o objetivo principal desta pesquisa, pois requer acompanhamento em longo prazo, maior que o tempo proposto para esse estudo. Essas mulheres continuarão sendo seguidas e em outro momento essa variável será analisada.

Até a presente data, nenhum caso de gravidez ocorreu no grupo HIV positivo. No grupo HIV negativo, duas mulheres engravidaram, num total de 194 esterilizações. Uma falha ocorreu no período de três meses após a EQ devido ao não uso do contraceptivo, apesar de ter sido prescrito. A outra falha ocorreu oito meses após a última inserção de quinacrina. Até o momento, as gestações estão evoluindo normalmente.

5.6.1 Índice de falha pelo cálculo de Pearl

Considerando-se o período de seguimento até então, o índice de Pearl nas 258 mulheres submetidas à EQ foi de 0,8753 por 100 mulheres-ano. Esse índice foi zero no grupo HIV positivo e 1,1467 por 100 mulheres-ano, quando consideradas somente as 194 participantes do grupo HIV negativo (TAB. 10).

TABELA 10

Índice de falha pelo cálculo de Pearl das mulheres submetidas à EQ

Variáveis	Geral	HIV Negativo	HIV Positivo
Número de gestações	2	2	0
Número de meses observados	2742	2093	649
Índice de Pearl	0,8753	1,1467	0

5.6.2 Tábua da vida

TABELA 11

Tábua da vida para cálculo de eficácia (total) - (evento = gravidez)

Tempo (meses)	Pessoas em Risco n_i	Número de Eventos d_i	Probabilidade Condicional do Evento q_i	Probabilidade Condicional de Sobrevida $p_i = 1 - q_i$	Probabilidade Acumulada de Sobrevida S_i	Erro-Padrão	IC 95%
0	258	0	0,000	1,000	1,000	0,0000	-
6	196	1	0,005	0,995	0,9947	0,0053	0,984;1,000
10	145	1	0,007	0,993	0,9875	0,0089	0,970;1,000
15	77	0	0,000	1,000	0,9875	0,0089	0,970;1,000
19	21	0	0,000	1,000	0,9875	0,0089	0,970;1,000

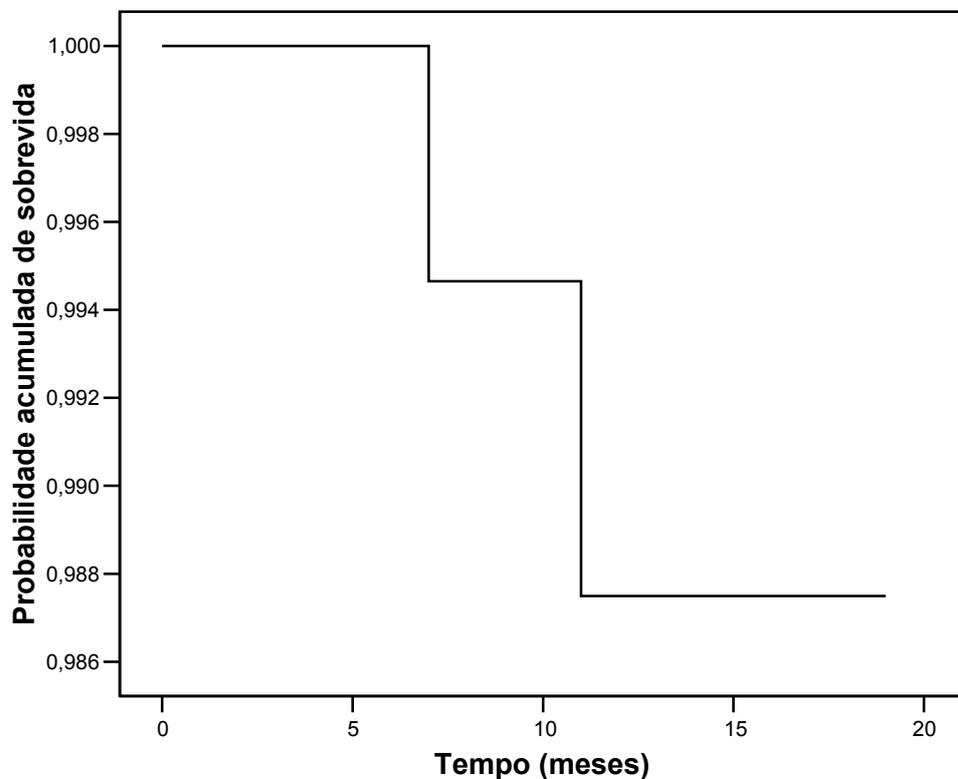


GRÁFICO 8 – Tábua da vida: função sobrevida acumulada (total).

TABELA 12

Tábua da vida para cálculo de eficácia (grupo HIV negativo) - (evento = gravidez)

Tempo (meses)	Pessoas em risco n_i	Número de eventos d_i	Probabilidade Condicional do Evento q_i	Probabilidade Condicional de Sobrevida $p_i = 1 - q_i$	Probabilidade Acumulada de Sobrevida S_i	Erro - Padrão	IC 95%
0	194	0	0,000	1,000	1,000	0,000	-
6	148	1	0,007	0,993	0,993	0,007	0,979;1,000
10	109	1	0,010	0,990	0,983	0,012	0,959;1,000
15	57	0	0,000	1,000	0,983	0,012	0,959;1,000
19	21	0	0,000	1,000	0,983	0,012	0,959;1,000

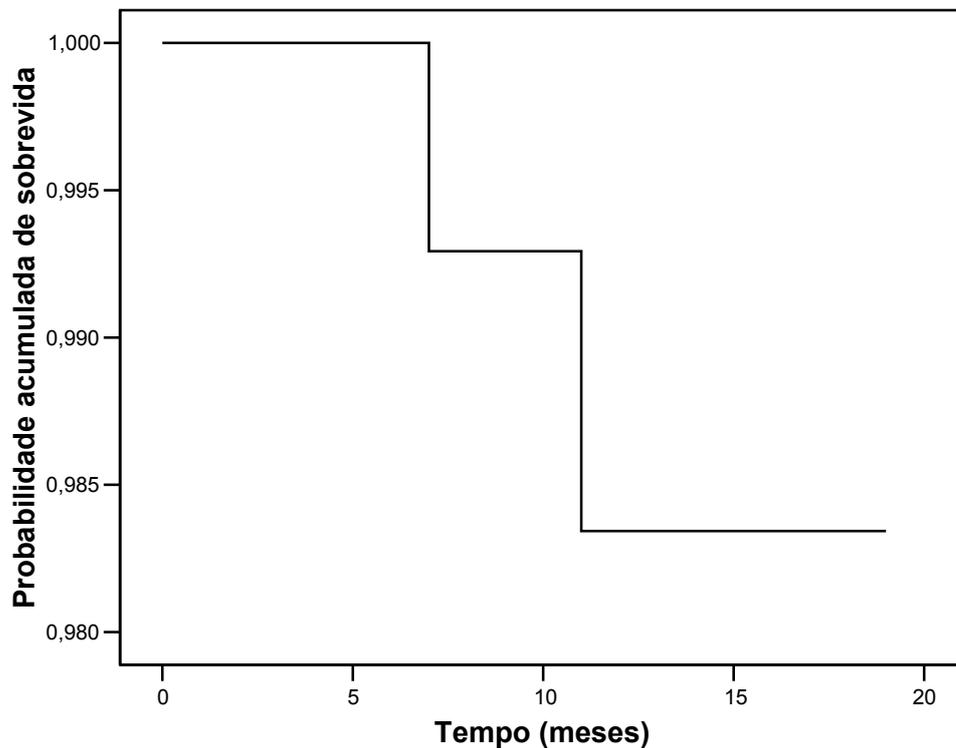


GRÁFICO 9 - Tábua da vida: função sobrevida acumulada (grupo HIV negativo).

6 DISCUSSÃO

Não existe relato do método de esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina realizado em mulheres infectadas pelo HIV.

Comprovar a segurança de um método ambulatorial de esterilização definitiva, acessível, de baixo custo e eficaz é um grande passo para melhorar a saúde reprodutiva de mulheres marcadas por uma doença de forte estigma. Isso possibilitará prevenir gravidezes indesejadas e, como enfatizado pelo Consenso de Glion (2004), é uma estratégia para reduzir o número de crianças infectadas pelo HIV (WHO, 2004). Disponibilizar a EQ será um marco importante nas estratégias de planejamento familiar nesse grupo.

6.1 Segurança e eventos adversos

Entre as 258 mulheres (64 infectadas pelo HIV e 194 com anti-HIV negativo), não houve gravidez ectópica ou complicações graves que necessitassem de tratamentos diferenciados ou internação. Os eventos adversos em curto prazo encontrados foram leves, facilmente toleráveis, transitórios, de resolução rápida e espontânea, não comprometendo as atividades diárias, sendo semelhantes aos descritos pelos diversos autores da literatura mundial (TAB. 13).

No grupo HIV positivo (usuárias e não usuárias de ARV), não foi detectado descontrole imediato da doença de base ou qualquer intercorrência que exigisse tratamento específico ou interrupção das inserções de quinacrina.

O sangramento uterino foi o único evento adverso significativamente mais freqüente ($p < 0,001$) em mulheres infectadas pelo HIV. Foi de curta duração, máximo de 72 horas e de pequena intensidade (menos que o fluxo menstrual). Não foi detectada justificativa razoável para explicar esse achado baseado nas anormalidades da doença, interação de drogas, história obstétrica e tipo de parto. Talvez seja devido a um capricho estatístico, que irá se diluir com o aumento da casuística, como já observado em vários trabalhos científicos.

O sangramento uterino é considerado fator prejudicial ao procedimento de EQ, pois reduz a ação da quinacrina. Seis mulheres foram submetidas a uma inserção extra de quinacrina 30 dias após a terceira aplicação, devido à persistência do sangramento uterino por mais de três dias ou discordância $>1,5$ cm da medida da histerometria entre as inserções, não havendo exacerbação dos eventos adversos. O percentual de sangramento uterino detectado em mulheres com sorologia anti-HIV negativa foi semelhante aos da literatura (EL KADY; NAGIB; KESSEL, 1993). O sangramento uterino relacionou-se à EQ.

Cólica abdominal ocorreu frequentemente em mulheres submetidas à EQ (infectadas pelo HIV, 21,9% e com anti-HIV negativo, 20,1%). Esse sintoma foi leve, atenuado com analgésicos comuns - dipirona ou hioscina (um a dois comprimidos/dia) - e persistiu por no máximo dois dias. Essa ocorrência relacionou-se definitivamente com a EQ, pois houve associação temporal entre a exposição e o aparecimento dos sintomas, repetindo-se após as outras inserções intra-uterinas de quinacrina. Esses achados estão consistentes com os dados da literatura (HIEU *et al.*, 1993; RODRIGUEZ, 1999).

O prurido vulvar foi outra situação detectada nos dois grupos (HIV positivo, 14,1%; HIV negativo, 18,6%) e seus percentuais semelhantes aos de outros autores

(BHATT; WASZAK, 1985; FERREIRA, 2003; HIEU *et al.*, 1993; TRUJILLO *et al.*, 2000). Foi leve, de curta duração (três a sete dias) e com melhora espontânea. Apesar de ser sintoma freqüente e as mulheres imunocomprometidas estarem mais predispostas a ele, o prurido vulvar aqui relatado foi provavelmente relacionado à EQ, devido à relação temporal entre a exposição e a queixa.

As outras queixas - náuseas, vômitos, tonteira, cefaléia, diarréia, herpes vulvar e pico febril - variaram de 0,5 a 3,0%. Foram leves, facilmente toleráveis, com melhora espontânea e semelhante aos percentuais descritos (TAB. 13). Esses sintomas podem estar mascarados ou ressaltados nas usuárias de ARV que, devido à freqüência com que já os apresentam, podem omiti-los, não os relacionando à EQ, ou ressaltá-los, devido à intolerância a qualquer desconforto adicional. Sendo assim, foram considerados como possivelmente devidos à EQ.

Cólica abdominal foi a única queixa em curto prazo significativamente mais freqüente em usuárias de ARV ($p=0,025$). Também nesse grupo as cólicas foram leves, com melhora espontânea e percentual semelhante ao de estudos prévios (EL KADY; NAGIB; KESSEL, 1993; FERREIRA, 2003; HIEU *et al.*, 1993; ZIPPER *et al.*, 1995a). Até o momento, não há explicação para esse achado, a não ser a intolerância a qualquer incômodo extra, mesmo que discreto.

As usuárias de ARV comportaram-se de modo semelhante às não usuárias quando submetidas à EQ.

Entre as mulheres infectadas pelo HIV não houve relato de DIP após a manipulação intra-uterina. Sinei *et al.* (1998) demonstraram, em mulheres infectadas pelo HIV, que a manipulação intra-uterina para a colocação de DIU não aumentou a incidência de DIP.

Esses dados corroboram os estudos em 175.000 mulheres (sorologia para o HIV desconhecida) submetidas à EQ quanto à segurança, aos raros e leves eventos adversos relacionados à EQ e à ausência de complicações graves evidenciadas (BHATT, 2003; FERREIRA, 2003; KESSEL, 1996; PAL, 2003; ROY, 2003; SARIN; SARIN, 2003; SUHADI; ANWAR; SOEJOENES, 2003).

TABELA 13
Eventos adversos das mulheres submetidas à EQ, por autores

Eventos adversos	Hieu (1995) N=3740	Lu <i>et al.</i> (2003) N=299	Sarin e Sarin (2003) N=1341	Soroodi-Moghaddam (2003) N=160	EL Shawi <i>et al.</i> (2003) N=180	Ferreira (2003) N=128	Garabedian (2003) N=297	Suhadi <i>et al.</i> (2003) N=200	Alpizar (2003) N=633	Zipper e Trujillo (2003) N=1837	Lippes <i>et al.</i> 2003) N=10	Este Estudo %	
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	N=194 HIV neg.	N=64 HIV pos.
Aderência cervical	-	-	-	0,6	-	-	-	-	-	0,1	-	0	0
Alergia	-	-	-	-	-	0,8	-	-	-	0,2	-	0	0
Cefaléia	12	0,3	-	-	-	3,1	15,8	-	1,5	2,9	-	1,0	0,0
Cólica	33	18,7	5,2	16,5	33,3	8,6	85,5	58,0	20,6	5,5	30	20,1	21,9
DIP	-	-	-	-	-	0	0	1,0	-	0,2	-	0,5	0,0
Febre	-	0,3	-	8,8	-	-	-	13,5	7,3	1,8	-	2,6	3,1
Gravidez ectópica	0,08	-	-	-	-	0	-	-	-	0,34	-	0,0	0,0
Hematométrio	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,0	0,0
Hepatite	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,0	0,0
Mal-estar	-	1,4	-	-	-	-	-	-	-	1,8	-	1,0	0,0
Mialgia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	-	0,0	0,0
Náusea	-	-	-	-	-	0,8	47,8	-	-	-	-	2,1	0,0
Perfuração Uterina	-	-	-	-	-	0	0	-	0,1	0,2	-	0,0	0,0
Prurido	4	4,2	-	10	-	5,5	-	-	-	0,4	20	18,6	14,1
Sangramento uterino	12	-	2,2	0,6	43,3	23,3	100,0	-	10,9	0,7	10	8,2	35,9
Secreção amarela	10	1,4	9,7	5,0	100,0	76,7	-	7,5	-	-	-	100,0	100,0
Tonteira	-	-	-	-	-	-	15,8	-	1,5	-	-	2,6	0,0
Vômito	-	-	-	-	-	-	1,3	-	-	0,3	10	0,0	1,6

6.2 Segurança e carga viral

A dosagem seriada da carga viral, do CD4+ e do CD8+ é ferramenta de muita importância no acompanhamento aos indivíduos infectados pelo HIV. Possibilita a avaliação da progressão da doença, deterioração do estado imunológico, necessidade de terapia com anti-retroviral, efetividade do tratamento e indica a possibilidade de resistência aos ARVs (RACHID; SCHECHTER, 2005).

Acredita-se que a concentração de RNA do HIV no plasma seja proporcional ao número de linfócitos CD4+ produtivamente infectados presente na circulação sanguínea. Além disso, guarda relação com o número de células produtivamente infectadas em gânglios e tecidos.

O número de cópias de RNA viral é um preditor da probabilidade de progressão da imunodeficiência em determinado período de tempo. Em cada contagem de CD4+, os indivíduos com carga viral mais elevada apresentam risco correspondentemente mais alto de progressão para AIDS ou óbito nos anos subsequentes (RACHID; SCHECHTER, 2005).

A carga viral pode estar aumentada transitoriamente após qualquer infecção aguda, quadro gripal ou vacinação. Assim, suas dosagens só devem ser feitas após 30 dias da infecção (RACHID; SCHECHTER, 2005). Analisar suas oscilações em pacientes infectados pelo HIV submetidas à EQ é mais um parâmetro para avaliar a segurança do método.

Entre as 64 mulheres infectadas pelo HIV, 71,2% apresentaram variações normais entre os exames da carga viral e 28,8% corresponderam a variações reais dos exames. As variações normais do valor absoluto da carga viral foram significativamente mais frequentes que as alterações reais nos diversos grupos analisados (total de mulheres infectadas pelo HIV, $p=0,001$; usuárias de ARV, $p=0,004$; não usuárias,

p=0,029) - (TAB. 5), o mesmo demonstrado com o log da carga viral, p<0,001 (TAB. 6).

Não se verificou diferença significativa entre os resultados com variação real da carga viral nas duas caudas, isto é, aumento ou redução. As usuárias e as não usuárias de ARV comportaram-se de modo semelhante em relação às variações da carga viral, antes e após a EQ (valor p, teste Z=1,000).

Alguns estudos têm demonstrado que as aminoacridinas têm atividade anti-HIV-1 *in vitro* e *in vivo* como monoterapia e quando associadas aos ARVs (PATON; ABOULHAB; KARIM, 2002; SPERBER *et al.*, 1993; 1995; 1997), com redução persistente da carga viral por um período de 48, 96 e 144 semanas quando associada aos ARVs (BOELAERT *et al.*, 2002; PATON; ABOULHAB; KARIM, 2002; PATON; ABOULHAB, 2005).

Em estudo-piloto utilizando 800 mg/dia de HCQ por via oral, as melhores respostas clínicas em relação à carga viral ocorreram em indivíduos com a concentração sanguínea de HCQ mais alta do que o pico médio observado de 316,3 ng/ml (SPERBER *et al.*, 1995). Sperber *et al.* (1997) não detectaram essa associação, mas observaram mais atividade anti-HIV-1 da hidroxiclороquina após 16 semanas de tratamento quando comparada com oito semanas. Sugeriram, assim, que o uso de HCQ por período longo pode produzir mais atividade anti-HIV-1.

A ausência de redução da carga viral verificada neste estudo pode ser devida à dose baixa de quinacrina administrada, ao curto período de tempo do uso e à via de administração. A dose de quinacrina de 252 mg/mês intra-uterina atinge concentração plasmática média de 36 ng/ml. A biodisponibilidade dessa dose e o número de inserções de quinacrina foram insuficientes para produzir efeito na redução da carga viral, como demonstrado no GRÁF. 3.

A queda da carga viral plasmática com o uso de ARVs eficazes é polifásica e sujeita a variações. Na primeira fase, que corresponde às primeiras quatro semanas de

tratamento, há queda acentuada da carga viral. Nas fases subseqüentes, que podem durar meses, a queda é mais lenta. Em indivíduos virgens de tratamento, espera-se queda da viremia de no mínimo 1 log₁₀ (90%) em até quatro a seis semanas após o início da terapia. Em situações com carga viral muito elevada (>10⁶ cópias/ml), pode ser necessário mais tempo para que esse objetivo seja alcançado. A carga viral na 24^a semana após início da terapia com ARV é um dos melhores preditores de resposta ao tratamento de longo prazo. O desenvolvimento de resistência às drogas anti-retrovirais é processo complexo que depende do acúmulo de mutações. Entretanto, alguns aspectos devem ser considerados:

- flutuações transitórias de viremia (chamadas de *blips*) são relativamente comuns,
- em um número considerável de indivíduos, a carga viral pode estabilizar-se em concentrações inferiores ao pré-tratamento e pode ocorrer aumento progressivo da linfometria CD4⁺,
- em até 10% dos casos, embora os objetivos virológicos tenham sido atingidos, não há aumento das contagens de linfócitos CD4⁺,
- a adesão ao tratamento é fator importante na avaliação de resistência às drogas (RACHID; SCHECHTER, 2005).

Refletindo sobre todos esses dados, torna-se impossível afirmar, no momento, algum efeito anti-HIV da EQ. Entretanto, os dados demonstraram a não variação da carga viral após a EQ. Este achado pode ser visto como favorável na segurança, pois sugere que não há associação negativa entre a EQ e a infecção pelo HIV.

Duas mulheres iniciaram a terapia com ARV após serem submetidas à EQ. Isto pode ser explicado pela tendência ao aumento da carga viral já observada antes

da EQ. Nessa situação, os exames de carga viral são repetidos em intervalos mais curtos para confirmar a indicação da terapia com ARV, não traduzindo deterioração do perfil imunológico devido à EQ.

De acordo com os resultados apresentados, a inserção intra-uterina de quinacrina com três aplicações de 252 mg mostrou-se segura, não comprometendo os valores da carga viral nem, conseqüentemente, a evolução da doença de base.

6.3 Segurança e contagem de CD4+

A contagem dos linfócitos CD4+ é fundamental para avaliar a gravidade da doença, ou seja, reflete de forma acurada o grau de deficiência imunológica do indivíduo. É útil na definição do início do tratamento e na troca de medicamento devido à falência imunológica, prediz o desenvolvimento de infecções oportunistas e morte devido à AIDS (RACHID; SCHECHTER, 2005).

A avaliação do efeito da EQ na contagem dos linfócitos CD4+ das mulheres infectadas pelo HIV é mais um passo no estudo da segurança da EQ. Nesta pesquisa não foi detectada alteração no sistema imunológico das mulheres submetidas à EQ, avaliado pela contagem de linfócitos CD4+.

O percentual de exames de CD4+ com variação normal foi significativamente mais freqüente que as variações reais do CD4+ ($p=0,024$) - (TAB.7). Não se observou aumento ou redução plasmática na contagem de linfócitos CD4+ em mulheres submetidas à EQ, independentemente de serem usuárias ou não de ARV. As usuárias apresentaram percentual significativamente mais alto de exames CD4+ alterados em relação às não usuárias (valor p , teste $Z=0,044$).

Os resultados do presente estudo são condizentes com os dados apresentados por Sperber *et al.* (1995; 1997), que referenciaram ausência de significância nas alterações da contagem de linfócitos CD4+ após tratamento oral com HCQ durante oito e 16 semanas.

Verificou-se alteração real do CD4+ nas duas mulheres que iniciaram a terapia com ARV logo após a EQ. Isto pode ser reflexo da tendência à variação na contagem de linfócitos CD4+ já observada previamente às inserções de quinacrina e não devido à EQ.

Esta pesquisa apresentou resultados semelhantes aos da literatura, com o uso oral das aminoacridinas em indivíduos infectados pelo HIV. Demonstrou que três doses de 252 mg/mês de quinacrina intra-uterina não alteram o sistema imune das mulheres infectadas pelo HIV (SPERBER *et al.*, 1995; 1997; PATON; ABOULHAB, 2005).

6.4 Segurança e contagem de CD8+

Os linfócitos T CD8+ citotóxicos constituem uma das defesas protetoras do hospedeiro, geradas em resposta a diversas infecções virais. Têm importante papel no controle de infecções, lisando células infectadas por vírus, protozoários e alguns fungos. A contagem de CD8+ não prediz a evolução dos indivíduos com AIDS (RACHID; SCHECHTER, 2005), mas analisar esse parâmetro é mais um ganho no conhecimento da resposta do organismo humano à EQ.

Não houve variação significativa ($p=0,059$) na contagem de linfócitos CD8+ antes e após a EQ, no total das mulheres infectadas pelo HIV e nas não usuárias de

ARV (TAB. 8). Usuárias e não de ARV comportaram-se de modo semelhante em relação à contagem dos linfócitos CD8+, antes e após a EQ (valor p, teste Z=0,170).

Faltam dados a respeito de variações na contagem de CD8+ após o uso das aminoacridinas. As investigações sobre aminoacridinas associadas aos ARV não fazem menção à contagem de linfócitos CD8+.

Os resultados deste estudo, demonstrando o não comprometimento da contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ e da carga viral, reforçam a hipótese de que a EQ é segura para mulheres infectadas pelo HIV, não interferindo na evolução da doença.

6.5 Ultra-sonografia transvaginal (UTV)

Por meio da UTV foi possível detectar irregularidade na cavidade uterina de duas mulheres submetidas à EQ. Elas receberam explicação a respeito dos achados ultra-sonográficos e das possíveis conseqüências (dificuldade de difusão da quinacrina para as tubas), sendo orientadas a associar outro método contraceptivo.

A UTV proporcionou segurança e permitiu a realização da EQ em uma mulher com diagnóstico de septo vaginal e útero arcuado. Apesar do aumento da dose de quinacrina, 252 mg em cada corno, três vezes, num total de 1.512 mg, não houve exacerbação dos eventos adversos relacionados à EQ. Esses dados são consistentes com os resultados de estudos prévios de Ferreira (2003) a respeito dos benefícios da ultra-sonografia para evitar falhas técnicas em mulheres submetidas à EQ. Os pontos hiperecogênicos (*plugs*) descritos e classificados por Ferreira (2003) foram visibilizados ao exame ultra-sonográfico na região dos cornos do útero após a EQ, nos dois grupos analisados. Esses *plugs* variaram de tamanho e ecogeneidade.

Não se registrou diferença significativa em relação à presença de pontos hiperecogênicos (*plugs*) nos dois grupos analisados ($p=0,881$) e em usuárias e não usuárias de ARV ($p=0,193$). Há concordância da região desses *plugs* (corno uterino) e o local das cicatrizes tubárias descritas na literatura (EL SAHWI *et al.*, 2003; LAUFE *et al.*, 1996; SOKAL *et al.*, 2000a). Pesquisas futuras e direcionadas poderão esclarecer essas imagens, correlacionando-as com a histologia. Visando a mais esse objetivo, todas as participantes deste projeto receberam orientação a respeito da necessidade de se comunicarem com as investigadoras antes de se submeterem a qualquer intervenção cirúrgica uterina.

Lippes *et al.* (2003) conseguiram reproduzir os mesmos *plugs* e concluíram que o exame ultra-sonográfico pode melhorar a eficácia da EQ.

Vários pontos de menor tamanho e ecogeneidade variada foram identificados na linha endometrial, sugerindo prováveis aderências, que podem explicar a redução do fluxo menstrual de algumas mulheres submetidas à EQ.

No fundo uterino, no nível dos cornos, pôde ser observada imagem hipoeecogênica circundada por pontos hiperecogênicos, semelhante a um colar de contas, podendo representar área cicatricial. Estudos mais conclusivos, no futuro, incluindo avaliação anatomopatológica, poderão elucidar a questão da natureza desses *plugs*.

Esses dados parecem demonstrar que, apesar das mulheres infectadas pelo HIV apresentarem resposta diversa aos processos inflamatórios, respondem à ação da quinacrina intra-uterina de forma semelhante às mulheres com sorologia anti-HIV negativa.

6.6 Eficácia

A eficácia não foi o objetivo específico desta pesquisa, pois requer seguimento de longo prazo, mais tempo que o proposto para este estudo. Essas mulheres continuarão sendo acompanhadas e, no momento oportuno, esse parâmetro será analisado.

Vários fatores influenciam a eficácia da EQ, como doses e número de inserções, período de permanência em decúbito dorsal, uso de drogas adjuvantes, idade das mulheres envolvidas, etc. Ainda existem dúvidas sobre qual é o protocolo mais eficaz.

Hieu *et al.* (1993) concluíram que a taxa de falha é influenciada pela habilidade do operador e pela técnica da colocação dos *pellets* de quinacrina no fundo do útero. Nesta pesquisa, as inserções de quinacrina foram realizadas segundo a técnica de Hieu por profissionais qualificados, respeitando-se todas as exigências do protocolo.

A presente investigação contribuiu com mais uma etapa no conhecimento da esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina, abrindo perspectiva para novas pesquisas e estimulando o interesse pela avaliação de outros parâmetros biológicos em mulheres infectadas pelo HIV submetidas à EQ.

7 CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que:

- a esterilização não-cirúrgica com quinacrina é segura em mulheres infectadas pelo HIV;
- mulheres infectadas pelo HIV, usuárias e não usuárias de ARV, submetidas à EQ apresentam eventos adversos leves em curto prazo, relacionados ou possivelmente relacionados à EQ, semelhantes às mulheres com sorologia anti-HIV negativa;
- o sangramento uterino foi o único evento adverso significativamente mais freqüente em mulheres infectadas pelo HIV submetidas à EQ;
- não há variação significativa em curto prazo da carga viral, da contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ em usuárias ou não de ARV submetidas à EQ;
- mulheres infectadas pelo HIV apresentam pontos hiperecogênicos nos cornos do útero, visibilizados à UTV, de forma semelhante às mulheres com sorologia anti-HIV negativa.

Conclusão Final

- a EQ é um método seguro de contracepção definitiva para mulheres infectadas pelo HIV.

REFERÊNCIAS

- AGOESTINA, T.; KUSUMA, I. Clinical evaluation of quinacrine pellets for chemical female sterilization. **Adv Contracept**, Dordrecht, v. 8, p. 141-151, 1992.
- ALEGRIA, F.V.L. **Esterilização não-cirúrgica: estudo do perfil reprodutivo e dos eventos adversos de mulheres que recorreram a este método**. 1991. 145 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1991.
- ALEGRIA, F.V.L. *et al.* Esterilização feminina não-cirúrgica. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 11, p. 1186-1189, nov. 1992.
- ALPIZAR, F. Quinacrine sterilization (QS) in Costa Rica: 694 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl 2, p.S141-S145, Oct. 2003.
- AUGUSTIJNS, P.; GEUSENS, P.; VERBEKE, N. Chloroquine levels in blood during chronic treatment of patients with rheumatoid arthritis. **Eur J Clin Pharmacol**, Berlin, v. 42, p. 429-33, 1992.
- AUTHI, K.S.; TRAGNOR, J.R. Effects of anti-malarial drugs on phospholipase A. **Br J Pharmacol**, London, v. 66, p. 496-501, 1979.
- BAIRAGI, N.R. *et al.* Comparison of the efficacy of intrauterine diclofenac and ibuprofen pellets as adjuvant to quinacrine nonsurgical female sterilization. **Adv Contracept**, Dordrecht, v. 11, p. 303-308, 1995.
- BASHIR, A.; BASHIR, M., AFZAL. S. The effect of special training for quinacrine sterilization (QS) in Faisalabad, Pakistan: a report on an 1833-women subset of 11,000 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl 2, p.S67-S71, Oct. 2003.
- BHATT, R.V. *et al.* Quinacrine-induced pathologic changes in the fallopian tube, **Fertil Steril**, Birmingham, v. 33, n. 6, p. 666-667, June 1980.
- BHATT, R.; WASZAK, C.S. Four-year follow-up of insertion of quinacrine hydrochloride pellets as a means of nonsurgical female sterilization. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 44, n. 3, p. 303-306, 1985.
- BHATT, R.V. Quinacrine nonsurgical female sterilization in Baroda, India: 23 years of follow-up of 84 women. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl.2, p. S31-S34, Oct. 2003.
- BHUIYAN, S.N.; BEGUM, R. Quinacrine non-surgical female sterilization in Bangladesh. **Contraception**, Los Altos, v. 64, n. 5, p. 281-286, Nov. 2001.
- BILGRAMI, M.; SHAH, L. Marie Stopes Society, Pakistan: 1,000 cases of Quinacrine sterilization (QS). **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl 2, p. S125-S127, Oct. 2003.

BLAKE, D. A. *et al.* Teratologic and mutagenic studies with intrauterine quinacrine hydrochloride. *In: ZATUCHNI, G.I. et al. (Eds.). Female Transcer Steril.* 1. ed. Philadelphia: Harper and Row Publishers, 1983. cap. 7, p. 71-88.

BOELAERT, J.R.; SPERBER, K. Antiretroviral therapy. **Lancet**, London, v. 352, p. 1224-5, Oct. 10, 1998.

BOELAERT, J.R.; SPERBER, K.; PIETTE, J. Chloroquine exerts an additive in vitro anti-HIV type 1 effect when associated with didanosina and hydroxiurea. **AIDS Res Hum Retroviruses**, New York, v. 15, n. 14, p. 1241-7. 1999.

BOELAERT, J.R. *et al.* Experimental results on chloroquine and AIDS-related opportunistic infections. **J Acquir Immune Defic Syndr**, Hagerstown, v. 26, n. 3, p. 300-1, Mar. 2001a.

BOELAERT, J.R. *et al.* Chloroquine accumulates in breast-milk cells: potencial impact in the prophylaxis of postnatal mother-child transmission of HIV-1. **AIDS**, Philadelphia, v. 15, n. 16, p. 2205-7, Nov. 2001b.

BOELAERT, J.R.; PIETTE, J.; SPERBER, K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1 infected patients. **J Clin Virol**, Amsterdam, v. 20, p. 137-40, 2001.

BOELAERT, J.R.; SPERBER, K.; PIETTE, J. The additive *in vitro* anti-HIV type 1 effect of chloroquine when combined with zidovudine and hydroxyurea. **Biochem Pharmacol**, Oxford, v. 61, p. 1531-35, 1999.

BOELAERT, J.R. *et al.* The boosting of didanosina by allopurinol permits a halving of the didanosina dosage. **AIDS**, Philadelphia, v. 16, n. 16, p. 2221-3, Nov. 2002.

BONCIANI, R.D.F.; SPINK, M.J.P. Morte por AIDS ou morte materna: a classificação da mortalidade como prática social. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.19, n.2, p.645-652, Mar./Abr. 2003.

BYRD, T.F.; HORWITZ, M.A. Chloroquine inhibits the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron. A potencial new mechanism for the therapeutic effect of chloroquine against intracellular pathogens. **J Clin Invest**, New York, v. 88, p. 351-7, Jul. 1991.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **HIV/AIDS surveillance report**, Atlanta, v.8, n. 2, p. 1-39, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Health information for international travel**, 2005-2006. <<http://www.cdc.gov/travel>>. Acesso em: 02/05/06.

CHALBAUD, A.G.; MORA, G.P. Female sterilization with quinacrine using hysterosalpingography (HSG) as an endpoint after a single-insertion protocol in Caracas, Venezuela. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. S107- S112, Oct. 2003.

CHAUDRY, I.H. *et al.* Hemorrhage and resuscitation: immunological aspects. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 259, p. R663-78, 1990.

CHIANG, G. *et al.* Inhibition of HIV-1 replication by hydroxychloroquine; mechanism of action and comparison with zidovudine. **Clin Ther**, Princeton, v. 18, n. 6, p. 1080-92, 1996.

COUNCIL ON DRUGS, American Medical Association. An agent for the palliative treatment of neoplastic effusions. Quinacrine (Atabrine) Hydrochloride. **JAMA**, Chicago, v. 195, n.13, p. 1139, Mar. 1966.

CRAFT, J.C.; MURPHY, T.; NELSON, J.D. Furazolidone and quinacrine. Comparative study of therapy for giardiasis in children. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 135, n. 2, p. 164-166, Feb. 1981.

DABANCENS, A. *et al.* Prevalence and standardized incidence rates of preclinical cervical pathology among 1,061 women sterilized with transcervical quinacrine hydrochloride pellets. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 64, n. 2, p. 444-446, Aug. 1995.

DE COCK, K.G. *et al.* Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries. **J Am Med Assoc**, Chicago, v. 283, n. 9, p. 1175-82, March 2000.

DE WIT, R. *et al.* Interleukin-6 concentrations in the serum of patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma during treatment with interferon-alpha. **J Intern Med**, Oxford, v. 229, p.539-542, 1991.

DUBIN, N.H. *et al.* Pharmacokinetic studies on quinacrine following intrauterine administration to cynomolgus monkeys. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 38, n. 6, p. 735-740, Dec. 1982.

DUBIN, N.H. *et al.* Pharmacology of Quinacrine Hydrochloride with emphasis on its use as a tubal occluding agent. *In*: ZATUCHNI, G.I. *et al.* (Eds.). **Female Transcer Steril**, 1ed. Philadelphia: Harper and Row Publishers, cap.6, p.60-70, 1983.

EL KADY, A.A.; NAGIB, H.S.; KESSEL, E. Efficacy and safety of repeated transcervical quinacrine pellet insertions for female sterilization. **Fertil Steril**, Birmingham; v. 59, n. 2, p. 301-304, Feb. 1993.

EL MAHAISHI, M.S.; AZZIDANI, A. M. Quinacrine sterilization in Libya: 200 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. S113- S115, Oct. 2003.

EL MASRY, N.A.; FARID, Z.; BASSILY, S. Treatment of Hymenolepis nana with niclosamide, mepacrine e thiabendazole. **East Afr Med J**, Nairobi, v. 51, n. 6, p. 532-535, July 1974.

EL SAHWI, S. *et al.* Hysteroscopic and hysterosalpingographic study after intrauterine insertion of quinacrine pellets for non-surgical sterilization: results in 180 women. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. s101-s106, Oct. 2003.

ERTEL, W. *et al.* Chloroquine inhibits α TNF and IL-6 synthesis but not IL-1 production. **FASEB J.**, Bethesda, v. 28, p. A 1085, 1990.

ERTEL, W. *et al.* Chloroquine attenuates hemorrhagic shock-induced immunosuppression and decreases susceptibility to sepsis. **Arch Surg**, Chicago, v. 127, n. 1, p. 70-5. Jan. 1992.

FERREIRA, C.R.C. *et al.* Quinacrine Sterilization: Endometrial assessment by vaginal ultrasonography. **Int J Gynecol Obstet**, Limerick, v. 70, Suppl. 1, p. 73, Sept. 2000.

FERREIRA, C.R.C. *et al.* Quinacrine Female Nonsurgical Sterilization (QS): Endometrial assessment by vaginal ultrasonography in 128 women. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. 59- 66, Oct. 2003.

FERREIRA, C.R.C. **Esterilização feminina não-cirúrgica com quinacrina: avaliação da eficácia do método e estudo ecográfico do útero.** 2003. 134p. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2003.

FERREIRA, C.R.C.; MAGALHÃES, D.R.B.; LIPPES, J. Sonographic recognition of three cases of septate uteri diminishes failures of quinacrine sterilization. **Contraception**, Los Altos, v. 73, p. 433-436, 2006.

FIGO. FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE ET D'OBSTETRIQUE **Recommendations on Ethical Issues in Obstetrics and Gynecology by the FIGO COMMITTEE** for Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health. London: Ushers Print & Design, p.31-40, Nov.2003.

FRANÇA, J.L. *et al.* **Manual para normalização de publicações técnico-científicas.** 7ed. Belo Horizonte: Ed. UFMG, 2004. 241 p.

FRENCH, J.K.; HURST, N.P.; O'DONNELL, B. Uptake of chloroquine and hydroxychloroquine by human blood leucocytes *in vitro*: relation to cellular concentrations during antirheumatic therapy. **Ann Rheum Dis**, London, v. 46, p. 42-5, 1987.

GARABEDIAN, V. Quinacrine sterilization (QS) in Syria: a preliminary report on 297 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. S133-S135, Oct. 2003.

GENNERO, L. *et al.* Chloroquine: mechanisms of HIV inhibition. **J Clin Virol**, Amsterdam, v. 16, p. 93. 2000.

GOLDSMITH, A.; LAUFE, L.E.; KING, T.M. Discussion: Research and clinical experience with quinacrine. *In*: ZATUCHNI, G.I. *et al.* (Eds.). **Female Transcervical Sterilization.** 1ed. Philadelphia: Harper and Row, cap. 16, p. 141-150, 1983.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p. 909, 913, 945.

GORDEUK, V. R. *et al.* Iron status and the outcome of HIV-1 infection: an overview. **J Clin Virol**, Amsterdam, v.20. n.3, p. 111-115, Feb. 2001.

HEIMLICH, H.J. *et al.* Malariotherapy for HIV patients. **Mech Ageing Dev**, Limerick, v.93, n.1-3, p.79-85, Feb.1997.

HIEU, D.T. *et al.* 31.781 cases of non-surgical female sterilization with quinacrine pellets in Vietnam. **Lancet**, London, v. 342, p. 213-217, 1993.

HIEU, D.T. A Retrospective study of quinacrine sterilization in Vietnam. *In: Quinacrine sterilization dissemination meeting*, Hanoi. Feb. 1995.

HIEU, D.T. Quinacrine Sterilization: Risk of Ectopic Pregnancy. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Stockholm, v. 76, Suppl. 167:4, p.16, Aug. 1997.

HIEU, D.T.; LUONG, T.T. The rate of ectopic pregnancy for 24,589 quinacrine sterilization (QS) users compared to users of other methods and no method in 4 provinces in Vietnam, 1994-1996. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. S35-S44, Oct. 2003.

JIANG, M.C.; LIN, J.K.; CHEN, S.S. Inhibition of HIV-1 Tat-mediated transactivation by quinacrine and chloroquine. **Biochem Biophys Res Commun**, New York, v. 226, n. 1, p. 1-7, Sept. 1996.

JOSHI, S.R. *et al.* Low cost anti-retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. **J Assoc Physicians India**, Bombay, v. 52, p.597-8, Jul. 2004.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 606.

KAVOUSHI, S. Giardiasis in infancy and childhood: a prospective study of 160 cases with comparison of quinacrine (Atabrine) and metronidazol (Flagyl). **Am J Trop Med Hyg**, Baltimore, v. 28, n. 1, p. 19-23, Jan. 1979.

KESSEL, E. 100.000 Quinacrine Sterilizations. **Adv Contracept**, Dordrecht, v. 12, p. 69-76, 1996.

KESSEL, E. Quinacrine sterilization: an assessment of risks for ectopic pregnancy, birth defects and cancer. **Adv Contracept**, Dordrecht, v. 1, p. 81-90, 1998.

KESSEL, E. Quinacrine Sterilization: an Update. **Gynecol Endocrinol**, Carnforth, v. 13, Suppl. 3, p.77, May 1999.

KEYAERTS, E. *et al.* *In vitro* inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. **Biochem Biophys Res Commun**, New York, v.323, p.264-8, 2004.

LAUFE, L.E. *et al.* Phase I Prehysterectomy Studies of the Transcervical Administration of Quinacrine Pellets. **Contraception**, Los Altos, v.54, p. 181-186, 1996.

LEVITZ, S.M. *et al.* Chloroquine induces human mononuclear phagocytes to inhibit and kill *Cryptococcus neoformans* by a mechanism independent of iron deprivation. **J Clin Invest**, New York, v. 100, n. 6, p.1640-6, Sept.1997.

LIPPES, J. Quinacrine Sterilization: Assessment of safety and efficacy. **Int J Gynecol Obstet**, Limerick, v. 70, Suppl. 1, p. 73, Sept. 2000.

LIPPES, J. What is the future for quinacrine sterilization? [letter] **Fertil Steril**, Birmingham, v. 75, n. 6, p. 1244-1245, June 2001.

LIPPES, J. Quinacrine sterilization: the imperative need for American clinical trials. **Fertil Steril**, Birmingham, v.77, n.6, p.1106-1109, June 2002.

LIPPES, J. *et al.* An FDA Phase I clinical trial of Quinacrine Sterilization (QS). **Int J Gynecol Obstet**, London, v.83, Suppl. 2, p. 45- 49, Oct. 2003.

LIZZI, A.R. *et al.* The effect of AZT and chloroquine on the activities of ricin and a saporin-transferrin chimeric toxin. **Biochem Pharmacol**, Oxford, v. 70, n. 4, p. 560-9, Aug. 2005.

LORI, F. *et al.* Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic (virostatic) mechanisms. **AIDS**, Philadelphia, v.19, n.11, p.1173-81, July 22, 2005.

LU, W. *et al.* A comparasion of quinacrine sterilization (QS) and surgical sterilization (TL) in 600 women in Guizhou Province, China. **Int J Gynecol Obstet**, London, v. 83, Suppl. 2, p. S51-S58, Oct. 2003.

MERCHANT, R.H.; PRABHU, S. R.; KESSEL, E. Clinicopathologic study of Fallopian tube closure after single transcervical insertion of quinacrine pellets. **Int J Fertil**, Lawrence, v. 40, p. 47-54, 1995.

MORRA, E. *et al.* Effects of chloroquine on iron metabolism in a lymphocytic cell line. **J Clin Virol**, Amsterdam, v. 16, p. 91-2, 2000.

MULLICK, B.C.; BAIRAGI, N.R. Medroxyprogesterone as Adjuvant to Quinacrine Sterilization. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Stockholm, v. 76, Suppl. 167:4, p.16, Aug. 1997.

MURPHY, T.V.; NELSON, J.D. Five and ten day's therapy with furazoline for giardiasis. **Am J Dis Child**, Chicago, v. 137, p. 267-270, 1983.

NEWMAN, S.L. *et al.* Chloroquine induces human macrophage killing of *Histoplasma capsulatum* by limiting the availability of intracellular iron and is therapeutic in a murine model of histoplasmosis. **J Clin Invest**, New York, v. 93. p. 1422-9, Apr. 1994.

ORNSTEIN, M.; SPERBER, K. The antiinflammatory and antiviral effects of hydroxychloroquine in two patients with acquired immunodeficiency syndrome and active inflammatory arthritis. **Arthritis Rheum**, Atlanta, v. 39, n. 1, p. 157-61, Jan. 1996.

PAL, S.K. Quinacrine sterilization of 1997 women in Daharpur, Midnapore, West Bengal, India: a comparision of 3 protocols. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S97-S100. Oct, 2003.

PARDRIDGE, W.M.; YANG, J.; DIAGNE, A. Chloroquine inhibits HIV-1 replication in human peripheral blood lymphocytes. **Immunol Lett**, Amsterdam, v. 64, n.1,p. 45-7, Nov. 1998.

PATEK, E. Quinacrine Hydrochloride. **Acta Obstet Gynecol Scand**, Stockholm, v. 58, p. 561-564, 1979.

PATON, N.I.; ABOULHAB, J.; KARIM, F. Hydroxychloroquine, hydroxycarbamide and didanosina as economic treatment for HIV-1. **Lancet**, London, v. 359, n. 9318, p. 1667-8. May 2002.

PATON, N.I.; ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosina as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. **HIV Med**, Oxford, v.6, p.13-20, 2005.

PEIRIS, J. *et al.* Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. **Lancet**, London, v. 361, n. 9366, p. 1319-25, Apr. 2003.

PETERSON, H.B. *et al.* The risk of pregnancy after tubal sterilization: findings from the U.S. Collaborative Review of Sterilization. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 174, p. 1161-1170, Apr. 1996.

POLLACK, A.; CARIGNAN, C. The use of quinacrine pellets for non-surgical sterilization. **Reprod Hlth Matters**, London, v. 2, p. 119-122, Nov. 1993.

POTTS, M.; BENAGIANO, G. Quinacrine sterilization: a middle road. **Contraception**, Los Altos, v. 64, n. 5, p. 275-276, Nov. 2001.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. *In: Manual de HIV/AIDS*. 8. ed. Rio de Janeiro: Revinter Ltda, p.3-40, 2005.

RANDIC, L.; HALLER, H.; SOJAT, S. Non-surgical female sterilization: comparison of intrauterine application of quinacrine alone or in combination with ibuprofen. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 75, n. 4, p. 830-831, Apr. 2001.

RAYNE, F. *et al.* The ability of chloroquine to prevent TAT-induced cytokine secretion by monocytes is implicated in its in vivo anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. **J Virol**, Washington, v. 78, n. 21, p. 12054-7, Nov. 2004.

RODRIGUEZ, L.M. Quinacrine Sterilization: Laparo-hysteroscopic monitoring of the procedure. *In: The 10TH World Congress On Human Reproduction*, Salvador. May 1999.

ROY, A. A 22-years experience with quinacrine sterilization in a rural private clinic in Midnapore, Índia: a report on 5 protocols and 1838 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S87-S93. Oct. 2003.

SABCHAREON, A.; CHONGSUPHAJASIDDHI, T.; ATTANATH, P. Treatment of giardiasis in children with quinacrine, metronidazole, tinidazole and ornidazole. **South Asian J Trop Med Public Health**, Bangkok, v. 11, n. 2, p. 280-284, 1980.

SARIN, A.R.; SARIN, R.K. Quinacrine sterilization (QS) among high-risk women: a study of 134 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S73-S76. Oct. 2003.

SAVARINO, A. *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine: mechanisms of inhibition and spectrum of activity. **AIDS**, Philadelphia, v. 15, n. 17, p. 2221-9, 2001.

SAVARINO, A. *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? **Lancet Infect Dis**, New York, v. 3, n.11, p. 722-7, Nov. 2003.

SAVARINO, A. *et al.* Anti-HIV effects of chloroquine. Inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. **J Acquir Immune Defic Syndr**, Hagerstown, v. 35, n.3, p. 223-32. Mar. 2004.

SAVARINO, A. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. **Lancet Infect Dis**, New York, v. 6, n.2, p. 67-9, Feb. 2006.

SHANNON, J.A. *et al.* The pharmacological basis for the rational use of atabrine in the treatment of malaria. **J Pharmacol Exp Ther**, Bethesda, p. 307-330, 1944.

SHAW, G.W. Biologia do vírus da imunodeficiência humana. *In: Cecil Tratado de Medicina Interna*, GOLDMAN, I.; BENNETT, J.C. (Eds.), 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Part. XXIII, p.2112-2117, 2001.

SINEI, S.K. *et al.* Complications of use of intrauterine devices among HIV-1 infected women. **Lancet**, London, v. 351, n. 9111, p. 1238-41, Apr. 1998.

SOKAL, D.C. *et al.* Cancer risk among women sterilized with transcervical quinacrine hydrochloride pellets, 1988 to 1991. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 64, n. 2, p. 324-334, Aug. 1995.

SOKAL, D.C.; ZIPPER, J.; KING, T. Transcervical quinacrine sterilization: clinical experience. **Int J Gynecol Obstet**, Limerick, v. 51, Suppl. 1, p. S56-S69, 1995.

SOKAL, D.C. *et al.* Long-term follow-up after quinacrine sterilization in Vietnam. Part I: Interim efficacy analysis. **Fertil Steril**, Birmingham, v.74, n.6, p.1084-91, 2000a.

SOKAL, D.C. *et al.* Long-term follow-up after quinacrine sterilization in Vietnam. Part II: Interim safety analysis. **Fertil Steril**, Birmingham, v.74, n.6, p.1092-1100, 2000b.

SOKAL, D.C. *et al.* Cancer risk among woman sterilized with transcervical quinacrine in Chile: an update through 1996. **Fertil Steril**, Birmingham, v. 74, n. 1, p. 169-171, 2000c.

SOROODI-MOGHADDAN, S. Quinacrine Sterilization in Iran and the use of HSG as a measure of success. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S93-S96, Oct. 2003.

SOTELO, J. *et al.* Interstitial quinacrine for elimination of abnormal tissue; therapy of experimental glioma. **Surgery**, St. Louis, v.128, n. 3, p. 439-46. 2000.

SOTELO, J. *et al.* Interstitial quinacrine activates a distinctive immune response effective for tumor immunotherapy. **Surgery**, St. Louis, v.136, n.3,p.700-7, Sept. 2004.

SPERBER, K. *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication by hydroxychloroquine in T cells and monocytes. **AIDS Res Hum Retroviruses**, New York, v. 9, n. 1, p. 91-8, 1993.

SPERBER, K. *et al.* Hydroxychloroquine treatment of patients with human immunodeficiency virus type 1. **Clin Ther**, Princeton, v. 17, n. 4, p. 622-36, 1995.

SPERBER, K. *et al.* Comparison of hydroxychloroquine with zidovudine in asymptomatic patients infected with HIV-1. **Clin Ther**, Princeton, v. 19, n. 5, p. 913-23, 1997.

STEPHAN, R.N. *et al.* Hemorrhage without significant tissue trauma produces immunosuppression and enhances susceptibility to sepsis. **Arch Surg**, Chicago, v. 122, p. 62-8, Jan. 1987.

SUHADI, A.; ANWAR, M.; SOEJOENOS, A. 10-years follow-up of women who elected quinacrine sterilization (QS) in Wonosobo, Central Java, Indonesia. **Int. J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S137-S140. Oct. 2003.

SZWARCWALD, C.L.; ANDRADE, C.L.T.; CASTILHO, E.A. Estimativa do número de órfãos decorrentes da AIDS materna, Brasil, 1987-1999. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, Sup.1, n. 1, p.129-134, 2000.

THAKUR, P.S. Quinacrine sterilization in Tripura, India. **Contraception**, Los Altos, v. 64, n. 5, p. 277-279, Nov. 2001.

TRIOLA, M.F. **Introdução à Estatística**. 9 ed. Rio de Janeiro: Ed.LTC, 2005. 656 p.

TRUJILLO, V. *et al.* Quinacrine non-surgical female sterilization: Experience in Chile. **Int J Gynecol Obstet**, Limerick, v. 70, Suppl. 1, p. 73, Sept. 2000.

TSAI, W.P. *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus infectivity by chloroquine. **AIDS Res Hum Retroviruses**, New York, v. 6, n. 4, p. 481-9, 1990.

UNAIDS-Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (Uniting the World against AIDS). Report on global AIDS epidemic: 2006 executive summary. A UNAIDS **10th anniversary special edition**. Disponível em: <http://data.unaids.org/pub/globalreport/2006/2006_GR_Executivesummary_en.pdf>. Acesso em: 27 de fevereiro 2007.

USHIJIMA, H. *et al.* Exposure to gp120 of HIV-1 induces an increased release of arachidonic acid in rat primary neuronal cell culture followed by NMDA receptor-mediated neurotoxicity. **Eur J Neurosci**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 1353-59, Jun. 1995.

USP-DI - UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION -. **Drug information for the health care professional** – Quinacrine systemic. 17nd. ed. Rockville: 1997. v. I, p. 2489-2490.

VINCENT, M.J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virol J**, Washington, v.2, p.69-78, Aug.22, 2005.

WALLACE, D.J. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination. **Semin Arthritis Rheum**, New York, v. 18, n. 4, p. 282-296, 1989.

WATERS, L.; BARTON, S. Contraception and HIV: what do we know and what needs to be done? **J Fam Plann Reprod Health Care**, Chichester, v. 32, n. 1, p. 10-4, Jan. 2006.

WEBER, S.M.; LEVITZ, S.M. Chloroquine antagonizes the proinflammatory cytokine response to opportunistic fungi by alkalizing the fungal phagolysosome. **J Infect Dis**, Chicago, v. 183, n. 6, p. 935-42, Mar. 2001.

WHEELER, R.G. Delivery systems for applying quinacrine as a tubal closing agent. *In*: ZATUCHNI, G.I. *et al.* (eds). **Female transcervical sterilization**. Philadelphia: Harper & Row.1983, p.105-115.

WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Expert Committee on malaria**, 18th report. World Health Organ. Tech. Rep. Ser., Geneva, 735, 1986.

WORLD HEALTH ORGANIZATION WHO, 1995, <http://www.who.int/reproductive-health/hrp/progress>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Glion Consultation on strengthening the linkages between reproductive health and HIV/AIDS**: family planning and HIV/AIDS in women and children. 2004, Geneve, <http://www.who.int/reproductive-health/stis/docs/glion_cal_to_action.pdf>. Acesso em: 27 de maio 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Kesho Bora Study** (started in May 2005). Geneve, <<http://www.who.int/reproductive-health/stis/mtct/Kesho-bora.htm>>. Acesso em: 20 de julho 2006.

ZIEGLER, J.L.; SIMONART, T.; SNOECK, R. Kaposi's sarcoma, oncogenic viruses and iron. **J Clin Virol**, Amsterdam,v.20,n.3, p.127-30, Feb.2001.

ZIPPER, J.A.; MEDEL, M.; PRAGER, R. Alterations in fertility induced by unilateral intrauterine instillation of cytotoxic compounds in rats. **Am J Obstet Gynecol**, St. Louis, v. 101, p. 971-978, 1968.

ZIPPER, J.A.; STACHETTI, E.; MEDEL, M. Human fertility control by transvaginal application of quinacrine on the fallopian tube. **Fertil Steril**, Birmingham, v.21, n.8, p.581-589, Aug. 1970.

ZIPPER, J.A. *et al.* Quinacrine hydrochloride pellets: preliminary data on a nonsurgical method of female sterilization. **Int J Gynaecol Obstet**, Baltimore, v.18, p.275-279, 1980.

ZIPPER, J.A. *et al.* Quinacrine revised. **Hum Reprod Update**, Oxford, v.1, p. 53-72, 1995a.

ZIPPER, J.A. *et al.* Quinacrine: sclerosing agent of the utero-tubal junction in women, with anticarcinogenic actions in transplanted tumors in mice. **Int J Gynecol Obstet**, Limerick, v. 51, Suppl. 1, p. S47-S55, 1995b.

ZIPPER, J.A. *et al.* Endometrial cancer risk in sterilized women: comparative study between surgical method and endouterine quinacrine. **Gynecol Endocrinol**, Carnforth, v. 13, Suppl. 3, p. 77, 1999a.

ZIPPER, J.A. *et al.* Observed and expected endometrial and other cancers after 20 years of follow-up of a cohort of women sterilized by intrauterine quinacrine and by tubal ligation. *In*: **THE 10th WORLD CONGRESS ON HUMAN REPRODUCTION**, Salvador. May 1999b.

ZIPPER, J.A.; KESSEL, E. Quinacrine sterilization: a retrospective. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S7-S12. Oct. 2003.

ZIPPER, J.A.; TRUJILLO, V. 25 years of quinacrine sterilization experience in Chile: review of 2,592 cases. **Int J Gynecol Obstet**, London, v.82, Suppl.2, p. S23-S30. Oct. 2003.

Referências consultadas

DE MAAT, M.M. *et al.* Drug interactions between antiretroviral drugs and comedicated agents. **Clin Pharmacokinet**, New York, v. 42, n. 3, p. 223-82, 2003.

ROMANELLI, F.; SMITH, K. M.; HOVEN, A. D. Chloroquine and hidroxychloroquine as inhibitors of human immunodeficiency virus (HIV-1) activity. **Curr. Pharm. Des.**, San Francisco, v. 10, n.21, p.2643-8, 2004.

SOTELO, J. Could an aminoacridine interfere with the cellular mechanisms involved in the process of human immunodeficiency virus infection? **Med. Hypotheses**, Edinburg, v. 47, n. 1, p. 43-7, Jul. 1996.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Ambulatório de Ginecologia do Hospital Carlos Chagas

Faculdade de Medicina da UFMG

Investigadoras:

Dra. Cláudia Ramos de Carvalho Ferreira –

Dra. Déborah Randazzo Barbosa de Magalhães – Tel.: (31) 99749710

Nome da paciente: _____

Idade: ___ anos

Data: ___/___/___

Nº de registro: _____

Eu, abaixo assinado, aceito submeter-me a uma esterilização irreversível (definitiva) por meio da inserção intra-uterina (colocação dentro do útero) de comprimidos de quinacrina.

Entendo que existe a possibilidade de ocorrer complicações como: cólica, corrimento, tonteira, sudorese, dor de cabeça e/ou outros eventos adversos desconhecidos que possam ocorrer como resultado da esterilização.

Entendo que o procedimento não é totalmente eficaz para prevenir a gravidez (falha de três por 100 mulheres/ano). Também entendo que possam ocorrer acidentes semelhantes aos da colocação de um DIU (perfuração de útero com histerômetro, desmaio) e que receberei consulta médica e tratamento adequado, se for necessário. Recebi informações a respeito da interação dos anti-retrovirais com a quinacrina e estou ciente de possíveis efeitos benéficos e da ausência de efeitos adversos descritos até o momento. Entendo os benefícios do uso do preservativo masculino e comprometo-me a continuar a usá-lo mesmo após me submeter à esterilização não-cirúrgica com quinacrina (ligadura tubária). Afirmando ter relacionamento sexual estável e que eu e meu parceiro não desejamos ter mais filhos.

Entendo que posso me retirar do estudo em qualquer momento e mesmo



Universidade Federal de Minas Gerais
ESTERILIZAÇÃO NÃO-CIRÚRGICA COM QUINACRINA (EQ)
INSTRUÇÕES PARA A PACIENTE

assim continuar sendo atendida normalmente neste Ambulatório.

O conteúdo desta declaração foi explicado para mim de forma clara, assim como o Folheto de Instruções à paciente, e estou de acordo em participar como voluntária.

Assinatura da paciente: _____

Assinatura do marido: _____

Declaração do médico investigador

Eu, abaixo assinado, afirmo que expliquei, em linguagem acessível, os riscos e benefícios do estudo, bem como o procedimento do mesmo.

A indicação de esterilização é: _____

Assinatura, carimbo e CRM: _____

Assinatura, carimbo e CRM: _____

Assinatura, carimbo e CRM: _____

APÊNDICE B

FORMULÁRIO DE INSTRUÇÕES SOBRE EQ

1. O que é esterilização não-cirúrgica com quinacrina (EQ)?

É um método anticoncepcional irreversível (definitivo). Um medicamento chamado quinacrina (que antes era tomado para tratamento de malária) é colocado dentro do útero. Não ocorre cirurgia. Pesquisadores de 15 países começaram a estudar esse método desde os anos 1970 e desde então mais de 175.000 mulheres já se submeteram ao método.

2. A EQ é segura?

Os estudos têm demonstrado que esta esterilização é mais segura que a cirúrgica (ligadura de tubas) em termos de complicações.

3. Como é feita a inserção da quinacrina?

Com um aplicador semelhante ao usado para a colocação de DIU. O médico colocará os comprimidos de quinacrina dentro do útero, em duas consultas separadas. Os comprimidos vão se dissolver e provocar a obstrução das tubas. Nas próximas seis a 12 semanas a cicatrização estará completa.

4. Quantas inserções são necessárias?

São necessárias três inserções para aumentar a eficácia do método.

5. O que acontece após a primeira inserção?

Um outro método contraceptivo deve ser usado no período de três meses a partir da data da primeira inserção porque a cicatrização demora de seis a 12 semanas.

Exemplos de contraceptivos para uso são preservativo masculino (camisinha), anticoncepcionais orais (pílula) ou injetáveis.

A paciente deverá retornar para a segunda inserção depois de um mês da primeira aplicação. A terceira inserção deverá ser feita 30 dias após a segunda.

6. A EQ pode falhar?

Sim. Se as tubas não ficarem completamente obstruídas, a paciente poderá ficar grávida. Estudos mostraram que até três em cada 100 mulheres podem ficar grávidas no primeiro ano. Essa proporção tende a cair nos anos seguintes e também à medida que a técnica vem sendo aprimorada.

7. Quando a EQ deve ser feita?

Devem ser feitas seis a 12 dias após a regra, sem presença de sangue no útero.

8. Quais são os eventos adversos da EQ?

Os eventos adversos, quando ocorrem, aparecem nas primeiras horas ou dias e são: ligeira dor abdominal, dor de cabeça, tonteira, irritação vaginal, corrimento, febre, diminuição ou ausência de regras.

9. Quais são as vantagens de EQ?

Não existindo uma cirurgia, são menores os riscos de infecção e morte.

- ✓ Não requer hospitalização
- ✓ Não necessita de anestesia
- ✓ Recuperação mais rápida que na cirúrgica
- ✓ Menos dor que na ligadura de tubas
- ✓ Método mais rápido e barato, podendo atender um número maior de pessoas.

10. Quais são as desvantagens de EQ?

- ✓ O método é irreversível
- ✓ Há necessidade de contracepção adicional nos três primeiros meses
- ✓ A eficácia é menor que a da esterilização cirúrgica
- ✓ Podem surgir alguns eventos adversos, como cólica, dor de cabeça, irritação vaginal, etc.
- ✓ Há necessidade da inserção ser feita três vezes

11. A gravidez tubária é possível?

A gravidez tubária (nas tubas) pode ocorrer, no caso de falha do método, porém ela é muito menos freqüente do que em pacientes que não estão usando métodos anticoncepcionais.

Devido à gravidade do problema, a mulher deve procurar o médico no caso de atraso menstrual, dor abdominal e sangramento uterino irregular (mesmo independente da EQ).

12. A EQ pode ser feita em mulheres grávidas?

Não. É absolutamente necessário que se tenha a certeza de que a paciente não esteja grávida. Para isto, o ideal é que não tenha relações entre a última regra e a EQ, que esteja usando método anticoncepcional confiável e que o mantenha durante três meses.

13. Mulheres infectadas pelo HIV em uso de anti-retrovirais podem ser submetidas à esterilização com a EQ?

Sim. Vários estudos mostraram que a quinacrina não reduziu os efeitos dos anti-retrovirais, não aumentou os efeitos colaterais, pelo contrário, existe possibilidade de atuar benéficamente com eles.

ANEXO A – Parecer ético

GLOSSÁRIO

Consentimento livre e esclarecido:

Processo pelo qual um paciente confirma voluntariamente sua disposição em participar de um estudo científico, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participação. O consentimento livre e esclarecido é documentado em Formulário de Consentimento livre e esclarecido, a ser preenchido pelo casal, assinado e datado.

Evento adverso (AE):

Sinal desfavorável e não intencional, sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um produto em investigação, seja ele relacionado ou não a esse produto.

Lago de Quinacrina:

Essa expressão foi utilizada para descrever a coleção intra-uterina visível à ultrasonografia, quando da dissolução imediata da quinacrina após sua colocação. O termo passou a ser utilizado por autores de outras nacionalidades (FERREIRA, 2003).

Plugs:

Palavra de origem inglesa que quer dizer rolha, tampão. Foi utilizada para caracterizar pontos hiperecogênicos vistos à ultra-sonografia, na região dos cornos do útero, em cortes transversais (FERREIRA, 2003).