



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

NELSILENE MOTA CARVALHO

**SATISFAÇÃO E PADRÕES DE SANGRAMENTO DAS USUÁRIAS DO
SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL COMO
CONTRACEPTIVO E COMPARAÇÃO COM O IMPLANTE CONTRACEPTIVO
LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM MULHERES COM DOR PÉLVICA
ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE**

***SATISFACTION AND BLEEDING PATTERNS OF THE LEVONORGESTREL-
RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM USERS AS A CONTRACEPTIVE AND
COMPARISON WITH THE ETONOGESTREL-RELEASING CONTRACEPTIVE
IMPLANT IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED PELVIC PAIN***

Campinas

2018

NELSILENE MOTA CARVALHO

**SATISFAÇÃO E PADRÕES DE SANGRAMENTO DAS USUÁRIAS DO
SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL COMO
CONTRACEPTIVO E COMPARAÇÃO COM O IMPLANTE CONTRACEPTIVO
LIBERADOR DE ETONOGESTREL EM MULHERES COM DOR PÉLVICA ASSOCIADA
À ENDOMETRIOSE**

***SATISFACTION AND BLEEDING PATTERNS OF THE LEVONORGESTREL-
RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM USERS AS A CONTRACEPTIVE AND COMPARISON
WITH THE ETONOGESTREL-RELEASING CONTRACEPTIVE IMPLANT IN WOMEN
WITH ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED PELVIC PAIN***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde na área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica

Thesis presented to the Post-Graduate Program in Obstetrics and Gynecology, School of Medical Science University of Campinas as part of the requirements for obtaining the title of Doctor in Health Science in the concentration area of Gynecological Physiopathology.

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL DA TESE

DEFENDIDA PELA ALUNA NELSILENE MOTA CARVALHO,

E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2015/20504-9

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

C253s Carvalho, Nelsilene Mota, 1971-
Satisfação e padrão de sangramento de usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel como contraceptivo e comparação com o implante liberador de etonogestrel no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose / Nelsilene Mota Carvalho. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endometriose. 2. Dor pélvica. 3. Dispositivos intrauterinos medicados. I. Bahamondes, Luis Guillermo, 1946-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Satisfaction and bleeding patterns of users of the lenonorgestrel-releasing intrauterine system as a contraceptive and comparison with the etonogestrel-releasing implant in the control of pelvic pain in women with endometrisosis

Palavras-chave em inglês:

Endometriosis

Pelvic pain

Intrauterine devices, Medicated

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Doutora em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luis Guillermo Bahamondes [Orientador]

Mauricio Abrão

Arlete Maria dos Santos Fernandes

Edmund Chada Baracat

Ilza Maria Monteiro

Data de defesa: 31-01-2018

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DE DOUTORADO

NELSILENE MOTA CARVALHO

ORIENTADOR: PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**
- 2. PROF^a. DR^a. ARLETE MARIA DOS SANTOS FERNANDES**
- 3. PROF. DR. EDMUND CHADA BARACAT**
- 4. PROF^a. DR^a. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO**
- 5. PROF. DR. MAURICIO SIMÕES ABRÃO**

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 31/01/2018.

DEDICATÓRIA

Ao meu amado Joaquim (*in memoriam*) companheiro de vida, que tanto me incentivou nessa trajetória.

Aos meus amados pais por toda dedicação e ensinamentos de vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, força esplêndida em minha vida, por permitir a conclusão dessa etapa.

Ao Prof. Dr. Luis Bahamondes pela oportunidade, credibilidade, apoio e ensinamentos.

À toda equipe do Ambulatório de Planejamento Familiar e CEMICAMP.

Ao Programa de Pós-graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre a satisfação de usuárias de SIU-LNG e o padrão de sangramento relatado em dois momentos durante o seguimento e comparar a eficácia terapêutica do SIU-LNG e implante liberador de etonogestrel (ENG) no controle da dor pélvica, dismenorreia, padrão de sangramento e os efeitos na qualidade de vida entre mulheres com dor pélvica associada à endometriose.

Métodos: Foram realizados dois estudos no Ambulatório de Planejamento Familiar, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas: Estudo 1. Estudo prospectivo, avaliou a relação entre satisfação e padrão de sangramento em usuárias de SIU-LNG. Foram convidadas um total de 251 usuárias de SIU-LNG para responder a um questionário pré-testado durante as consultas de seguimento e novamente após um ano. Estudo 2. Ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia terapêutica do SIU-LNG e implante liberador de ENG quanto ao controle da dor pélvica, dismenorreia, padrão de sangramento e qualidade de vida entre mulheres com dor pélvica associada à endometriose. Um total de 103 mulheres com endometriose e dor pélvica foram incluídas em um ensaio clínico aberto, randomizado, com alocação 1:1 do SIU-LNG versus implante de ENG. O escore de dor foi avaliado usando a escala visual analógica de dor (EVA), sendo aceitas no estudo mulheres que apresentavam escore ≥ 4 . O padrão de sangramento foi avaliado usando calendários diários de sangramento; dispareunia foi avaliada mediante escala de dispareunia de profundidade (EDP) e a qualidade de vida foi avaliada usando o questionário para mulheres com endometriose (EHP-30). Análise estatística: Estudo 1: Os dados foram apresentados em média \pm desvio padrão (DP), teste de χ^2 de Pearson foi aplicado para análise do padrão menstrual, teste de McNemar para comparar a satisfação nos dois momentos avaliados e análise de regressão múltipla para avaliar as variáveis nos dois momentos do estudo. Estudo 2: Realizada a comparação das diversas características das participantes e avaliação das variáveis com distribuição não normal pelo teste de Mann-Whitney, para as variáveis quantitativas com distribuição normal foi aplicado o teste t de Student, variáveis qualitativas realizado χ^2 de Pearson, variáveis dependentes com escores numéricos, com medidas ao longo do tempo análise de multivariância com medidas repetidas (ANOVA), EDP e EVA avaliadas por teste de Wilcoxon e EHP-30 aplicado ANOVA. Foi considerado significativo $p < 0,05$

Resultados: No estudo 1, foram incluídas 251 mulheres, com análise de dados de 231 que responderam ao questionário nos dois momentos de avaliação. A maioria das usuárias estavam muito satisfeitas com o SIU-LNG (66,6% e 66,2%, na primeira e na segunda

entrevistas, respectivamente) ou satisfeitas (26,4% e 26,4% na primeira e na segunda entrevistas, respectivamente). A satisfação esteve relacionada com apresentar amenorreia ($p < 0,001$) e tempo do uso ($p < 0,001$). Sangramento prolongado e spotting foram as principais causas de insatisfação com o dispositivo. No estudo 2, as características sociodemográficas não tiveram diferenças significativas nos dois grupos de tratamento, ambos apresentaram redução significativa da média da EVA de dor que caiu de $> 7,0$ (em uma escala de 0-10) no início do estudo, para aproximadamente 2,0 na avaliação aos seis meses depois da inserção ($p < 0,001$). No caso da EDP, observamos redução significativa da escala da dor de $> 1,8$ (em uma escala de 0-3) para aproximadamente 1,0 ($p < 0,0001$) em ambos os grupos. Verificou-se melhora significativa da qualidade de vida relacionada à saúde em todos os domínios dos questionários principal e modular em ambos os grupos de tratamento, sem diferença significativa entre eles. O padrão de sangramento mais comum referido pelas usuárias de implante de ENG foi infrequente (30,0%) e spotting (29,9%) nos primeiros 90 dias e amenorreia (28,8%) e infrequente (24,4%) aos 180 dias de seguimento. Para o grupo em uso de SIU-LNG, spotting (36,1%) e sangramento prolongado (21,6%) nos primeiros 90 dias de avaliação e nos 180 dias de seguimento, infrequente (30,0%) e spotting (22,1%) foram os padrões mais comuns.

Conclusões: 1. A maioria das usuárias de SIU-LNG entrevistadas estavam satisfeitas com o dispositivo. Os fatores associados à satisfação foram estar em amenorreia e maior tempo de uso. Sangramento prolongado e *spotting* foram as principais causas de insatisfação. No tocante ao uso de SIU-LNG e implante liberador de ENG em mulheres com endometriose, ambos os tratamentos foram significativamente efetivos em reduzir dor, dispareunia e melhorar a qualidade de vida aos 6 meses de avaliação pós-inserção. No entanto, especialmente em relação ao implante liberador de ENG, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos a longo prazo em maiores grupos populacionais.

Palavras-chave: Padrão menstrual; sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; satisfação; endometriose; dor pélvica; implante liberador de etonogestrel.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the relationship between the satisfaction of the levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) users and their bleeding patterns as reported by the users during two follow-up times and to compare the therapeutic efficacy of the LNG-IUS and the etonogestrel (ENG)-releasing implant for the control of pelvic pain, dysmenorrhea, and bleeding patterns, as well as their effects on the quality of life for women with pelvic pain associated with endometriosis.

Methods: Two studies were carried out at the Family Planning Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Science from University of Campinas. Study 1: A prospective study to evaluate the relationship between satisfaction and bleeding patterns in users of the LNG-IUS. A total of 251 users were invited to respond to a pre-tested questionnaire during their post-insertion follow-up visits and again after one year. The data were collected personally by the researcher. Study 2: Randomized clinical trial to compare the therapeutic efficacy of the LNG-IUS and the ENG-releasing implant for controlling pelvic pain, dysmenorrhea, and bleeding patterns and for improving the quality of life (QoL) among women with endometriosis-associated pelvic pain. A total of 103 women were included in an open, randomized clinical trial with 1:1 allocation of the LNG-IUS versus the ENG-implant. The pain score was assessed using the visual analogue pain scale (VAS), women with a score ≥ 4 were introduced in the study. Their bleeding patterns were assessed using daily bleeding schedules, their levels of dyspareunia were assessed using a dyspareunia-depth scale (DDS), and their quality of life (QoL) was assessed using the questionnaire for women version of the Endometriosis Health Profile (EHP-30). Statistical analysis: Study 1: the data was presented as mean \pm standard deviation (SD), Pearson χ^2 test for bleeding pattern analysis. Mc Nemar test to compare satisfaction at the two moments evaluated and multiple regression analysis to evaluate the variables in the two moments of the study. Study 2: The comparison of the different characteristics of the participants and variables of the non-normal distribution were evaluated by the Mann-Whitney test, for the quantitative variables with normal distribution was used Student's t-test, for the qualitative variables was used χ^2 de Pearson and dependent variables with numerical scores with measure over time were evaluated by multivariate analysis with repeated measures (ANOVA), the DDS and VAS were evaluated by Wilcoxon test, the EHP-30 was applied ANOVA. It was considered significant $p < 0,05$.

Results: In the study 1; 251 women were included; the analysis was performed with 231 women who answered the questionnaire in the two evaluation moments. The majority of

the users were very satisfied with the LNG-IUS (66.6% and 66.2% in the first and second interviews, respectively) or satisfied (26.4% and 26.4% in the first and second interviews, respectively). Satisfaction was related to amenorrhea ($p < 0.001$) and time of use ($p < 0.001$). Prolonged bleeding and spotting were the main causes of dissatisfaction with the device. In the study 2, the two treatment groups did not show significant differences between their sociodemographic characteristics. The groups showed a significant reduction in their mean pain VAS scores; these fell from >7.0 at baseline to approximately 2.0 at six months post-insertion ($p < 0.001$). In the case of the DDS, we observed a significant reduction in the pain scale from > 1.8 to approximately 1.0 ($p < 0.0001$) in both groups. Health-related QoL showed significant improvement in all domains of the main and modular questionnaires from the treatment groups, with no significant differences between them. The most common bleeding pattern for ENG implant users was infrequent (30.0%) and spotting (29.9%) in the first 90 days and amenorrhea (28.8%) and infrequent (24.4%) at 180 days of follow-up. For the LNG-IUS group, the most common patterns were spotting (36.1%) and prolonged bleeding (21.6%) after the first 90 days of evaluation and, after 180 days of follow-up, infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%).

Conclusions: The majority of the interviewer users of the LNG-IUS were satisfied with the device. The factors associated with satisfaction were being in amenorrhea and time of use, but prolonged bleeding and spotting were the main causes of dissatisfaction. Regarding the use of the LNG-IUS and ENG-releasing implant in women with pain-associated endometriosis, both treatments were significantly effective in reducing pain and dyspareunia, and in improving the QoL at 6 months post-insertion evaluation. However, especially with regard to the ENG-releasing implant, more studies are needed to assess long-term effects in larger population groups.

Key words: bleeding pattern; levonorgestrel-releasing intrauterine system; satisfaction, endometriosis; pelvic pain; etonogestrel releasing contraceptive implant.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP - D - Acetato de medroxiprogesterona de depósito

ANOVA - Análise de variância

ASMR- *American Society for Reproductive Medicine*

CD - Células dendríticas

DP - Desvio padrão

E₂ - Estradiol

EDP -Escala de dispareunia de profundidade

EHP-30 – Questionário de qualidade de vida para mulheres com endometriose

ENG - Etonogestrel

EVA - Escala visual analógica

FSH - Hormônio folículo estimulante

GNRH-a - Análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas

IL - Interleucina

IMC - Índice de massa corpórea

LARCs - Métodos contraceptivos de longa duração

LH - Hormônio luteinizante

MMP - Metaloproteinases de matriz

NK - Natural Killer

RNM -Ressonância magnética

SIU-LNG - Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

SMA - Sangramento menstrual abundante

TGF β - Fator transformador de crescimento β

TNF α - Fator de necrose tumoral α

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

USTV - Ultrassonografia transvaginal

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

Introdução	13
Objetivos.....	17
Objetivos gerais	17
Objetivos Específicos	17
Métodos	18
Estudo 1	18
Estudo 2.....	21
Resultados.....	28
Artigo 1.....	28
Artigo 2.....	34
Discussão Geral	63
Conclusões.....	66
Referências	67
Anexos.....	78
Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 1).....	78
Anexo 2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Estudo 2).....	81
Anexo 3. Questionário sobre satisfação	86
Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Estudo 1).....	87
Anexo 5. Escala visual analógica da dor	90
Anexo 6. Escala de dispareunia de profundidade.....	91
Anexo 7. Calendário menstrual	92
Anexo 8. Questionário de qualidade de vida para mulheres com endometriose	93
Anexo 9. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Estudo 2)	96

1. INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença benigna, crônica, estrógeno-dependente, caracterizada pela presença de implantes endometriais fora da cavidade uterina. Estima-se que 10-20% das mulheres em idade reprodutiva apresentam endometriose e, nas mulheres inférteis, chega a 50% (1-6).

A etiopatogenia ainda não é totalmente esclarecida. Várias teorias foram postuladas para explicar esta doença. A primeira foi a da metaplasia celômica, proposta por Meyer, em 1919, que postulava que os implantes endometrióticos em localizações anômalas são originários do epitélio celômico embrionário. Essa teoria explica a ocorrência da doença em homens e em sítios fora da pelve, como pulmões e pleura, entretanto, não esclarece as formas mais comuns da doença, a ovariana e peritoneal (7).

A teoria mais difundida é a da menstruação retrógrada, que postula que durante a menstruação as células endometriais refluem pelas tubas uterinas e vão se implantar na cavidade peritoneal e nos ovários. A menstruação retrógrada é muito frequente em pacientes em idade reprodutiva (90%), mas apenas 10% das mulheres com menstruação retrógrada apresentam endometriose. Assim, reforça-se a presença de outros fatores que determinam a adesão e proliferação das células endometriais fora da cavidade uterina (7-10).

Também são postulados fatores imunológicos na etiologia da doença, em que alterações no controle do sistema imunológico seriam responsáveis pelo desenvolvimento dos implantes ectópicos. Os padrões de resposta imune celular e humoral estão presentes nas diversas formas da doença, mas algumas particularidades na endometriose profunda mostram que a resposta tipo celular é predominante, com níveis mais elevados de citocinas específicas como fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL)-2, IL- 6, IL-10 e IL-12 (2,11-14).

A endometriose determina uma reação inflamatória, com infiltração de neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células dendríticas (CD), célula natural killer (NK), linfócitos TCD4⁺ e TCD8⁺. Observam-se diversos níveis de comprometimento das moléculas que participam do sistema imunológico, variando de alterações qualitativas e quantitativas das células. Há redução da capacidade citotóxica das células NK e linfócitos TCD8⁺ que exercem imunovigilância e *clearance* de células. Macrófagos peritoneais estimulam a produção de metaloproteinases de matriz (MMP), a partir da síntese de IL-1 α , IL-1 β e IL-8 proporcionando a invasão de células ectópicas na matriz extracelular. Citocinas, TNF α , fator transformador de crescimento beta (TGF- β) e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) estimulam a

angiogênese, contribuindo para a adesão, proliferação e a permanência das células endometriais em local ectópico (15-26).

A aromatase, enzima produzida nos folículos ovarianos, sob estímulo do hormônio folículo estimulante (FSH), converte androstenediona e testosterona em estrona e estradiol (E₂), e encontra-se elevada nas pacientes com endometriose, levando a um aumento da conversão de andrógenos em estrógenos. O E₂ exerce um papel importante, favorecendo um cenário pró-inflamatório e antiapoptótico nas células endometriais, reforçando mecanismos de sobrevivência celular às expensas de citocinas. Além disso, as lesões endometrióticas têm uma superexpressão de genes antiapoptóticos e sub-expressão dos genes pró-apoptóticos, perpetuando a existência das lesões e da inflamação o que, a médio e longo prazo, desencadeia a dor (27-29).

O fator hereditário também tem sido relatado, havendo um risco de endometriose sete vezes mais frequente em parentes de 1º grau de mulheres com a doença quando comparadas à população geral, considerando-se uma doença de herança genética poligênica multifatorial (13,30-32).

Segundo a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) (33), a endometriose é classificada em mínima (I), leve (II), moderada (III) e grave (IV), segundo o grau de invasão e o comprometimento dos órgãos pélvicos. Pode ser assintomática (2,6%) ou apresentar uma ampla variedade de sintomas clínicos, como dismenorreia (62,2%), dor pélvica crônica (13,3%), infertilidade (14%), dispareunia (2,1%) e outros sintomas dependentes do local de acometimento, como problemas urinários, hematúria, disúria, disfunção intestinal, incluindo dor, enterorragia e tenesmo. A classificação da ASRM, é bastante utilizada, mas não leva em consideração o envolvimento de estruturas retroperitoneais como no caso da endometriose profunda. Levando em consideração o aspecto clínico, anatomopatológico e de imagem, tem sido utilizada a classificação de endometriose superficial, ovariana e profunda. Esta última é conceituada quando os focos endometrióticos invadem mais de 5 mm da superfície peritoneal (33-35).

Alguns autores observaram maior chance de apresentar dor nos estádios mais avançados da endometriose, principalmente nas lesões infiltrativas, embora a associação entre dor pélvica secundária e endometriose, segundo a severidade da doença, seja controversa, de forma que nem sempre se estabelece uma relação direta da dor com a extensão da patologia (34-35).

Exames de imagem, como a ultrassonografia transvaginal (USTV) com preparo intestinal e a ressonância nuclear magnética (RNM), apresentam significativa expressão no diagnóstico das lesões, com alta sensibilidade e especificidade. Porém, o diagnóstico definitivo (padrão ouro) ainda é dependente de laparoscopia (ou laparotomia) e anatomopatologia da lesão (36-39).

Diversos tratamentos para a endometriose têm sido propostos, incluindo tratamentos cirúrgicos com exérese das lesões e restauração da anatomia pélvica, e tratamentos medicamentosos como os análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH-a), drogas angiogênicas, moduladores da metaloproteinases de matriz (MMP), inibidores da aromatase, acetato de medroxiprogesterona, anticoncepcionais orais e, motivados pelas limitações impostas pelas opções terapêuticas disponíveis e pelo caráter progressivo da doença, surgiram os novos progestogênios, como o dienogeste e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (40-53).

O GnRH-a provoca considerável hipoeestrogenismo, porém transitório, por bloqueio hipofisário, os efeitos colaterais que normalmente acompanham seu uso, impossibilitam o tempo prolongado do tratamento, limitando seu tempo de uso por no máximo seis meses, a menos que haja adição de terapia estrogênica para minimizar os efeitos adversos. Dentre estes efeitos indesejados, destacam-se os fogachos (80%-90%), secura vaginal (30%), diminuição da libido (30%), depressão e transtornos do humor (30%), insônia e outros distúrbios do sono (60-90%) e perda de massa óssea (30%) (40-44).

O dienogeste apresenta boa tolerabilidade e eficácia, promove atrofia endometrial, redução da angiogênese, redução moderada dos estrogênicos circulantes, porém não provoca hipoeestrogenismo e não apresenta atividade significativa androgênica, mineralocorticoide ou glicocorticoide (50-52). Em uma revisão sistemática incluindo oito ensaios clínicos realizados entre 2002 a 2011, comparando o dienogeste com placebo ou com GnRH-a, mostrou que o dienogeste foi superior ao placebo e equivalente ao GnRH-a na redução da dor pélvica associada a endometriose (53).

Tem sido observado que o SIU-LNG, além de sua elevada eficácia contraceptiva, apresenta benefícios não contraceptivos, como controle da dismenorreia e da dor associada à endometriose e adenomiose (54-61).

O SIU-LNG disponível no Brasil carrega 52 mg e libera 20µg/dia de LNG (Mirena®, Bayer Oy, Turku, Finlândia) e tem uma duração de uso aprovada até 5 anos. O LNG é um progestogênio sintético de 2ª geração, derivado da 19-nortestosterona, seis vezes mais

potente que a progesterona, apresentando propriedades androgênicas e potencial de ligação com hormônios sexuais, receptores de esteroides humanos, incluindo receptores de glicocorticoides e receptores mineralocorticoides, com mínima capacidade de ligação com receptores de estrogênio (62-64).

Ao nível de endométrio, produz efeito antiproliferativo e forte expressão de marcadores locais de decidualização endometrial, incluindo receptor de prolactina e fator de crescimento *insuline-like* de ligação à proteína 1. Há diminuição da imunorreatividade ao nível de marcador de proliferação celular antígeno Ki-67, determinando atrofia endometrial. Além do efeito antiproliferativo, atua no controle da dor pélvica secundária à endometriose por meio da redução da angiogênese local e aumento da taxa de apoptose celular. O VEGF está envolvido na gênese da endometriose, sendo secretado por macrófagos ativados sob a influência de esteroides ovarianos, IL-8 expressa nos tecidos endometrióticos e fator de crescimento do fibroblasto basal. O LNG circulante atuaria reduzindo a atividade dos macrófagos circulantes no fluído peritoneal, alterando a produção de citocinas e do VEGF, diminuindo a angiogênese local e, conseqüentemente, a congestão dos vasos pélvicos, culminando na regressão da dor (57,61). Além dos efeitos locais, o LNG atuaria de modo sistêmico sobre a função ovariana (65).

Vários estudos foram realizados para avaliar a tolerabilidade, a eficácia e o grau de satisfação das usuárias do SIU-LNG no tratamento da dor pélvica associada à endometriose e todos mostraram melhora da dor. (66-73).

Em ensaio clínico randomizado avaliando o uso de GnRH-a versus SIU- LNG no controle da dor pélvica em pacientes com endometriose, os autores observaram melhora da dor e da qualidade de vida, não havendo diferenças significativas entre os dois grupos avaliados. Os autores concluíram que o SIU-LNG é uma boa escolha no tratamento da dor pélvica por endometriose, por apresentar boa resposta, facilidade do uso de longa duração e menos efeitos adversos que o GnRH-a (70).

Outros autores avaliaram a dor pélvica, recorrência da endometriose e satisfação com o tratamento, em estudos comparativos do dienogeste mais valerato de estradiol com o SIU-LNG, e relataram maior redução da dor em ambos os grupos, sendo maior no grupo do dienogeste mais o valerato de estradiol e discreta redução da recorrência nesse grupo sem nível significante e maior satisfação com o tratamento foi observada no grupo do SIU-LNG (73).

Outra perspectiva terapêutica no controle da dor na endometriose é o uso do implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG) (Implanon®, MSD, Oss, Holanda), um progestogênio derivado da 19-nortesterona, com liberação de 60-70µg/dia na 5^a-6^a semana, 35-

45 µg/dia no final do 1º ano, 30-40 µg/dia no final do 2º ano e 25-30-µg/dia no final do 3º ano. Provoca inibição da ovulação por supressão do hormônio luteinizante (LH) e atrofia endometrial. Apresenta boa tolerabilidade, durabilidade de três anos e potencialmente menos efeitos adversos que os métodos tradicionais de tratamento da endometriose (74-75).

Um estudo piloto comparativo entre o implante de ENG e o injetável com 150 mg de acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMP-D) mostrou melhora da dor pélvica em 68% das mulheres com implante e em 53% das usuárias de AMP-D (76). Um relato de caso também mostrou boa resposta com o uso do implante (77). Porém, o implante de ENG ainda não é utilizado rotineiramente para essa finalidade. Mais evidências são necessárias para consagrar seu uso, proporcionando uma alternativa de tratamento com menos efeitos adversos quando comparados às terapias utilizadas, como o GnRH-a.

Embora estudos apontem a melhora da endometriose com o uso dos progestogênios de longa duração, como o SIU-LNG e o implante liberador de ENG, esses métodos ainda são poucos difundidos ou não difundidos na prática clínica. Conhecendo-se que um dos princípios básicos do tratamento clínico medicamentoso da endometriose é o controle da sintomatologia, e não necessariamente a citorredução, a sua eficácia depende da manutenção do esquema terapêutico por longo prazo, boa tolerabilidade e satisfação com o uso. Nesse sentido, tanto o SIU-LNG como o implante apresentariam papel importante no controle da doença (70,76).

A satisfação com o método contraceptivo é importante no tocante a aceitabilidade do mesmo, bem-estar pessoal, prevenção das falhas de uso e descontinuação precoce. As taxas de continuidade com o SIU-LNG, seja para uso contraceptivo seja uso terapêutico, estão associadas diretamente com a satisfação com este sistema. Observa-se que uma das principais causas de descontinuidade das usuárias de progestágenos e principalmente do SIU-LNG é o sangramento inesperado e anormal, que é mais comum durante os primeiros meses de uso, entretanto pouco tem sido estudado em relação à satisfação com o padrão de sangramento que ocorre durante o uso do SIU-LNG (61-78).

Como a endometriose é uma doença evolutiva, crônica, estrógeno-dependente, faz-se necessário a aprovação de novas terapêuticas que possam ser usadas por longo tempo, com boa tolerabilidade, aceitabilidade, satisfação e menos efeitos adversos, proporcionando controle mais efetivo da doença e uma melhora na qualidade de vidas das mulheres com endometriose.

2. OBJETIVOS

2.1. Gerais:

Avaliar a satisfação das usuárias SIU-LNG como contraceptivo e comparar seu uso com o do implante liberador de ENG no controle da dor associada à endometriose.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Comparar o padrão menstrual apresentado por mulheres usuárias do SIU-LNG no momento da entrevista e o padrão menstrual que elas esperavam obter.

2.2.2. Comparar a satisfação com o padrão menstrual apresentado por mulheres usuárias no momento da entrevista com o padrão que esperavam obter.

2.2.3. Avaliar a associação entre a satisfação e o padrão menstrual presente na 1ª e na 2ª entrevista (após um ano).

2.2.4. Comparar a eficácia do uso do SIU-LNG com o implante liberador de ENG no controle da dor pélvica associada à endometriose.

2.2.5. Comparar a eficácia do uso do SIU-LNG com o implante liberador de ENG no controle da dispareunia de profundidade em mulheres com endometriose.

2.2.6. Comparar o padrão do sangramento uterino entre a inserção do SIU-LNG ou implante de ENG e após seis meses de tratamento

2.2.7. Comparar a qualidade de vida das usuárias do SIU-LNG e do implante de ENG mediante o questionário EHP-30, antes da inserção do SIU-LNG ou do implante de ENG e após seis meses de tratamento.

3. MÉTODOS

Para responder aos diferentes objetivos, foram realizados dois estudos, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (anexos 1 e 2) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Estudo 1: Relação entre a satisfação e os padrões de sangramento nas usuárias de SIU-LNG

Estudo 2: Controle da dor pélvica associada à endometriose com implante liberador de ENG e SIU-LNG: Ensaio clínico randomizado.

3.1 Métodos do estudo 1.

3.1.1. Desenho do estudo: Estudo prospectivo, observacional, descritivo realizado em dois momentos distintos.

3.1.2. Tamanho da amostra

Devido a não disponibilidade na literatura de estudo para ser calculada a amostra, foram primeiramente entrevistadas 200 mulheres e a partir deste resultado foi feita a análise estatística para determinar o poder da amostra.

3.1.3. Seleção e acompanhamento dos sujeitos

Mulheres usuárias do SIU-LNG atendidas no período de julho de 2014 a julho 2016, no Ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP. As participantes foram avaliadas em dois momentos, com aplicação do questionário sobre satisfação (anexo 3) no dia da entrada no estudo e um ano após.

- Critérios de inclusão:

Idade entre 18 a 45 anos

Ausência de gravidez

Usuária do SIU-LNG com inserção no mínimo há dois meses

Aceitar participar do estudo e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 4)

- Critérios de exclusão:

Uso do SIU-LNG por razão diferente que a anticoncepção, tais como sangramento menstrual abundante (SMA), mioma submucoso, pólipos endometrial, alterações hematológicas, lúpus eritematoso sistêmico e pós-transplante de órgãos.

- Critérios de descontinuidade:

Retirada do SIU-LNG antes de um ano após a inserção ou não responder a 2ª entrevista.

3.1.4. Variáveis:

Variável independente:

- Uso do SIU-LNG

Variáveis dependentes:

- Padrão menstrual esperado pelas mulheres: opinião perguntada a cada mulher com relação ao padrão menstrual esperado por elas após a inserção do SIU-LNG

- Padrão menstrual obtido: intervalo entre as menstruações, dias de sangramento e quantidade de sangramento menstrual, medido em período de 90 dias anteriores à data da entrevista (79):

- 1) amenorreia: sem sangramento durante o período tomado como referência
- 2) sangramento infrequente: menos de 3 episódios de sangramento
- 3) sangramento frequente: mais de 5 episódios de sangramento
- 4) regular: entre 3 e 5 episódios de sangramento
- 5) sangramento irregular: entre 3 e 5 episódios de sangramento com menos de 3 intervalos sem sangramento no período de 14 dias ou mais
- 6) sangramento prolongado: 1 ou mais episódios de sangramento durando 14 ou mais dias.
- 7) *spotting*: leve sangramento fora do período menstrual (escape)

Essa classificação foi adaptada, segundo o padrão de sangramento obtido pelas participantes do estudo e incluindo o *spotting*.

- Satisfação: avaliada mediante questionário com pergunta à participante se o método a satisfaz.

. Variáveis de controle:

- Método anticoncepcional prévio ao SIU-LNG: métodos anticoncepcionais utilizados antes do SIU-LNG, como método anticoncepcional oral, injetável, implante subcutâneo, anel vaginal, de barreira (preservativo);

- Tempo de uso de SIU-LNG: descrito em meses, representado pelo período da inserção do método até o dia da entrevista;

- Idade da mulher: número de anos completos de vida da mulher obtido a partir da data de nascimento fornecida na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de gestações (G): número de vezes que a participante engravidou, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de partos (P): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou maior que 20 semanas, informado da entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de cesáreas (C): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas por cesariana, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de partos normais (PN): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas por parto normal, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de abortos (A): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional inferior a 20 semanas no momento da inclusão no estudo;
- Índice de massa corpórea (IMC; kg/m^2): calculado a partir do peso e altura do sujeito da pesquisa, considerando o cálculo do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros, categorizado em baixo peso quando abaixo de 20, normal de 20 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade ≥ 30 ;
- Cor: etnia à qual a mulher pertence, em relação a sua origem, segundo informado por ela, de acordo com as classes estabelecidas pelo IBGE – branca, parda, amarela, preta, indígena ou outra;
- Escolaridade: formação escolar, sendo avaliada por número de anos frequentados na escola, completos ou incompletos.

3.1.5. Acompanhamento dos sujeitos:

Aplicação do questionário no dia da entrada no estudo e um ano após.

3.1.6. Análise estatística:

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS 16.0 (Chicago, Ill, E.U.A.). Os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP). O teste χ^2 de Pearson foi utilizado para analisar o padrão menstrual. Teste de McNemar para comparação da satisfação nos dois momentos avaliados. Análise de regressão múltipla foi utilizada para avaliar as variáveis independente, dependente e de controle nos dois momentos do estudo.

Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

3.2. Metodologia do estudo 2

3.2.1. Desenho do estudo

Estudo experimental, randomizado, aberto, comparativo, no qual foi avaliada a resposta no controle da dor pélvica, na dispareunia, no padrão de sangramento e na qualidade de vida em pacientes com endometriose e usuárias do SIU-LNG e do implante de ENG.

3.2.2. Tamanho da amostra

A amostra foi calculada para um poder de 80% e nível de significância de 5%, sendo estimado 50 mulheres por grupo, considerando uma taxa de descontinuação de 10% e uma perda seguimento de 2% para cada grupo.

3.2.3. Variáveis:

Variável independente: tratamento medicamentoso recebido pela voluntária no momento da admissão no estudo: SIU-LNG ou implante liberador de ENG

Variáveis dependentes:

- Dor pélvica crônica: dor pélvica referida pela participante como frequente e com duração de pelo menos seis meses e/ou que tem início próximo ou durante a menstruação; categorizada como dor pélvica crônica ou dismenorreia, ambas quantificadas em escores por meio da Escala Visual Analógica (anexo 5). Classificada como (80):

- 0: sem dor
- 1 a 4: dor leve
- 5 a 7: dor moderada
- 8 a 10: dor severa

- Dispareunia de profundidade: desconforto no intercurso sexual durante a penetração profunda, avaliada pela escala de dispareunia de profundidade (EDP), (anexo 6), graduada de 0-3, sendo 0: ausência de dor durante o intercurso sexual, 1: dor leve que não requer interrupção da relação; 2: dor moderada que dificulta a relação, mas não requer interrupção; 3: dor intensa que obriga a interrupção da relação (81).

- Padrão menstrual: Foi utilizado o padrão descrito pela Organização Mundial da Saúde (79). Sendo que para melhor avaliarmos o padrão prolongado, separamos o sangramento prolongado, propriamente dito, do *spotting* (escape) acima de 14 dias consecutivos.

- 1) amenorreia: sem sangramento durante o período tomado como referência
- 2) sangramento infrequente: menos de 3 episódios de sangramento
- 3) sangramento frequente: mais de 5 episódios de sangramento
- 4) regular: entre 3 a 5 episódios de sangramento.
- 5) sangramento irregular: entre 3 e 5 episódios de sangramento com menos de 3 intervalos sem sangramento no período de 14 dias ou mais
- 6) sangramento prolongado: 1 ou mais episódios de sangramento durando 14 ou mais dias.
- 7) *spotting*: leve sangramento fora do período menstrual (escape)

Foi utilizado calendário menstrual diário para as anotações durante o seguimento (anexo 7)

Questionário sobre qualidade de vida para mulher com endometriose (EHP-30): instrumento composto por duas partes. Um questionário central com 30 questões que abordam dor, controle e impotência; bem-estar emocional, suporte social e autoimagem. A segunda parte consiste em um questionário modular com 23 questões específicas sobre trabalho, relações sexuais, relação com os filhos, relação com os médicos, tratamento e infertilidade (82-83). Os itens dentro das escalas são somados para determinar uma pontuação bruta e, em seguida, cada escala é descrita como uma pontuação, variando de 0 a 100, sendo zero a melhor qualidade de vida e 100 a pior (anexo 8).

Variáveis de controle

- Uso de medicação anterior: definido como uso de qualquer medicação no mês anterior ao início do estudo, referido pela voluntária na admissão na pesquisa. Classificado em: sim e não;

- Grau da endometriose: classificado de acordo com os critérios preconizados pela ASRM (33), segundo o grau de invasão e comprometimento dos órgãos pélvicos. Foram inseridas no estudo as mulheres com diagnóstico não cirúrgico, determinado por métodos de imagem específicos (USTV com preparo intestinal do nosso serviço ou RNM);

- Idade da mulher: número de anos completos de vida da mulher obtido a partir da data de nascimento fornecida na entrevista no momento da inclusão no estudo.

- Número de gestações (G): número de vezes que a paciente engravidou, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de partos (P): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou maior que 20 semanas, informado da entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de cesáreas (C): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas por cesariana, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de partos normais (PN): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas por parto normal, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo;

- Número de abortos (A): número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional inferior a 20 semanas no momento da inclusão no estudo;

- Índice de massa corpórea (IMC; kg/m^2): calculado a partir do peso e altura do sujeito da pesquisa, considerando o cálculo do peso em quilogramas dividido pelo quadrado

da altura em metros, categorizado em baixo peso quando abaixo de 20, normal de 20 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade ≥ 30 ;

- Cor: etnia à qual a mulher pertence, em relação a sua origem, segundo informado por ela, de acordo com as classes estabelecidas pelo IBGE – branca, parda, amarela, preta, indígena ou outra;

- Escolaridade: formação escolar, sendo avaliada por número de anos frequentados na escola, completos ou incompletos.

3.2.4. Seleção dos sujeitos

Avaliadas 103 mulheres com idades entre 18-45 anos, com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia ou laparotomia, realizado nos últimos três meses a dois anos; com dor pélvica crônica e/ou dismenorreia, apresentando escore de dor maior ou igual a 4 na EVA. Também foram inseridas no estudo mulheres com diagnóstico por métodos de imagem específicos, como USTV com preparo intestinal e RNM.

Critérios de Inclusão:

- Mulheres com idade entre 18 a 45 anos
- Ausência de gestação
- Pacientes com dor pélvica crônica e/ou dismenorreia com escores de dor ≥ 4 na EVA da dor e com diagnósticos cirúrgico e histopatológico de endometriose nos últimos três meses a dois anos, segundo a classificação atual da ASRM ou diagnóstico por USTV com preparo realizado no nosso serviço ou RNM
- Aceitar participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 9)

Critérios de exclusão:

- Desejo atual de engravidar
- Desejo apenas de usar exclusivamente o SIU-LNG como tratamento
- Histerectomia
- Contraindicação ao uso do SIU-LNG: doença inflamatória pélvica atual ou recorrente, infecção do trato genital inferior, aborto infectado durante os últimos três meses, cervicite purulenta, tumores malignos uterinos ou cervicais, sangramento anormal uterino sem diagnóstico, anomalias uterinas congênitas ou adquiridas, condições associadas com aumento de susceptibilidade a infecções, doenças hepáticas agudas ou tumores hepáticos,

hipersensibilidade ao LNG, gravidez ou suspeita de gravidez, distúrbio tromboembólico venoso ativo (71).

- Contraindicações ao uso do implante de ENG: gravidez ou suspeita de gravidez, distúrbio tromboembólico venoso ativo, presença ou história de doença hepática grave enquanto os valores de função hepática não tenham retornado ao normal, tumores progestágeno dependentes, sangramento anormal não diagnosticado, hipersensibilidade a qualquer componente do implante (71,84).

- Uso abusivo de álcool e/ ou outras drogas ilícitas.

Critérios de descontinuação:

- Manifestação da paciente em retirar-se do estudo por qualquer motivo
- Perfuração uterina pelo SIU-LNG durante a sua inserção
- Desejo de retirada do SIU-LNG ou do implante de ENG antes de completar os seis meses pós-inserção
- Presença de efeito adverso sério
- Piora considerável dos sintomas clínicos, relevantes do ponto de vista médico
- Expulsão parcial ou total do SIU-LNG
- Gravidez
- Desenvolvimento de doença inflamatória pélvica (endometrite ou infecções pélvicas recorrentes)
- Desenvolvimento de hemorragia uterina severa durante o seguimento.

3.2.5. Tratamento e técnicas de inserção

SIU-LNG: inserido até o 5º dia do período menstrual.

Técnica de inserção: Realizado exame de toque vaginal antes da inserção, para determinar o tamanho e posição do útero; colocação do espécule; limpeza da vagina e colo uterino com solução de clorexedine; pinçamento do colo uterino com pinça de Pozzi, realizando tração suave para alinhar o canal cervical e o útero; histerometria; inserção do tubo do dispositivo no canal cervical até que o dispositivo toque o fundo uterino; descer cerca de 2 cm e abrir os braços do dispositivo, após isso empurrar suavemente em direção ao fundo uterino, até sentir resistência; retirar o tubo com leveza e cuidado e cortar o fio do dispositivo cerca de 3 cm do colo uterino.(84)

Implante subdérmico de ENG: inserido até o 5º dia do período menstrual.

Técnica de inserção: O local de inserção deve ser 8 a 10 cm acima do epicôndilo medial do úmero, no braço não dominante; limpeza do local com clorexedine e anestesia local com lidocaína 1% ao longo de todo o túnel de inserção; a pele é perfurada com a ponta da agulha com ângulo de 30°, após a introdução na pele, colocar o aplicador horizontal e introduzir abaixo da pele (subdérmico); após completada a inserção, o aplicador é removido; verificar a presença do implante pela palpação e realizar curativo compressivo no local.(84)

3.2.6. Instrumentos para coleta de dados

Utilizado ficha de coleta de dados, EVA da dor, EDP, calendário menstrual e os questionários de satisfação e EHP-30.

3.2.7. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada pelas pesquisadoras no Ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP, durante o seguimento das participantes da pesquisa.

3.2.8. Acompanhamento dos sujeitos

As mulheres foram convidadas a participar do estudo no dia em que se apresentaram no Ambulatório de Planejamento Familiar com queixas de dor pélvica e/ou dismenorreia com diagnóstico confirmado de endometriose na busca de inserção de métodos de longa duração (SIU-LNG ou implante). Nesse dia foram alocadas, através de um esquema de randomização gerado por computador com envelopes opacos e selados, ao grupo do SIU-LNG ou implante subdérmico. Por ocasião da inclusão no estudo, foi realizada a inserção do SIU-LNG ou do implante e, neste dia, aplicado o questionário EHP-30, avaliada a dor mediante a EVA, avaliada a dispareunia mediante a EDP e entregue um calendário menstrual e uma escala diária para avaliação da dor.

As mulheres retornaram a cada 30 dias (± 3 dias) quando foi avaliada a dor diária mediante a EVA e recolhido o calendário diário de sangramento e entregue um novo para os próximos 30 dias. O fim do estudo foi aos 180 dias pós-inserção do SIU-LNG ou do implante. Nessa última avaliação, foi reaplicado o EHP-30 e reavaliada a EDP.

3.2.9. Controle de qualidade

Realizada revisão manual dos calendários menstruais para correção do preenchimento e organização dos instrumentos, os dados foram repassados para o banco de dados por dois digitadores diferentes, para evitar perda de dados ou erros de digitação.

3.2.10. Análise estatística

Realizou-se a comparação das diversas características das participantes da amostra, entre os grupos de tratamento, para cada uma das visitas separadamente, utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para variável quantitativa contínua com distribuição normal foi utilizado o teste paramétrico t de Student e, para as variáveis quantitativas contínuas com distribuição não normal foi aplicado o teste de Mann-Whitney. Para variáveis qualitativas, foi usado o teste χ^2 de Pearson. Para as variáveis dependentes definidas como escores numéricos, com medidas ao longo do tempo, foi usada a análise de variância multivariada com medidas repetidas (ANOVA), com quatro fontes de variação: grau da endometriose (I e II versus III e IV), tratamento e interação entre tempo e tratamento. O teste de Wilcoxon foi usado para avaliar a EDP na linha de base e aos 180 dias.

Na análise bivariada foram obtidas medidas descritivas, como média, desvios padrão, mínimo, mediana e máximo dos escores por domínios do questionário EHP-30. Foram feitas comparações entre médias dos dois métodos contraceptivos estudados, primeiramente em cada momento da aplicação do questionário, inicial e final. O teste aplicado foi o teste t para verificar a significância estatística dos resultados. Outra análise bivariada utilizada foi a comparação entre as médias dos escores obtidas nos momentos de aplicação, em cada método contraceptivo avaliado. O teste estatístico utilizado para verificação de significância foi o teste t pareado. Na análise multivariada foi utilizada ANOVA de medidas repetidas, considerando os dois métodos contraceptivos e os dois momentos de aplicação do questionário EHP-30.

Os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica do programa Excel para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, E.U.A.). A análise estatística foi realizada com o uso do Statistical Analysis System (SAS Inc, NC, E.U.A.) versão 9.4 para Windows. Foi considerado significativo $p < 0.05$.

3.2.11. Considerações Éticas

Foram seguidas as orientações para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, internacionalmente aceitas, como as contidas na Declaração de Helsinque, bem como as diretrizes e normas que regulamentam a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde no Brasil. As informações colhidas foram utilizadas especificamente para os objetivos da pesquisa. Os dados de identificação pessoal das pacientes foram desprezados tão logo a coleta esteve completa, de forma que o sigilo da fonte de informação foi assegurado. A inclusão

na pesquisa somente foi realizada mediante assinatura no termo consentimento livre e esclarecido.


4. RESULTADOS

Os resultados estão expostos nas duas produções científicas listadas a seguir:

-Artigo 1: publicado em:

<p>THE JOURNAL OF Obstetrics and Gynaecology Research</p> <p>doi:10.1111/jog.13441</p>	<p>The official journal of Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynaecology Asian Society of Obstetrics and Gynaecology</p> <p>J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Relationship between user satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system and bleeding patterns

Nelsilene M. Carvalho, Victoria Chou, Waleska Modesto, Deborah Margatho, Elaine A.L. Garcia and Luis Bahamondes 

Family Planning Clinic, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas (UNICAMP) Medical School, Campinas, São Paulo, Brazil

Abstract

Aim: Satisfaction with a contraceptive method constitutes an important factor in its acceptance and long-term use. The objective of this study was to assess the relationship between user satisfaction with the 20- μ g/day levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and the bleeding patterns reported at two different time-points during follow-up.

Methods: A total of 251 LNG-IUS users aged 18–45 years were invited to answer a questionnaire on their return to the clinic for a routine follow-up visit and again 1 year later. Data were collected face-to-face.

Results: Twenty women discontinued prematurely; therefore, the analysis was performed on 231 women. Most users were either highly satisfied (66.6% and 66.2% at the first and second interviews, respectively) or satisfied (26.4% and 26.4% at the first and second interviews, respectively) with the LNG-IUS. Satisfaction was related to amenorrhea ($P < 0.001$) and duration of use ($P < 0.001$). Prolonged bleeding and spotting were the main causes of dissatisfaction with the device.

Conclusion: Most LNG-IUS users in this sample were satisfied with the device. The only two factors associated with satisfaction were amenorrhea and duration of use, while prolonged bleeding and spotting were the main causes of dissatisfaction. These findings could be useful for health-care professionals and policy-makers when developing information material for women. The study provides insight into the profile of satisfied LNG-IUS users; however, this information is not suitable for counseling women who are considering using an LNG-IUS.

Key words: bleeding pattern, levonorgestrel-releasing intrauterine system, satisfaction.

Introduction

The 20- μ g/day levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) is a highly effective long-acting reversible contraceptive (LARC) method, with a contraceptive failure rate of between 0.1 and 0.5 per 100 women-years.¹ It is approved for use for up to 5 years, both as a contraceptive method and to treat women with heavy menstrual bleeding (HMB) or as endometrial

protection for postmenopausal women undergoing continuous estrogen therapy.^{2,3} The beneficial action of the LNG-IUS on HMB is due to its anti-proliferative effect on the endometrium and the consequently high expression of local markers of endometrial decidualization, resulting in endometrial atrophy.^{4,5}

The effectiveness of the LNG-IUS as a treatment for HMB prompts many women to request the device to reduce the volume of menstrual bleeding, the number

of bleeding days, or the number of bleeding episodes. Indeed, many of these women want to achieve amenorrhea. Women's expectations of achieving amenorrhea, however, may be unrealistic, as scientific evidence from previous studies has shown that only 30–60% of users will eventually become amenorrheic, most commonly towards the end of the device's lifespan.^{6,7}

One of the main reasons for discontinuing use of LNG-IUS is bothersome, unexpected, or breakthrough bleeding, which is most likely to occur in the first few months after placement. Because the continuation rate is directly proportional to client satisfaction with the device and is also related to the occurrence of side-effects, it is important to understand user satisfaction with regard to bleeding patterns at various time-points after placement.⁸ Consequently, the objective of the present study was to compare user satisfaction with the LNG-IUS at two different evaluation time-points during use, and to correlate user satisfaction with the bleeding patterns reported at different time-points during follow-up.

Methods

This prospective study was conducted at the family planning clinic of the Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil between July 2014 and July 2016. The Ethical Committee approved the study and all of the women signed a written, informed consent form prior to their admission.

The common practice at this clinic is that women requesting a contraceptive method are offered, free of charge, the choice of a copper intrauterine device (IUD), subdermal implants, the LNG-IUS, combined oral contraceptives (COC), progestogen-only pills, injectable contraceptives (depot-medroxyprogesterone acetate or a once-a-month injectable contraceptive), a diaphragm, or condoms. All new acceptors of intrauterine contraceptives (either the copper IUD or the LNG-IUS) are provided with information on the type of bleeding pattern to expect during use, and this information is reinforced whenever the woman returns to the clinic for a routine follow-up visit or for any complaint. Women who receive an IUD or an LNG-IUS are instructed to return for a follow-up visit at 90–120 days and then every 18 months thereafter.

The present sample was recruited from the population of women using the 20-µg/day LNG-IUS (Mirena, Bayer Oy) for contraceptive purposes only who were attending

the clinic for a routine follow-up visit to have the device replaced or to request removal. The inclusion criteria were: age 18–45 years and having had an LNG-IUS in place for at least 2 months. The women who agreed to participate were invited to complete a questionnaire at enrolment to the study and again 1 year after the first interview. The number of satisfied or very satisfied users was calculated from the number of women enrolled into the study who were still using the device at the second evaluation time-point. The exclusion criteria were: use of the LNG-IUS due to HMB, any coagulation disorder, the use of anticoagulants, and the presence of endometrial polyps or uterine fibromas.

Data were collected during the participant's visit using a questionnaire specifically developed for this evaluation and pre-tested on women who had no further participation in the study. The questionnaire included items on the woman's sociodemographic profile and bleeding pattern during the 90 days preceding both interviews. Amenorrhea was defined as a total absence of bleeding in the preceding 90 days, infrequent bleeding as fewer than three bleeding episodes, and frequent bleeding as more than five bleeding episodes during the 90-day period. Prolonged bleeding was defined as at least one bleeding episode lasting 14 days or more and spotting as an occasional, unpredictable discharge of small amounts of blood.⁹

Duration of use was calculated in months from the date of insertion. In the case of women who had a replacement device fitted immediately after removal of a device at the end of its 5-year lifespan or following partial expulsion, duration of use was defined as the number of months of continuous use.

The data were analyzed using the Pearson χ^2 -test for independent variables. The McNemar test was used for paired samples, comparing satisfaction at the two different evaluation time-points. The dependent variable was satisfaction with the method and the independent variables were the expected bleeding pattern at the time of insertion and the reported bleeding pattern at the two assessment time-points. Control variables consisted of: age at insertion, parity, ethnicity, body mass index (BMI; kg/m²), number of years of schooling, previous contraceptive method, and duration of use of the LNG-IUS. Furthermore, a Poisson multiple regression analysis was performed with the dependent variables (highly satisfied or satisfied [yes/no]), and the independent and control variables (age [years]; parity [0/≥1]; ethnicity [white/non-white], BMI [$<30.0/\geq 30.0$ or more]; number of years of schooling [$\leq 8 / > 8$], reported bleeding pattern at the two assessment time-points [amenorrhea/other

patterns], and duration of LNG-IUS use [≤ 6 / >6 months]). The analysis was performed using SPSS. Significance level was set at $P < 0.05$.

Results

The sample consisted of 251 women; however, 20 women were not included in the final analysis either because they expelled the LNG-IUS or had the device removed (expulsion, $n = 7$; wished to become pregnant, $n = 5$; opted for a tubal ligation, $n = 4$; abnormal bleeding, $n = 2$; pain, $n = 1$; and weight gain, $n = 1$). No pregnancies occurred in this cohort. The analysis was performed on 231 women (mean age = 34.1 years, standard deviation [SD] = 6.4, range: 18–45 years) with a mean parity of 1.7 (SD = 1.0; range 0–5) and mean BMI of 28.4 (SD = 6.2; range: 18.8–51.4). Mean duration of use of the LNG-IUS at the time of the first interview was 18.0 months (SD = 19.5; range: 2–87 months), with a mean duration of use of 35.2 months (SD = 19.9; range: 14–108 months) at the time of the second interview. As reported by these women, the most common previous method of contraception consisted of COC (Table 1). The two most

frequently reported bleeding patterns, both at the first and second interviews, were amenorrhea and reduced bleeding (either lighter bleeding and/or bleeding for fewer days in the month or fewer bleeding episodes per year; Table 2).

Overall, most participants were highly satisfied or satisfied (93.1%) with the use of the LNG-IUS. In addition, achieving amenorrhea and bleeding less, either in terms of the amount of blood, the number of bleeding days per month, or the number of bleeding episodes per year, was associated with being highly satisfied or satisfied with the device, both at the first interview (65.8%) and at the second interview (66.2%). The main causes of dissatisfaction were prolonged bleeding and spotting at the first and second interview, respectively (Table 3). Furthermore, logistic analysis showed that the duration of use and the current bleeding pattern (amenorrhea) were factors significantly associated with user satisfaction with the device ($P < 0.001$).

Discussion

The objective of the present study was to assess the relationship between user satisfaction with the LNG-IUS and the bleeding patterns reported at two evaluation time-points during follow-up. Data from the interviews revealed an association between satisfaction, duration of use, and amenorrhea. The present results also showed that satisfaction with the LNG-IUS was not associated with age, parity, years of schooling, or BMI at the time of assessment. These findings may be a consequence of the counseling provided at this clinic.⁸

Counseling is an important factor in the provision of contraceptives and is related to satisfaction with the chosen contraceptive method. The majority of the participants of the present study were satisfied with the LNG-IUS; however, it should be noted that they had all been provided with comprehensive information regarding the method at insertion and went on to receive further counseling at each follow-up visit. Providing information and counseling on a contraceptive method has been shown to be associated with subsequent user satisfaction.⁹ Users who are dissatisfied with their contraceptive method are more likely to discontinue its use prematurely compared to satisfied users.^{10–12} Early contraceptive discontinuation is an important issue because, in the case of LARC users, it could expose the user to a greater risk of adopting a contraceptive method with a high failure rate and consequently to the risk of an unintended pregnancy.¹³

Table 1 Sociodemographic profile of LNG-IUS users at the time of placement ($n = 231$)

Characteristics	Mean \pm SD	Range
Age (years)	34.1 \pm 6.4	18–45
Duration of use (months) at first interview	18.0 \pm 19.5	2–87
Duration of use (months) at second interview	35.2 \pm 19.9	14–108
Parity	1.7 \pm 1.0	0–5
Body mass index (kg/m ²)	28.4 \pm 6.2	18.8–51.4
Education (years of schooling)	<i>n</i>	%
0–8	38	16.5
9–12	126	54.5
>12	67	29.0
Ethnicity		
White	151	65.4
Mixed	55	23.8
Black	16	6.9
Other	9	3.9
Previous contraceptive method		
Combined oral contraceptive	107	46.3
Copper IUD	37	16.0
Condom	33	14.3
Injectable	23	10.0
20- μ g/day LNG-IUS	15	6.5
Other/None	16	6.9

IUD, intrauterine device; LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system; SD, standard deviation.

Table 2 Menstrual bleeding patterns reported at the two evaluation time-points (*n* = 231)

Bleeding pattern	At the first follow-up visit		At the second follow-up visit	
	<i>n</i>	%	<i>N</i>	%
Amenorrhea	82	35.5	127	54.9
Reduced quantity of menstrual bleeding/ fewer bleeding days in the month/ fewer bleeding episodes per year	82	35.5	39	16.9
Regular menstruation every month	17	7.3	32	13.9
Spotting	50	21.6	33	14.3
Total	231		231	

Table 3 Relationship between user satisfaction with the LNG-IUS and bleeding patterns at the two evaluation time-points

	First interview				Second interview			
	Highly satisfied, <i>n</i> (%)	Satisfied, <i>n</i> (%)	Dissatisfied, <i>n</i> (%)	Total	Highly satisfied, <i>n</i> (%)	Satisfied, <i>n</i> (%)	Dissatisfied, <i>n</i> (%)	Total
Overall satisfaction with LNG-IUS	154 (66.7)	61 (26.4)	16 (6.9)	231	153 (66.3)	61 (26.4)	17 (7.3)	231
Amenorrhea	63 (76.8)	16 (19.5)	3 (3.7)	82	53 (64.6)	24 (29.2)	5 (6.2)	82
Reduced quantity of menstrual bleeding/ fewer bleeding days in the month/ fewer bleeding episodes per year	36 (43.9)	37 (45.2)	9 (10.9)	82	56 (68.3)	20 (24.4)	6 (7.3)	82
Regular menstruation every month	1 (5.9)	10 (58.8)	6 (35.3)	17	12 (70.6)	4 (23.5)	1 (5.9)	17
Prolonged bleeding	0	3 (13.6)	19 (86.4)	22	15 (68.2)	5 (22.7)	2 (9.1)	22
Spotting	18 (64.3)	10 (35.7)	0	28	17 (60.7)	8 (28.6)	3 (10.7)	28

LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system.

While the LNG-IUS has been popular in Europe for many years, its acceptance only began to increase in the USA over the past decade, with this rise in popularity being associated with an increased interest in and use of intrauterine contraception in general.¹⁴ Although the LNG-IUS is a highly effective contraceptive method with additional non-contraceptive benefits, its use is still infrequent in many countries due to the myths and misconceptions that still persist among some health-care professionals, particularly with regard to the appropriateness of its use in young women or in nulligravidae.¹⁵

Misconceptions concerning intrauterine contraception, such as the LNG-IUS, particularly with respect to the side-effects of these methods and their impact on health, have been shown to discourage women from using them. There are few published studies on satisfaction with the LNG-IUS; however, most of the available evidence points to a correlation between continued use and high satisfaction.^{16–19} The results of the present study are in agreement with earlier findings that a

woman's previous contraceptive method is not predictive of her satisfaction with the LNG-IUS. That earlier study reported satisfaction rates with the LNG-IUS of 75.6%, 77.3%, and 73.3%, respectively, among previous users of the copper IUD, condoms, and COC.²⁰

A previous report has indicated that the association between user satisfaction with the LNG-IUS and the advance provision of information at the time of selecting a contraceptive method was strongest with respect to whether the prospective user was willing to accept the possibility of amenorrhoea.²⁰ A previous study conducted in this same clinic showed that LNG-IUS users were highly satisfied with the method irrespective of the bleeding pattern reported at assessment.²¹ A survey of more than 8000 LNG-IUS users in Europe and the Near East reported that, overall, 95% of users were satisfied with the device, with this percentage rising to 99% among women who were on their second LNG-IUS.²² Another study²³ reported an overall satisfaction rate of 78% among LNG-IUS users who were using the device

to control HMB. Similar results were found in a UK sample of 1100 women who were given the LNG-IUS as a treatment for HMB, with a mean satisfaction score of 7.07 on a scale of 1 to 10.²⁴

Although oligomenorrhea after insertion was reported to be associated with high rates of satisfaction, the only clinical characteristic that predicted a favorable outcome in that same study was the absence of severe bleeding prior to LNG-IUS insertion (odds ratio, 0.13; 95% confidence interval, 0.02–0.66).²⁵ Furthermore, a survey of 591 Austrian LNG-IUS users found that 79% were very satisfied and 19% were satisfied with the method, with the reported advantages of the device being reliability, comfort, and less severe, shorter, or less painful bleeding.²⁶

For many LNG-IUS users, amenorrhea is their desired bleeding pattern; however, there are variations in this preference between developed and developing countries. In two Brazilian studies,^{27,28} approximately 60% of women reported disliking menstruation; however, almost 65% reported that they would not prefer to stop bleeding completely, and over 80% reported that they would use COC to induce amenorrhea. Moreover, the women reported that they would like more information on COC and how that contraceptive method induces amenorrhea. Most of the users in the present study expected the device to induce amenorrhea (58.8%) and there was a correlation between this expectation and satisfaction with the device. However, it is important to mention that in Brazil, the rate of use of LARC methods, including the copper IUD, the LNG-IUS, and implants, is very low throughout most of the country, apart from a few particular geographical locations, even following the recent Zika virus outbreak.²⁹

The main strengths of this study are the large sample, the broad age range of the participants, and the fact that two interviews were performed with an interval of at least 1 year between them. The principal limitations include the fact that only subjective data were collected, the interviews for data collection were conducted face-to-face, and the LNG-IUS was provided free of charge, potentially introducing a courtesy bias.³⁰ In addition, the data on the user's reported bleeding pattern were obtained retrospectively, which could have introduced a possible recall bias, and no bleeding diary was provided on which to record bleeding patterns. Moreover, long-term users of the LNG-IUS probably tend to be more satisfied with the method because they have received a greater amount of counseling and information at follow-up visits. Indeed, some of the women interviewed were already on their second LNG-IUS.

Furthermore, bleeding patterns during the use of an LNG-IUS vary as a function of the time of use and may be unpredictable in the first year. The present study included women who had had the LNG-IUS in place for periods that ranged from 2 to 108 months and this could have created a bias in the results, as women may find it difficult to accept the abnormal bleeding patterns that are sometimes present in the first months of use; however, as patterns change over time, user satisfaction may also tend to increase. Furthermore, we consider that data of the women who had the LNG-IUS removed were not included; however, the reasons for discontinuation included wish for pregnancy, which did not change the overall results.

The information obtained from this study may be useful for both health-care professionals and policy-makers when developing information material for users and potential users of the LNG-IUS. The present results provide an insight into the levels of satisfaction and the profile of LNG-IUS users, which may be helpful for health-care professionals. It should be noted, however, that the user profile described here is not suitable for advising potential LNG-IUS users. In conclusion, a significant correlation was found between bleeding patterns at two follow-up visits and user satisfaction with the LNG-IUS. The two significant factors associated with satisfaction were amenorrhea and duration of use.

Acknowledgments

Partial financial support was received from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2015/20504-9). Since 2006, all LNG-IUS have been donated by the International Contraceptive Access Foundation, Turku, Finland as an unrestricted grant.

Disclosure

L.B. has from time to time acted as a consultant for Bayer HealthCare. The other authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and the writing of the manuscript.

References

1. Bahamondes L, Bottura BF, Bahamondes MV *et al.* Estimated disability-adjusted life years averted by long-term provision of long acting contraceptive methods in a Brazilian clinic. *Hum Reprod* 2014; **29**: 2163–2170.

2. Luukkainen T. The levonorgestrel intrauterine system: Therapeutic aspects. *Steroids* 2000; **65**: 699–702.
3. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic use of the LNG IUS, and counseling. *Semin Reprod Med* 2001; **19**: 365–372.
4. Guttinger A, Critchley HOD. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception* 2007; **75**: S93–S98.
5. Orbo A, Vereide A, Ames M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: A national multicentre randomised trial. *BJOG* 2014; **121**: 477–486.
6. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; **65**: 129–132.
7. Kaunitz AM, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: A benefit-risk review. *Drugs* 2012; **72**: 193–215.
8. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *Hum Reprod* 2014; **29**: 1393–1399.
9. Heath CB, Sulik SM. Contraception and preconception for and patterns of removal. *J Rep Med* 1996; **41**: 849–854.
10. Dickerson LM, Diaz VA, Jordan J *et al.* Satisfaction, early removal, and side effects associated with long-acting reversible contraception. *Fam Med* 2013; **45**: 701–707.
11. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Task Force on Long-Acting Systemic Agents for Fertility Regulation. A multicentred Phase III comparative study of two hormonal contraceptive preparations given once-a-month by intramuscular injection. II. The comparison of bleeding patterns. *Contraception* 1989; **40**: 531–551.
12. Haughen M, Evans CB, Kim MH. Patient satisfaction with a levonorgestrel-releasing contraceptive implant. Reasons for and patterns of removal. *J Rep Med* 1996; **41**: 849–854.
13. Gipson JD, Koenig MA, Hindin MJ. The effects of unintended pregnancy on infant, child, and parental health: A review of the literature. *Stud Fam Plann* 2008; **39**: 18–38.
14. Mosher WD, Jones J. Use of contraception in the United States: 1982–2008. *Vital Health Stat* 2010; **29**: 1–4.
15. Bahamondes L, Makuch MY, Monteiro I, Marin V, Lynen R. Knowledge and attitudes of Latin American obstetricians and gynecologists regarding intrauterine contraceptives. *Int J Womens Health* 2015; **7**: 717–722.
16. Rivera R, Chen-Mok M, McMullen S. Analysis of client characteristics that may affect early discontinuation of the TCu-380A IUD. *Contraception* 1999; **60**: 155–160.
17. Baveja R, Bihille LK, Coyaji KJ *et al.* Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT 200B). A 36-month study. *Contraception* 1989; **39**: 37–52.
18. Sivin I, Mahgoub S, McCarthy T *et al.* Long-term contraception with the Levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T 380Ag intrauterine devices: A five-year randomized study. *Contraception* 1990; **42**: 361–378.
19. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* 2002; **99**: 608–613.
20. Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: Results of a French clinical study in women aged 35 to 45 years. *Contraception* 2002; **66**: 121–128.
21. Nascimento R, Bahamondes L, Hidalgo M, Perrotti M, Espejo-Arce X, Petta CA. Users' perspectives on bleeding patterns after two years of levonorgestrel-releasing intrauterine system use. *Drugs R D* 2002; **3**: 387–391.
22. Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): Data from an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; **14**: 391–398.
23. Radesic B, Sharma A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating menstrual disorders: A patient satisfaction questionnaire. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; **44**: 247–251.
24. Robinson R, China S, Bunkheila A, Powell M. Mirena intrauterine system in the treatment of menstrual disorders: A survey of UK patients' experience, acceptability and satisfaction. *J Obstet Gynaecol* 2008; **28**: 728–731.
25. de Jonge ET, Yigit R, Molenberghs G, Straetmans D, Ombelet W. Predictors of oligomenorrhea at 1-year follow-up in premenopausal women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 2007; **76**: 91–99.
26. Concin H, Bösch H, Hintermüller P *et al.* Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: An Austrian perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; **21** (Suppl 1): S1–S9.
27. Makuch MY, Osis MJ, Petta CA, de Pádua KS, Bahamondes L. Menstrual bleeding: Perspective of Brazilian women. *Contraception* 2011; **84**: 622–627.
28. Makuch MY, Duarte-Osis MJ, de Pádua KS, Petta C, Bahamondes L. Opinion and experience of Brazilian women regarding menstrual bleeding and use of combined oral contraceptives. *Int J Gynecol Obstet* 2012; **117**: 5–9.
29. Bahamondes L, Ali M, Monteiro I, Fernandes A. Contraceptive sales in the setting of the Zika virus epidemic. *Hum Reprod* 2017; **32**: 88–93.
30. Glick P. How reliable are surveys of client satisfaction with healthcare services? Evidence from matched facility and household data in Madagascar. *Soc Sci Med* 2009; **68**: 368–379.

Artigo 2: Submetido à publicação Fertility and Sterility em 22/12/2017.

E-mail da confirmação da submissão:

sex 22/12/2017 01:44

eesserver@eesmail.elsevier.com

A manueesserver@eesmail.elsevier.comscript number has been assigned to FandS25495

Para: bahamond@caism.unicamp.br; drluisbahamondes@hotmail.com

Cc: carvalho.nelsi@gmail.com; debmargatho@gmail.com; laguna.unicamp@gmail.com;
kl.eli@uol.com.br

Dear Dr.Carvalho

Your submission to Fertility and Sterility, entitled "Control of pain-associated endometriosis with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: Randomized clinical trial.", has been assigned the following manuscript number: FandS25495.

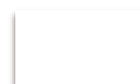
You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System of the journal as an author.

The URL is <https://ees.elsevier.com/fns/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Fertility and Sterility Editorial Office



Control of pain-associated endometriosis with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: Randomized clinical trial

Nelsilene Carvalho, MD; MSc

Deborah Margatho, MD

Kleber Cursino, MD

Cristina L. Benetti-Pinto, MD; PhD

Luis Bahamondes, MD; PhD*

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.

Running title: Control of pain-associated endometriosis with two long-acting reversible contraceptives.

***Corresponding author:**

Dr. Luis Bahamondes

Department of Obstetrics and Gynecology

University of Campinas Faculty of Medical Sciences

Caixa Postal 6181; 13084-971, Campinas, SP; Brazil

Tel: +55-19-3289-2856; Fax: +55-19-3289-2440;

E-mail: bahamond@caism.unicamp.br



Capsule: No significant difference was observed between the use of the LNG-IUS and the ENG-implant in improving pelvic pain and dyspareunia and increasing HRQoL in women with pelvic and deep endometriosis.



Abstract

Objective: To assess the effect of an etonogestrel (ENG)-releasing contraceptive implant or the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in women with pain-associated endometriosis.

Design: This was a randomized clinical trial with the ENG-implant and the LNG-IUS. Monthly follow-up visits were conducted up to 6 months or until removal or expulsion of the devices.

Setting: University teaching hospital.

Patients: One hundred-three women, with surgical diagnosis of endometriosis, pelvic pain and dyspareunia. In cases of deep endometriosis, vaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging were used as additional diagnostic tools.

Intervention(s): ENG-implant or the LNG-IUS were inserted within the first five days of the menstrual cycle.

Main Outcome Measure(s): A daily visual analogue scale (VAS) for pelvic pain and deep dyspareunia scale (DDS) assessment. Health-related quality of life (HRQoL) was evaluated using the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire at baseline and up to six months. Bleeding patterns were assessed daily from a menstrual calendar.

Results: The two treatment groups were not significantly different in the improvement of the mean VAS pain score ($P < .001$) and the pain scale for dyspareunia ($P < .001$). HRQoL improved significantly in all domains of the core and modular segments of the EHP-30 questionnaire in both treatment groups, with no difference between them. The most common bleeding patterns at 180 days of follow-up were amenorrhea and



infrequent bleeding and infrequent bleeding and spotting among ENG- and LNG-IUS-users, respectively.

Conclusion: Both treatments improved significantly pelvic pain, dyspareunia and HRQoL in women with endometriosis without differences between the ENG-implant and the LNG-IUS.

Keywords: Endometriosis, pelvic pain, levonorgestrel-releasing intrauterine system, etonogestrel-releasing contraceptive implant



Introduction

Endometriosis is a benign, chronic, estrogen-dependent disorder involving extrauterine endometrial implants that can affect peritoneal organs, the retrocervical region, posterior vaginal wall, ureter, rectosigmoid, bladder, abdominal wall, lung and diaphragm. Endometriosis is estimated to be present in 10-20% of women of reproductive age, with this percentage reaching 50% in infertile women (1-4). The etiology of the condition is not completely understood, but is probably multifactorial; including celomic metaplasia, retrograde menstruation, and immunological, hereditary and genetic factors (5-10). The disease may be asymptomatic (2.6%) or involve a variety of clinical symptoms such as dysmenorrhea (62.2%), chronic pelvic pain (13.3%), infertility (14%), dyspareunia, and other symptoms, in accordance with the structure affected (11,12).

Pelvic pain is a major concern of women affected by endometriosis since it can be severe and exert a negative impact on health-related quality of life (HRQoL). Several treatments (13-16) have been proposed, including surgical treatments in which the lesions are excised and the pelvic anatomy restored, and medical treatments that aim mainly at suppressing estrogen production in order to control the symptoms. Among the medical treatments available, gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRH-a) are widely used. GnRH-a provoke a marked hypo-estrogenic status resulting from a transient pituitary blockade; however, the side effects that habitually occur during the use of these drugs make it very difficult to prolong their use beyond six months, unless add-back therapy is given (14,17).



Motivated by the limitations of GnRH-a treatment and the progressive nature of the disease, new treatments have been proposed over the years to provide better control of disease progression and of endometriosis-associated pain (18-20).

Progestins constitute a well-proven alternative and include options such as oral dienogest, the 52-mg 20 µg/day levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and the etonogestrel (ENG)-subdermal contraceptive implant (19). The 52-mg LNG-IUS that is currently available is indicated for up to 5 years' use, with endometriosis currently being an off-label indication. The ENG-implant contains a progestogen that is derived from 19-nortestosterone and is approved for up to three years' use, with a potential duration of use of up to five years as contraceptive (21,22). The ENG-implant has potentially fewer adverse effects compared to the traditional methods used to treat endometriosis; however, there are few reports in the literature in this respect.

Although several studies have reported an improvement in endometriosis-associated pain with the use of the LNG-IUS (18,23), few studies have evaluated the use of the ENG-implant for this purpose (24,25). Considering that one of the main objectives of the clinical treatment of endometriosis is pain control and not necessarily to achieve regression to a less severe stage of the disease or remission of its associated lesions, the efficacy of medical treatments depends on long-term therapeutic regimens with a minimum of side effects and good tolerability. In this respect, both the LNG-IUS and the ENG-implant could play a significant role in the control of this disease. Therefore, the objective of this study was to compare the effectiveness of the 52-mg 20 µg/day LNG-IUS and the ENG-implant for the improvement of pelvic pain and dyspareunia, and to improve HRQoL in women with endometriosis-associated pain.



Materials and Methods

This was an open, randomized clinical trial (RCT) conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Campinas, SP, Brazil between June 2016 and August 2017. The Ethical Committee approved the study protocol, and all the women signed an informed consent form prior to their admission to the study. The trial was registered as Clinicaltrials.gov under number NCT 02480647.

Women referred to the Department with a surgically and histologically confirmed diagnosis of stage I to IV endometriosis based on the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis (26) and complaints of pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, or women with a diagnosis of deep endometriosis according to transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) were invited to participate in the study (27,28). None wished to conceive within the next 12 months. Women were randomized to receive either the 52-mg 20 µg/day LNG-IUS (Mirena®; Bayer Oy, Turku, Finland) or the ENG-releasing contraceptive implant (Implanon NXT®; Merck, Oss, The Netherlands). All the women were followed up monthly for six months or until removal or expulsion of the implant/LNG-IUS, whichever occurred first.

Women were included if they were clinically healthy, not pregnant, aged ≥ 18 and ≤ 45 years, able to keep a menstrual diary and willing to return to the clinic for follow-up visits. Exclusion criteria for use of the ENG-implant and for the LNG-IUS were those established by World Health Organisation (29). All the insertions were



performed within the first 5 days of the menstrual cycle and no complications were registered.

Randomization

The randomization sequence was generated using a computer program and a permuted block size of six. The information regarding which treatment was to be used was sealed inside opaque envelopes identified only by a number. The envelope was opened in front of the participant after she had signed the informed consent form, and the device was inserted immediately afterwards.

Procedures

All participants received a calendar record containing a visual analogue scale (VAS) for the assessment of daily pelvic pain and were asked to return the completed calendar at every follow-up visit. The VAS scale is standardized from zero (no pain) to 10 (the worst pain imaginable) (30,31). A baseline VAS score of at least 4 was required for inclusion in the study. Based on a deep dyspareunia scale (DDS), complaints of deep dyspareunia were assessed and categorized as follows: 0 = no pain; 1 = mild pain not requiring interruption of sexual intercourse; 2 = moderate pain, with sexual intercourse being hampered but not requiring interruption; and 3: intense pain requiring interruption of sexual intercourse (32).

Bleeding patterns were assessed from a menstrual calendar provided to all participants. Data were analysed in 90-day reference periods and patterns were classified as amenorrhea (no bleeding), infrequent bleeding (1-2 episodes of bleeding



and/or spotting), frequent bleeding (>5 episodes of bleeding and/or spotting), regular bleeding (3-5 episodes of bleeding and/or spotting), prolonged bleeding (>14 consecutive days of bleeding and spotting) and spotting (>14 consecutive days of spotting alone) (33). Spotting was included as one of the bleeding patterns in order to acquire a better understanding of bleeding and spotting when prolonged.

Participants' health-related quality of life (HRQoL) was evaluated using the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire (34,35). This instrument is composed of two parts: a core questionnaire consisting of five scales with which to evaluate pain, lack of control or powerlessness, emotional well-being, social support and self-image. This part includes 30 questions. A second part consists of a modular questionnaire containing a total of 23 questions specifically related to the effect of endometriosis on the woman's work, sexual intercourse and her relationship with her children, and her feelings about the medical profession, her endometriosis treatment, and infertility-related problems. Items within the scales are added together to reach a total score and each scale is thus expressed as a score ranging from 0 to 100, with zero reflecting the best possible QoL and 100 the worst. The EHP-30 questionnaire and the DDS were applied prior to commencing treatment and after six months' use of the device.

Statistical analysis

A total of 103 women were randomised to the ENG-implant or to the LNG-IUS. A 10% discontinuation rate was assumed for each study group, and a loss to follow-up of 2% was predicted. The sample size was calculated for a power of 80% and a significance level of 5% and it was estimated in 50 women per arm. The analysis was



performed using the SAS/STAT software program, version 9.4 (36). Comparisons between the groups were made using the Mann-Whitney test (for categorical numerical variables) and the Wilcoxon test when appropriate. The HRQoL measured by the EHP-30 questionnaire was evaluated using Student's *t*-test. Analysis of variance (ANOVA) was used in the multivariate analysis, taking into consideration the two treatment groups and the two moments at which the EHP-30 and DDS questionnaires were applied. Significance was established at $P < .05$.

Results

A total of 103 women met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. They were then allocated to use either the ENG-implant ($n=52$) or the LNG-IUS ($n=51$). A flowchart of the participants' admission to the study is shown in Figure 1. The participants' sociodemographic characteristics are listed in Table 1. The two treatment groups were similar with respect to age, body mass index, ethnicity, years of schooling, parity and stage of endometriosis, as well as regarding the use of medications and the woman's drinking habits.

VAS pain scores decreased significantly in an almost identical pattern from over 7 to around 2 in both treatment groups ($P < .001$) (Table 2 and Figure 2). A significant reduction was also found in the DDS for both treatment groups, with scores decreasing from >1.8 to around 1.0 ($P < .001$). The HRQoL evaluation showed significant improvement in all the domains of the core and modular segments of the EHP-30 questionnaire in both treatment groups, with no significant differences between them (Table 3).




The most common bleeding patterns in the LNG-IUS group were spotting (36.1%) and prolonged bleeding (21.6%) in the first 90-day evaluation period and infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%) at 180 days of follow-up. In the ENG-implant users, the most common bleeding patterns were infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%) in the first 90-day period and amenorrhea (28.8%) and infrequent bleeding (24.4%) at 180 days of follow-up (Figure 3).

Discussion

Our findings suggested that the 52-mg LNG-IUS and the ENG implant are both equally effective treatments for the control of pelvic pain and deep dyspareunia and to improve HRQoL during the first six months after placement of either device in women with endometriosis. VAS pain scores decreased significantly from 7.1 to 1.7 and from 7.5 to 2.1 in the LNG-IUS and ENG-implant groups, respectively, and the dyspareunia pain score fell significantly and by an almost equal amount in both treatment groups from >1.8 to around 1.0. To the best of our knowledge, this is the first head-to-head RCT in which these two treatments are compared and the largest study to evaluate the effectiveness of the ENG-implant for pain control in women with endometriosis (24,25).

Pain and infertility are probably the two consequences of endometriosis that most affect women with the disease and may be the greatest contributing factors to women's loss of HRQoL. Endometriosis may result in the formation of adhesions and chronic inflammation (2) that can provoke a variety of symptoms, particularly chronic pelvic pain, ultimately exerting a negative impact on women's HRQoL (4,37). HRQoL was not only found to be significantly lower in women with endometriosis, but



pain intensity and the pain-cognition interaction were also identified as factors that affect HRQoL (38). Furthermore, women with endometriosis had significantly more negative pain cognition compared to women without the disease and reported more pain anxiety and catastrophizing. Therefore, it was recommended (38) that endometriosis-associated pain should be treated in a multidimensional, individualized way, taking into account not only physical aspects but also psychological aspects.

Pain recurrence is common after conservative surgery for endometriosis and the incidence of repeat surgery to resolve this symptom ranges from 13% to 40% (39,40). This fact motivated us to evaluate these two progestin-only contraceptives for that purpose, since both can be used for long periods of time and can be replaced at the end of their approved duration of use with only one intervention for insertion every 3 or 5 years. Furthermore, these forms of treatment do not result in hypo-estrogenism, which can also have a negative effect on HRQoL and limit the duration of use. Women with endometriosis who do not want to conceive benefit from the use of either of these contraceptives, not only for pain relief and to improve HRQoL but also as a highly effective means of fertility control.

The possibility of both contraceptive devices being used beyond their approved lifespan has been well described in the literature, the LNG-IUS for up to seven years (41) and the ENG-implant for up to five years (22). Unfortunately, at the present stage of this study, it is unclear whether the devices maintain their ability to relieve symptoms beyond the long-term effectiveness previously determined.

Two studies have evaluated the long-term effectiveness of the LNG-IUS in patients with endometriosis-associated pain. Other authors (42) assessed the LNG-IUS for up to 30 months after insertion following surgical excision of endometriotic lesions

and endometriomas. There was a significant decrease in the recurrence rate of dysmenorrhea ($p = .019$) and a significant reduction in the mean dysmenorrhea VAS score when compared to non-users (60.8 ± 25.5 [\pm SD] versus 38.7 ± 25.9 ; $P < .001$, 95% confidence interval [95% CI]: 10.7 - 33.5; for the difference in reductions between groups). Additionally (43) it was evaluated the effectiveness of the LNG-IUS in 28 patients after laparoscopic surgery for endometriosis and followed the patients up for three years after insertion of the device. The VAS pain score decreased significantly after treatment compared to baseline (0.50 versus 4.26; $P < .0001$).

A RCT conducted to compare the use of the ENG-implant with depot-medroxyprogesterone acetate injection (DMPA) (25) showed that at the end of the first year of follow-up, the mean decrease in the VAS pain score after the first 6 months of use was 68% (95%CI: 53–83%) in the implant group and 53% (95%CI: 28–79%) in the DMPA group ($p = .36$). At the beginning of the study, 18/21 women in the implant group and 20/20 women in the DMPA group used analgesics of varying types. At the 12-month follow-up visit, the percentage of women using analgesics had decreased to 41% and 38.4% in the implant and DMPA groups, respectively.

The ENG-implant potentially represents a safe, new, effective and convenient alternative treatment for endometriosis-associated pain and constitutes a valid option, particularly for the few women in whom insertion of the LNG-IUS fails due to cervical stenosis (44) or for those who refuse to use any intrauterine device or who have misgivings regarding their use.

The bleeding patterns reported in the present study for both contraceptive methods are those most commonly found in users of progestin-only contraceptives. In this study, amenorrhoea was recorded in around 10% of the LNG-IUS users and in



28.8% of users of the ENG implant, while prolonged bleeding was reported by less than 10% of LNG-IUS users and by around 20% of the implant users. However, in no cases did the device have to be removed because of bleeding disorders (45), possibly because women with endometriosis-associated pain are less likely to complain of bleeding disturbances, since, for them, the focus is on improving pain control and increasing their HRQoL.

The findings of our study confirmed previous reports that endometriosis-associated pain exerts an important negative effect on HRQoL (18,37). The strengths of the study are the RCT design, the significant improvement found in pelvic pain, dyspareunia and in HRQoL scores, and the fact that almost 80% of the participants had a diagnosis of severe endometriosis, including deep endometriosis, which strongly suggests that both treatments evaluated here can be recommended. However, the principal limitation of the study is the 10% loss to follow-up and the short duration of follow-up, meaning that the results probably cannot be extrapolated for the long-term or for other settings. Additionally, the lack of blinding may have introduced any bias; however, due to the kind of contraceptives it was not possible a blind study. Furthermore, also the lack of control/placebo group is a limitation although it is unethical to maintain women with pain-associated endometriosis in a placebo.

In conclusion, the study found no statistically significant difference between the 52-mg 20µg/day LNG-IUS and the ENG-subdermal contraceptive implant in improving pelvic pain and dyspareunia and increasing HRQoL in women with pelvic and deep endometriosis. Both treatments are feasible options for women with endometriosis-associated pain, permitting a prolonged duration of use with few side effects.



Nevertheless, further studies are required, particularly with respect to the ENG-implant, to enable the long-term effects of this treatment to be assessed in a larger sample.

Trial Registration: The trial was registered as Clinicaltrials.gov under number NCT 02480647

Funding: This study received partial financial support from the *São Paulo Research Council* (FAPESP) awards #2015/20504-9 and 2015/10021 and from the Brazilian National Research Council (CNPq), grant #573747/2008-3. Merck also provided funds for the study under unrestricted grant # 37228. The LNG-IUSs used in this study were donated by the International Contraceptive Access Foundation, Turku, Finland under an unrestricted grant. The donors do not have any participation on the elaboration of the protocol, conducting the study, analyzing the data or writing the manuscript.

Competing interests: We declare that we have no conflicts of interest regarding this study. LB received honorarium to be member of advisory board and has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer Healthcare Pharmaceuticals and Merck. Also, he is a member of the ICA Foundation without remuneration. The other authors declare no conflicts of interest.

References

- 1) Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potencial involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:123.

- 2) Giudice LC. Clinical practice: endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
- 3) Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe T. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:570-82.
- 4) Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–12.
- 5) Fairbanks F, Abrão MS, Podgaec S, Dias JA Jr, de Oliveira RM, Rizzo LV. Interleukin12 but not interleukin-18 is associated with severe endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:320-4.
- 6) Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:261-75.
- 7) Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2014;78:1-9.
- 8) Bouquet De Jolinière J, Ayoubi JM, Gianaroli L, Dubuisson JB, Gogusev J, Feki A. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg* 2014;1:16.
- 9) Younis A, Hawkins K, Mahini H, Butler W, Garelnabi M. Serum tumor necrosis factor α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet* 2014;31:1445-51.

- 10) Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, Duncan WC, Horne AW. The peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with endometriosis. *PLoS One* 2014; 9:e106773.
- 11) Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217-26.
- 12) Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1695-1703.
- 13) Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:550-4.
- 14) Brown J, Farquhar C. An overview of treatment for endometriosis. *JAMA* 2015;313:296-7.
- 15) Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril* 2017;107:521-2.
- 16) Soto E, Luu TH, Liu X, Magrina JF, Wasson MN, Einarsson JJ, *et al.* Laparoscopy vs. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE): a multicenter, randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2017;107:996-1002.
- 17) Zito G, Luppi S, Giolo E, Martinelli M, Venturin I, Di Lorenzo G, *et al.* Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int* 2014; 2014:191967.
- 18) Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, *et al.* Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a

- depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
- 19) Angioni S, Cofelice V, Pontis A, Tinelli R, Socolov R. New trends of progestins treatments of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:769-73.
- 20) Bedaiwy M, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017;107:537-48.
- 21) Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S; *et al.* A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod* 2015;30:2527-38.
- 22) Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S, *et al.* Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod* 2016;31:2491-8.
- 23) Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
- 24) Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:67-70.



- 25) Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, *et al.*
Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis: a pilot study. *Contraception* 2009;79:29-34.
- 26) American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–21.
- 27) Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012;98:564-71.
- 28) Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on the current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552-68.
- 29) World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. In: *Reproductive Health and Research*, 5th edn, Geneva, World Health Organization, 2015.
- 30) Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain. *J Psychosom Res* 1972;16:173–8.
- 31) Howard F. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594–611.
- 32) Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto C L. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2015;194:1–6.
- 33) Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special

Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34:253-60.

- 34) Jenkinson C, Kennedy S, Jones G. Evaluation of the American version of the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30). *Qual Life Res* 2008;17:1147-52.
- 35) Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30- item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil Steril* 2010;94:1928-32.
- 36) SAS Institute. The SAS System for Windows. Release 9.4. Cary, NC, USA: SAS Inst., 2012.
- 37) De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF EndoCost Consortium, *et al.* The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28:2677–85.
- 38) van Aken MAW, Oosterman JM, van Rijn CM, Ferdek MA, Ruijt GSF, Peeters BWMM, *et al.* Pain cognition versus pain intensity in patients with endometriosis: toward personalized treatment. *Fertil Steril* 2017; in press. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.016.
- 39) Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628-34.
- 40) Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-

releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492-6.

- 41) Rowe P, Farley T, Peregoudov A, Piaggio G, Boccard S, Landoulsi S, *et al.* Safety and efficacy in parous women of a 52-mg levonorgestrel-medicated intrauterine device: a 7-year randomized comparative study with the TCu380A. *Contraception* 2016;93:498-506.
- 42) Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, Tsai H-W, Chang Y-H, Wang P-H. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:582.e1-9.
- 43) Kim MK, Chon SJ, Lee JH, Yun BH, Cho S, Choi YS, *et al.* Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometriotic cyst recurrence: A prospective observational study. *Reprod Sci* 2017; in press.
- 44) Bahamondes MV, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Effect of vaginal administration of misoprostol before intrauterine contraceptive insertion following previous insertion failure: a double blind RCT. *Hum Reprod* 2015b;30:1861-6.
- 45) Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception* 2011;83:202-10.

Table 1. Selected characteristics of the participants.

	Treatment group				<i>P</i> -value
	LNG-IUS (n=51)		ENG implant (n=52)		
Age (years; mean ± SD)	34.7	± 0.925	33.4	± 0.892	.286
Body mass index (kg/m ² ; mean ± SD)	27.8	± 0.710	27.1	± 0.752	.546
<i>Ethnicity n (%)</i>					.595
White	39 (76.5%)		42 (80.8%)		
Other	12 (23.5%)		10 (19.2%)		
<i>Years of schooling, n (%)</i>					.602
0-8 years	3 (5.9)		5 (9.6)		
9-11 years	32 (62.7)		28 (53.8)		
≥12 years	16 (31.4)		19 (36.6)		
<i>Parity, n (%)</i>					.853
0	23 (45.1)		26 (50.0)		
1	13 (25.5)		13 (25.0)		
≥2	15 (29.4)		13 (25.0)		
<i>ASRM Classification, n (%)</i>					.654
Stage I + II	14 (27.4)		11 (21.2)		
Stages III + IV	14 (27.4)		18 (34.6)		
Deep endometriosis diagnosed at TVUS and MRI	23 (45.1)		23 (44.2)		

SD: standard deviation; LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system; ENG:

etonogestrel; ASRM: American Society for Reproductive Medicine; TVUS:

Transvaginal ultrasonography; MRI: Magnetic Resonance Imaging.

Table 2. Visual analogue scale pain scale and deep dyspareunia scale at baseline and at 180 days after device insertion.

	Treatment group#			
	LNG-IUS (n=39)	95% CI	ENG implant (n=43)	95% CI
<i>VAS pain scale (Mean \pm SD)</i>				
At baseline	7.1 \pm 1.7	(6.57;7.69)	7.5 \pm 1.5	(7.02;8.05)
At 180 days after device insertion	1.7 \pm 2.3	(0.97;2.47)	2.1 \pm 2.8	(1.24;2.99)
<i>Deep dyspareunia scale</i>				
	n=37		n=38	
<i>(Mean \pm SD)*</i>				
At baseline	1.84 \pm 0.9	(1.54;2.14)	1.95 \pm 0.99	(1.64;2.26)
At 180 days after device insertion	1.06 \pm 0.86	(0.76;1.35)	1.00 \pm 0.90	(0.70;1.30)

#P-value was significantly higher (<0.0001) between baseline and at 180 days after device insertion in both groups of treatments and either for VAS pain scale and deep dyspareunia. No significant differences were observed between both treatment group.

*Seven women were excluded because they had no sexual intercourse during this period.

CI: Confidence Interval; VAS: Visual analogue scale; LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system; ENG: etonogestrel-implant.

1 Table 3. Endometriosis Health Profile Questionnaire (EHP-30) at baseline and at 180 days after device insertion.

	LNG-IUS			ENG-implant		
	Baseline	180 days	<i>P</i> -value	Baseline	180 days	<i>P</i> -value
	(mean ± SD)	(mean ± SD)		(mean ± SD)	(mean ± SD)	
<i>Core questionnaire</i>						
Pain	65.2 ± 21.7	37.5 ± 17.7	< .0001	68.7 ± 13.2	38.2 ± 19.3	< .0001
Lack of control or powerlessness	66.9 ± 23.6	35.9 ± 19.1	< .0001	74.7 ± 16.3	42.2 ± 22.1	< .0001
Emotional well being	58.1 ± 21.3	43.1 ± 17.2	.0007	71.6 ± 18.1	46.9 ± 20.0	< .0001
Social support	55.1 ± 24.6	44.5 ± 22.2	.0284	64.5 ± 23.9	42.9 ± 24.5	< .0001
Self-image	50.3 ± 27.5	41.0 ± 26.2	.0462	62.8 ± 24.4	41.9 ± 23.2	< .0001
<i>Modular questionnaire</i>						
<i>Effect of endometriosis on:</i>						
Work	38.8 ± 31.5	22.7 ± 20.3	.0012	41.2 ± 30.5	21.3 ± 19.9	.0002
Sexual intercourse	63.5 ± 29.7	42.5 ± 23.6	0.0004	63.1 ± 29.9	38.9 ± 29.6	< .0001

Relationship with children	35.4 ± 34.6	21.8 ± 21.3	.0061	28.8 ± 34.7	18.1 ± 21.8	.0040
<i>Feelings about the:</i>						
Medical profession	43.1 ± 26.6	22.2 ± 14.7	< .0001	39.7 ± 29.8	26.6 ± 19.2	.0082
Treatment	53.8 ± 28.0	30.3 ± 15.1	< .0001	55.0 ± 31.4	31.9 ± 17.5	< .0001
Possibility of not conceiving	36.7 ± 34.9	29.0 ± 28.8	.0837	51.2 ± 35.7	31.7 ± 30.3	< .0001

LNG-IUS: levonorgestrel intrauterine system; ENG: etonogestrel.

Figure 1. Flowchart of participants: women screened for eligibility, admitted to and randomised in the study on the use of the LNG-IUS or ENG implant for the treatment of endometriosis-associated pain, and reasons for non-inclusion in analysis.

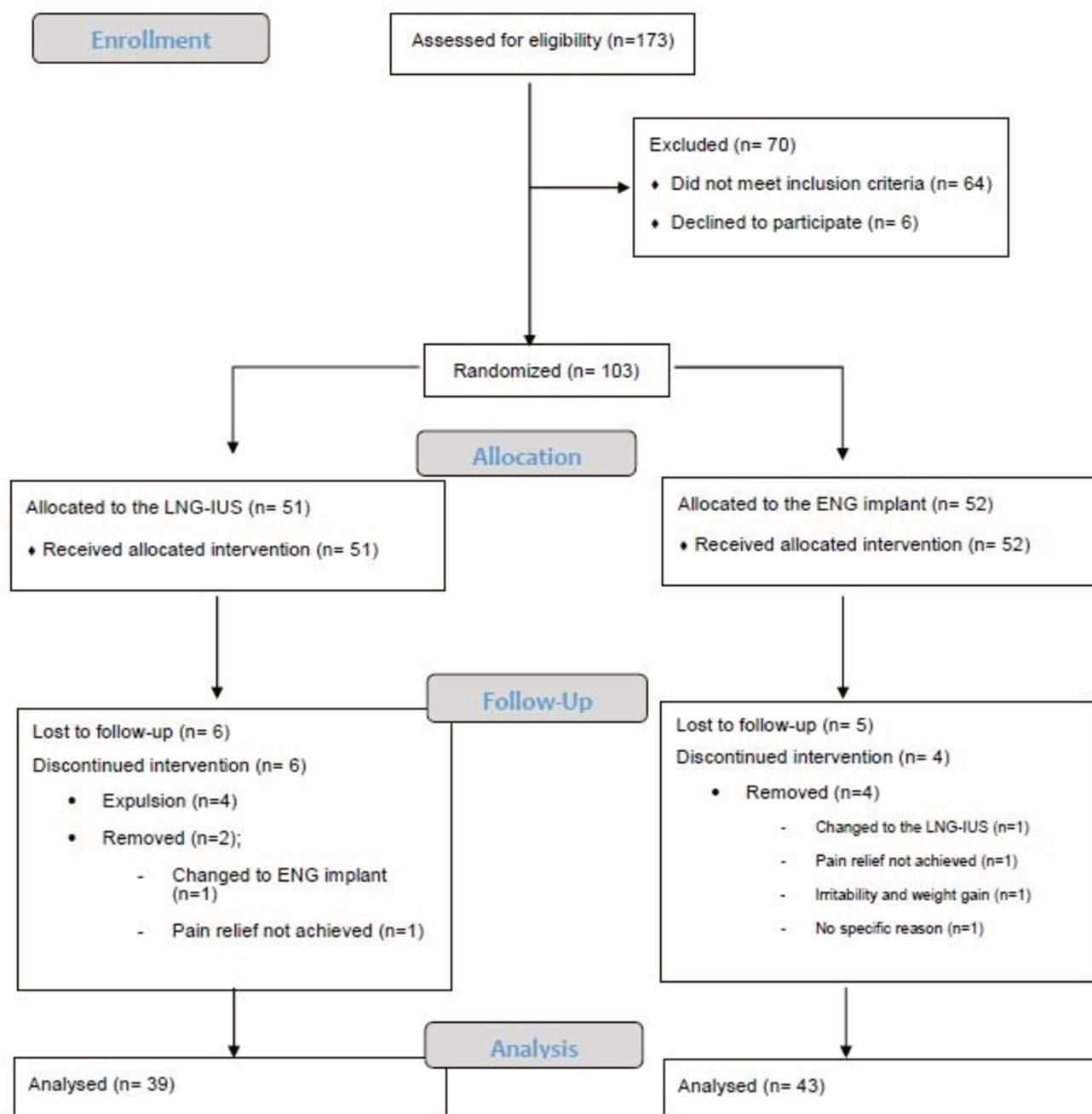
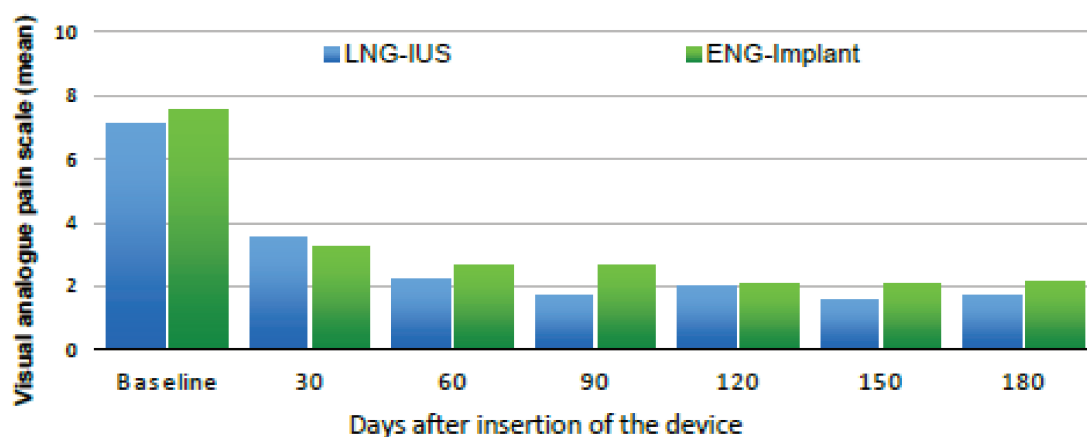


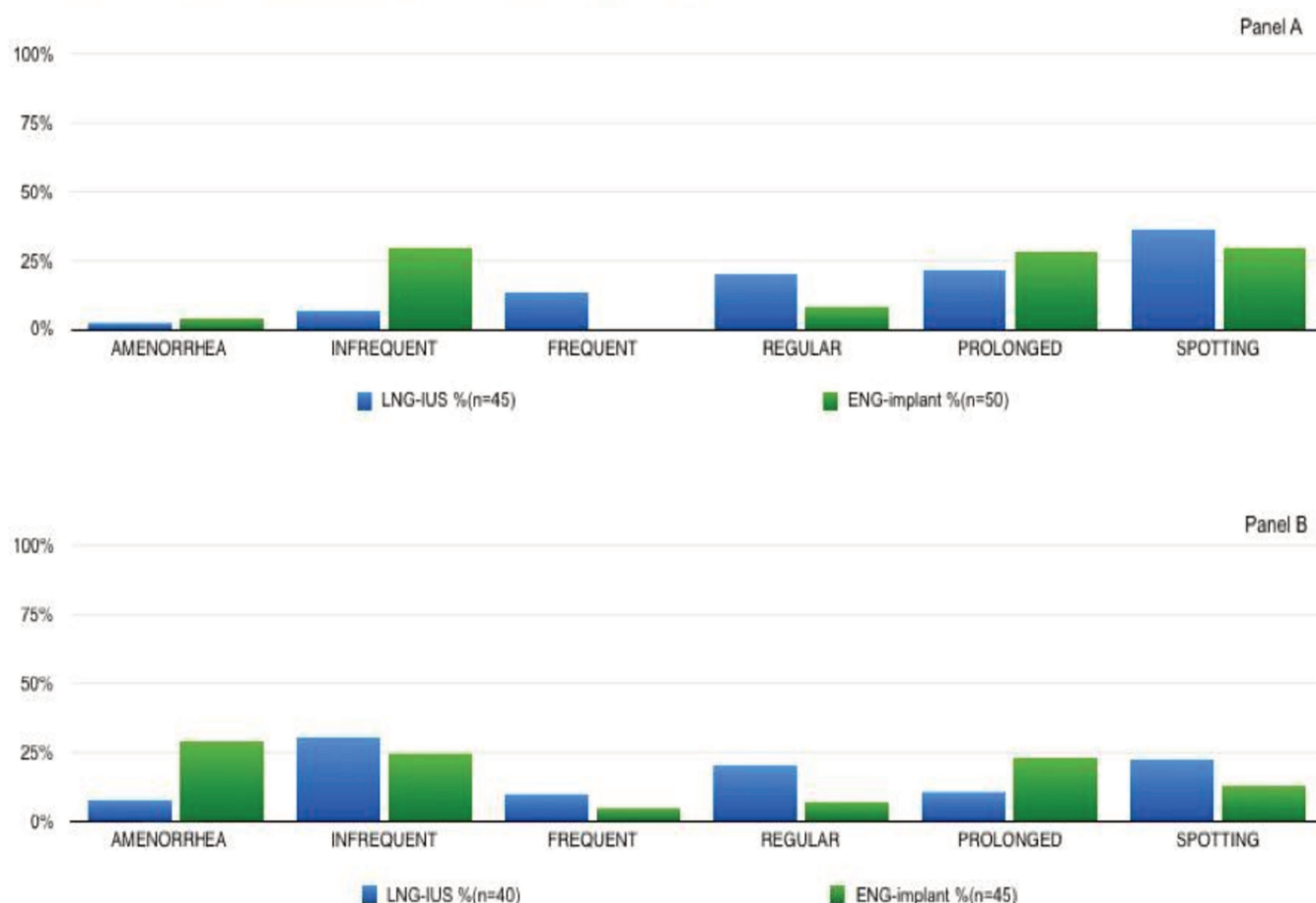


Figure 2. Comparison of visual analogue pain scores between the two treatment groups from baseline until 180 days after insertion of the devices.



LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system; ENG: etonogestrel

Figure 3. Bleeding patterns of LNG-IUS and ENG-implant users in the first (Panel A) and second (Panel B) 90-day reference period.



Amenorrhea: no bleeding in a 90-day period; infrequent bleeding: 1-2 episodes of bleeding and/or spotting in a 90-day period; frequent bleeding: >5 episodes of bleeding and/or spotting in a 90-day period; regular bleeding: 3-5 episodes of bleeding and/or spotting in a 90-day period; prolonged bleeding: >14 episodes of bleeding and spotting in a 90-day period; spotting: >14 consecutive days of spotting alone in a 90-day period.

LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system; ENG: etonogestrel-implant.

5. DISCUSSÃO GERAL

Dor pélvica e infertilidade são provavelmente as duas consequências que mais afetam as mulheres com endometriose, representando impactos negativos na saúde e na qualidade de vida. Além disso, as mulheres com endometriose apresentam significativamente mais cognição negativa da dor e ansiedade quando comparadas com as mulheres sem a doença. A endometriose associada à dor deve ser tratada de forma multidisciplinar, individualizada, tendo em conta não apenas aspectos físicos, mas também aspectos psicológicos (85).

A recorrência da dor após a cirurgia conservadora da endometriose é elevada e a incidência da reoperação ocorre em 13-40%(60). Essa é uma das razões que nos motivaram a avaliar estes dois contraceptivos liberadores de progestogênio, porque ambos poderiam ser usados a longo prazo, com apenas uma intervenção para a sua inserção, a cada 5 ou 3 anos, conforme uso de SIU -LNG ou implante, respectivamente. Além disso, eles não provocam hipoestrogenismo, que limita o tempo de uso e prejudica a qualidade de vida. Nossos dados mostraram que nas mulheres com endometriose e sem desejo de engravidar tanto o SIU-LNG quanto o implante de ENG permitiram o alívio da dor pélvica e da dispareunia, melhora da qualidade de vida e ao mesmo tempo oferecendo contracepção altamente eficaz. Está descrito que ambos podem ser usados por um tempo maior como contraceptivos, para o SIU-LNG até sete anos (86) e para o implante de ENG até 5 anos (87); entretanto no estágio do presente estudo, não conhecemos se os dispositivos apresentam eficácia no alívio da dor, acima do tempo utilizado, salvo para o SIU-LNG que tem sido avaliado até 3 anos (88).

Em estudo avaliando a eficácia a longo prazo do SIU-LNG no controle da dor associada à endometriose (89) houve menor recorrência de dismenorreia ($p < 0.019$) e redução significativa na EVA das usuárias de SIU-LNG comparadas às não usuárias (média \pm DP, 60.8 ± 25.5 vs 38.7 ± 25.9 , $p < 0.001$). Outros autores (90) demonstraram que no seguimento de mulheres com dor pélvica por endometriose tratadas com SIU-LNG, houve redução significativa da EVA da dor comparada a apresentada antes do tratamento (0.50 vs 4.26 , $p < 0.0001$).

Estudo comparando o implante de ENG com o acetato de medroxiprogesterona de depósito(AMP-D) (76) mostrou, no primeiro ano de seguimento, decréscimo na média do escore da EVA da dor em 68% e 53%, nos grupos de implante de ENG e AMP-D, respectivamente. Sendo observada redução no uso de analgésicos em 41% e 38,4% nos grupos de implante de ENG e AMP-D, respectivamente.

O implante de ENG pode ser uma alternativa segura, efetiva e conveniente para dor associada à endometriose e uma opção válida para o pequeno número de mulheres com falha de inserção do SIU-LNG devido à estenose de canal ou para as mulheres que, por medo, recusam o uso do dispositivo (91).

Os distúrbios de sangramento são comuns nas usuárias de progestogênio, sendo as principais causas de descontinuação das usuárias do método (92). Observamos amenorreia em 28,8% e sangramento prolongado em 23,1% nas usuárias de implante de ENG, esses resultados foram observados em 7,5% e 10,3% nas usuárias de SIU-LNG. Entretanto, nenhuma das mulheres solicitou remoção do método devido aos distúrbios de sangramento. Provavelmente, mulheres com dor associada à endometriose, priorizam o alívio da dor, tendo maior aceitação das alterações de padrão de sangramento, caso sintam melhora da dor e da qualidade de vida.

A importância do conhecimento da satisfação das usuárias do SIU-LNG e a relação com os padrões de sangramento é necessária, pois a taxa de continuidade do método é diretamente proporcional à satisfação das usuárias. Desta forma, é importante entendermos em diferentes tempos de seguimento os padrões de sangramento e a relação com a satisfação. No estudo, observamos que as taxas de satisfação com o uso do SIU-LNG, quando utilizado como contraceptivo, são elevadas, não tendo associação com idade, paridade, escolaridade, IMC e somente estar em amenorreia e o maior tempo de uso apresentaram significância quando relacionados com a satisfação. Esses resultados podem ser consequência da orientação oferecida no ambulatório, previamente à inserção do contraceptivo, fornecida para todas as mulheres que utilizam nosso ambulatório. As informações adequadas sobre o método têm associação com usuárias mais satisfeitas (78). Nossos resultados podem ser úteis para os profissionais de saúde e os gestores de políticas públicas para desenvolverem materiais de informações para as mulheres.

As informações adequadas sobre o método têm associação com usuárias mais satisfeitas. A descontinuação precoce, no caso de usuárias de métodos contraceptivos de longa duração (LARCs), pode expor a maior risco de adaptação com outros métodos, aumento das taxas de falhas do método e aumento do risco de gestação (93).

Apesar do SIU-LNG ser bem aceito na Europa e do aumento do seu uso na última década nos Estados Unidos, ainda há mitos e preconceitos por profissionais de saúde, principalmente em relação ao uso em jovens ou entre nuligestas. Idéias equivocadas, especialmente, sobre os efeitos adversos e impactos na saúde, ainda são frequentes.

Para muitas usuárias do SIU-LNG, a amenorreia é o padrão menstrual mais desejado, entretanto há variações nesta preferência entre países desenvolvidos e em

desenvolvimento. Em dois estudos brasileiros (94,95) aproximadamente 60% das mulheres relataram insatisfação com a menstruação, porém apesar disto, 65% não queriam parar completamente a menstruação, no entanto gostariam de mais informações sobre como o método induz a amenorreia.

Estudo avaliando a aceitabilidade do SIU-LNG após descontinuação de usuárias de DIU com cobre, preservativo e anticoncepcionais orais mostrou satisfação com SIU-LNG de mais de 70% para todos os métodos prévios (96). Outro estudo realizado no mesmo serviço (97) mostrou que as usuárias estavam satisfeitas independente do padrão de sangramento, porém, não fizeram a avaliação de cada padrão e a satisfação em momentos distintos, como foi avaliado no presente estudo. Autores europeus mostraram que 95% das usuárias do SIU-LNG apresentaram satisfação, aumentando para 99% nas que estavam usando o dispositivo pela segunda vez (98). Outro estudo realizado com mulheres que usavam o SIU-LNG para o controle de sangramento aumentado e melhoria da hemoglobina, a satisfação foi de 78% (99). Resultados similares no Reino Unido foram relatados no tratamento da anemia com o SIU-LNG, com escore de 7.07 na escala de satisfação de 1-10 (100).

Nossos resultados indicaram que tanto o SIU-LNG quanto o implante de ENG são igualmente efetivos até seis meses depois da inserção no controle da dor pélvica, da dispareunia profunda e na melhoria da qualidade de vida em mulheres com endometriose. Escores da EVA da dor caíram significativamente em ambos os grupos de tratamento, assim como a dispareunia de profundidade apresentou melhora significativa também em ambos os grupos estudados, sem diferenças entre eles.

Nosso estudo confirmou estudos prévios que a dor associada à endometriose causa prejuízo na qualidade de vida relacionada à saúde (101). Considerando que a maioria das participantes apresentavam estádios mais avançados da doença, que o estudo foi ensaio clínico randomizado, com melhora significativa da dor pélvica, dispareunia e qualidade de vida, levamos a acreditar que os tratamentos podem ser recomendados pela possibilidade de uso prolongado, com menos efeitos adversos, sendo uma alternativa de tratamento para as mulheres com dor pélvica associada à endometriose. Entretanto, a perda de seguimento, a descontinuação e o curto tempo de seguimento não nos permitem generalizar seu uso e, principalmente em relação ao implante de ENG, mais estudos são necessários para os efeitos do tratamento a longo prazo em grupos populacionais.

6. CONCLUSÕES

O estudo prospectivo das usuárias do SIU-LNG mostrou altas taxas de satisfação. No geral, as mulheres estavam muito satisfeitas ou satisfeitas com o uso do SIU-LNG. O padrão menstrual mais frequente nas entrevistas foram amenorreia e redução do sangramento, sendo esses padrões os mais almejados pelas usuárias e associados à satisfação na 1ª e na 2ª entrevistas. As principais causas de insatisfação foram sangramento prolongado e *spotting*, na 1ª e na 2ª entrevistas, respectivamente.

Relacionando os padrões de sangramento com a satisfação, apenas amenorréia e duração de uso foram fatores significantes para a satisfação das usuárias.

Os resultados do ensaio clínico randomizado sugeriram que o SIU-LNG e o implante de ENG apresentaram boa eficácia, de forma semelhante, no controle da dor pélvica, melhora da dispareunia e dos escores do questionário de qualidade de vida nas mulheres com endometriose pélvica e profunda.

O padrão menstrual mais frequente no SIU-LNG, foi sangramento infrequente e *spotting*. Para o implante de ENG, os mais comuns foram amenorreia e sangramento infrequente.

7. REFERÊNCIAS

1. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
2. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potencial involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;(1):123.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
4. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362(25):2389-98.
5. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe T. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5): 570-82.
6. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 1997;67(2):238-43.
7. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
8. Benagiano G, Brosens I, Lippi D. the history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(1):1-9.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-5.
10. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151-4.

11. Podgaec S, Abrão MS, Dias JA Jr., Rizzo LV, de Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1373-9.
12. Fairbanks F, Abrão MS, Podgaec S, Dias JA Jr, de Oliveira RM, Rizzo LV. Interleukin12 but not interleukin-18 is associated with severe endometriosis, *Fertil Steril.* 2009;91(2):320-4.
13. Bouquet De Jolinière J, Ayoubi JM, Gianaroli L, Dubuisson JB, Gogusev J, Feki A. Endometriosis: a new cellular and molecular genetic approach for understanding the pathogenesis and evolutivity. *Front Surg.* 2014;(1):16.
14. Younis A, Hawkins K, Mahini H, Butler W, Garelnabi M. Serum tumor necrosis factor α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(11):1445-51.
15. Young VJ, Brown JK, Saunders PTK, Duncan WC, Horne AW. The Peritoneum is both a source and target of TGF- β in women with Endometriosis. *PLoS One.* 2014; (9);e106773.
16. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathology of endometriosis. *Reproduction.* 2002;123(2):217-26.
17. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1695-703.
18. Oosterlynck Dj, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Korninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;58(2):290-5.
19. Mulayim N, Savlu A, Guzeloglu-Kayisli UA, Arici A. Regulation of endometrial stromal cell matrix metalloproteinase activity and invasiveness by interleukin-8. *Fertil Steril.* 2004;81(1):904-11.
20. Cominelli A, Gaide Chevonnay HP, Lemoine P, Courtoy PJ, Marbaix E, Henriët P. Matrix metalloproteinase-27 is expressed in CD163+/CD206+ M2 macrophages in the cycling human endometrium and in superficial endometriotic lesions. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(8):767-75.

21. Donnez J, Smoes P, Guilerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1686-90.
22. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA Jr, Abrão MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;(99):33-7.
23. Machado DE, Abrão MS, Berardo PT, Takiya CM, Nasciutti LE: Vascular density and distribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk1) are significantly higher in patients with deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum. *Fertil Steril* 2008;90(1):148-55.
24. Maggiore ULR, Ferrero S. Methodological concerns regarding level of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum of women with endometriosis. *Int J Fert Sterl.* 2015;8(4):485-6.
25. Hey- Cunningham AJ, Peters KM, Zevallos HB, Berbic M, Markham R, Fraser IS. Angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in endometriosis. *Front Biosci* 2013;1;(5):1033-56.
26. Borghese B, Zondervan KT, Abrao MS, Chapron C, Vaiman D. recente insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin Genet.*2017;91(2):254-64.
27. Lu X, Wu Y, Gao XH, Wang YW, Wang L, Sun XX. Effect of letrozole on estradiol production and P450 aromatase messenger RNA expression of cultured luteinized granulosa cells from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98(1):131-5.
28. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(4): 406-18.
29. Lall Seal S, Kamilya G, Mukherji J, De A, Ghosh D, Majhi AK. Aromatase inhibitors in recurrent ovarian endometriomas: report of five cases with literature review. *Fertil Steril* 2011;95(1):291e15-18

30. Van Langendonckt A, Luyckx M, Gonzalez MD, Defrève S, Donnez J, Squifflet J. Differential expression of genes from homeoboxA cluster in deep endometriotic nodules and peritoneal lesions. *Fertil Steril*. 2010;94(6):1995-2000.
31. Sapkota Y, Low SK, Attia J, Gordon SD, Henders AK, Holliday EG, MacGregor S, Martin NG, McEvoy M, Morris AP, Takahashi A, Scott RJ, Kubo M, Zondervan KT, Montgomery GW, Nyholt DR. Association between endometriosis and the interleukin 1A (IL1A) locus. *Hum Reprod*. 2015;30(1):239-48.
32. Nouri K, Ott J, Krupitz B, Huber JC, Wenzl R. Family incidence of endometriosis in first-second- and third- degree relatives: case-control study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;11(8):85.
33. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997; 67(5):817-21.
34. Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrão MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(4):467-71.
35. Wimberger P, Grübling N, Riehn A, Furch M, Klengel J, Goeckenjan M. Endometriosis - A Chameleon: Patients' Perception of Clinical Symptoms, Treatment Strategies and Their Impact on Symptoms. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(10):940-46.
36. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12.
37. Vimercati A, Achilarré MT, Scardapane A, Lorusso F, Ceci O, Mangiatordi G, Angelelli G, Van Herendaal B, Selvaggi L, Bettocchi S: Accuracy of transvaginal sonography and contrast-enhanced magnetic resonance-colonography for the presurgical staging of deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(5):592-603.
38. Manganaro L, Fierro F, Tomei A, Irimia D, Lodise P, Sergi ME, Vinci V, Sollazzo P, Porpora MG, Delfini R, Vittori G, Marini M. Feasibility of 3.0T pelvic MR imaging in the evaluation of endometriosis *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1381-7.

39. Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):413-9.
40. Soto E, Luu TH, Liu X, Magrina JF, Wasson MN, Einarsson JI, Cohen SL, Falcone T. Laparoscopy vs. Robotic Surgery for Endometriosis (LAROSE): a multicenter, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(4):996-1002.
41. Brown J, Farquhar C. An overview of treatment for endometriosis. *JAMA*. 2015;313(3):296-7.
42. Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):550-4
43. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril*. 2006;85(4):1037-44.
44. Hamid AM, Madkour WA, Moawad A, Elzaher MA, Roberts MP. Does cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4):677-82
45. Shao R, Cao S, Xiaoquin W, Feng Y, Billig H. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis. *Am J Transl Res*. 2014;6(2):104-13.
46. Han Y, Zou SH, Long QQ, Zhang SF. The incidence and characteristics of uterine bleeding during postoperative GnRH agonist treatment combined with estrogen/progestogen add-back therapy in endometriosis patients of reproductive age. *Int J Clin Exp Med* 2013;6(7):583-8.
47. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006;86(1):220-2.
48. Casper RF. Introduction: A focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):521-22.

49. Ollivierre BA, Cuenca V, Kaufman L, Badway SZ. In vitro effect of danazol on endometrioma cells in culture. *J Reprod Med* 2014;59(1-2): 13-6.
50. Mita S, Shimizu Y, Sato A, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1. *Fertil Steril* 2014;101(2):595-601.
51. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24 week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25(3): 633-41.
52. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537-48).
53. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 ;292(3):523-9.
54. Kim ML, Seong SJ. Clinical applications of levonorgestrel-releasing intrauterine system of gynecologic diseases. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56(2):67-75.
55. Lindh I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013;28(7):1953-60.
56. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97(3):616-22
57. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception*. 2007;75(6): S93-8.
58. Socolov D, Blidaru I, Tamba B, Miron N, Boiculese L, Socolov R. Levonorgestrel releasing-intrauterine system for the treatment of menorrhagia and/or frequent irregular uterine

bleeding associated with uterine leiomyoma. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):480-7.

59. Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertil Steril*. 2011;95(2):497-502.

60. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis:levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95(2):492-6.

61. Orbo A, Vereide A, Arnes M, Pettersen I, Straume B. Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial. *BJOG*. 2014;121(4):477-86.

62. Van Schoubroeck D, Van den Bosch T, Ameye L, Veldman J, Hindryckx A, Werbrueck E et al. Pain and bleeding pattern related to levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) insertion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(1):154-6.

63. Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception*. 2012;85(3):224-34.

64. Attia AM, Ibrahim MM, Abou-Setta AM. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence*. 2013;(7):777-85.

65. Ji F, Yang XH, Ai Xing Zi AL, Ha Ni Ke Zi TX, He Y, Ding Y. Role of levonorgestrel-releasing intrauterine system in dysmenorrhea due to adenomyosis and the influence on ovarian function. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(6):677-80.

66. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*. 2009;79(3):189-93.

67. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19(1):179-84.
68. Anpalagan A, Condous G. Is there a role for use of levonorgestrel intrauterine system in women with chronic pelvic pain? *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15(6):663-6.
69. Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Monteiro I. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception.* 2007 ;75(6):134-9.
70. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993-8.
71. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuguese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(3):485-8.
72. Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, Tsai H-W, Chang Y-H, Wang P-H. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):582e1-9.
73. Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocchiari R, Zulio F. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):985-90
74. Hohmann H. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the etonogestrel implantable contraceptive. *Patient Prefer Adherence.* 2009;(3):205-11.
75. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1646-53.

76. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis-a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
77. Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005;31(1):67-70.
78. Modesto W, Bahamondes MV, Bahamondes L. A randomized clinical trial of the effect of intensive versus non-intensive counselling on discontinuation rates due to bleeding disturbances of three long-acting reversible contraceptives. *Hum Reprod*. 2014;29(7):1393–99.
79. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception*. 1986;34(3):253-60.
80. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010; 8:138
81. Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto C L. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol*. 2015;(194):1–6.
82. Jenkinson C, Kennedy S, Jones G. Evaluation of the American version of the 30- item Endometriosis Health Profile (EHP-30). *Qual Life Res*. 2008;17(9):1147-52.
83. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30- item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil Steril* 2010;94(5):1928-32.
84. Beasley A, Schutt-Ainé A. Contraceptive procedures. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):697-729.

85. Van Aken MAW, Oosterman JM, van Rijn CM, Ferdek MA, Ruigt GSF, Peeters BWMM, Braat DDM, Nap AW. Pain cognition versus pain intensity in patients with endometriosis: toward personalized treatment. *Fertil Steril* 2017; 108(4):679-86.
86. Bahamondes L, Fernandes A, Bahamondes MV, Juliato CT, Ali M, Monteiro I. Pregnancy outcomes associated with extended use of the 52-mg 20µg/day levonorgestrel-releasing intrauterine system beyond 60 months: A chart review of 776 women in Brazil. *Contraception* 2017; no prelo.
87. Ali M, Akin A, Bahamondes L, Brache V, Habib N, Landoulsi S et al Extended use up to 5 years of the etonogestrel-releasing subdermal contraceptive implant: comparison to levonorgestrel-releasing subdermal implant. *Hum Reprod.* 2016 ;31(11):2491-8.
88. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009.;143(2):128-9.
89. Chen Y-J, Hsu T-F, Huang B-S, Tsai H-W, Chang Y-H, Wang P-H. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):582e1-9.
90. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, Yun BH, Cho S, Choi YS, Lee BS, Seo SK. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometriotic cyst recurrence: A prospective observational study. *Reprod Sci* 2017; no prelo.
91. Bahamondes MV, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Effect of vaginal administration of misoprostol before intrauterine contraceptive insertion following previous insertion failure: a double blind RCT. *Hum Reprod.* 2015;30(8):1861-6.
92. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Darney P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception* 2011;83(3):202-10.
93. Backman T, Huhtala S, Tuominen J, Luoto R, Erkkola R, Bolm T et al. Sixty thousand woman-years of experience on the levonorgestrel intrauterine system: an epidemiological survey in Finland. *Eur J contracept Reprod Health Care.*2001;6(1):23-6.

94. Makuch MY, Osis MJ, Petta CA, de Pádua KS, Bahaondes L. Menstrual bleeding: Perspective of Brazilian women. *Contraception* 2011; 84: 622-627.
95. Makuch MY, Duarte-Osis MJ, Petta CA, Bahamondes L. Opinion and experience of Brazilian women regarding menstrual bleeding and use and use of combined oral contraceptives. *Int J Gynecol Obstet* 2012; 117:5-9.
96. Dubuisson JB, Mugnier E. Acceptability of the levonorgestrel-releasing intrauterine system after discontinuation of previous contraception: results of a French clinical study in women aged 35 to 45 years. *Contraception*. 2002;66(2): 121-8.
97. Nascimento R, Bahamondes L, Hidalgo M, *et al.* Users' perspectives on bleeding patterns after two years of levonorgestrel-releasing intrauterine system use. *Drugs R D*. 2002;3(6): 387-91.
98. Römer T, Linsberger D. User satisfaction with a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): data from an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2009;14(6): 391-8.
99. Radesic B, Sharma A. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for treating menstrual disorders: a patient satisfaction questionnaire. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2004;44(3): 247-51.
100. Robinson R, China S, Bunkheila A, *et al.* Mirena intrauterine system in the treatment of menstrual disorders: a survey of UK patients' experience, acceptability and satisfaction. *J Obstet Gynaecol* 2008;28(7): 728-31.
101. De Graaff AA, D' Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF EndoCost Consortium, Simoens S, Bokor A, Brandes I *et al.* The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod*. 2013;28(10):2677-85.

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Estudo 1.

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da satisfação das usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel de acordo com o padrão menstrual esperado e obtido

Pesquisador: Nelsilene Mota Carvalho Tavares

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30909114.8.0000.5404

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 694.167

Data da Relatoria: 23/06/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutorado para estudo observacional descritivo transversal, que visa avaliar a satisfação de mulheres usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) quanto às suas expectativas em relação ao padrão menstrual. Será aplicado um questionário e realizada anamnese em 200 mulheres, durante sua consulta como usuárias do CAISM/UNICAMP. O projeto tem início previsto para maio/2014 e conta com financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

- Comparar o padrão menstrual apresentado por mulheres usuárias do SIU-LNG com o padrão que elas esperavam obter no momento da inserção;
- avaliar a satisfação das usuárias do dispositivo intra uterino SIU-LNG.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora ressalta que a pesquisa não apresenta riscos aos voluntários, uma vez que o critério de inclusão contempla apenas mulheres que já tiveram inserção do SIU-LNG prévia ao estudo. Também não haverá benefícios diretos às participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é sucinto e claro, com objetivos bem definidos e metodologia compatível com a proposta de estudo.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

**FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)**



Continuação do Parecer: 694.167

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

- 1) projeto de pesquisa, contendo o questionário para avaliação da satisfação com o SIU-LNG com perguntas objetivas e sem problemas aos voluntários;
- 2) parecer consubstanciado da comissão de pesquisa do DTG-CAISM/UNICAMP;
- 3) folha de rosto, corretamente preenchida e datada pela pesquisadora e e pelo coordenador do Hospital José Aristodemo Pinotti- CAISM/UNICAMP;
- 4) termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), modificado em relação à versão original, de forma a contemplar os requerimentos da Res. CNS-MS 466/12.

Recomendações:

O TCLE foi alterado e está de acordo com os requerimentos da Res. CNS-MS 466/12. Sugere-se apenas que a pesquisadora verifique o português do TCLE, pois o mesmo apresenta erros gramaticais e de pontuação. Lembramos apenas que o mesmo não pode ser iniciado antes da aprovação do CEP, e que todo eventual dado coletado antes desta aprovação deverá ser descartado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas foram satisfatoriamente atendidas refeitas e o projeto está de acordo com a Res. CNS-MS 466/12 e as normas do sistema CEP- CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

- Se o TCLE tiver mais de uma página, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, e o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS).
- Cabe ao pesquisador desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (Resolução 466/2012 CNS/MS). Os relatórios deverão ser enviados através da Plataforma Brasil- ícone Notificação.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

FACULDADE DE CIENCIAS
MEDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



Continuação do Parecer: 694.167

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo deverão ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada (com destaque) e suas justificativas. As modificações deverão ter parecer de aprovação deste CEP antes de serem implementadas.

CAMPINAS, 23 de Junho de 2014

Assinado por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

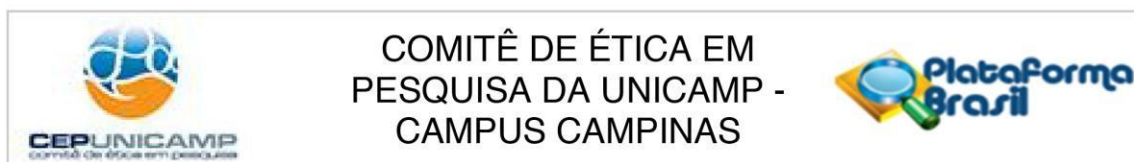
Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 2- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Estudo 2.

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Estudo experimental randomizado do uso do sistema liberador de levonorgestrel versus implante subdérmico liberador de etonogestrel no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose.

Pesquisador: Nelsilene Mota Carvalho Tavares

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 44827415.2.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.783.749

Apresentação do Projeto:

Resumo: Objetivos: Avaliar e comparar a eficácia do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) em relação ao implante subdérmico liberador de etonogestrel (ENG) no controle da dor pélvica crônica e/ou dismenorréia em mulheres com endometriose. Material e métodos: Serão avaliadas 100 mulheres, com idade entre 18-40 anos, com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia ou laparotomia que apresentarem dor pélvica crônica e/ou dismenorreia. O estudo será experimental, randomizado, comparativo, (50 mulheres serão alocadas ao SIU-LNG e 50 mulheres usarão o implante subdérmico de ENG.) As mulheres serão convidadas a participar do estudo no dia em que se apresentem no Ambulatório de Planejamento Familiar com queixas de dor pélvica e/ou dismenorréia com diagnóstico confirmado de endometriose na busca de inserção de um SIULNG. Nesse dia serão convidadas a ser alocadas por sorteio (através de um sistema de randomização gerado por computador; com envelopes opacos e selados), ao grupo que usará SIU-LNG ou implante subdérmico de ENG. Por ocasião da inclusão no estudo será realizada a inserção do SIU-LNG ou do implante de ENG e neste dia será aplicado o questionário de avaliação do índice de bem estar psicológico geral (PGWBI). Será entregue um calendário para registro diário do sangramento e a escala visual analógica (EVA) para controle diário da dor. As mulheres retornarão a cada 30 dias (\pm 3 dias) onde será avaliado o registro da

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

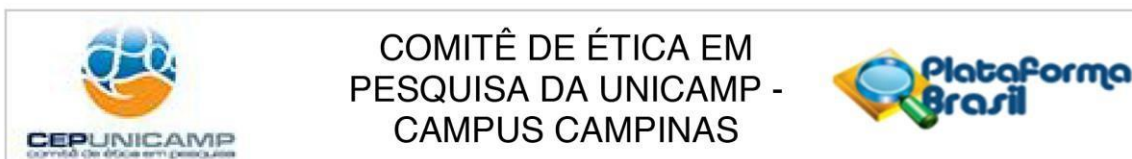
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

dor mediante a EVA e será recolhido o calendário de sangramento e entregue um novo para os próximos 30 dias. O fim do estudo está previsto para os 180 dias pós-inserção do SIU-LNG ou do implante e, nessa última avaliação, será aplicado novamente o PGWBI. Análise estatística: Teste t de Student será utilizado para as variáveis contínuas com distribuição normal e as variáveis sem distribuição normal serão avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas será utilizada para as variáveis dependentes numéricas. A comparação entre os grupos de tratamento será realizada pelo teste de Mann-Whitney. Palavras chaves: Endometriose, dor pélvica, sistema liberador de levonorgestrel, implante liberador de etonogestrel.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Comparar a eficácia do uso do SIU-LNG versus o uso do implante liberador de ENG no controle da dor pélvica, no padrão de sangramento e na qualidade de vida em mulheres com endometriose. **Objetivo Secundário:** Avaliar a eficácia do uso do SIU-LNG no controle da dor pélvica associada a endometriose Avaliar a eficácia do uso do implante liberador de ENG no controle da dor pélvica associada a endometriose Comparar a eficácia do uso do SIU-LNG versus do implante liberador de ENG no controle da dor pélvica associada a endometriose Avaliar o padrão do sangramento menstrual antes e após a inserção do SIU-LNG em mulheres com endometriose Avaliar o padrão do sangramento menstrual antes e após a inserção do implante liberador de ENG em mulheres com endometriose Comparar o padrão do sangramento menstrual antes e após a inserção do SIU-LNG versus o implante liberador de ENG em mulheres com endometriose Avaliar e comparar a qualidade de vida das usuárias do SIU-LNG e do implante de ENG aplicando o questionário PGWBI, antes da inserção do SIU-LNG ou do implante de ENG e após seis meses de seguimento. Avaliar e comparar os níveis de CA-125, antes da inserção do SIU-LNG ou do implante de ENG e após seis meses de seguimento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Perfuração uterina por ocasião da inserção do SIU-LNG e formação de hematoma subdérmico durante a inserção do implante.

Benefícios: Uma nova abordagem de tratamento da endometriose, possibilitando o controle da doença por tempo prolongado, com melhor tolerabilidade e menos efeitos adversos que os tratamentos convencionais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é uma emenda ao projeto aprovado pelo Parecer Consubstanciado CEP no. 1.080.778

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

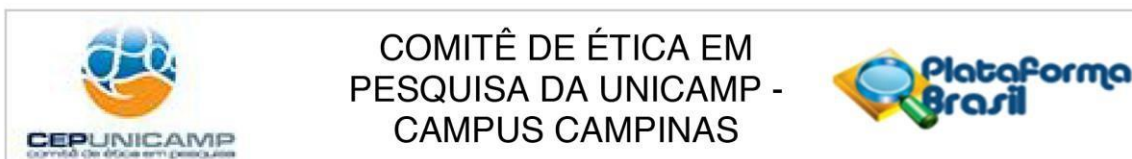
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

de 26/05/2015, com a seguinte justificativa: “Venho solicitar a aprovação para inclusão, como instituição coparticipante, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CNPJ: 60.448.040/0001-22), assim como a inclusão do pesquisador Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão (CPF: 075.933.638-56) como membro de equipe no projeto supracitado, conforme carta de anuência em anexo nesta submissão. Esta solicitação justifica-se pela necessidade da complementação da casuística previamente determinada, de pacientes portadoras de endometriose, por ocasião da aprovação do projeto de pesquisa por este Comitê de Ética em Pesquisa.”

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão apresentou os seguintes documentos:

- 1) PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_802744_E1.pdf
- 2) TCLE_Centro_coparticipante_out2016.pdf
- 3) Justificativa_Emenda_Outubro2016.pdf
- 4) Carta_Anuencia_Prof_Dr_Mauricio_Simoes_Abrao.pdf documento assinado pelo Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão, responsável pelo setor de Endometriose do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

Recomendações:

Lembrar que, de acordo com a resolução CONEP 466/12:

XI.2 - Cabe ao pesquisador: a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda considerada aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

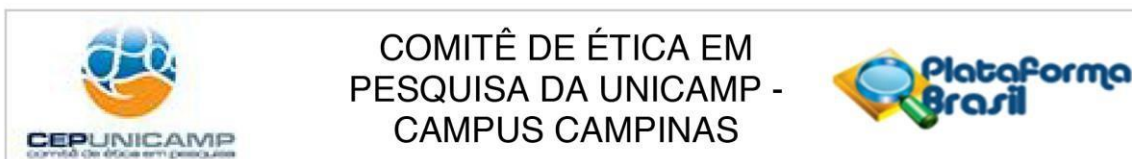
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, “cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

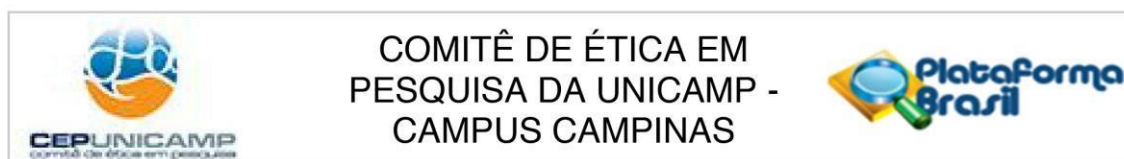
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_802744E1.pdf	04/10/2016 14:52:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Centro_coparticipante_out2016.pdf	04/10/2016 14:36:42	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	Justificativa_Emenda_Outubro2016.pdf	04/10/2016 14:36:31	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_Prof_Dr_Mauricio_Simoes_Abrao.pdf	04/10/2016 14:35:17	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Protocolo aprovação comissão de pesquisa.pdf	08/05/2015 12:53:31		Aceito
Parecer Anterior	Parecer Consubstanciado experimental.pdf	08/05/2015 12:52:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO DOUTORADO Nelsilene Tavares.pdf	07/05/2015 21:28:09		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de consentimento livre e esclarecido doc.pdf	07/05/2015 21:27:35		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	07/05/2015 21:01:58		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 20 de Outubro de 2016

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 3- Questionário sobre satisfação

Questionário para avaliação da satisfação com o SIU-LNG
Satisfação com o padrão menstrual entre usuárias de SIU-LNG

INICIAIS PACIENTE _____ PF _____ ICA _____ HC _____ SMA []

Data da entrevista ____/____/____

Data inserção do SIU-LNG ____/____/____

Data Nascimento ____/____/____ G _____ P _____ A _____ C _____

Escol. (anos): [1] 0 [2] 1-4 [3] 5-8 [4] 9-12 [5] universitária

Cor da pele: [1] branca [2] preta [3] parda [4] indígena [5] amarela [6] outra _____

Peso: _____ Kg Altura: _____ m.

1. Que MAC usava no momento da troca para SIU-LNG?
 [1] ACO [2] Injetável [3] Condom [4] Comportamentais [5] LT [6] DIU TC [7] Outros

2. Qual era sua expectativa no tocante ao padrão menstrual?
 [1] Parar de menstruar [3] Menstruar menor quantidade [5] Menstruar regularmente todos os meses
 [2] Menstruar menos vezes no ano [4] Menstruar menos dias

3. Qual é seu padrão menstrual nos últimos 4 meses?
 [1] Parou de menstruar [5] Menstrua regularmente todos os meses
 [2] Menstrua menos vezes no ano [6] Spotting
 [3] Menstrua menor quantidade [7] Sangramento prolongado
 [4] Menstrua menos dias [8] Outro: _____

4. Qual é seu grau de satisfação com seu padrão menstrual obtido?
 [1] Muito satisfeita
 [2] Satisfeita
 [3] Pouco satisfeita
 [4] Insatisfeita
 [5] Muito insatisfeita
 [6] Indiferente

5. Por que está insatisfeita ou pouco satisfeita? (Assinale quantas forem necessárias)
 [1] Porque tem dor
 [2] Porque desejava ficar sem menstruar
 [3] Porque o sangramento ficou irregular
 [4] Porque tem spotting
 [5] Porque aumentou de peso
 [6] Porque tem dor de cabeça
 [7] Porque o marido não gosta

SOMENTE PARA MULHERES QUE RETIRARAM SIU-LNG
 Data da remoção do SIU-LNG: ____/____/____

6. Qual foi o motivo da remoção?
 [1] Expulsão [6] Não se adaptou
 [2] Sangramento irregular [7] Dor de cabeça
 [3] Dor [8] O marido não gosta
 [4] Aumento de peso [9] Deseja filho
 [5] Depressão [10] Outro motivo _____

7. O que usou após a retirada?
 [1] TCu380A [4] Injetável [7] Laqueadura/Vasectomia
 [2] SIU-LNG [5] ACO
 [3] Implante [6] Condom

Anexo 4- Termo de consentimento livre e esclarecido (estudo 1)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Avaliação da satisfação das usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel de acordo com o padrão menstrual esperado e obtido.

Pesquisadores responsáveis pelo projeto:

Dr^a Nelsilene M. C. Tavares

Orientador Prof. Dr. Luis Bahamondes

Número do CAAE:

30909114.8.0000.5404

A senhora está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é **elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com a senhora e outra com o pesquisador.**

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, a senhora poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. **Se a senhora não quiser participar ou retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.**

Esta pesquisa visa avaliar a satisfação das usuárias do DIU hormonal (chamado sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel e abreviado SIU-LNG/ Mirena) em relação as suas expectativas quanto ao padrão menstrual que esperavam ter no momento de solicitar a colocação do DIU hormonal e o padrão menstrual que apresentam no momento da entrevista.

Procedimentos:

A participante da pesquisa preencherá um questionário, sobre o tipo de sangramento e o que esperava desse tipo de sangramento ao colocar o DIU hormonal, bem como se está satisfeita com o método. O questionário avaliará o padrão de sangramento e a satisfação com o DIU. Levando cerca de 10 minutos para o preenchimento.

Desconfortos e riscos:

A senhora **não** deve participar deste estudo se: (critérios de exclusão)

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

- Uso anterior desse DIU hormonal (SIU-LNG), ou seja, estar usando pela segunda vez esse método.

-Uso do DIU hormonal por razão diferente que a anticoncepção, por exemplo, miomas.

A pesquisa consta somente do preenchimento do questionário, não havendo desconfortos e riscos.

Benefícios:

Por meio da minha participação nesse estudo, poderei ver se está tudo bem, se o DIU está no lugar correto, poderei conversar e tirar minhas dúvidas. Além disso, estarei contribuindo para o avanço do conhecimento sobre a satisfação com o uso do DIU com hormônio e o tipo de sangramento obtido e esperado pelas usuárias desse tipo de DIU.

Acompanhamento e assistência:

Como a pesquisa é realizada em um único momento, não há acompanhamento das participantes.

Sigilo e privacidade:

A senhora tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os resultados do estudo, poderão fazer parte do prontuário médico.

Ressarcimento:

Não há ressarcimento para participação no estudo.

As pacientes estarão vindo para sua consulta habitual de controle do DIU, nesta ocasião serão convidadas a participar do estudo, respondendo o questionário nesse momento.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo, a senhora. poderá entrar em contato com a pesquisadora Dr^a Nelsilene M.C.Tavares, nos telefones (19) 3289-2856 nas 2^a e 6^a feiras (dias úteis), das 07:00 às 11:00 horas, ou pode procurar o ambulatório de Planejamento

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Familiar para atendimento com a própria pesquisadora. Também pode enviar e-mails para: carvalho.nelsi@gmail.com

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, a senhora pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP: **Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083- 887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br**

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecida sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Nome da participante:

Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu responsável LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pela participante.

_____: Data ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador).

Rubrica do pesquisador: _____ Rubrica do participante: _____

Anexo 6. Escala de dispareunia de profundidade

Escore	Descrição
0	Ausência de dor na relação sexual
1	Dor leve, que não obriga a interromper a relação sexual
2	Dor moderada, que dificulta, mas não obriga a interromper a relação sexual
3	Dor intensa, que obriga a interromper a relação sexual

Escala de Dispareunia de Profundidade (EDP) elaborada por Mira et al. a partir da Escala de Marinoff para dispareunia de penetração.

Anexo 7. Calendário Menstrual

Iniciais da Paciente Alocação no estudo



Calendário menstrual

Instruções

Primeiro dia do calendário

Dia		Mês		Ano	

Escreva no dia de cada mês do calendário quando
sangre fazendo um ☒ e quando apenas manchar o
absorvente faça um ☐ ;

- **Sangramento** usa mais de um absorvente por dia
- **Mancha** apenas um absorvente por dia

Mês _____

[illegible]

Mês _____

[illegible]

Mês _____

[illegible]

Mês _____

[illegible]

Mês _____

[illegible]

Anexo 8. Questionário de qualidade de vida para mulheres com endometriose (EHP-30)

- Este questionário foi desenvolvido para medir o efeito da endometriose sobre a qualidade de vida da mulher.
- Por favor, responda todas as questões.
- Nós sabemos que você pode ter endometriose há algum tempo. Nós também entendemos que como você se sente agora pode ser diferente de como você se sentia no passado. Entretanto, você poderia, por favor, responder as questões somente em relação ao efeito que a endometriose tem tido em sua vida durante as últimas 4 semanas.
- Não há respostas corretas ou erradas, então selecione a opção que melhor represente seus sentimentos e experiências.
- Devido à natureza pessoal de algumas questões, entenda que você não tem de responder qualquer questão se você preferir que não.
- A informação e as respostas que você dará serão consideradas extremamente confidenciais.
- Se você tiver qualquer problema ou precisar de qualquer ajuda para completar este questionário por favor pergunte que ficaremos satisfeitos em lhe ajudar.

Parte1: Questionário Central

Durante as últimas 4 semanas, com que frequência devido a endometriose você:

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Foi incapaz de ir a eventos sociais devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Foi incapaz de fazer os serviços domésticos devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Achou difícil ficar em pé devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Achou difícil sentar devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Achou difícil caminhar devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.Achou difícil se exercitar ou fazer atividades de lazer que você gosta devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.Ficou sem apetite ou ficou incapaz de comer devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.Foi incapaz de dormir adequadamente devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.Tive de ir para a cama ou deitar-se devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.Foi incapaz de fazer as coisas que você queria devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.Sentiu-se incapaz de lidar com a dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.Sentiu-se mal de maneira geral?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.Sentiu-se frustrada por que seus sintomas não estão melhorando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.Sentiu-se frustrada por não conseguir controlar os seus sintomas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.Sentiu-se incapaz de esquecer os seus sintomas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.Sentiu como se os seus sintomas estivessem controlando sua vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.Sentiu como se seus sintomas estivessem prejudicando sua vida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.Sentiu-se deprimida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.Sentiu-se chorosa ou com vontade de chorar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

20.Sentiu-se muito infeliz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.Teve mudanças de humor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.Sentiu-se mau humorada ou irritou-se facilmente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23.Sentiu-se violenta ou agressiva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24.Sentiu-se incapaz de falar com as pessoas sobre como está se sentindo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25.Sentiu que os outros não entendem o que você está passando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26.Sentiu que as outras pessoas acham que você está reclamando demais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27.Sentiu-se sozinha?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28.Sentiu-se frustrada por nem sempre poder usar roupas que gostaria?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29.Sentiu que sua aparência foi afetada?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30.Perdeu a auto confiança?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção A: Estas perguntas se referem ao efeito da endometriose no seu trabalho. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se você não esteve empregada nas últimas 4 semanas marque aqui ☐ e siga para a **seção B**.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Teve que se ausentar do trabalho temporariamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sentiu-se incapaz de fazer suas tarefas no trabalho por causa da dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Sentiu-se envergonhada devido aos sintomas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Sentiu-se culpada por faltar ao trabalho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.Sentiu-se preocupada em não ser capaz de fazer seu trabalho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção B: Estas perguntas se referem ao efeito da endometriose na sua relação com seus filhos. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se você não tem filhos, por favor, marque aqui ☐ e siga para a **seção C**.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Sentiu dificuldade de cuidar dos seu/seus filho/filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sentiu-se incapaz de brincar com seu/seus filho/filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção C: Estas perguntas se referem ao efeito da endometriose nas suas relações sexuais. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se isso não for importante marque aqui ☐ e siga para a **seção D**.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Sentiu dor durante ou depois das relações sexuais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sentiu-se preocupada em ter relações sexuais devido a dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Evitou ter relações sexuais devido à dor?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Sentiu-se culpada em não querer ter relações sexuais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5.Sentiu-se frustrada por não ter prazer nas relações sexuais?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
----------------------------------------------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Seção D: Estas perguntas se referem aos seus sentimentos em relação aos seus médicos. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se esta pergunta não é importante para você marque aqui ☐.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Sentiu que o(s) seu(s) médico(s) não está(ao) fazendo nada por você?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sentiu que o seu médico acha que suas queixas são coisas da sua cabeça?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Sentiu-se frustrada com a falta de conhecimento do seu médico sobre endometriose?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Sentiu como se você estivesse gastando o tempo do seu médico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção E: Estas perguntas se referem aos seus sentimentos em relação ao seu tratamento – qualquer cirurgia ou remédio que você usa ou usou para endometriose. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se esta pergunta não é importante para você marque aqui ☐.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Sentiu-se frustrada porque seu tratamento não está funcionando?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Achou difícil lidar com os efeitos adversos do tratamento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Sentiu-se aborrecida por causa da quantidade de tratamento que você tem que usar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Seção F: Estas perguntas se referem aos seus sentimentos sobre quaisquer dificuldades que você possa ter para engravidar. Nas últimas 4 semanas com que frequência você:

Se esta pergunta não é importante para você marque aqui ☐.

	Nunca	Raramente	Algumas vezes	Muitas vezes	Sempre
1.Sentiu-se preocupada com a possibilidade de não ter filhos ou mais filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sentiu-se incapacitada pela possibilidade de não ter ou não poder ter filhos ou mais filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Sentiu-se deprimida pela possibilidade de não ter filhos ou mais filhos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.Sentiu que a possibilidade de não poder engravidar tornou-se um fardo nos seus relacionamentos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 9. Termo de Consentimento Livre E Esclarecido do Estudo 2.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Título do projeto: Estudo experimental randomizado do uso do sistema liberador de levonorgestrel versus implante subdérmico no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose.

Pesquisadores responsáveis pelo projeto:

Drª Nelsilene M. C. Tavares

Orientador Prof. Dr. Luis Bahamondes

Número do CAAE:

44827415.2.0000.5404

A senhora está sendo convidada a participar como voluntária de um estudo.

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com a senhora e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, a senhora poderá esclarecê-las com a pesquisadora. Se preferir, pode levar para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. **Se a senhora não quiser participar ou desejar sair do estudo, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo no seu atendimento.**

Esta pesquisa visa avaliar dois tratamentos, chamados sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, conhecido como o DIU com hormônio e implante subdérmico de etonogestrel que é um pequeno plástico que coloca em baixo da pele e libera hormônio. Este estudo avaliará a melhora da dor pélvica nas pacientes com endometriose confirmada por cirurgia e resultado de biopsia, ou seja, estudo do pedacinho da lesão que foi retirada na cirurgia, confirmando essa doença. A endometriose é a doença que a camada de dentro do útero vai para outros órgãos e causa dor, dificuldade para engravidar e lesões.

Procedimentos:

As participantes serão convidadas no dia da consulta no ambulatório de Planejamento Familiar para ingressarem no estudo.

Participando do estudo a senhora. está sendo convidada a:

- Realizar o tratamento com o DIU com hormônio ou com o implante. Nem a participante, nem os pesquisadores saberão qual vai ser usado, isso será determinado por sorteio.
- Responder um questionário de qualidade de vida e bem estar, no início e no final do estudo. Este questionário é conhecido pela sigla PGWBI que tem 22 questões e leva uns 15 minutos para responder.
- Responder a escala de dor, onde é numerada a dor de 1 a 10, de acordo com a intensidade da sua dor
- Realizar sete consultas, a primeira no dia que aceitar participar da pesquisa e as outras com mais ou menos 30, 60, 90, 120, 160 e 180 dias depois da sua entrada no estudo
- Realizar exame de sangue chamado CA-125 que permite avaliar como anda sua endometriose, no início do estudo e após 180 dias.
- Anotar os dados sobre a menstruação no calendário menstrual que será

Rúbrica: _____

fornecido no início da pesquisa, durante todo o estudo, ou seja, durante seis meses.

A senhora **não** deve participar deste estudo nos seguintes casos (critérios de exclusão):

- Não estiver entre 18-45 anos
- Desejo atual de engravidar ou suspeita de gravidez
- Doença inflamatória na pelve
- Parto com infecção ou aborto infectado durante os três últimos meses
- Infecção do colo do útero com pús chamada cervicite purulenta
- Doenças malignas no útero ou na mama
- Sangramento uterino sem causa definida
- Anormalidades no útero, de nascimento ou adquiridas no decorrer da vida
- Condições associadas com aumento do risco de infecções, como múltiplas relações sexuais sem preservativo
- Doenças do fígado ativas
- Tumores no fígado
- Entupimento na veia (chamado trombose)
- Tumores que crescem com o hormônio que tem nesse tratamento
- Alergia a qualquer componente do DIU de hormônio ou do implante.
- Uso abusivo de álcool e/ ou outras drogas ilícitas.

Desconfortos e riscos:

Pode haver dor ou desconforto durante a inserção do DIU ou do implante.

No caso do DIU, pode haver perfuração no momento da inserção, e neste caso a senhora não poderá participar do estudo, mas será acompanhada e tratada desta complicação em nosso serviço, sendo necessário nesse caso, realizar uma cirurgia, para remover o DIU. Essa cirurgia faz uns furinhos e olha por vídeo tipo TV, chamada laparoscopia. No caso do implante, pode ficar inchado, doloroso e roxo o local da inserção (chamado hematoma), levando alguns dias para sumir o roxo da pele.

Tanto o DIU com hormônio como o implante levam a alterações da menstruação, que dependem de cada um. A senhora nos primeiros dois a três meses pode ficar sangrando por vários dias, pode ficar sem menstruar, pode diminuir o fluxo, enfim, sua menstruação vai mudar.

Se houver expulsão do DIU, a senhora vai sair do estudo, mas será acompanhada no ambulatório e poderá colocar novamente o DIU se tiver vontade.

Benefícios:

Por meio da sua participação nesse estudo estará contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o tratamento da dor pélvica e da cólica menstrual nas mulheres que têm endometriose, ajudando no conhecimento do tratamento desse problema. Além de poder tratar da dor e da endometriose por tempo mais longo.

Acompanhamento e assistência:

As participantes da pesquisa serão acompanhadas no ambulatório de Planejamento Familiar pela própria pesquisadora Dr^a Nelsilene M. C. Tavares. Sendo o acompanhamento realizado em sete etapas.

A senhora terá atendimento no próprio ambulatório onde é realizada a pesquisa, no caso de apresentar qualquer efeito adverso decorrente da medicação. Em caso de necessidade de consulta urgente, fora do horário de funcionamento do ambulatório, a senhora pode procurar o pronto socorro do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM).

É também garantido seu tratamento após o término do estudo e no caso da senhora desistir do estudo.

Sigilo e privacidade:

As informações sobre seus exames poderão ser utilizadas em trabalhos científicos; porém a Sra. tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Ressarcimento:

Será fornecida ajuda de custo para transporte de alimentação no valor de R\$ 40,00 em cada uma das consultas agendadas da pesquisa.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre o estudo ou no caso de qualquer efeito adverso que venha a ter com a medicação, a senhora poderá entrar em contato com a pesquisadora Dr^a Nelsilene M.C.Tavares, nos telefones (19) 3289-2856 nas 2^a e 6^a feiras (dias úteis), das 07:00 às 11:00 horas, ou pode procurar o ambulatório de Planejamento Familiar para atendimento com a própria pesquisadora. Também pode enviar e-mails para: carvalho.nelsi@gmail.com

Em caso de necessidade de atendimento de urgência fora do horário do ambulatório, a senhora pode procurar o pronto socorro do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), localizado na UNICAMP, rua Alexander Fleming, 101.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, a senhora pode entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP localizado na rua Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas-SP; telefone (19) 3521-8936; fax (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter sido esclarecida sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar:

Assinatura da participante:

Data: ____/____/____.

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguo, também, ter explicado e fornecido uma cópia deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado.

Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pela participante.

Data: ____/____/____.