



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

MARIANA LACERDA FAVA

**ACETATO DE ULIPRISTAL PARA CONTROLE DE SANGRAMENTO UTERINO
ANORMAL EM MULHERES USUÁRIAS DE SISTEMA INTRAUTERINO COM
LEVONORGESTREL (52MG): ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO CONTROLADO**

*A RANDOMIZED CONTROLLED PILOT STUDY OF ULIPRISTAL ACETATE FOR ABNORMAL
BLEEDING AMONG WOMEN USING THE 52-MG LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM*

CAMPINAS

2020

MARIANA LACERDA FAVA

**ACETATO DE ULIPRISTAL PARA CONTROLE DE SANGRAMENTO UTERINO
ANORMAL EM MULHERES USUÁRIAS DE SISTEMA INTRAUTERINO COM
LEVONORGESTREL (52MG): ESTUDO PILOTO RANDOMIZADO CONTROLADO**

*A RANDOMIZED CONTROLLED PILOT STUDY OF ULIPRISTAL ACETATE FOR ABNORMAL
BLEEDING AMONG WOMEN USING THE 52-MG LEVONORGESTREL INTRAUTERINE SYSTEM*

Dissertação 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 Mestre em Ciências da
Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica

*Dissertation submitted to the Department of Post-Graduate
Studies in Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical
Sciences, University of Campinas to obtain the title of Master on
Health Sciences, area of Gynecology Pathophysiology*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Francisco Cintra Baccaro

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA MARIANA LACERDA FAVA, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. LUIS BAHAMONDES.

CAMPINAS

2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

F277a Fava, Mariana Lacerda, 1988-
Acetato de ulipristal para controle de sangramento uterino anormal em mulheres usuárias de sistema intrauterina com levonorgestrel (52mg) : estudo piloto randomizado controlado / Mariana Lacerda Fava. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes.
Coorientador: Luiz Francisco Cintra Baccaro.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia uterina. 2. Levanogestrel. 3. Ensaio clínico controlado aleatório. 4. Tratamento. 5. Moduladores seletivos dos receptores da progesterona. I. Bahamondes, Luis Guillermo, 1946-. II. Baccaro, Luiz Francisco Cintra, 1980-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: A randomized controlled pilot study of ulipristal acetate for abnormal bleeding among women using the 52-mg levonorgestrel intrauterine system

Palavras-chave em inglês:

Uterine hemorrhage

Levonorgestrel

Randomized controlled trial

Treatment

Selective progesterone receptor modulator

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Luis Guillermo Bahamondes [Orientador]

Iza Maria Urbano Monteiro

Cristina Aparecida Falbo Guazelli

Data de defesa: 17-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0001-8361-6058>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9028343207698052>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

MARIANA LACERDA FAVA

ORIENTADOR: LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

CO-ORIENTADOR: LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**
- 2. PROFA. DRA. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO**
- 3. PROFA. DRA. CRISTINA APARECIDA FALBO GUAZELLI**

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 encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data da Defesa: 17/11/2020

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que são meus grandes exemplos de integridade, dedicação e humildade e meus maiores incentivadores tanto do ponto de vista profissional quanto pessoal;

Ao meu irmão, meu exemplo de superação e persistência;

Ao Prof. Dr. Luis Bahamondes, pela confiança, orientação e oportunidade de trabalhar ao seu lado. A sua excelência intelectual, experiência acadêmica ímpar e reconhecimento mundial foram um grande estímulo para a realização desta dissertação;

Ao Prof. Dr. Luiz Baccaro, pela ajuda em todos os momentos desde o incentivo para ingressar na pós-graduação, auxílio nas disciplinas até execução do projeto e artigo. Seu apoio foi fundamental. Sua excelente capacidade técnica aliada à sua praticidade são um grande exemplo para mim;

Aos professores participantes da banca da qualificação e defesa;

À toda equipe do CEMICAMP: Adriana Barros de Pedro Costa (querida Dri), Lusía Helena Eduardo Alves de Oliveira, Dr. Nelio Neves Veiga Junior, Dra. Vanessa de Souza Santos Machado, Ximena Arce, Sara Xavier Castro e demais membros da equipe de enfermagem, que possibilitaram a realização desse projeto e de tantos outros que são realizados no serviço;

Às minhas colegas e amigas Dani (Danielle Cristina Miyamoto Araujo) e Carol (Carolina Machado Ribeiro) que compartilharam as muitas viagens para Campinas e tornaram o processo mais leve e divertido;

A todos os professores das disciplinas da pós-graduação: Prof. Dr. Guilherme Cecatti, Prof. Dra. Sophie Derchain, Prof. Dra. Lúcia Helena Simões Costa Paiva, Prof. Dra. Fernanda Surita, que contribuíram para o meu crescimento médico-científico, aprendizados que levarei sempre;

A todos os meus professores que já passaram pela minha vida acadêmica, do colégio, passando pela graduação, residências médicas em ginecologia, obstetrícia e endoscopia ginecológica: sem vocês, nada disso teria sido possível.

A todos os pacientes, sem exceção, que foram fundamentais na minha formação e no amadurecimento profissional e pessoal.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Finance Code 001

RESUMO

Objetivo: Avaliar a eficácia do acetato de ulipristal (UPA) em reduzir o sangramento uterino anormal (SUA) em mulheres usuárias do sistema intrauterino com levonorgestrel (52mg).

Métodos: Realizamos um estudo piloto randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, entre setembro de 2016 a setembro de 2018, na Universidade Estadual de Campinas, Brasil.

Foram selecionadas usuárias do SIU-LNG que referiram sangramento anormal (prolongado ou frequente) por pelo menos um ano e foram randomizadas para receber 5mg de UPA por 5 dias ou placebo, em regime idêntico. O padrão de sangramento foi avaliado até 90 dias após o início do tratamento e foi comparado entre os grupos.

Resultados: De 94 mulheres com SUA associado ao uso do SIU-LNG, 64 declinaram tratamento ou remoção do dispositivo, após orientação. Das 25 participantes do estudo, não houve diferença significativa entre UPA e placebo no número de dias para cessar o sangramento e no número de dias livres de sangramento. No entanto, no grupo do UPA houve uma tendência a cessar o sangramento uterino em período mais curto e um maior período livre de sangramento. Observamos também uma tendência semelhante para a média de dias com sangramento aos 30, 60 e 90 dias após o início do tratamento.

Conclusão: Foi observada uma tendência, embora não estatisticamente significativa na redução do SUA em usuárias de SIU-LNG que receberam UPA 5mg, quando comparadas com as que receberam placebo. Entretanto, são necessários estudos futuros.

Palavras-chave: sangramento uterino anormal; sistema intrauterino com levonorgestrel; ensaio clínico randomizado; tratamento; acetato de ulipristal

ABSTRACT

Objective: To assess the efficacy of ulipristal acetate (UPA) to reduce abnormal bleeding among women using the 52-mg levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). **Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study conducted from September 1, 2016 to September 30, 2018, at the University of Campinas, Brazil. LNG-IUS users reporting prolonged or frequent uterine bleeding for at least 1 year were randomized to receive 5 mg UPA per day for 5 days or placebo at an identical regimen. Bleeding was recorded for 90 days after treatment began and was compared between the groups. **Results:** Of 94 eligible women, 64 with abnormal bleeding associated with LNG-IUS use declined treatment or device removal after counselling regarding anticipated bleeding patterns. For the 25 study participants, differences were non-significant between the UPA and placebo groups for number of days before bleeding stopped and days free of bleeding; however, UPA users displayed a trend for shorter duration before bleeding stopped and longer time free of bleeding. A similar trend for mean number of bleeding days at 30-, 60-, and 90-day follow-up was observed. **Conclusion:** A non-significant trend in reduction of abnormal bleeding was observed among LNG-IUS users taking 5 mg UPA per day for 5 days compared with placebo; however, further research is needed.

Key-words: Abnormal uterine bleeding; Levonorgestrel intrauterine system; Randomized clinical trial; Treatment; Ulipristal acetate

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINEs – Antiinflamatórios não esteroidais

CAISM - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEMICAMP – Centro de Pesquisas em Saúde Reprodutiva de Campinas

CEP UNICAMP- Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

IMC – Índice de Massa Corpórea

LNG – Levonorgestrel

PAEC – da sigla em inglês para “Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes”

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

SIU-LNG – Sistema intrauterino com levonorgestrel

SMA – Sangramento menstrual abundante

SPRM – Selective Progesterone Receptor Modulator (Modulador Seletivo do Receptor de Progesterona)

SUA – Sangramento Uterino Anormal

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

UPA- Acetato de Ulipristal

USTV – Ultrassom Transvaginal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
Desenho do estudo	17
Tamanho da amostra	17
Seleção das participantes de pesquisa	17
Critérios de inclusão	18
Critérios de exclusão	18
Critérios de descontinuidade	18
Instrumento para coleta de dados	18
Coleta de dados e acompanhamento dos sujeitos	19
Técnica de exames	19
Variáveis dependentes	20
Variáveis independentes	21
Variáveis de controle	21
Processamento e análise dos dados	22
Aspectos éticos	22
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÕES	34
7. REFERÊNCIAS	35
8. ANEXOS	41
Anexo 1: Ficha de coleta de dados	41
Anexo 2: Calendário menstrual	43
Anexo 3: Parecer Consubstanciado CEP	44
Anexo 4: Parecer CONEP	57
Anexo 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	67

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sistema intrauterino com levonorgestrel (52mg) (SIU-LNG)

O sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG; Mirena® 52mg; Bayer Ou, Turku, Finland) é um método contraceptivo com alta eficácia, de longa duração, reversível, que apresenta taxa de falha entre 0,1-0,5/100 mulheres/ano (1-3). Libera LNG na dose de 20µ/dia e tem uma duração aprovada de cinco anos, com estudos recentes sugerindo eficácia para até sete anos (4). O LNG é um progestágeno sintético, de segunda geração, derivado da 19-nortestosterona. Sua ação nos receptores é seis vezes mais potente que a da progesterona, apresentando propriedades androgênicas e potencial de ligação com hormônios sexuais, com receptores de esteróides humanos, incluindo receptores de glicocorticóides e receptores mineralocorticóides, com mínima capacidade de ligação com receptores de estrogênio (5).

Este método promove contracepção através principalmente de seu efeito local: alteração endometrial e do muco cervical. Ao nível do endométrio, provoca efeito antiproliferativo e forte expressão de marcadores locais de decidualização endometrial, incluindo *down-regulation* dos receptores dos esteroides sexuais (estrogênios, progestágenos e androgênios). Como há redução da imunorreatividade de marcador de proliferação celular (Ki-67), o uso do SIU-LNG leva à atrofia endometrial (6-8). Em relação ao muco cervical, induz seu espessamento, o qual dificulta a penetração dos espermatozoides através do canal cervical, prevenindo a fecundação (9-11). Em algumas mulheres, pode inibir a ovulação a depender da dose circulante de LNG, com menos da metade dos ciclos sendo ovulatórios (12). Vale reforçar, que o efeito é principalmente local, já que a concentração de LNG endometrial pode chegar a 1000 vezes à concentração sérica (13).

1.2 SIU-LNG e sangramento uterino anormal

O efeito do SIU-LNG de decidualização e atrofia endometrial, descrito mais detalhadamente acima, permite que seu uso extrapole a contracepção, trazendo

benefícios para mulheres com sangramento uterino anormal (SUA) ou sangramento menstrual abundante (SMA), adenomiose, endometriose, miomatose uterina, entre outras afecções (14-16). No entanto, esta mesma mudança do padrão de sangramento, pode ocasionar sangramento inesperado, especialmente *spotting*, mais frequente nos primeiros seis meses de uso e que é uma das principais causas de descontinuidade do método (17, 18). Em revisão recente publicada em 2019, observou-se que o sangramento inesperado e irregular, tende a melhorar quanto maior o tempo de uso do dispositivo, com redução mais acentuada aos três e seis meses de uso. (19).

Em um estudo realizado em nosso serviço (20), foram avaliadas 256 mulheres nos primeiros dois anos após inserção do SIU-LNG. Após seis meses de uso, 44% das mulheres estavam em amenorréia, 25% relatavam *spotting*, 25% ciclos esporádicos e as 6% restantes, ciclos regulares ou SMA. Durante o seguimento, a taxa de *spotting* reduziu para cerca de 8-11% com 18 e 24 meses de uso, respectivamente e de amenorréia se manteve em torno de 50% aos 24 meses de uso. Apesar de na maioria dos casos ter ocorrido redução do sangramento uterino chegando à amenorréia e a taxa de descontinuidade do método ter sido baixa (33,8% neste estudo), a principal causa de remoção foi atribuída às alterações de sangramento, e ocorreram principalmente nos primeiros seis meses de uso do método (20). Outro estudo realizado no Reino Unido acompanhou 678 mulheres com SIU-LNG de 52mg e mostrou que 10,5% das usuárias interromperam o uso do método devido a distúrbios de sangramento no primeiro ano de uso e em cinco anos pós inserção, essa taxa cumulativa atingiu 16,7%. Em mais da metade desses casos, o sangramento contínuo tipo *spotting* e o sangramento irregular foram os responsáveis pelas descontinuações (21).

O SIU-LNG é considerado um dos métodos com melhor custo-benefício, tanto para anticoncepção, quanto para o tratamento do SUA. (22, 23) Apesar disso, o custo do dispositivo é relativamente alto e sua inserção e remoção requerem uso de recursos de saúde. Logo, caso ocorra sua remoção prematura, além das implicações individuais, há perda do excelente custo-benefício obtido até cinco anos de uso (24). Sabe-se que a orientação no momento da inserção, aumenta as taxas de satisfação e diminui as

solicitações de remoção precoce do dispositivo (25). É importante orientar a mulher que o sangramento não programado não é indicativo de queda da eficácia do método. Contudo, se há queixa de alteração abrupta do padrão de sangramento, deve-se sempre afastar a possibilidade de gestação, além de excluir condições como cervicite e endometrite. Na maioria das vezes, o sangramento induzido pelo SIU-LNG, é tolerável e insignificante para a mulher e não necessitará de nenhuma intervenção (26).

Os mecanismos moleculares que iniciam o sangramento uterino nas usuárias de SIU-LNG não são totalmente esclarecidos, provavelmente por tratar-se de etiologia multifatorial (27-29). Algumas evidências sugeriram que há aumento da fragilidade vascular endometrial, com colapso vascular e sangramento em usuárias de métodos somente de progestágeno. O *spotting* observado nos primeiros meses de uso, pode ser atribuído à transição de um endométrio espesso para um endométrio atrófico, de maneira repentina (30). Além disso, usuárias de SIU-LNG mantêm desenvolvimento folicular e ovulação em alguns ciclos (12, 31). Consequentemente, como a supressão ovariana é parcial, pode também estar relacionada como causa do sangramento irregular.

Entretanto, apesar de ser a causa primária de descontinuação precoce, não existem tratamentos efetivos para os casos de sangramento inesperado, irregular ou anormal em usuárias do SIU-LNG. Medicamentos como ácido tranexâmico, ácido mefenâmico, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), estrógenos e mifepristona, reduzem o SUA, porém sua efetividade no SUA induzido por SIU-LNG ainda está em debate. Em 2013, *Sordal et al*, publicou ensaio clínico randomizado comparando ácido tranexâmico, ácido mefenâmico e placebo, três vezes ao dia, em usuárias de SIU-LNG, durante 90 dias nos episódios de *spotting*. Foram randomizadas 187 mulheres, e foi avaliado calendário de sangramento uterino; os resultados mostraram que não houve diferença entre as medicações e o placebo para controle do sangramento (32).

Ensaio clínico semelhante realizado por *Madden et al* comparou naproxeno, estradiol e placebo, na posologia de duas vezes ao dia/ 5 dias/ mês, nos primeiros três meses de uso do SIU-LNG. Como em alguns casos de SUA, tem sido observado um aumento das concentrações de prostaglandinas, o uso de AINEs, ao inibir a ciclooxigenase e reduzir a produção de prostaglandinas poderia ser uma opção terapêutica. Já o estradiol exógeno, parece estabilizar o endométrio, também sendo uma

possível alternativa. Frente a isto, o estudo mostrou que o naproxeno levou a uma redução de cerca de 10% nos dias de sangramento, sendo que quatro semanas após suspensão do medicamento, o efeito foi revertido. Este estudo sugeriu que o uso de AINEs pode ser útil para algumas mulheres a curto prazo, porém não mantém a interrupção do sangramento a longo prazo. Já o grupo que recebeu estradiol, pareceu ter uma piora no sangramento (33).

A mifepristona é um *selective progesterone receptor modulator (SPRM*, modulador selectivo do receptor de progesterona) e foi avaliada por *Lai et al*, em estudo prospectivo com 36 mulheres usuárias do SIU-LNG que receberam 100mg uma vez por mês por três meses e foram comparadas com 50 usuárias do dispositivo que tiveram conduta expectante. Foram observados menos episódios de sangramento e menor duração dos mesmos no grupo que recebeu mifepristona, porém foi um estudo com pequena amostra e sem randomização (34). A mifepristona também foi testada previamente à inserção do SIU-LNG, em baixa dose, com melhora do sangramento no primeiro mês de uso do dispositivo, sem diferença posterior (35).

Em estudo recente, foi realizado ensaio clínico randomizado para avaliar a eficácia de tamoxifeno na prevenção do sangramento anormal induzido por SIU-LNG. Foram randomizadas 42 mulheres para receber tamoxifeno ou placebo duas vezes ao dia por sete dias, 21 dias após a inserção do dispositivo. Foi observada uma tendência a menor sangramento entre os casos que receberam tamoxifeno, no entanto, não houve melhora na satisfação em relação ao sangramento (36).

Um tratamento eficaz poderia ajudar a aumentar aceitabilidade e diminuir a taxa de descontinuidade do método, melhoraria o custo-efetividade do SIU-LNG e a qualidade de vida das usuárias (37).

1.3 Acetato de Ulipristal (UPA)

O UPA é um SPRM, com ação agonista e antagonista, atuando ao nível endometrial, miometrial e ovariano (38). Está aprovado na maioria dos países Europeus e nos Estados Unidos da América com o nome de *EllaOne®* e *Ella®*, respectivamente, como anticonceptivo de emergência em dose única de 30 mg, podendo ser utilizado até 120 horas após relação sexual desprotegida (39). Também está aprovado na maioria dos países Europeus com o nome de *Esmya®* para controle do SMA por miomatose uterina e redução dos miomas uterinos na dose de 5-10 mg ao dia (40-42). O uso de UPA como contraceptivo oral regular ainda é alvo de estudos, sendo uma opção promissora livre de estrogênio. (43)

O SUA pode ser reduzido ou totalmente interrompido de forma rápida pelo efeito antiproliferativo do UPA ao nível endometrial e miometrial, através da atrofia (40,44). Em mulheres com miomatose que utilizaram UPA na dose de 5mg/dia, observou-se que a média do número de dias para cessar o sangramento foi de 10 dias (41,45). Se o UPA é capaz de interromper o SUA rápida e completamente, com uma dose de 5 mg por dia em mulheres com SMA por miomas, pode vir a ser uma opção viável de tratamento para o SMA induzido pelo SIU-LNG.

O UPA foi avaliado por *Warner et al* para a profilaxia do sangramento potencial induzido por SIU-LNG. Foi conduzido ensaio clínico randomizado que avaliou 116 mulheres com uso de UPA 50mg/dia (n=61) versus placebo (n=55), iniciado três semanas após a inserção do SIU-LNG e repetido a cada 28 dias (iniciadas três doses diárias nos dias 21, 49 e 77 pós inserção do dispositivo) e as mulheres foram acompanhadas com calendário menstrual. Os autores observaram uma redução no número de dias de *spotting* após o primeiro ciclo de tratamento (diminuição de três dias), ausência de melhora após o segundo ciclo e piora do sangramento após o terceiro ciclo (aumento de seis dias). Ainda assim, apenas 3% das mulheres descontinuaram o método (46).

Recentemente, foi publicado por *Zigler et al* um ensaio clínico randomizado em usuárias de implante de etonogestrel com SUA. Foram selecionadas 65 mulheres

com sangramento uterino induzido pelo implante, que foram divididas para receber UPA na dose de 15 mg ao dia por sete dias ou placebo na mesma posologia e preenchido diário do sangramento uterino pelas mulheres. Constatou-se uma redução do número de dias (5 dias) de sangramento no grupo que recebeu UPA, com maiores índices de satisfação, no período de seguimento de 30 dias (47).

Frente a este último estudo, nós aventamos a hipótese de que o UPA também poderia reduzir os dias de SMA induzido por SIU-LNG e ser uma alternativa que melhore as taxas de continuidade do método, aumentando assim seu custo-benefício e a qualidade de vida das mulheres envolvidas.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Determinar se o uso do UPA é capaz de reduzir o sangramento uterino anormal em usuárias do SIU-LNG.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o padrão de sangramento uterino durante 90 dias após o início do tratamento entre as usuárias de UPA;
- Determinar o padrão de sangramento uterino durante 90 dias após o início do uso de placebo;
- Comparar o padrão de sangramento uterino durante 90 dias após o início entre as mulheres que receberam UPA versus as que receberam placebo;
- Determinar e comparar a espessura endometrial antes do início do tratamento e após 90 dias em usuárias de UPA e placebo.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo.

Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi estimado baseado em estudos prévios. Como não havia na literatura estudos em que foi utilizado UPA para controle de SUA induzido por SIU-LNG (o único artigo publicado utilizando UPA, o medicamento foi utilizado em usuárias do SIU-LNG de forma profilática para o sangramento anormal), baseamos nosso cálculo em trabalhos que utilizaram a mifepristona como terapia.

Estudo anterior relatou uma média de 32 ± 15 dias de sangramento de um grupo tratado com mifepristona, o que representa uma diminuição de 10% em relação ao placebo (47). A fim de detectar uma diferença semelhante com UPA versus placebo, com $\beta = 0,8$ e $\alpha = 0,05$, nós estimamos um tamanho amostral de 15 mulheres em cada grupo, assumindo 10% de taxa de perda de seguimento. Ainda, como era um estudo piloto, foi avaliada a possibilidade de aumentar a amostra.

Seleção das participantes de pesquisa

Para participarem deste estudo, foram selecionadas mulheres usuárias de SIU-LNG que apresentaram sangramento anormal inesperado ou prolongado (mais de 14 dias) ou recorrente (intervalos menores de 24 dias entre os ciclos) acompanhadas no ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM/UNICAMP. Estas mulheres procuraram atendimento para seguimento e referiram SUA induzido pelo uso do SIU-LNG. Após avaliação e exclusão de outras causas de SUA, as mulheres foram esclarecidas sobre suas opções para o tratamento e convidadas a participar do estudo. As que aceitaram participar do mesmo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE),

foram randomizadas (1:1) em dois grupos: UPA 5mg/dia/5 dias e placebo 1 comprimido/dia/5 dias por sorteio, utilizando envelopes selados programados por uma pessoa não envolvida no estudo. As mulheres foram incluídas sequencialmente.

CrITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres entre 18-45 anos
- Usuárias de SIU-LNG que apresentavam SUA e que solicitaram a remoção do dispositivo ou de tratamento que melhorasse o sangramento

CrITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Parto nos últimos seis meses
- Amamentação
- SUA de causa indeterminada antes da colocação do SIU-LNG
- Discrasia sanguínea
- Uso de anticoagulantes
- Uso de medicamentos com contraindicação ao uso de UPA: vimplastina, digoxina, quinidina, etexilato de dabigatran, fenitoína, barbitúricos, loperamida, oxycarbamazepina, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina e topiramato

CrITÉRIOS DE DESCONTINUIDADE

- Manifestação da paciente em retirar-se do estudo por qualquer motivo
- Desejo de retirada do SIU-LNG

Instrumento para coleta de dados

Foi utilizada uma ficha específica para avaliação das mulheres e do sangramento (Anexo 1)

Coleta de dados e acompanhamento dos sujeitos

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório de Planejamento Familiar do CAISM/FCM/UNICAMP. A seleção das mulheres ocorreu durante as consultas de rotina do serviço (seguimento semestral das usuárias de SIU-LNG). Após inclusão no estudo, foi realizado no mesmo dia preenchimento inicial da ficha (características da voluntária, tempo de uso do SIU-LNG e padrão de sangramento – Anexo 1). Foi realizado exame de ultrassom transvaginal (USTV) inicial com medida da espessura endometrial, fornecida medicação (UPA ou placebo) a ser iniciada no dia da consulta e administrada por 5 dias consecutivos. Também foi dispensado calendário de sangramento uterino a ser preenchido pela mulher nos próximos 90 dias (Anexo 2). O preenchimento correto do calendário foi orientado e as dúvidas devidamente esclarecidas.

As mulheres foram orientadas a retornar após 90 dias para reavaliação clínica. No retorno foi realizado novo USTV para aferição da espessura endometrial e os calendários de sangramento uterino devidamente preenchidos foram recolhidos para posterior análise.

Técnica de exames

- USTV: Realizado em aparelho Core Vision Toshiba, Japão; com transdutor endocavitário de alta frequência, de 5-7 MHZ, em tempo real, com a mulher em posição ginecológica e com bexiga vazia. A espessura endometrial foi avaliada no corte sagital uterino; com identificação do fundo uterino e o endométrio foi medido na sua maior espessura, da camada basal anterior à camada basal posterior (48) (Figura 1).

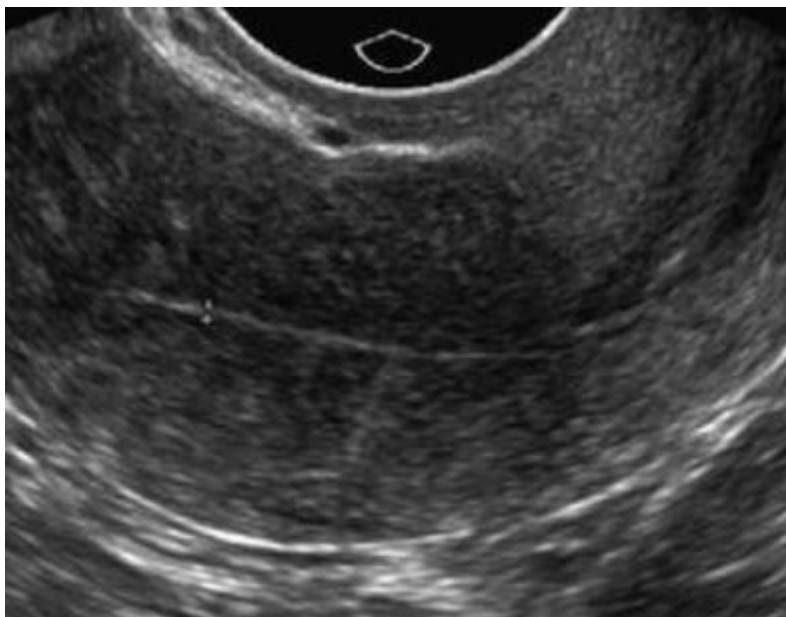


Figura 1: Medida da espessura do endométrio pelo USTV.

Variáveis dependentes

- **Padrão do sangramento:** avaliado aos 90 dias pós início da terapia. Esta melhora foi determinada através do: número total de dias de sangramento nos primeiros 30, 60 e nos 90 dias de avaliação, número de dias entre início do tratamento com UPA/placebo e parada do sangramento, número de dias livres de sangramento (entre a parada do sangramento após o tratamento e o dia em que voltou a sangrar).

- **Espessura endometrial:** avaliada pelo USTV, segundo técnica padrão, medida da maior espessura ântero-posterior. Avaliada em espessura endometrial inicial, espessura endometrial após 90 dias de seguimento, variação da espessura endometrial.

Variáveis independentes

- **Acetato de Ulipristal:** uso de um comprimido de 5mg por dia, via oral, por 5 dias. Iniciado no dia em que a mulher se apresentou com queixas de sangramento inesperado em uso de SIU-LNG.
- **Placebo:** uso de 1 comprimido, por dia, via oral, por 5 dias. Iniciado no dia em que a mulher se apresentou com queixas de sangramento inesperado em uso de SIU-LNG.

Variáveis de controle

- **Idade da mulher:** o tempo de vida decorrido desde o nascimento até o momento de inclusão no estudo, aferido em anos; classificado como variável quantitativa contínua;
- **Número de gestações:** número total de vezes em que a mulher ficou grávida informado na entrevista no momento da inclusão no estudo; classificado como variável quantitativa discreta;
- **Número de partos:** número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo; classificado como variável quantitativa discreta;
- **Número de cesáreas:** 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; classificado como variável quantitativa discreta;
- **Número de partos vaginais:** número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional igual ou superior a 20 semanas por parto vaginal, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo; classificado como variável quantitativa discreta;

- **Número de abortos:** número de gestações da mulher que terminaram com idade gestacional inferior a 20 semanas, informado na entrevista no momento da inclusão no estudo; classificado como variável quantitativa discreta;
- **Índice de massa corpórea (IMC):** critério de avaliação do grau de obesidade de um indivíduo; calculado a partir do peso e altura da mulher, considerando o cálculo do peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros, categorizado em normal de 20 a 24,9 kg/m², sobrepeso de 25 a 29,9 kg/m², obesidade ≥ 30 kg/m² e baixo peso < 20 kg/m²; classificado como variável quantitativa contínua;
- **Tempo de uso do SIU-LNG:** período entre a inserção e o momento da inclusão no estudo, expresso em meses; classificado como variável quantitativa contínua.

Processamento e análise dos dados

Os dados foram digitados em planilha eletrônica do programa Excel para Windows (Microsoft® Corporation, Redmond, WA, EUA) e a análise estatística foi realizada utilizando o programa SAS versão 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Todos os casos randomizados foram submetidos a análise por intenção de tratar. Os dados sociodemográficos foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão e porcentagens. A comparação entre os grupos (UPA e placebo) foi realizada usando o teste χ^2 para variáveis categóricas e os testes Mann-Whitney U e teste t para variáveis contínuas. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Aspectos éticos

Foram seguidas as orientações para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, internacionalmente aceitas, como as contidas na Declaração de Helsinque (2013), bem como as diretrizes e normas que regulamentam a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. As informações colhidas foram utilizadas exclusivamente para os objetivos da pesquisa. Os dados de identificação pessoal das pacientes foram desprezados tão logo a coleta foi finalizada, de forma que o

sigilo da fonte de informação foi assegurado. As fichas foram identificadas apenas por números.

Para realização dessa pesquisa, foram utilizados dados provenientes de um projeto previamente aprovado no CEP-UNICAMP (05/09/2019) sob o número 1.712.847 (Anexo 3), e no CONEP (11/11/2016) sob número 1.809.825 (Anexo 4). Este projeto é intitulado “Estudo experimental, randomizado do uso do acetato de ulipristal oral versus ibuprofeno como tratamento do sangramento uterino anormal em mulheres usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel” . O projeto foi registrado na Plataforma Brasil sob CAAE 53027715.0.0000.5404.

As consultas e exames só foram realizados após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 5). Neste termo as informações a respeito dos riscos, inconvenientes e benefícios da participação no projeto estão redigidas de forma clara e acessível. O termo foi assinado em duas cópias pelas mulheres que aceitaram fazer parte do projeto, sendo uma cópia para arquivo e outra para a mulher. As mulheres foram informadas que os dados relacionados à pesquisa são de conhecimento apenas dos pesquisadores, não existindo forma delas serem identificadas, garantindo assim, o sigilo dessas informações.

O estudo foi inscrito no Clinicaltrials.gov sob NCT031865586.

4. RESULTADOS

Received: 17 July 2019 | Revised: 27 October 2019 | Accepted: 26 November 2019 | First published online: 11 December 2019
DOI: 10.1002/ijgo.13068



CLINICAL ARTICLE
Gynecology

WILEY GYNECOLOGY OBSTETRICS FIGO

A randomized controlled pilot study of ulipristal acetate for abnormal bleeding among women using the 52-mg levonorgestrel intrauterine system

Mariana Fava | Alessandra Peloggia | Luiz F. Baccaro | Sara Castro |
Nelsilene Carvalho | Luis Bahamondes*

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, Family Planning Clinic, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil

*Correspondence

Luis Bahamondes, Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil.
Email: drluisbahamondes@hotmail.com

Funding Information

Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP); National Research Council (CNPq); International Contraceptive Access Foundation

Abstract

Objective: To assess the efficacy of ulipristal acetate (UPA) for reducing abnormal bleeding among women using the 52-mg levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS). **Methods:** A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study conducted from September 1, 2016 to September 30, 2018, at the University of Campinas, Brazil. LNG-IUS users reporting prolonged or frequent uterine bleeding for at least 1 year were randomized to receive 5 mg UPA per day for 5 days or placebo at an identical regimen. Bleeding was recorded for 90 days after treatment began and was compared between the groups.

Results: Of 94 eligible women, 64 with abnormal bleeding associated with LNG-IUS use declined treatment or device removal after counselling regarding anticipated bleeding patterns. For the 25 study participants, differences were nonsignificant between the UPA and placebo groups for number of days before bleeding stopped and days free of bleeding; however, UPA users displayed a trend for shorter duration before bleeding stopped and longer time free of bleeding. A similar trend for mean number of bleeding days at 30-, 60-, and 90-day follow-up was observed.

Conclusion: A nonsignificant trend in reduction of abnormal bleeding was observed among LNG-IUS users taking 5 mg UPA per day for 5 days compared with placebo; however, further research is needed.

ClinicalTrials.gov: NCT03186586

KEYWORDS

Abnormal bleeding; Levonorgestrel intrauterine system; Randomized clinical trial; Treatment; Ulipristal acetate

1 | INTRODUCTION

The 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) is a highly effective contraceptive; it has a Pearl Index of 0.18 contraceptive failures per 100 women-years and is approved for 5 years of use.^{1,2} After placement it induces endometrial alterations with

decidualization of the stroma, atrophy of glandular surfaces, and changes in vascular morphology.^{3,4}

Although many users are satisfied with the LNG-IUS, the main cause of discontinuation is prolonged bleeding, frequent bleeding and/or spotting, or unscheduled bleeding.^{5,6} As a result, women may request early removal of the device and switch to a less effective

method, which impacts contraceptive efficacy and cost-effectiveness. Abnormal bleeding can occur at any time after placement of the device and the etiology is still poorly understood.⁷⁻¹⁰ Several treatments have been used to control abnormal bleeding in LNG-IUS users; however, all have proved unsuccessful.¹¹⁻¹³ Although tranexamic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, mifepristone, and estrogens reduce abnormal uterine bleeding, their effectiveness for treating abnormal bleeding in LNG-IUS users is still under debate.¹¹⁻¹³

Ulipristal acetate (UPA) is a selective progesterone receptor modulator (SPRM), which presents agonist and antagonist actions. It acts as an agent on myometrial, endometrial, and ovarian tissue.¹⁴ It is marketed in the European Union and the USA as an emergency contraceptive pill at a dose of 30 mg, and it can be taken up to 120 hours after unprotected sex.¹⁵ It is also indicated to improve heavy menstrual bleeding associated with uterine leiomyomas, as well as reducing leiomyomas at a dose of 5–10 mg per day.¹⁶⁻²⁰ Abnormal bleeding or heavy menstrual bleeding is reduced or fully relieved by the antiproliferative effects of UPA in both endometrial and myometrial tissue.¹⁶⁻²⁰ In addition, bleeding stopped within 10 days among women with uterine fibroids who used 5 mg UPA per day.^{17,19} Furthermore, intermittent prophylactic administration of 150 mg UPA was given to reduce bleeding among women during the first 4 months after placement of the LNG-IUS.¹³ The authors reported beneficial effects initially; however, by the third treatment, efficacy had been lost. Nevertheless, only 3% of participants discontinued use of the device.¹³

Recently, a randomized controlled trial was published in which users of the etonogestrel-releasing contraceptive implant (ENG implant) received 15 mg UPA per day for 7 days or a placebo.²¹ In this study, UPA reduced the number of bleeding days. We hypothesized that UPA might also reduce the number of days of abnormal bleeding induced by the LNG-IUS. Therefore, the aim of the present study was to evaluate the efficacy of UPA to reduce abnormal bleeding among users of the 52-mg LNG-IUS who presented with abnormal bleeding compared with women who were administered a placebo.

2 | MATERIALS AND METHODS

We conducted a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas Medical School (UNICAMP), Campinas, Brazil, from September 1, 2016 to September 30, 2018. The University's Ethical Committee approved the study and all participating women signed an informed consent form before enrollment. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03186586) and a Consolidated Standards of Reporting Trials guideline was used at the time of planning the study.²²

The study population included women aged 18–45 years who had been using the 52-mg LNG-IUS (Mirena; Bayer Oy, Turku, Finland) for at least 1 year but less than 4 years. These patients came to the clinic reporting complaints of abnormal uterine bleeding that was prolonged (more than 14 days' bleeding) or frequent (less than 24 days between menstrual periods) in the previous month. They requested removal of the IUS or were looking for a treatment for abnormal

bleeding before removal of the device. The staff involved in the study provided additional counseling on the same day the women presented with bleeding complaints regarding bleeding disturbances which could occur during the LNG-IUS use; including the fact that, in many cases, these bleeding disturbances disappeared spontaneously without any medical treatment.

Patients were invited to participate in the trial and were randomly assigned (1:1) to one of two groups using sealed envelopes prepared according to a computerized randomization program by a person not involved in the study. Patients were included sequentially. Exclusion criteria included use of carbamazepine or topiramate, childbirth within the previous 6 months, previous history of abnormal uterine bleeding before LNG-IUS placement, any hematological inherited disorder, or use of anticoagulant drugs. Before enrollment in the study, we performed a transvaginal ultrasound to exclude women with uterine fibroids or endometrial polyps, which can explain heavy or prolonged menses.

Participants assigned to the intervention group received 5 mg UPA (Esmya; Laboratoire Gedeon Richter, France) per day for 5 days, while those assigned to the placebo group received placebo pills with the same dosing regimen that were visually indistinguishable from the UPA pills. The dose of 5 mg UPA per day was chosen based on previous reports of women with uterine fibroids among whom abnormal bleeding stopped within 10 days of treatment.^{17,19} We obtained information on sociodemographic characteristics, obstetric history, weight, height, date of LNG-IUS placement, and bleeding history during the 30 days prior to enrollment. The treatment was delivered to women in an opaque pill vial with a number. Women and healthcare professionals were blinded to the treatment type, and we opened the codes after the last woman completed the study.

All participants received the medication and were instructed to start taking the pills on the day they arrived at the clinic reporting the abnormal bleeding. All women received a bleeding calendar with instructions to record all bleeding episodes daily for 90 days after beginning treatment. Scoring criteria for bleeding were as follows: 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).¹⁶ The independent variable was the treatment and the dependent variable was the improvement in bleeding patterns within 90 days after drug administration.

Transvaginal ultrasonography using a 5–7 MHz endovaginal probe (Core Vision PRO Ultrasound Machine; Toshiba; Japan) was performed before participants started the medication or placebo and 90 days after study initiation to assess endometrial thickness. Endometrial thickness was measured as the maximum anterior-posterior thickness of the endometrial echo from one basal endometrial interface to the other on a long-axis view of the uterus. We considered a woman lost to follow-up if contact with the participant was unsuccessful after three attempts by telephone and/or text message.

We calculated sample size based on a previous study of mifepristone,¹² which reported a mean of 32 ± 15 days of bleeding in groups treated with mifepristone, which represented a reduction of 10% compared with that of placebo. To detect a similar difference in UPA versus placebo with $\beta=0.80$ and $\alpha=0.05$, we estimated a sample size of 15 women in each group, assuming 10% lost to follow-up and as a pilot study to evaluate scaling up.

The analyses were performed according to intention-to-treat analysis, including all randomized women. Sociodemographic characteristics are presented as mean $\pm$ SD and percentages. The category of bleeding days was evaluated using the χ^2 test for categorical data and either the *t* test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables. Statistical analysis was performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3 | RESULTS

Of 94 women evaluated for eligibility, 64 women declined to participate in the study following counselling about their expectations regarding abnormal bleeding associated with use of the LNG-IUS. The remaining 30 women were randomized to either the UPA group

(15 women) or the placebo group (15 women). All 30 participants reported that they took the five pills as instructed. Five women in the placebo group were lost to follow-up after several attempts to contact them by phone call or text message. Consequently, we analyzed the outcomes for 25 women: 15 (100%) women in the UPA group and 10 (66.7%) in the placebo group (Fig. 1).

The sociodemographic characteristics of the participants are shown in Table 1. Women assigned to the UPA or placebo groups were similar for age, body mass index, parity, and other variables. The mean length of LNG-IUS use was 16.7 and 17.2 months for women in the UPA and placebo groups, respectively. The bleeding patterns reported by the women before enrolling in the study were similar between the groups ($P > 0.05$). Frequent bleeding was reported by 3 (20.0%) and 4 (26.7%) women, irregular bleeding by 5 (33.3%) and 6 (40%) women, and prolonged bleeding by 7 (46.7%) and 5 (33.3%) women in the UPA and placebo groups, respectively.

The number of days before bleeding stopped and the days free of bleeding were statistically similar between the two groups ($P > 0.05$), although there was a trend toward fewer days before bleeding stopped (3.3 ± 4.5 vs 6.6 ± 8.5 days; $P = 0.399$) and more days free of bleeding (19.6 ± 14.0 vs 11.7 ± 9.5 days; $P = 0.177$) among users of UPA compared with placebo (Table 2). Furthermore, 30, 60, and 90 days after

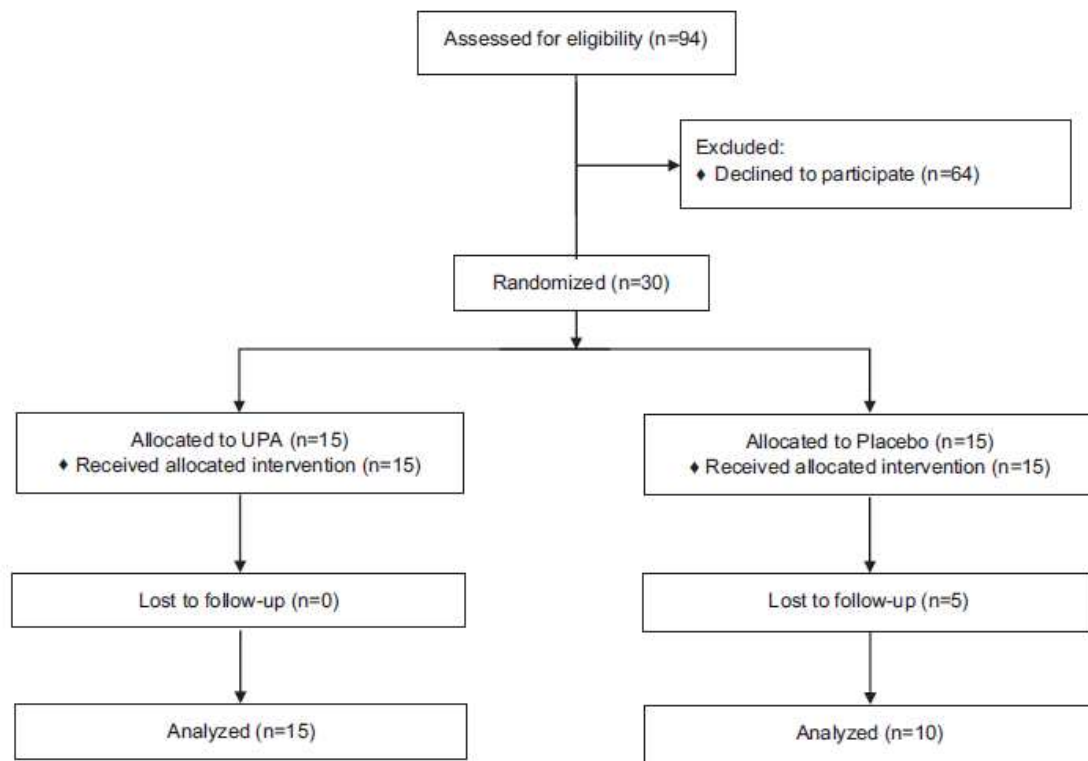


FIGURE 1 Flow diagram of enrollment and follow-up of LNG-IUS users with abnormal bleeding randomized to UPA or placebo.

TABLE 1 Sociodemographic and clinical characteristics of the trial participants randomized to ulipristal acetate or placebo.

Variables	UPA group (n=15) No. (%)	Placebo group (n=10) No. (%)	P value
Age, y			
20–29	4 (26.7)	3 (30.0)	0.873
30–39	8 (53.3)	4 (40.0)	
≥40	3 (20.0)	3 (30.0)	
Body mass index			
20–24.9	3 (21.4)	4 (40.0)	0.660
25–29.9	7 (50.0)	4 (40.0)	
>30	4 (28.6)	2 (20.0)	
Parity			0.653
Nulliparous	3 (20.0)	3 (30.0)	
≥1 delivery	12 (80.0)	7 (70.0)	
Previous cesarean delivery			0.428
Yes	9 (60.0)	4 (40.0)	
Previous abortion			1.000
Yes	5 (33.3)	4 (40.0)	
Previous treatment for bleeding disturbances associated with LNG-IUS			1.000
Yes	3 (20.0)	2 (20.0)	

Abbreviations: UPA, ulipristal acetate; LNG-IUS, levonorgestrel intrauterine system.

initiation of treatment, the mean number of bleeding days was not statistically different between groups ($P>0.05$), although there was a trend toward fewer bleeding days among the UPA group compared with the placebo group (Table 2, Fig. 2). Endometrial thickness at baseline compared with at 90 days was similar among both treatment groups (4.7 ± 1.2 vs 6.2 ± 4.5 days; $P=0.618$). One IUS was removed from a participant in the UPA group, and in general the main adverse effect

reported during the treatment period was headache. No other adverse events were reported.

4 | DISCUSSION

We compared the efficacy of UPA against a placebo to control abnormal bleeding among users of the 52-mg LNG-IUS. We observed a trend toward fewer days before bleeding stopped and more days free of bleeding in the UPA group compared with the placebo group. Almost two-thirds of eligible participants who complained of abnormal bleeding declined to participate in the trial because they reported no need for medication, or they did not wish to have the device removed after they had received counselling on abnormal bleeding associated with the LNG-IUS prior to enrollment.

Many studies have investigated different therapies for the treatment of abnormal uterine bleeding among users of progestin-only contraceptive methods. Zigler et al.²¹ reported a reduction in the number of days of frequent bleeding in ENG implant users following administration of UPA at a dose of 15 mg per day for 7 days when compared with a placebo. Furthermore, Phupong et al.²³ reported high efficacy of tranexamic acid in the treatment of irregular bleeding associated with Norplant implant use; however, there was no long-term benefit.

A variety of treatments have been used to control abnormal bleeding associated with use of the LNG-IUS. However, only a few studies have evaluated UPA. Sordal et al.¹¹ conducted a trial in which they compared tranexamic acid, mefenamic acid, and placebo during episodes of bleeding or spotting during the first 3 months after LNG-IUS placement. They found no benefit of either drug under evaluation.

Based on the effect of tamoxifen on antagonism of endometrial estrogen receptor β cells and down-regulation of endometrial angiogenesis, Cohen et al.²⁴ conducted a trial to determine if a course of oral tamoxifen initiated following LNG-IUS placement could reduce

TABLE 2 Bleeding patterns reported by trial participants.

Variables	UPA group		Placebo group		P value ^a
	n	Mean $\pm$ SD	n	Mean $\pm$ SD	
Days before bleeding stopped	n=14	3.3 $\pm$ 4.5	n=10	6.6 $\pm$ 8.5	0.399
Days free of bleeding	n=14	19.6 $\pm$ 14.0	n=10	11.7 $\pm$ 9.5	0.177
Total bleeding in 90 days	n=14	29.8 $\pm$ 13.4	n=10	39.1 $\pm$ 25.8	0.501
Total bleeding in 60 days	n=15	19.1 $\pm$ 8.8	n=10	28.6 $\pm$ 18.3	0.292
Total bleeding in 30 days	n=15	10.5 $\pm$ 6.2	n=10	14.7 $\pm$ 10.0	0.405
Total spotting in 90 days	n=15	13.5 $\pm$ 8.8	n=10	16.5 $\pm$ 9.5	0.487
Initial endometrial thickness	n=15	4.5 $\pm$ 1.4	n=10	6.1 $\pm$ 2.7	0.080
Endometrial thickness at 90 days after baseline	n=14	4.7 $\pm$ 1.2	n=10	6.2 $\pm$ 4.5	0.618
Endometrial thickness variation	n=14	0.1 $\pm$ 1.2	n=10	0.1 $\pm$ 4.5	0.618

Abbreviations: UPA, ulipristal acetate.

^aMann-Whitney U test.

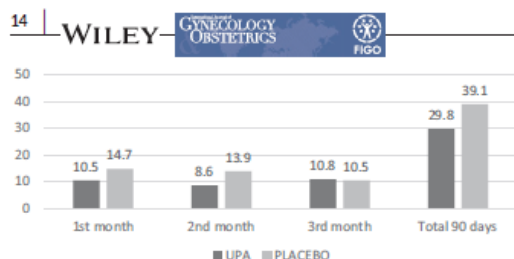


FIGURE 2 Mean number of bleeding days reported by levonorgestrel intrauterine system users with abnormal bleeding randomized to ulipristal acetate or placebo.

bleeding/spotting days. They found no improvement in early abnormal bleeding or satisfaction among new users of the device.

In 2010, Warner et al.¹³ published a trial in which UPA was administered for prevention of abnormal bleeding after LNG-IUS placement. However, the benefit of UPA was observed only in the first months of use. In that study, UPA was prescribed at a dose of 50 mg per day for 3 days on days 21, 49, and 77 after device placement and the investigators concluded that UPA was initially beneficial; however, by the third treatment round, it was disadvantageous. The authors also concluded that UPA likely had little promise for the prevention of abnormal bleeding associated with LNG-IUS use.

The present study assessed the effect within the first 3 months after drug administration among women who had used the LNG-IUS for at least 1 year. UPA was administered at a dose of 5 mg per day for 5 days, which was a dose lower than that used by Warner et al. (50 mg per day for 3 days on days 21, 49, and 77).¹³ However, we observed a trend suggesting that UPA may help control abnormal bleeding. Further investigation of UPA at different doses and dosing regimens, as well as longer periods of follow-up, is warranted. Although UPA may reduce abnormal uterine bleeding through its antiproliferative effects,¹⁸ our study did not demonstrate obvious differences in endometrial thickness among women treated with either UPA or placebo.

The strengths of the present study are that it was a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. The study also included careful monitoring of compliance with the study drug treatment. However, limitations include the small sample size, which probably resulted in findings that were not statistically significant. We also experienced a substantial loss to follow-up for placebo users even after multiple contact attempts. We speculate that bleeding improved spontaneously in some women and they decided not to return to the clinic. Regardless, in a small sample, women lost to follow-up are a challenge for data interpretation.

Abnormal uterine bleeding during use of the LNG-IUS or subdermal implants is the main cause of early removal for both contraceptives.¹² The common treatments tested so far have proven unsuccessful at resolving this situation. If UPA is adequate for treating LNG-IUS users who experience abnormal bleeding, this could be a major therapeutic advance. However, the high up-front cost of UPA at the pharmacy is a major barrier in many clinical settings, and an additional disadvantage is that the product is marketed in boxes of 28 pills.

Use of UPA among women with abnormal bleeding associated with the LNG-IUS or subdermal implants requires more evaluation. Larger studies that measure the impacts of UPA on different abnormal bleeding patterns, including patients with different characteristics (e.g. overweight and obese women) are required to establish efficacy, dose, and dosing regimens.

In conclusion, our study suggests that UPA at a dose of 5 mg per day for 5 days may reduce the time taken for bleeding to stop and may increase the period free of bleeding among users of the 52-mg LNG-IUS who report abnormal bleeding. However, these differences were not significant when compared with a placebo. Furthermore, two-thirds of the women with abnormal bleeding associated with use of the LNG-IUS did not elect treatment or device removal after counselling regarding the possibility of menstrual disturbance. Owing to the lack of a better standard of care, UPA could be a therapy for 52-mg LNG-IUS users who experience abnormal bleeding; however, because no significant effect of UPA treatment was observed, further research is needed.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MF, AP, SC, and NC recruited the participants, followed them up, and performed the ultrasound exams. All authors contributed equally to designing the study, writing the manuscript, and approval of the final version.

ACKNOWLEDGMENTS

This study received partial financial support from the Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) award No. 2015/20504-9 and the National Research Council (CNPq), grant #573747/2008-3. The LNG-IUS devices were donated by the International Contraceptive Access Foundation, Turku, Finland under an unrestricted grant. Donors were not involved in the design of the study protocol, the study itself, data analysis, or manuscript writing.

CONFLICTS OF INTEREST

LB is an advisory member without remuneration of the ICA Foundation Board of Trustees, Finland, and has received an honorarium from Bayer Pharma as a speaker. The other authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;626:43–49.
2. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: Long-term contraception and therapeutic effects. *Womens Health (Lond).* 2005;1:171–182.
3. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod.* 1995;10:2390–2394.
4. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception.* 2007;6(Suppl):S93–S98.

5. Carvalho NM, Chou V, Modesto W, Margatho D, Garcia EAL, Bahamondes L. Relationship between user satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system and bleeding patterns. *J Obstet Gynecol Res*. 2017;43:1732–1737.
6. 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.
7. 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.
8. Heikinheimo O, Inki P, Schmelter T, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Bleeding pattern and user satisfaction in second consecutive levonorgestrel-releasing intrauterine system users: Results of a prospective 5-year study. *Hum Reprod*. 2014;29:1182–1188.
9. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, O'Flynn M, Kunz M, Heikinheimo O. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)—a multi-centre prospective study. *Hum Reprod*. 2010;25:354–359.
10. Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1996;54:201–208.
11. Sordal T, Inki P, Draeby J, O'Flynn M, Schmelter T. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121:934–941.
12. Lal S, Kriplani A, Kulshrestha V, Sharma M, Agarwal N. Efficacy of mifepristone in reducing intermenstrual vaginal bleeding in users of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Gynecol Obstet*. 2010;109:128–130.
13. Warner P, Guttinger A, Glasier A, et al. Randomized placebo-controlled trial of CDB-2914 in new users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system shows only short-lived amelioration of unscheduled bleeding. *Hum Reprod*. 2010;25:345–353.
14. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids*. 2003;68:1013–1017.
15. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: Postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception*. 2014;89:431–433.
16. Talaulikar VS, Manyonda IT. Ulipristal acetate: A novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids. *Adv Ther*. 2012;29:655–663.
17. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409–420.
18. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. *J Obstet Gynecol*. 2018;38:813–817.
19. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421–432.
20. Barlow DH, Lumsden MA, Fauser BC, Terrill P, Bestel E. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. *Hum Reprod*. 2014;29:480–489.
21. Zigler RE, Madden T, Ashby C, Wan L, McNicholas C. Ulipristal Acetate for unscheduled bleeding in Etonogestrel implant users: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2018;132:888–894.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:e1–e37.
23. Phupong V, Sophonsritsuk A, Taneeapanichskul S. The effect of tranexamic acid for treatment of irregular uterine bleeding secondary to Norplant use. *Contraception*. 2006;73:253–256.
24. Cohen MA, Simmons KB, Edelman AB, Jensen JT. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the Levonorgestrel 52 mg intrauterine system: A randomized controlled trial. *Contraception*. 2019, in press.

5. DISCUSSÃO

Nós comparamos o uso de UPA com placebo para controle do SUA em usuárias do SIU-LNG 52mg. Embora não significativa do ponto de vista estatístico, observamos uma tendência no grupo de mulheres que recebeu UPA, quando comparado ao grupo do placebo, para um menor número de dias para interrupção do sangramento e maior número de dias livre de sangramento, isto é, maior tempo para a mulher voltar a sangrar. No entanto, é importante ressaltar que apesar do SUA ser queixa frequente das usuárias, quase dois terços das mulheres que referiram SUA induzido pelo SIU-LNG na consulta, não desejaram participar do estudo ou tomar medicamentos para controle do sangramento, além de optarem por manter o dispositivo. Ou seja, a orientação oferecida prévia à inserção e durante o seguimento ambulatorial é essencial, e muitas vezes suficiente para controlar as queixas relacionadas ao método (25), o que reflete o bom aconselhamento oferecido em nosso serviço.

Como o SUA induzido pelos métodos anticoncepcionais contendo somente progestágeno é a principal causa de descontinuidade dos mesmos, diversos estudos foram conduzidos para investigar possíveis terapias, entretanto poucos avaliaram UPA. Em 2018, Zigler *et al.* (47) publicaram um ensaio clínico com uso de UPA na dose de 15mg/dia por sete dias com redução do número de dias de sangramento em usuárias de implante de etonogestrel, o que nos entusiasmou a conduzir este estudo com a hipótese de resultados semelhantes de UPA em usuárias do SIU-LNG de 52mg.

Diversos tratamentos foram avaliados para o sangramento induzido pelo SIU-LNG. Em 2013, Sordal *et al.* (32) publicou um ensaio clínico comparando ácido tranexâmico, ácido mefenâmico e placebo para controle de *spotting* nos primeiros três meses de uso do SIU-LNG e não encontraram benefício de nenhuma das drogas. Posteriormente, Cohen *et al* (36), baseado no efeito comprovado endometrial do tamoxifeno, conduziu ensaio clínico com uso da medicação após inserção do SIU-LNG e também não encontrou melhora dos índices de satisfação das usuárias.

Em 2010, Warner *et al.* (46) publicou um ensaio clínico testando UPA para prevenção de SUA induzido por SIU-LNG. Neste estudo foi prescrito UPA na dose de 50 mg ao dia por três dias nos dias 21, 49 e 77 contando desde a inserção, com melhora apenas no primeiro ciclo e inclusive piora do padrão de sangramento no terceiro ciclo de UPA. Os autores concluíram, portanto, que UPA provavelmente não teria um papel promissor na prevenção do sangramento uterino anormal induzido pelo SIU-LNG.

Em nosso estudo, por outro lado, nós avaliamos o padrão de sangramento por 90 dias a partir da intervenção, período menos extenso que o avaliado pelo grupo de Warner (acompanhou por 180 dias) e administramos UPA em dose inferior, de 5 mg ao dia por 5 dias. Apesar de termos observado uma tendência que sugere que UPA possa ajudar a controlar o sangramento, novos estudos, que testem diferentes regimes e doses, avaliem número maior de mulheres assim como período de seguimento maior das mesmas, são necessários para estabelecer evidência.

Apesar de seu uso já estabelecido no tratamento de miomas sintomáticos e como contracepção de emergência (50), os efeitos endometriais de UPA são complexos e ainda não são completamente entendidos. São descritas alterações endometriais associadas ao modulador do receptor de progesterona (PAEC, da sigla em Inglês para "*progesterone receptor modulator associated endometrial changes*"), tais como endométrio cístico com glândulas dilatadas, metaplasia eosinofílica, baixa taxa de mitose em glândulas e estroma (51,52). Estas alterações endometriais parecem ser reversíveis e não há relatos de maior risco de malignidade endometrial induzida por UPA (53). Entretanto, será necessário alertar os patologistas sobre estes achados que podem se assemelhar à hiperplasia endometrial. Apesar de ter sido mostrado que UPA pode reduzir o SUA em mulheres com miomatose uterina durante o preparo para cirurgia, por seus efeitos antiproliferativos (42), em nosso estudo não encontramos diferença na espessura endometrial entre as mulheres tratadas com UPA ou placebo.

Recentemente o uso do UPA em mulheres com miomatose uterina foi estendido dos primeiros 90 dias, para até um ano, como aprovado pelas autoridades

sanitárias da Europa. Isto ocorreu, pelo fato de muitas mulheres, que estavam utilizando o medicamento, terem solicitado manter a terapia medicamentosa e não serem operadas, uma vez que se encontravam com bom controle do sangramento e em amenorreia. Entretanto, nestas mulheres submetidas a terapia estendida, foram descritos casos de insuficiência hepática, inclusive em três deles foi necessário transplante hepático. Este fato levou vários médicos a evitar o uso de UPA, já que confundem o uso por curto prazo, que não tem mostrado efeitos deletérios hepáticos, com o uso a longo prazo (54,55).

Nosso trabalho tem como fortalezas o fato de ser um ensaio clínico randomizado duplo cego e abordar tema relevante para prática clínica. Além disso, foi feito monitoramento cuidadoso das mulheres, especialmente acerca dos medicamentos administrados. No entanto, o trabalho tem algumas limitações importantes. Primeiramente, o tamanho da amostra foi pequeno, o que provavelmente resultou nos resultados estatisticamente não significativos. A amostra já era restrita inicialmente e nós tivemos uma perda de seguimento no grupo placebo de cinco casos, o que correspondia a um terço do grupo, mesmo após múltiplas tentativas de contato telefônico sem sucesso. Obviamente, em uma amostra pequena, é difícil interpretar a causa da perda de casos. Podemos especular que as mulheres apresentaram melhora espontânea do sangramento e por isso não retornaram, ou até mantiveram o sangramento inalterado e procuraram outro serviço para avaliação terapêutica e até retirada do SIU-LNG ou até mesmo esquecimento da consulta. Independente da causa, o número de perda de seguimento foi relevante e impactou nos resultados do estudo.

Outra possível crítica em nosso trabalho foi a escolha da posologia de UPA de 5mg/dia por cinco dias. UPA já tem seu uso estabelecido para o tratamento da miomatose uterina e contracepção de emergência nas doses de 5-10mg/dia e 30mg respectivamente (39-42). Apesar de nosso trabalho ser um estudo piloto e sem uma posologia recomendada para esta situação, baseamos diversos aspectos de nosso projeto no artigo publicado por *Zigler et al.* (47) em que foi utilizado UPA 15 mg/dia em usuárias de implante com etonogestrel com bons resultados. Eles utilizaram comprimidos de UPA de 30 mg (dose usada para anticoncepção de emergência) e cortaram ao meio para

administrar apenas 15 mg, o que não é considerado prática clínica adequada. A falta de evidência estatística, além de poder ter sofrido impacto pelo pequeno tamanho amostral, também pode ter sido influenciada pela dose baixa de UPA. Novos estudos são necessários para avaliar essa hipótese.

O SUA durante o uso do SIU-LNG ou implantes subdérmicos é a principal causa de remoção de ambos contraceptivos (17). Os tratamentos testados até o momento se provaram inadequados para resolver essa situação. Se UPA, ou outra terapia, for comprovadamente terapêutica para essas usuárias que sofrem de SUA, será um avanço terapêutico enorme. Uma importante barreira para desenvolver estudos com UPA é o seu custo elevado, além da desvantagem de o produto ser vendido em caixas de 28 comprimidos.

Em conclusão, nosso estudo sugere que UPA na dose de 5mg ao dia por cinco dias possa reduzir o número de dias e o volume de sangramento e aumentar o período livre de sangramento em mulheres com sangramento uterino anormal usuárias do SIU-LNG de 52mg. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, dois terços das mulheres com SUA induzido por SIU-LNG não desejaram tratamento ou remoção do dispositivo após orientação sobre o efeito colateral possível de disfunção menstrual. Portanto, UPA pode ser uma terapia para usuárias de SIU-LNG que apresentam SUA ou SMA, no entanto, devido ao fato de resultados não estatisticamente significativos de UPA em nosso estudo, novas pesquisas são necessárias.

6. CONCLUSÕES

Foi observada uma tendência a redução e melhora do sangramento em usuárias de SIU-LNG que receberam UPA 5mg por 5 dias em relação ao placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa no padrão de sangramento uterino entre os grupos.

Não houve diferença significativa na espessura endometrial de usuárias de SIU-LNG entre os grupos que utilizaram UPA ou placebo.

São necessários estudos futuros para determinar se UPA é uma opção útil para controle de sangramento uterino anormal induzido pelo SIU-LNG.

7. REFERÊNCIAS

1. Luukkainen T. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;626:43-9.
2. Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception.* 2012;85(3):224-34.
3. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system: long-term contraception and therapeutic effects. *Womens Health (Lond).* 2005;1(2):171-82.
4. 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(6):498-506.
5. Attia AM, Ibrahim MM, Abou-Setta AM. Role of the levonorgestrel intrauterine system in effective contraception. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:777-85.
6. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod.* 1995;10(9):2390-4.
7. Guttinger A, Critchley HO. Endometrial effects of intrauterine levonorgestrel. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S93-8.
8. Labied S, Galant C, Nisolle M, Ravet S, Munaut C, Marbaix E, et al. Differential elevation of matrix metalloproteinase expression in women exposed to levonorgestrel-releasing intrauterine system for a short or prolonged period of time. *Hum Reprod.* 2009;24(1):113-21.
9. Lewis RA, Taylor D, Natavio MF, Melamed A, Felix J, Mishell D, Jr. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cervical mucus quality and sperm penetrability. *Contraception.* 2010;82(6):491-6.
10. Moraes LG, Marchi NM, Pitoli AC, Hidalgo MM, Silveira C, Modesto W, et al. Assessment of the quality of cervical mucus among users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system at different times of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2016;21(4):318-22.

11. Natavio MF, Taylor D, Lewis RA, Blumenthal P, Felix JC, Melamed A, et al. Temporal changes in cervical mucus after insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2013;87(4):426-31.
12. Barbosa I, Bakos O, Olsson SE, Odland V, Johansson ED. Ovarian function during use of a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception*. 1990;42(1):51-66.
13. Bahamondes L, Fernandes A, Monteiro I, Bahamondes MV. Long-acting reversible contraceptive (LARCs) methods. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019.
14. 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.
15. Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not? *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):822-9.
16. 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.
17. Carvalho NM, Chou V, Modesto W, Margatho D, Garcia EAL, Bahamondes L. Relationship between user satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system and bleeding patterns. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(11):1732-7.
18. 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):1393-9.
19. Maldonado LY, Sergison JE, Gao X, Hubacher D. Menstrual bleeding and spotting with the Levonorgestrel Intrauterine System (52 mg) during the first-year after insertion: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019.
20. 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(2):129-32.

21. Cox M, Tripp J, Blacksell S. Clinical performance of the levonorgestrel intrauterine system in routine use by the UK Family Planning and Reproductive Health Research Network: 5-year report. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2002;28(2):73-7.
22. Spencer JC, Louie M, Moulder JK, Ellis V, Schiff LD, Toubia T, et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):574.e1-.e9.
23. Trussell J, Lalla AM, Doan QV, Reyes E, Pinto L, Gricar J. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception*. 2009;79(1):5-14.
24. Peterson HB, Curtis KM. Clinical practice. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med*. 2005;353(20):2169-75.
25. 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(4):608-13.
26. Zigler RE, McNicholas C. Unscheduled vaginal bleeding with progestin-only contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):443-50.
27. Heikinheimo O, Inki P, Schmelter T, Gemzell-Danielsson K. Bleeding pattern and user satisfaction in second consecutive levonorgestrel-releasing intrauterine system users: results of a prospective 5-year study. *Hum Reprod*. 2014. p. 1182-8.
28. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Boubli L, O'Flynn M, Kunz M, Heikinheimo O. Bleeding pattern and safety of consecutive use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS)--a multicentre prospective study. *Hum Reprod*. 2010;25(2):354-9.
29. Suvisaari J, Lahteenmaki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1996;54(4):201-8.
30. Hickey M, d'Arcangues C. Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. *Contraception*. 2002;65(1):75-84.
31. Xiao BL, Zhou LY, Zhang XL, Jia MC, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception*. 1990;41(4):353-62.

32. Sordal T, Inki P, Draeby J, O'Flynn M, Schmelter T. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):934-41.
33. Madden T, Proehl S, Allsworth JE, Secura GM, Peipert JF. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):129.e1-8.
34. Lal S, Kriplani A, Kulshrestha V, Sharma M, Agarwal N. Efficacy of mifepristone in reducing intermenstrual vaginal bleeding in users of the levonorgestrel intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):128-30.
35. Papaikonomou K, Kopp Kallner H, Soderdahl F, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone treatment prior to insertion of a levonorgestrel releasing intrauterine system for improved bleeding control - a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2018;33(11):2002-9.
36. Cohen MA, Simmons KB, Edelman AB, Jensen JT. Tamoxifen for the prevention of unscheduled bleeding in new users of the levonorgestrel 52-mg intrauterine system: a randomized controlled trial. *Contraception.* 2019;100(5):391-6.
37. Friedlander E, Kaneshiro B. Therapeutic Options for Unscheduled Bleeding Associated with Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(4):593-603.
38. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids.* 2003;68(10-13):1013-7.
39. Levy DP, Jager M, Kapp N, Abitbol JL. Ulipristal acetate for emergency contraception: postmarketing experience after use by more than 1 million women. *Contraception.* 2014;89(5):431-3.
40. Talaulikar VS, Manyonda IT. Ulipristal acetate: a novel option for the medical management of symptomatic uterine fibroids. *Adv Ther.* 2012;29(8):655-63.
41. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20.
42. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. *J Obstet Gynaecol.* 2018:1-5.

43. Huang Y, Jensen JT, Brache V, Cochon L, Williams A, Miranda MJ, et al. A randomized study on pharmacodynamic effects of vaginal rings delivering the progesterone receptor modulator ulipristal acetate: research for a novel estrogen-free, method of contraception. *Contraception*. 2014;90(6):565-74.
44. Barlow DH, Lumsden MA, Fauser BC, Terrill P, Bestel E. Individualized vaginal bleeding experience of women with uterine fibroids in the PEARL I randomized controlled trial comparing the effects of ulipristal acetate or placebo. *Hum Reprod*. 2014;29(3):480-9.
45. Donnez J, Tomaszewski J, Vazquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baro F, et al. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366(5):421-32.
46. Warner P, Guttinger A, Glasier AF, Lee RJ, Nickerson S, Brenner RM, et al. Randomized placebo-controlled trial of CDB-2914 in new users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system shows only short-lived amelioration of unscheduled bleeding. *Hum Reprod*. 2010;25(2):345-53.
47. Zigler RE, Madden T, Ashby C, Wan L, McNicholas C. Ulipristal Acetate for Unscheduled Bleeding in Etonogestrel Implant Users: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):888-94.
48. Massai MR, Pavez M, Fuentealba B, Croxatto HB, d'Arcangues C. Effect of intermittent treatment with mifepristone on bleeding patterns in Norplant implant users. *Contraception*. 2004;70(1):47-54.
49. ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):409-11.
50. Rozenberg S, Praet J, Pazzaglia E, Gilles C, Manigart Y, Vandromme J. The use of selective progestin receptor modulators (SPRMs) and more specifically ulipristal acetate in the practice of gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(4):393-9.
51. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(6):556-69.

52. Whitaker LH, Murray AA, Matthews R, Shaw G, Williams AR, Saunders PT, et al. Selective progesterone receptor modulator (SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. *Hum Reprod.* 2017;32(3):531-43.
53. De Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:56-64.
54. Donnez J, Arriagada P, Marciniak M, Larrey D. Liver safety parameters of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: a comprehensive review of the clinical development program. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1225-1232.
55. Rabe T, Saenger N, Ebert AD, et al. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Medical Treatment of Uterine Fibroids with a Focus on Ulipristal Acetate [published correction appears in *Biomed Res Int.* 2018 Nov 28;2018:6124628]. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1374821. Published 2018 Jun 24.

8.ANEXOS

ANEXO 1. Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

ESTUDO EXPERIMENTAL, RANDOMIZADO DO USO DO ACETATO DE ULIPRISTAL ORAL VERSUS IBUPROFENO COMO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM MULHERES USUÁRIAS DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

INICIAIS: _____ Numero de PF _____ N°de ICA _____

Data de nascimento: ____/____/____

Peso: _____ kg Altura: _____ m IMC: _____

Gesta:[] Para:[] Abortos:[] Cesáreas:[]

Filhos vivos:[] Data do ultimo nascimento: ____/____/____

Data da Inserção do SIU-LNG: ____/____/____

Padrão Menstrual nesta consulta com queixas:

[1] Sangramento frequente (mais de 5 episódios de sangramento)

[2] Sangramento irregular (Entre 3 e 5 episódios com menos de 3 intervalos livres de sangramento no período de 14 dias ou mais)

[3] Sangramento prolongado (1 ou mais episódios de sangramento nos últimos 14 dias ou mais)

Desde quando tem problemas menstruais? ____/____/____

Já fez algum tipo de tratamento? [1] Sim [2] Não

Se SIM, qual? _____

Assinou TCLE? [1] Sim [2] Não (FIM DO ESTUDO)

Recebeu Medicação? [1] Sim [2] Não Número do envelope (_____)

Recebeu orientação sobre calendário menstrual? [1] Sim [2] Não

US de início: [1] Sim [2] Não

DATA: ____/____/____

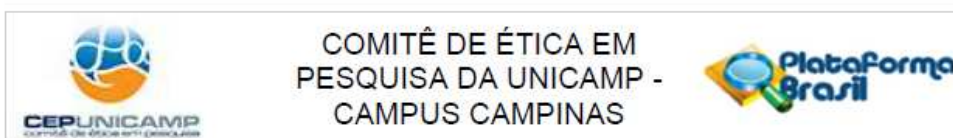
RESULTADO: _____

U.S. dos 90 dias: [1] Sim [2] Não

DATA: ____/____/____

RESULTADO: _____

Anexo 3. Parecer Consubstanciado CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO EXPERIMENTAL, RANDOMIZADO DO USO DO ACETATO DE ULIPRISTAL ORAL VERSUS IBUPROFENO COMO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM MULHERES USUÁRIAS DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

Pesquisador: Luis Guillermo Bahamondes

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 3

CAAE: 53027715.0.0000.5404

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

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.712.847

Apresentação do Projeto:

Introdução

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é um método contraceptivo com alta eficácia, de longa duração, reversível, que apresenta uma falha de entre 0,1 e 0,5/100 mulheres ano.¹⁻² Este SIU-LNG libera LNG na dose de 20 mcg/dia e tem uma duração aprovada de uso 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.³ Ao nível de endométrio, proporciona efeito antiproliferativo e forte expressão de marcadores locais de decidualização endometrial, incluindo receptor de prolactina e fator de crescimento insulínico-like de ligação a proteína 1. Como há diminuição da imunorreatividade ao nível de marcador de proliferação celular (Ki-67), leva à atrofia endometrial. Dentro do mecanismo de ação ocorre também espessamento do muco cervical, o que impede a passagem dos espermatozoides através do canal cervical e as condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, prevenindo a fecundação. Em algumas

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@fom.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.712.847

mulheres, pode haver inibição da ovulação.⁴⁻⁷ Tem sido mostrado que o SIU-LNG, além de sua elevada eficácia contraceptiva apresenta benefícios não contraceptivos, principalmente no tocante ao tratamento do sangramento menstrual abundante (SMA), dismenorreia, endometriose, adenomiose, hiperplasia do endométrio e esta aprovado também como tratamento para proteção endometrial nas mulheres na pos-menopausa em terapia hormonal estrogênica e em 2 pacientes que apresentam morbidades que contraindiquem o uso de método anticoncepcional com estrogênio.⁷⁻¹⁶ O SIU-LNG apresenta como contraindicações: suspeita de gravidez; doença inflamatória pélvica atual ou recorrente; infecção do trato genital inferior; endometrite posparto; aborto infectado durante os últimos 3 meses; cervicite purulenta; tumores malignos uterinos ou cervicais; SMA sem diagnóstico; anomalias uterinas congênitas ou adquiridas, condições associadas com aumento de susceptibilidade a infecções; doenças hepáticas agudas ou tumores hepáticos; hipersensibilidade ao LNG.¹¹⁻¹⁷ O SIU-LNG não aumenta o risco cardiovascular e de câncer de mama e de útero e não provoca perda de massa óssea. Mas, apesar dos seus benefícios, ainda não é amplamente utilizado pelos ginecologistas, devido às dificuldades como a necessidade de treinamento para sua colocação, crença de que a inserção é dolorosa e pelo custo elevado. Além disso, o preconceito e falta de conhecimento do método implicam em restrições de uso.^{8,14,16} Uma das principais causas de descontinuidade deste método é o sangramento inesperado e anormal principalmente aquele denominado spotting, o qual é mais comum que ocorra durante os primeiros meses pós-inserção. Os mecanismos moleculares que iniciam o sangramento uterino nas usuárias de SIU-LNG não são totalmente esclarecidos. Citocinas pró-inflamatórias, proteases e fatores angiogênicos desempenham papel importante na determinação do sangramento nas usuárias do SIU-LNG.¹⁴ Entretanto, apesar de ser a causa primária de descontinuação precoce, não existem tratamentos efetivos para os casos de sangramento inesperado, irregular ou anormal em uso do SIU-LNG. Um tratamento eficaz poderia ajudar a diminuir a taxa de descontinuidade do método, melhoraria o custo-efetividade do SIU-LNG, melhoraria a qualidade de vida das usuárias. Porém, não há um tratamento efetivo até o presente momento. O mifepristone é um seletivo progesterone receptor modulator (SPRM, modulador de receptor de progesterona), promove aumento da regulação de receptores de estrogênio endometriais e promoção de mecanismos de reparo tecidual. O mesmo tem sido estudado como tratamento do SMA em mulheres usuárias de SIU-LNG, mostrando alguma promessa de redução do sangramento. Infelizmente esse medicamento está aprovado em poucos países devido ao efeito abortivo.¹⁸⁻²⁰ Outro SPRM é o Acetato de Ulipristal (Ulipristal acetate; UPA), o qual está aprovado na maioria dos países Europeus e nos Estados Unidos da América com o nome de EllaOne e EllaR,

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.712.847

respectivamente como anticoncepcivo de emergência na dose unica de 30 mg.²¹⁻²⁹ Também esta aprovado na maioria dos países Europeus com o nome de EsmyaR para uso por dia na dose de 5 mg durante tres meses (embora ja testado para uso por 12 meses) como tratamento para redução de miomas uterinos 30-37 e na dose de 5 e 10 mg esta em estudo para ser utilizados como contraceptivos orais regulares. Esta pode ser uma opção viável de tratamento para o sangramento anormal induzido pelo SIU-LNG. O UPA se liga e antagoniza a ação da progesterona ao nível do receptor. Apresenta atividade nos ovários e no endometrio, com um efeito dose-dependente na inibição da ovulação e maturação do endometrio.³⁸⁻⁴⁰ Existem evidencias, embora restritas, de que a administração de UPA provoca atrofia do endométrio de forma rápida interrompendo o sangramento uterino. 4 Entretanto, também existem evidencias de que o uso de UPA nao tem aplicação como preventivo do sangramento induzido pelo SIU-LNG.⁴² Um único estudo da avaliação do UPA no tratamento do SMA em usuárias de SIU-LNG apresentou uma pequena vantagem inicial, somente durante o primeiro mes de uso. No entanto, esse estudo apresentou vieses, pois envolveu todas as usuarias de SIU-LNG, nao sendo excluídas as com distúrbios de coagulação, o que pode ter mascarado um beneficio do UPA nesse subgrupo de mulheres com tendência a sangramento intenso ou prolongado.⁴² Entretanto, também existem evidencias de que o uso de SPRM provocam alteracoes cisticas no endometrio que imitam hiperplasia, embora os estudos descartem este fato.^{39,41}. Se o UPA e capaz de induzir a interrupcao do sangramento rápida e completa, com uma dose de 10 mg por dia em mulheres com SMA por miomas,^{31,38,39} ele poderia melhorar os padroes de sangramento anormal nas usuárias de SIU-LNG, proporcionando as mulheres e médicos uma opção para o tratamento do sangramento irregular induzido pelo SIU-LNG, levando a uma melhora na aceitabilidade do método, com reducao das taxas de abandono. Como o UPA nao esta aprovado para uso no Brasil, precisaremos importar a medicação (UPA). Existe um acordo verbal com a Dra Delphine Levy Diretora medica do laboratório HRA Pharma de Paris que e o fabricante da droga para o fornecimento da mesma para o estudo, apos aprovação da CONEP e da ANVISA. O Ibuprofeno e um anti-inflamatorio nao esteroide, inibidor nao-selectivo da enzima cyclooxygenase (COX), que e exigida para a síntese dos prostaglandinas. COX e necessária para converter o ácido araquidonico em prostaglandina H₂ (PGH₂). A inibicao de COX pelo ibuprofeno diminui, consequentemente, o nivel de prostaglandinas.⁴² 5 O presente estudo visa avaliar a resposta ao uso do UPA como tratamento do SMA nas usuárias do SIU-LNG. Podendo no futuro, ser um beneficio para as mulheres e clínicos, no tratamento do SMA em mulheres que usam SIU-LNG. Permitindo uma melhor qualidade de vida para as mulheres, menor descontinuidade do método e tomando o uso do SIU-LNG mais

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

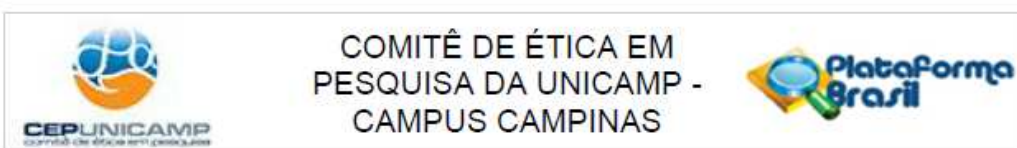
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.712.847

amplamente difundido. 2. Justificativa O SMA que ocorre principalmente nos primeiros meses pos-insercao do SIU-LNG leva a descontinuação precoce levando ao descrédito do método assim como afetando seriamente o custo-efetividade do mesmo o que por sua vez leva a prejuízo na qualidade de vida das usuárias. Não havendo um tratamento adequado até o presente momento, são necessárias novas pesquisas sobre como tratar esse evento desfavorável. O UPA tem sido estudado em varias patologias que cursam com SMA, mostrando-se promissor como tratamento do SMA, no entanto, não há estudos com essa finalidade especifica em usuárias de SIU-LNG, sendo necessários estudos que avaliem com mais precisao, se realmente o UPA possibilitara uma melhora no SMA. Como o UPA esta sendo avaliado pela ANVISA para sua aprovação consideramos que não haverá empecilho para aprovação deste protocolo. Desta forma, nosso estudo, possibilitara a avaliação se as pacientes que usam SIU-LNG e que recebam UPA apresentarão melhora no SMA.

Resumo Objetivos: Avaliar se a administração de Acetato de Ulipristal (Ulipristal acetate; UPA) em usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) que apresentarem sangramento inesperado ou anormal, será capaz de inibir o sangramento e se este efeito vai perdurar até seis meses após a administração de cada medicamento. **Material e métodos:** Serão avaliadas 30 mulheres, entre 18-45 anos, usuárias do SIU-LNG que apresentarem sangramento inesperado, anormal ou prolongado (sangramento acima de 14 dias ou episódios de sangramento com intervalos menores de 24 dias). O estudo será experimental, randomizado (10 mulheres usarão UPA 5 mg/dia/3 dias; 10 mulheres usarão UPA 10 mg/dia/3dias e 10 mulheres usarão ibuprofeno 400mg/2 vezes dia/3 dias). As mulheres serão convidadas a participar no dia em que se apresentem no Ambulatório de Planejamento Familiar com as queixas de sangramento. Nesse dia, serão alocadas por sorteio aos grupos UPA ou ibuprofeno e serão orientadas a manter um calendário menstrual durante seis meses, o qual será revisado aos 30, 90 e 180 dias após a entrada no estudo. Nesses controles será avaliado o sangramento (mediante a revisão do calendário), será realizada avaliação da espessura endometrial por ultrassonografia transvaginal (USTV) nos dias 30 e 180 após o uso do UPA ou ibuprofeno. **Análise estatística:** Será realizado análise bivariada e teste de Chi quadrado para comparação entre os grupos estudados.

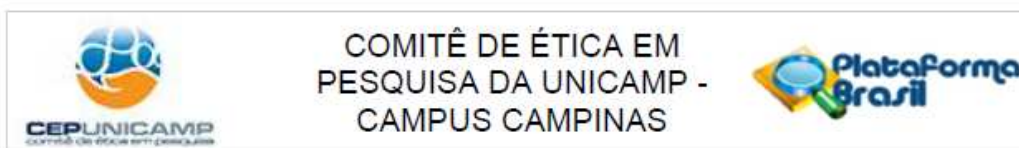
Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Determinar se o uso do UPA é capaz de inibir o SMA (número de dias e número de episódios) em usuárias do SIU-LNG.

Objetivo Secundário:

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: 1.712.847

- Determinar o padrão de sangramento entre a data da administração do medicamento (UPA 5 mg/dia/5 dias) até o dia 90 posterior através da avaliação do calendário menstrual;
- Determinar o padrão de sangramento entre a data da administração do medicamento (Ibuprofeno 400 mg/1 vez ao dia/5 dias) até o dia 90 posterior através da avaliação do calendário menstrual;
- Determinar a ocorrência de novos episódios de sangramento anormal dentro dos 90 dias de observação pós-administração de UPA ou ibuprofeno
- Determinar a espessura do endométrio pela USTV antes da administração dos medicamentos e aos 90 dias posteriores a administração do UPA ou ibuprofeno

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não há riscos à paciente, somente poderá ter algum desconforto no dia da ingestão do comprimido, causando náusea, e o desconforto no momento do ultrassom, que pode causar algum desconforto no momento da introdução do transdutor no canal vaginal, podendo sentir dor e até podem vir a ter um pequeno sangramento.

Benefícios:

Não haverá nenhum benefício à paciente, somente a contribuição para o avanço do conhecimento sobre o tratamento do sangramento anormal nas pacientes que usam SIU-LNG, propiciando uma ferramenta de tratamento para esse problema, vez que não há tratamento efetivo até o presente momento.

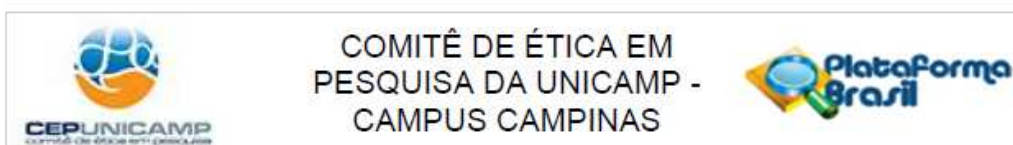
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Local da Pesquisa: Ambulatório de Planejamento Familiar, CAISM/FCM/UNICAMP

Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo cego, controlado onde pretende avaliar os efeitos de ulipristal no sangramento resultante do uso de dispositivo com levonorgestrel. O grupo controle receberá terapia convencional com ibuprofeno. Serão feitas análises de superioridade e não-inferioridade. OS critérios de inclusão, exclusão e descontinuidade foram rigorosamente selecionados. As variáveis estão delineadas. O estudo é relevante pois visa estabelecer eficácia e segurança de uma droga promissora para gerenciar sangramentos vaginais induzidos por Mirena, uma vez que tem efetividade em sangramentos uterinos de outras etiologias.

No documento "Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_word.doc8." pesquisador declara que o Projeto não será mais trabalho de doutorado de aluno, passou para responsabilidade do professor Dr. Luis Bahamondes como projeto de Pesquisa regular. Os medicamentos do estudo serão adquiridos com recursos de bolsa de produtividade CNPq após a aprovação CEP/CONEP.

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: 1.712.847

Sobre os risco de permanecer com sangramento por longo tempo com o uso do Mirena, isso será avaliado durante a consulta ao serviço e a retirada do Mirena será de acordo com a opinião da paciente, se ela considera inaceitável o padrão de sangramento.

Em carta resposta Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_word.doc de 02/08/2016 declara que não mais haverá coleta de material biológico, incluindo a biopsia.

Crítérios de inclusão:

- Mulheres entre 18-45 anos
- Usuárias de SIU-LNG que apresentarem sangramento anormal prolongado ou recorrente

Crítério de Exclusão:

- Parto dentro dos últimos seis meses
- Amamentação
- Sangramento uterino anormal de causa indeterminada antes da colocação do SIU-LNG
- Discrasia sanguínea
- Uso de anticoagulantes
- Uso de medicação que contraindique o uso de Acetato de Ulipristal e ibuprofeno (vinblastina, digoxina, quinidina, etexilato de dabigatran, fenitoína, barbitúricos, loperamida, oxycarbamazepina, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina, topiramato)
- Uso de medicação que contraindique o Ibuprofeno: hipersensibilidade a medicação, úlcera gástrica ativa, história prévia de hemorragia gastrointestinal.

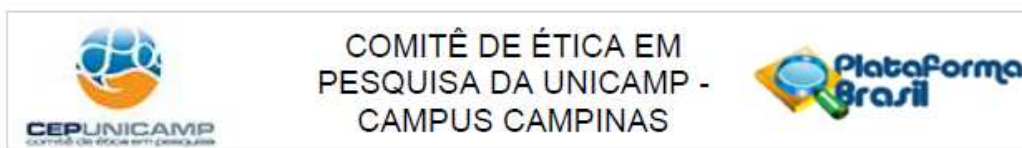
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

ORÇAMENTO: R\$ 7.180,00. prevê compra e importação de medicamento.

Encaminha para apreciação e pendências:

- Declaracao_de_Responsabilidade_CAISM_agosto_2016_WORD.docx - para atendimento em eventos adversos
- Declaracao_de_Responsabilidade_LB_agosto_2016_WORD.docx: declaração de responsabilidade do pesquisador.
- Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_PDF.pdf: declaração de infra estrutura

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.712.847

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Para os casos em que a terapia padrão (ibuprofeno neste caso) resulta em desfechos de eficiência que estão aquém, em magnitude, daqueles esperados pela intervenção teste, o mais aconselhável é usar a estratégia add-on-top. Assim, todos os grupos receberiam ibuprofeno e os grupos testes seriam acrescidos de UPA. O benefício de 30% do ibuprofeno, esperado pelos pesquisadores, estaria garantido em todas mulheres, mesmo que o UPA não seja eficaz. Além disto, caso o UPA seja eficaz, há margem para melhora, pois o efeito do ibuprofeno é de apenas 30%. Do ponto de vista ético seria o desenho mais adequado. Se os pesquisadores não o queiram adotar, isto deve ser justificado (p.e.: interação medicamentosa entre intervenção teste e controle). COMENTÁRIOS: Em carta resposta "Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_word.doc" pesquisador declara no item 4 que "o estudo permanece duplo cego; e ao final justifica que o Ibuprofeno não é padrão ouro pois é utilizado "fora da bula", mas os resultados são contraditórios. Por isso, não existe tratamento padrão ouro. Compararemos UPA com ibuprofeno já que o CEP/CONEP recusou que seja comparado UPA com placebo como deveria ter sido realizada a pesquisa. "

Pendências do parecer anterior Número do Parecer: 1.678.528 de 15 de Agosto de 2016.

5-Inserir que a medicação teste também pode causar cefaleia.

COMENTÁRIOS: foi inserido no TCLE "O uso de ambas as medicações podem ocasionar náuseas e dor de cabeça no dia da ingestão do comprimido."

Análise: pendência atendida.

6- No TCLE, garantir que a biópsia e o UTV será realizado por profissional MÉDICO.

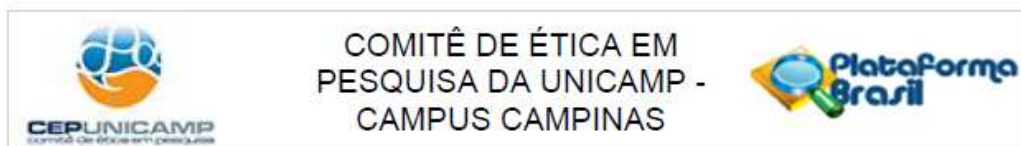
COMENTÁRIOS: a biópsia não mais será realizada. Nada foi comentado sobre quem realizará o exame de UTV e os riscos foram menosprezados, pois pode ocorrer dor e mesmo sangramento após sua realização.

COMENTÁRIOS: no documento TCLE_UPA_Agosto_2016.docx de 18/08/2016 pesquisador insere a informação:

"O ultrassom é um exame que habitualmente não causa dor, entretanto, algumas mulheres podem sentir dor e até podem vir a ter sangramento, pois um transdutor (sonda) é introduzido dentro do canal vaginal. Este exame será feito por um médico capacitado para realizar esse tipo de exame."

Análise: pendência atendida

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: 1.712.847

7- Item ressarcimento e indenização do TCLE: Este item não contempla as informações sobre indenização. A Resolução CNS N° 466 de 2012 (item IV.3) define que "os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa" (item V.7). Cabe enfatizar que a questão da indenização não é prerrogativa da Resolução CNS N° 466 de 2012, estando originalmente prevista no Código Civil (Lei 10.406 de 2002), sobretudo nos artigos 927 a 954, dos Capítulos I (Da Obrigação de Indenizar) e II (Da I (Da Obrigação de Indenizar), Título IX (Da Responsabilidade Civil). Solicitamos que seja informado, de forma clara e afirmativa, que o participante de pesquisa tem direito à indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

COMENTÁRIOS: no documento CLE_UPA_Agosto_2016.docx de 18/08/2016 é descrito :

" Assim como, terão atendimento no próprio ambulatório onde é realizada a pesquisa, no caso de apresentarem qualquer efeito adverso decorrente da medicação. A Sra. terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa."

Análise: pendência atendida.

8- Informar na Plataforma Brasil a área temática em que se enquadra o projeto de pesquisa. Aparentemente o projeto prevê uso de medicação ainda não registrada na ANVISA necessitando de apreciação ética do CEP e da CONEP. Solicitamos esclarecimentos e adequações.

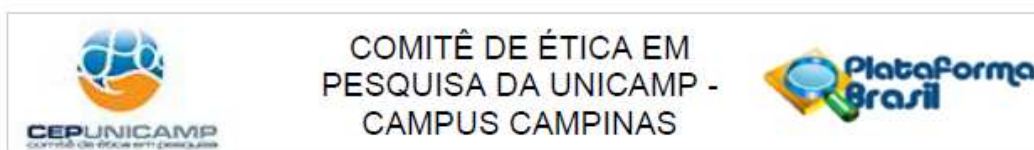
COMENTÁRIOS: O projeto foi caracterizado como Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos.

Análise: pendência atendida.

10- Em carta resposta declara que "Medicação pós estudo: não podemos fornecer acetato de ulipristal pós estudo, já que, por um lado, este medicamento não está ainda aprovado pela ANVISA no Brasil e viremos a utilizar o mesmo "fora da bula" já que o mesmo se vende na Europa como tratamento de redução de miomas uterinos e controle do sangramento aumentado induzido pelos miomas."

CONSIDERAÇÕES: Segundo a Resolução 466/12 III - DOS ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO

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@fom.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.712.847

SERES HUMANOS III.3 d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes:

d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante.

COMENTÁRIOS: em benefícios no TCLE descreve:

"Assumimos o compromisso com a Sra que no fim do estudo, daremos acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos de tratamento para sua doença que se demonstraram eficazes. Também será garantido que se a Sra termina sua participação no estudo e exista um intervalo entre sua participação individual e o final do estudo, nos proveremos o melhor método de tratamento para sua doença que se demonstraram eficazes. "

Análise: pendência atendida.

11 - Os objetivos secundários do projeto no documento

"PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622600.pdf" não são compatíveis com os procedimentos. (ex: medicação 2x ao dia por 3 dias). Adequar.

COMENTÁRIOS: foi adequada a dose e frequência dos medicamentos no documento PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622600.pdf de 18/08/2016 .

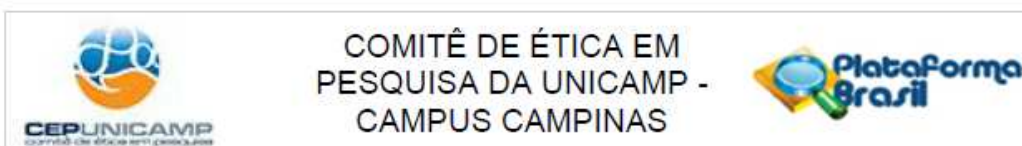
Análise: pendência atendida.

12- Esclarecer como pesquisador pretende importar medicação se a mesma não é liberada pela ANVISA.

COMENTÁRIOS: no documento Resposta_ao_parecer_CEP_agosto_2016.pdf de 18/08/2016 pesquisador declara:

" Após aprovação pela CONEP o projeto é encaminhado por eles a ANVISA quem outorga um Certificado Especial de Importação. Vamos solicitar a algum dos oficiais médicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) em Genebra com os quais temos tido projetos em conjunto (Dres. Moazzam Ali ou Mario Festin) que adquiram o medicamento na Suíça e enviem pelos canais oficiais da OMS como tem feito com outros projetos nos quais temos participado. Chegando em Viracopos a ANVISA libera tendo em conta o certificado especial (CE) de importação outorgado previamente. Entendo que o CEP é ciente disto."

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.712.847

Análise: pendência atendida.

Conclusão: projeto aprovado.

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.

- 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.

- 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.

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

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

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)3521-8938 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.712.847

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622600.pdf	18/08/2016 14:34:48		Aceito
Outros	Resposta_ao_parecer_CEP_agosto_2016.pdf	18/08/2016 14:34:13	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_Agosto_2016.pdf	18/08/2016 14:33:38	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_Agosto_2016.docx	18/08/2016 14:33:30	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_agosto_word.docx	02/08/2016 10:19:18	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_agosto_pdf.pdf	02/08/2016 10:19:10	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UPA_agosto_2016_Word.docx	02/08/2016 10:18:56	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UPA_agosto_2016_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:47	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_acetato_ulipristal_ingles_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:34	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_acetato_ulipristal_port_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:18	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_ibuprofeno_pdf.pdf	02/08/2016 10:17:43	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_word.doc	02/08/2016 10:17:22	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_pdf.pdf	02/08/2016 10:17:07	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Orçamento	Orcamento_word.docx	02/08/2016 10:16:39	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Orçamento	Orcamento_pdf.pdf	02/08/2016 10:16:31	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Responsabilidade_LB_agosto_2016_WORD.docx	02/08/2016 10:15:57	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Responsabilidade_LB_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:15:47	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e	Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_WORD.doc	02/08/2016 10:13:15	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

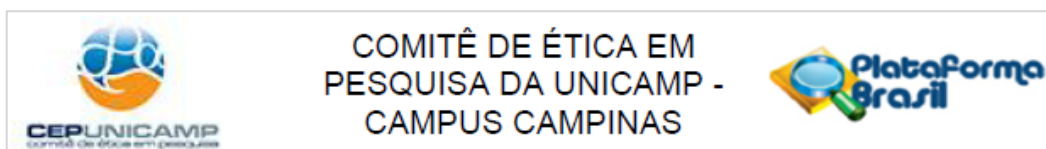
UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.712.847

Infraestrutura	Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_WORD.doc	02/08/2016 10:13:15	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:13:03	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Responsabilidade_CAIS_M_agosto_2016_WORD.docx	02/08/2016 10:12:53	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Responsabilidade_CAIS_M_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:12:42	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Cronograma	Cronograma_word.docx	02/08/2016 10:12:23	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Cronograma	Cronograma_pdf.pdf	02/08/2016 10:12:15	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	image2016_07_26_130038.pdf	26/07/2016 14:59:12	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Outros	image2016_07_26_1300382.pdf	26/07/2016 14:59:12	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Outros	carta.pdf	16/07/2016 19:10:32	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	04/02/2016 21:11:50	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	carta.pdf	04/02/2016 21:06:21	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	Atestadodematricula.pdf	04/02/2016 19:56:20	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	cartaliberacaoomissao.pdf	03/02/2016 20:48:05	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	comissaoapesq.pdf	13/11/2015 11:04:44	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/11/2015 11:00:59	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	13/11/2015 10:57:10	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

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: 1.712.847

CAMPINAS, 05 de Setembro de 2016

Assinado por:
Maria Fernanda Ribeiro Bittar
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8938 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo 4. Parecer CONEP

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO EXPERIMENTAL, RANDOMIZADO DO USO DO ACETATO DE ULIPRISTAL ORAL VERSUS IBUPROFENO COMO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM MULHERES USUÁRIAS DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

Pesquisador: Luis Guillermo Bahamondes

Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

Versão: 4

CAAE: 53027715.0.0000.5404

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

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.809.825

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é um método contraceptivo com alta eficácia, de longa duração, reversível, que apresenta uma falha de entre 0,1 e 0,5/100 mulheres ano. Este SIU-LNG libera LNG na dose de 20 mcg/dia e tem uma duração aprovada de uso 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 esteróides humanos, incluindo receptores de glicocorticóides e receptores mineralocorticóides, com mínima capacidade de ligação com receptores de estrogênio. Ao nível de endométrio, proporciona efeito antiproliferativo e forte expressão de marcadores locais de decidualização endometrial, incluindo receptor de prolactina e fator de crescimento insulíne-like de ligação a proteína 1. Como há diminuição da imunorreatividade ao nível de marcador de proliferação celular (Ki-67), leva à atrofia endometrial. Dentro do mecanismo de ação ocorre também espessamento do muco cervical, o que impede a passagem dos espermatozoides através do canal cervical e as condições locais do útero e das tubas uterinas inibem a função e a mobilidade dos espermatozoides, prevenindo a fecundação.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

Em algumas mulheres, pode haver inibição da ovulação. Tem sido mostrado que o SIU-LNG, além de sua elevada eficácia contraceptiva apresenta benefícios não contraceptivos, principalmente no tocante ao tratamento do sangramento menstrual abundante (SMA), dismenorréia, endometriose, adenomiose, hiperplasia do endométrio e está aprovado também como tratamento para proteção endometrial nas mulheres na pós-menopausa em terapia hormonal estrogênica e em pacientes que apresentam morbidades que contraindiquem o uso de método anticoncepcional com estrogênio. O SIU-LNG apresenta como contraindicações: suspeita de gravidez; doença inflamatória pélvica atual ou recorrente; infecção do trato genital inferior; endometrite pós-parto; aborto infectado durante os últimos 3 meses; cervicite purulenta; tumores malignos uterinos ou cervicais; SMA sem diagnóstico; anomalias uterinas congênitas ou adquiridas, condições associadas com aumento de susceptibilidade a infecções; doenças hepáticas agudas ou tumores hepáticos; hipersensibilidade ao LNG. O SIU-LNG não aumenta o risco cardiovascular e de câncer de mama e de útero e não provoca perda de massa óssea. Mas, apesar dos seus benefícios, ainda não é amplamente utilizado pelos ginecologistas, devido às dificuldades como a necessidade de treinamento para sua colocação, crença de que a inserção é dolorosa e pelo custo elevado. Além disso, o preconceito e falta de conhecimento do método implicam em restrições de uso. Uma das principais causas de descontinuidade deste método é o sangramento inesperado e anormal principalmente aquele denominado spotting, o qual é mais comum que ocorra durante os primeiros meses pós-inserção. Os mecanismos moleculares que iniciam o sangramento uterino nas usuárias de SIU-LNG não são totalmente esclarecidos. Citocinas pró-inflamatórias, proteases e fatores angiogênicos desempenham papel importante na determinação do sangramento nas usuárias do SIU-LNG. Entretanto, apesar de ser a causa primária de descontinuação precoce, não existem tratamentos efetivos para os casos de sangramento inesperado, irregular ou anormal em uso do SIU-LNG. Um tratamento eficaz poderia ajudar a diminuir a taxa de descontinuidade do método, melhoraria o custo-efetividade do SIU-LNG, melhoraria a qualidade de vida das usuárias. Porém, não há um tratamento efetivo até o presente momento. O mifepristone é um selective progesterone receptor modulator (SPRM, modulador de receptor de progesterona), promove aumento da regulação de receptores de estrógeno endometriais e promoção de mecanismos de reparo tecidual. O mesmo tem sido estudado como tratamento do SMA em mulheres usuárias de SIU-LNG, mostrando alguma promessa de redução do sangramento. Infelizmente esse medicamento está aprovado em poucos países devido ao efeito abortivo. Outro SPRM é o Acetato de Ulipristal (Ulipristal acetate; UPA), o qual está aprovado na maioria dos países Europeus e nos Estados Unidos da América com o nome de EllaOne® e Ella®, respectivamente como Anticoncepcivo de emergência na dose única

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conepe@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

de 30 mg. Também está aprovado na maioria dos países Europeus com o nome de Esmya® para uso por dia na dose de 5 mg durante três meses (embora já testado para uso por 12 meses) como tratamento para redução de miomas uterinos e na dose de 5 e 10 mg está em estudo para ser utilizados como contraceptivos orais regulares. Esta pode ser uma opção viável de tratamento para o sangramento anormal induzido pelo SIU-LNG. O UPA se liga e antagoniza a ação da progesterona ao nível do receptor. Apresenta atividade nos ovários e no endométrio, com um efeito dose-dependente na inibição da ovulação e maturação do endométrio. Existem evidências, embora restritas, de que a administração de UPA provoca atrofia do endométrio de forma rápida interrompendo o sangramento uterino. Entretanto, também existem evidências de que o uso de UPA não tem aplicação como preventivo do sangramento induzido pelo SIU-LNG. Um único estudo da avaliação do UPA no tratamento do SMA em usuárias de SIU-LNG apresentou uma pequena vantagem inicial, somente durante o primeiro mês de uso. No entanto, esse estudo apresentou viéses, pois envolveu todas as usuárias de SIU-LNG, não sendo excluídas as com distúrbios de coagulação, o que pode ter mascarado um benefício do UPA nesse subgrupo de mulheres com tendência a sangramento intenso ou prolongado. Entretanto, também existem evidências de que o uso de SPRM provocam alterações císticas no endométrio que imitam hiperplasia, embora os estudos descartem este fato. Se o UPA é capaz de induzir a interrupção do sangramento rápida e completa, com uma dose de 10 mg por dia em mulheres com SMA por miomas, ele poderia melhorar os padrões de sangramento anormal nas usuárias de SIU-LNG, proporcionando as mulheres e médicos uma opção para o tratamento do sangramento irregular induzido pelo SIU-LNG, levando a uma melhora na aceitabilidade do método, com redução das taxas de abandono. Como o UPA não está aprovado para uso no Brasil, precisaremos importar a medicação (UPA). Existe um acordo verbal com a Dra Delphine Levy Diretora médica do laboratório HRA Pharma de Paris que é o fabricante da droga para o fornecimento da mesma para o estudo, após aprovação da CONEP e da ANVISA. O Ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteróide, inibidor não-selectivo da enzima cyclooxygenase (COX), que é exigida para a síntese dos prostaglandinas. COX é necessária para converter o ácido araquidônico em prostaglandina H2 (PGH2). A inibição de COX pelo ibuprofeno diminui, conseqüentemente, o nível de prostaglandinas. O presente estudo visa avaliar a resposta ao uso do UPA como tratamento do SMA nas usuárias do SIU-LNG. Podendo no futuro, ser um benefício para as mulheres e clínicos, no tratamento do SMA em mulheres que usam SIU-LNG. Permitindo uma melhor qualidade de vida para as mulheres, menor descontinuidade do método e tornando o uso do SIU-LNG mais amplamente difundido.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conept@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

HIPÓTESE

O uso do UPA levará a um cese imediato do sangramento anormal induzido pelo uso do SIU-LNG em 80% das mulheres, sendo que naquelas que receberam ibuprofeno, isto ocorrerá apenas em 30% dos casos. A espessura do endométrio será reduzida a quase nenhuma atividade proliferativa e a histologia do endométrio não será afetada.

METODOLOGIA

Estudo experimental, randomizado, duplo cego, comparado UPA com ibuprofeno, no qual será avaliado o efeito do UPA em usuárias de SIU-LNG com sangramento prolongado.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Mulheres entre 18-45 anos;
- Usuárias de SIU-LNG que apresentarem sangramento anormal prolongado ou recorrente.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Parto dentro dos últimos seis meses;
- Amamentação;
- Sangramento uterino anormal de causa indeterminada antes da colocação do SIU-LNG;
- Discrasia sanguínea;
- Uso de anticoagulantes;
- Uso de medicação que contraindique o uso de Acetato de Ulipristal e ibuprofeno (vinblastina, digoxina, quinidina, etexilato de dabigatran, fenitoína, barbitúricos, loperamida, oxycarbamazepina, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina, topiramato);
- Uso de medicação que contraindique o Ibuprofeno: hipersensibilidade a medicação, úlcera gástrica ativa, história prévia de hemorragia gastrointestinal.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

- Determinar se o uso do UPA é capaz de inibir o SMA (número de dias e número de episódios) em usuárias do SIU-LNG.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Determinar o padrão de sangramento entre a data da administração do medicamento (UPA 5

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

mg/dia/5 dias) até o dia 90 posterior através da avaliação do calendário menstrual;
 -Determinar o padrão de sangramento entre a data da administração do medicamento (Ibuprofeno 400 mg/1 vez ao dia/5 dias) até o dia 90 posterior através da avaliação do calendário menstrual;
 -Determinar a ocorrência de novos episódios de sangramento anormal dentro dos 90 dias de observação pós-administração de UPA ou ibuprofeno;
 -Determinar a espessura do endométrio pela USTV antes da administração dos medicamentos e aos 90 dias posteriores a administração do UPA ou ibuprofeno.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Não há riscos à paciente, somente poderá ter algum desconforto no dia da ingestão do comprimido, causando náusea, e o desconforto no momento do ultrassom, que pode causar algum desconforto no momento da introdução do transdutor no canal vaginal, podendo sentir dor e até podem vir a ter um pequeno sangramento.

BENEFÍCIOS

Não haverá nenhum benefício à paciente, somente a contribuição para o avanço do conhecimento sobre o tratamento do sangramento anormal nas pacientes que usam SIU-LNG, propiciando uma ferramenta de tratamento para esse problema, vez que não há tratamento efetivo até o presente momento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Respostas ao PARECER CONSUBSTANCIADO CONEP nº 1.770.828:

1. Quanto às informações declaradas nas informações básicas da Plataforma Brasil, gerando o documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622600.pdf":

1.1. Na página 4 de 7, no item "Riscos:", lê-se que "NÃO HÁ RISCOS À PACIENTE, somente poderá

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

ter algum desconforto no dia da ingestão do comprimido, causando náusea, e o desconforto no momento do ultrassom, que pode causar algum desconforto no momento da introdução do transdutor no canal vaginal, podendo sentir dor e até podem vir a ter um pequeno sangramento." (destaque nosso). De acordo com o item V da Resolução CNS nº 466 de 2012, "considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade". Ressalte-se ainda o item II.22 da mesma resolução, que define como "Risco da pesquisa [...] [a] possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente". Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O texto foi adequado no TCLE e na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Na mesma página ainda, no item "Benefícios", lê-se: "NÃO HAVERÁ NENHUM BENEFÍCIO À PACIENTE, somente a contribuição para o avanço do conhecimento sobre o tratamento do sangramento anormal nas pacientes que usam SIU-LNG, propiciando uma ferramenta de tratamento para esse problema, vez que não há tratamento efetivo até o presente momento." (destaque nosso). De acordo com projeto detalhado, o objetivo primário da pesquisa é determinar se o uso do UPA (Ulipristal acetate) é capaz de inibir o SMA (Sangramento menstrual abundante) em usuárias do SIU-LNG. Caso o UPA seja capaz de inibir o SMA, isto pode ser considerado como um benefício para a participante. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: O texto foi adequado no TCLE e na Plataforma Brasil.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao documento intitulado "TCLE_UPA_Agosto_2016.pdf", postado em 18/08/2016:

2.1. Na página 2 de 3, no item "Benefícios", lê-se: "POR MEIO DA MINHA PARTICIPAÇÃO NESSE ESTUDO estarei contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o tratamento do sangramento anormal em pacientes que usam esse tipo de DIU, ajudando no melhor entendimento desse problema. ASSUMIMOS O COMPROMISSO COM A SRA QUE NO FIM DO ESTUDO, daremos acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos de tratamento para sua doença que se demonstraram eficazes. Também será garantido que se a Sra termina sua participação no estudo e exista um intervalo entre sua participação individual e o final do estudo, nos proveremos o melhor método de tratamento para sua doença que se demonstraram eficazes." (destaques

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conepe@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

nosso). No primeiro parágrafo, o sujeito da oração é a participante, porém no segundo parágrafo o pesquisador é quem é o sujeito. Solicita-se adequação para melhor entendimento e coerência do texto. RESPOSTA: TEXTO CORRIGIDO NO TCLE DE ACORDO COM SUGESTÃO.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2 Na página 2 de 3, no item "Benefícios", lê-se: "ASSUMIMOS O COMPROMISSO COM A SRA QUE NO FIM DO ESTUDO, daremos acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos de tratamento para sua doença que se demonstraram eficazes" (destaques nossos). Não há neste trecho e tampouco no TCLE o compromisso de fornecimento deste dispositivo caso seja comprovado seu benefício para tratamento do sangramento em mulheres que usam este tipo de DIU. Caso o produto investigacional tenha se mostrado benéfico ao indivíduo, deve-se ASSEGURAR O FORNECIMENTO DO PRODUTO pelo tempo que se fizer necessário (garantia de continuidade). Solicita-se a adequação (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens III.2.n. e III.3.d.).

RESPOSTA: INFORMAÇÃO INSERIDA NO TCLE DE ACORDO COM SUGESTÃO.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_622600.pdf	14/10/2016 14:43:10		Aceito
Outros	Carta_resposta_CONEP_outubro_2016_word.doc	14/10/2016 11:53:38	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito
Outros	Carta_resposta_CONEP_outubro_2016_pdf.pdf	14/10/2016 11:53:23	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_UPA_outubro_2016.doc	14/10/2016 11:51:45	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_outubro_2016.doc	14/10/2016 11:51:45	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_outubro_2016_pdf.pdf	14/10/2016 11:51:31	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito
Cronograma	Cronograma_outubro_2016.pdf	14/10/2016 11:51:07	Adriana Barros de Pedro Costa	Aceito
Outros	Resposta_ao_parecer_CEP_agosto_2016.pdf	18/08/2016 14:34:13	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_Agosto_2016.pdf	18/08/2016 14:33:38	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_Agosto_2016.docx	18/08/2016 14:33:30	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_agosto_word.docx	02/08/2016 10:19:18	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_UPA_agosto_pdf.pdf	02/08/2016 10:19:10	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UPA_agosto_2016_Word.docx	02/08/2016 10:18:56	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_UPA_agosto_2016_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:47	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_acetato_ulipristal_ingles_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:34	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_acetato_ulipristal_port_pdf.pdf	02/08/2016 10:18:18	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Bula_ibuprofeno_pdf.pdf	02/08/2016 10:17:43	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_word.doc	02/08/2016 10:17:22	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	Carta_CEP_Correcoes_projeto_agosto_2016_pdf.pdf	02/08/2016 10:17:07	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Orçamento	Orcamento_word.docx	02/08/2016 10:16:39	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Orçamento	Orcamento_pdf.pdf	02/08/2016 10:16:31	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de	Declaracao_de_Responsabilidade_LB_	02/08/2016	Luis Guillermo	Aceito

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

Pesquisadores	agosto_2016_WORD.docx	10:15:57	Bahamondes	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Responsabilidade_LB_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:15:47	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_WORD.doc	02/08/2016 10:13:15	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infra_Estrutura_Instituicao_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:13:03	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Responsabilidade_CAIS_M_agosto_2016_WORD.docx	02/08/2016 10:12:53	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_Responsabilidade_CAIS_M_agosto_2016_PDF.pdf	02/08/2016 10:12:42	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Cronograma	Cronograma_word.docx	02/08/2016 10:12:23	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Cronograma	Cronograma_pdf.pdf	02/08/2016 10:12:15	Luis Guillermo Bahamondes	Aceito
Outros	image2016_07_26_130038.pdf	26/07/2016 14:59:12	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Outros	image2016_07_26_1300382.pdf	26/07/2016 14:59:12	Rodrigo Caetano Alves	Aceito
Outros	carta.pdf	16/07/2016 19:10:32	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	04/02/2016 21:11:50	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	carta.pdf	04/02/2016 21:06:21	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	Atestadodematricula.pdf	04/02/2016 19:56:20	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	cartaliberacaocomissao.pdf	03/02/2016 20:48:05	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Outros	comissaopesq.pdf	13/11/2015 11:04:44	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/11/2015 11:00:59	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	13/11/2015 10:57:10	Nelsilene Mota Carvalho Tavares	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3ª ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.809.825

BRASILIA, 11 de Novembro de 2016

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

Anexo 5. Termo de consentimento livre e esclarecido

Anexo 3: Termo de consentimento livre e esclarecido.

Título do projeto: Estudo experimental, randomizado do uso do Acetato de Ulipristal oral versus Ibuprofeno como tratamento do sangramento uterino anormal em mulheres usuárias do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

Pesquisadores responsáveis pelo projeto:

Dr^a Nelsilene M. C. Tavares
Orientador Prof. Dr. Luis Bahamondes
Número do CAAE:

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 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 deseja retirar sua autorização como participante, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo.

Esta pesquisa visa avaliar duas medicações (Acetato de Ulipristal) ou (Ibuprofeno) em mulheres que usam o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) (conhecido pelo nome de Mirena) e que tem sangramento menstrual anormal. Este estudo avaliará a melhora do sangramento e a cavidade do útero com o uso desse medicamento.

Somente participarão do estudo mulheres que usam o SIU-LNG ou DIU com hormônios (Mirena) que apresentarem sangramento acima de 14 dias ou em espaço de tempo menor que 24 dias.

Procedimentos:

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

Participando do estudo a Sra. está sendo convidada a:

- Participar de um sorteio onde vai cair em um dos grupos de tratamento: No grupo 1: Tomar um comprimido de Ulipristal, por dia, por 3 dias.. Grupo 2: Tomar 2

comprimidos de Ulipristal por dia, por 3 dias. Grupo 3: Ibuprofeno, tomar 1 comprimido, duas vezes ao dia, conforme for sorteada para usar um ou outro.

- Realizar quatro consultas, a primeira no dia que aceitar participar da pesquisa e as outras com 30, 90 e 180 dias posteriores.
- Realizar um exame chamado de biopsia de endométrio e outro de ultrassom transvaginal, que visam avaliar a cavidade uterina e se existe algum problema provocado pela medicação.
- Anotar os dados sobre a menstruação no calendário menstrual que será fornecido no início da pesquisa.

Serão realizados dois exames de ultrassom transvaginal, o primeiro após 30 dias do ingresso na pesquisa e segundo após 180 dias.

Será realizada uma biopsia de endométrio com 180 dias após o ingresso na pesquisa.

Desconfortos e riscos:

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

- Ter tido parto ou cesárea dentro dos últimos seis meses
- Estar amamentando
- Ter sangramento uterino anormal de causa indeterminada antes da colocação do SIU-LNG/ Mirena
- Ter alguma doença do sangue (Discrasia sanguínea)
- Usar anticoagulantes
- Usar medicação que contraindique o uso de Acetato de Ulipristal (vinblastina, digoxina, quinidina, etexilato de dabigatran, fenitoína, barbitúricos, loperamida, oxycarbamazepina, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina, topiramato)
- Contraindicação ao Ibuprofeno: Hipersensibilidade (antecedente alergia), úlcera péptica ativa, história prévia de sangramento gastrointestinal.

Pode haver dor ou desconforto durante a realização da biopsia, mas será por apenas alguns minutos. O ultrassom é um exame que não causa dor,

mas que pode provocar desconforto por baixo.

O uso da medicação pode alterar as células da cavidade uterina, formando pequenos cistos, por isso, é necessário realizar os exames de biópsia e ultrassom. O uso da medicação pode ocasionar náuseas no dia da ingestão do comprimido.

Benefícios:

Por meio da minha participação nesse estudo estarei contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o tratamento do sangramento anormal nas pacientes que usam esse tipo de DIU, ajudando no melhor entendimento desse problema.

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 quatro etapas. Assim como, terão atendimento no próprio ambulatório onde é realizada a pesquisa, no caso de apresentarem qualquer efeito adverso decorrente da medicação.

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 de R\$ 40,00 para cada uma das consultas 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 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:

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 e pela CONEP e ANVISA dado que o Acetato de Ulipristal não está disponível ainda para venda no Brasil. 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).
