

DANIELA FINK HASSAN BASSALOBRE

**SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE
LEVONORGESTREL NO CONTROLE DA DOR
PÉLVICA EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

**UNICAMP
2005**

DANIELA FINK HASSAN BASSALOBRE

**SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE
LEVONORGESTREL NO CONTROLE DA DOR
PÉLVICA EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B293s

Bassalobre, Daniela Fink Hassan
Sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel no
controle da dor pélvica em mulheres com endometriose. /
Daniela Fink Hassan Bassalobre. Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientador: Carlos Alberto Petta
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Dispositivos Intra-Uterinos. 2. Endometriose. 3. Dor
pélvica. 4. Levonogestrel. I. Petta, Carlos Alberto. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

(Slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: DANIELA FINK HASSAN BASSALOBRE

Orientador: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 25/10/2005

Dedico este trabalho...

*... Ao meu querido pai Dr. Wahib,
que sempre será lembrado com grande amor,
exemplo de caráter, dedicação e força.
Um grande pai ... Saudades eternas...*

*...ao meu amado esposo Francisco,
pela paciência e dedicação durante esses anos...*

*...às mulheres mais queridas de minha vida:
Heloisa, exemplo de mãe defensora em todos os momentos...
Mirela, apoio e alicerce para meu crescimento. Obrigada, irmã.
Milene e Simone, com especial carinho.*

Wahib Júnior, irmão companheiro e amigo, com carinho...

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Petta, pelo estímulo e auxílio imensurável desde o início de minha carreira até a realização desta tese; pessoa admirável, sempre disposta a ajudar e a tranquilizar em todos os momentos. Muito obrigada por tudo, com imensa gratidão!

Aos meus cunhados Dr. Almir Rufato e Dr. Ali Husni, obrigada pelo apoio durante o meu retorno a Penápolis.

Aos meus sobrinhos: Gabriel, Carolina, Rafael, Vitória, Mariana, Enzo e Bruno, pela alegria e amor sincero que trazem à minha vida.

À estatística Maria Helena pelo auxílio e trabalho de análise estatística.

À Verônica Barros e Adriana pela ajuda durante a construção desta tese.

À empresa Schering do Brasil pelo apoio técnico e financeiro para realização da pesquisa.

Às mulheres que participaram voluntariamente deste estudo, sem as quais nada disso seria possível.

Aos colegas, residentes e funcionários do Ambulatório de Endometriose do CAISM, USP-RP e USP-SP, obrigada pela contribuição imensurável na realização deste estudo.

A todos os amigos, professores, médicos e funcionários que auxiliaram na realização deste trabalho e cujos nomes deixo de citar, mas que ao lerem estas palavras incorporarão estes sinceros agradecimentos.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Summary	xvii
1. Introdução	19
2. Objetivos	33
2.1. Objetivo geral	33
2.2. Objetivos específicos	33
3. Sujeitos e Métodos.....	35
3.1. Desenho do estudo	35
3.2. Tamanho amostral	36
3.3. Seleção de sujeitos	36
3.3.1. Método	37
3.3.2. Critérios de inclusão.....	38
3.3.3. Critérios de exclusão.....	39
3.3.4. Critérios de descontinuação.....	41
3.4. Variáveis e conceitos	42
3.4.1. Variável dependente	42
3.4.2. Variável independente	44
3.4.3. Variáveis de controle.....	44
3.5. Instrumentos de coleta de dados	46
3.6. Coleta de dados	46
3.7. Processamento de dados.....	47
3.8. Análise estatística	48
3.9. Considerações éticas	49
4. Publicação.....	51
5. Conclusões	59
6. Referências Bibliográficas.....	61

7. Bibliografia de Normatizações.....	71
8. Anexos	73
8.1. Anexo 1 – Folheto Informativo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
8.2. Anexo 2 – Calendário de registro diário de ciclo: grupo Mirena®.....	82
8.3. Anexo 3 – Escala Visual Analógica de Dor	84
8.4. Anexo 4 - Organograma de alocação das voluntárias	86
8.5. Anexo 5 – Questionário de Avaliação do Índice Psicológico de Bem-Estar Geral -PGWBI...	87
8.6. Anexo 6 – Estadiamento da Endometriose	94
8.7. Anexo 7 – Formulário de coleta de dados.....	95

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

cm	Centímetro(s)
DIU	Dispositivo intra-uterino
et al	e outros, e outras
kg/m²	Quilograma(s) por metro(s) quadrado(s)
FMUSP-RP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-Ribeirão Preto
FMUSP-SP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-São Paulo
GnRH-a	Análogo do Hormônio liberador de gonadotrofinas
IMC	Índice de massa corpórea
MMPS	Matriz metaloproteases
µg	Micrograma(s)
OMS	Organização Mundial da Saúde
PGWBI	Índice Psicológico de Bem-Estar Geral
SIU	Sistema intra-uterino
SIU-LNg	Sistema Intra-Uterino Liberador de Levonorgestrel
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

Resumo

O objetivo deste estudo multicêntrico randomizado controlado foi comparar a eficácia do Sistema Intra-uterino liberador de Levonorgestrel (Mirena®) em relação ao análogo do GnRH no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose, durante o período de seis meses. Oitenta e duas mulheres com idade entre 18 e 40 anos (média de 30 anos), com diagnóstico de endometriose e dor pélvica crônica e/ ou dismenorréia foram selecionadas no período de fevereiro de 2002 a maio de 2004 no Ambulatório de Endometriose de três respectivos centros: CAISM-Unicamp, FMUSP-RP, FMUSP-SP. As participantes foram alocadas através de um esquema de randomização gerado por computador, em envelopes opacos e selados, admitidas por ordem de entrada na pesquisa, totalizando 39 usuárias do Sistema Intra-uterino liberador de Levonorgestrel e 43 do grupo-controle em uso do análogo do GnRH. Foram avaliadas a dor pélvica crônica e/ ou dismenorréia através de Escala Visual Analógica de Dor, sendo determinados os escores diários de dor durante o seguimento e a cada visita mensal. O escore de dor em cada visita foi baseado na ocorrência e intensidade da dor, medida através da Escal Visual Analógica de Dor no momento da consulta, enquanto o escore mensal foi calculado através da somatória dos escores diários de dor divididos pelo número de dias do período observado. O padrão menstrual foi avaliado pelo escore diário de sangramento e a qualidade de vida analisada através da aplicação do questionário de avaliação do Índice Psicológico de Bem-Estar Geral, no início e no término do estudo. A análise estatística inicial

consistiu na comparação de diversas características das mulheres da amostra, entre os grupos de tratamento. Posteriormente, para a análise da variável quantitativa contínua com distribuição normal utilizou-se o teste paramétrico t de Student, e nas variáveis quantitativas contínuas sem distribuição normal foi aplicado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis qualitativas realizou-se o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Para as variáveis dependentes com escore numérico aplicou-se a análise de variância com medidas repetidas (MANOVA) e, em seguida, foram apresentadas as comparações entre os grupos de tratamento utilizando o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Os resultados mostraram que as mulheres dos dois grupos de tratamento apresentaram um decréscimo significativo da dor pélvica já no primeiro mês de seguimento e ao final de seis meses; entretanto, quando comparados os grupos, não se observaram diferenças quanto à redução do escore de dor ($p > 0,999$). As usuárias do análogo e do Sistema Intra-uterino liberador de Levonorgestrel, com endometriose estádios III e IV, apresentaram ao longo do tempo um decréscimo mais rápido e significativo no escore de dor que as mulheres com estádios I e II durante o seguimento ($p < 0,002$). O padrão menstrual predominante foi amenorréia, presente no primeiro mês em 34% das usuárias do Mirena® e em 71% das usuárias do análogo do GnRH e, ao final de seis meses, em 70% e 98% respectivamente ($p < 0,001$). Não houve diferenças quanto à mudança da qualidade de vida das mulheres da amostra. Concluiu-se, assim, que o uso do Sistema Intra-uterino Liberador de Levonorgestrel é tão eficaz no controle da dor pélvica em endometriose quanto o análogo do GnRH, devendo ressaltar-se a vantagem de tratar-se de uma medicação de duração de cinco anos, com poucos efeitos colaterais, não induzindo ao hipoestrogenismo persistente, ao contrário do tratamento clássico.

Summary

The objective of this randomized controlled clinical trial was to compare the efficacy of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System and a depot GnRH analogue in the control of endometriosis-related pain over a period of six months. Eighty-two women, aged 18 to 40 (mean 30), with endometriosis, dysmenorrhea and/or chronic pelvic pain, were randomized using a computer-generated system of sealed envelopes into either Levonorgestrel-releasing Intrauterine System ($n=39$) or GnRH analogue ($n=43$) treatment groups at three University centres. Daily scores of endometriosis-associated chronic pelvic pain were evaluated using the Visual Analogue Scale, daily bleeding score was calculated from bleeding calendars, and improvement in quality of life was evaluated using the Psychological General Well-Being Index Questionnaire (PGWBI) were evaluated. The pain score diary was based on the Visual Analogue Scale in which women daily recorded the occurrence and intensity of the pain on a daily basis. A monthly score was calculated from the result of the sum of the daily scores divided by the number of days in each observation period. Chronic pelvic pain decreased significantly from the first month throughout the six months of therapy with both forms of treatment and there was no difference between the groups ($p > 0.999$). In both treatment groups, women with stage III and IV endometriosis showed a more rapid improvement in the Visual Analogue Scale pain score than women with stage I and II ($p < 0.002$). Levonorgestrel-releasing Intrauterine System users

had a higher bleeding score than GnRH-analogue users at all time points of observation with 34% and 71% of patients in the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System and GnRH-analogue groups respectively; reporting no bleeding during the first treatment month, and 70% and 98% reporting no bleeding during the sixth month. No difference was observed between groups with reference to improvement in quality of life. Both, the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System and the GnRH-analogue were effective in the treatment of chronic pelvic pain associated endometriosis, although no differences were observed between two treatments. Among the additional advantages of the Levonorgestrel-releasing Intrauterine System is the fact that it does not provoke hypoestrogenism and that it requires only one medical intervention for its introduction every five years. The device could therefore become the treatment of choice for chronic pelvic pain associated endometriosis in women who do not wish to conceive.

1. Introdução

A endometriose representa um dos mais freqüentes distúrbios ginecológicos, afetando cerca de 10% a 20% das mulheres em idade reprodutiva, 15% no período de perimenopausa e 2% a 5 % das mulheres após a menopausa com terapia hormonal (Koninckx et al., 1991; Abrão, 2000). Acredita-se que cerca de 10% da população feminina e 50% das pacientes com infertilidade e dor pélvica tenham endometriose (Dmorsk et al., 1997).

Entretanto, a avaliação correta da incidência e prevalência desta patologia não tem sido real, visto que não existe uma relação direta entre a presença da doença e os sintomas clínicos, associado ao fato de o diagnóstico definitivo depender da realização de biópsia cirúrgica e do interesse e critérios do cirurgião em identificar a doença (Houston et al., 1988; Vercellini et al., 1996; Abrão, 1999).

Definida pela presença de glândulas e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina, a endometriose pode acometer os ovários, fundo de saco de Douglas, ligamento uterossacro, parede anterior do sigmóide, bexiga, ureter e rins, ligamento redondo, apêndice, intestino delgado, região umbilical, pleura, pulmões e extremidades,

levando assim a uma ampla variedade de sintomas clínicos, sendo que algumas mulheres podem ser assintomáticas (Ranney, 1980; Olive e Schwartz, 1993).

Citam-se dentre os sintomas mais freqüentes a dor pélvica cíclica – dismenorréia - e não cíclica - dispareunia e algia pélvica crônica -, a infertilidade, as irregularidades menstruais, as queixas urinárias e intestinais (Fedele et al., 1992; Fukaya et al., 1993; Matorras et al., 1995; Vercellini et al., 1996; Gambone et al., 2002). Estima-se que 70% a 90% das mulheres com dor pélvica crônica são portadoras de endometriose, sendo a causa mais comum de algia pélvica e atingindo de forma drástica a qualidade de vida de suas portadoras (Carter, 1994; Ling et al., 1999; Marques et al., 2004).

A associação entre a dor pélvica secundária à endometriose e a severidade da doença tem sido controversa, de forma que nem sempre se estabelece uma relação direta da dor com a extensão da patologia. Entretanto, alguns autores observaram um aumento da chance de apresentar dor nos estádios mais avançados desta patologia, principalmente nas lesões infiltrativas profundas (Fedele et al., 1990; Matorras et al., 1995; Perper et al., 1995; Vercellini et al., 1996a; Dmorsk et al., 1997; Stoval et al., 1997, "*Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis, 2001*"). Atualmente a endometriose vem sendo classificada conforme os critérios preconizados pela American Society for Reproductive Medicine (1996), segundo o grau de invasão e o comprometimento dos órgãos pélvicos.

Ao longo dos anos, várias teorias têm sido propostas em relação à história natural da doença com a finalidade de explicar a etiopatogenia da endometriose,

embora muitos autores sugerem o caráter evolutivo da mesma, principalmente nas lesões profundas. Entretanto, somente a partir dos trabalhos de Sampson, em 1927, a etiopatogenia da doença começou a ser mais bem estudada (Sampson, 1921). A teoria de Sampson ainda tem sido a mais aceita, apontando a presença de células endometriais no fluxo da menstruação retrógrada como causadora das lesões endometrióticas. No entanto, cerca de 90% das mulheres têm trompas p rveas e apresentam fluxo menstrual retrógrado, sendo que apenas 10% desenvolverão endometriose.

Dessa forma, a teoria da menstrua o retrógrada não bastaria para explicar o aparecimento da doença, pois outros fatores estariam envolvidos no aparecimento desta patologia em apenas uma pequena parcela das mulheres com refluxo menstrual (Sampson, 1927; Halme et al., 1984).

Várias linhas de pesquisa têm procurado elucidar quais seriam esses outros fatores, surgindo assim a teoria da metaplasia das células da linhagem peritoneal explicando a endometriose em homens, pr -púberes e lesões em sítios at picos como cavidade pleural e meninges; a hipótese da dissemina o linfática e vascular com as lesões, principalmente em cicatriz umbilical, a influência dos fatores ambientais, no caso a dioxina como poluente ambiental universal e os fatores familiares. Atualmente cita-se a teoria imunológica, proposta a partir de 1980, envolvendo o fen meno da apoptose celular, da angiog nese através do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a a o da matriz metaloproteases (MMPS). Acredita-se, assim, que as mulheres com endometriose apresentariam uma maior concentra o do VEGF no líquido peritoneal e no soro, além do

aumento das MMPS, sendo estes elementos os responsáveis pela ação angiogênica e infiltrativa do tecido endometrial no fluxo menstrual retrógrado.

Ressalta-se também a teoria da resposta imunológica alterada e o mecanismo de estresse oxidativo, apresentando alterações tanto no sistema imune celular quanto no humoral, permitindo que as células endometriais presentes na menstruação retrógrada não sejam depuradas pelo sistema imune. E, finalizando, a ação dos fatores hormonais na gênese da endometriose com o papel da enzima aromatase, aumentada em implantes endometriais e endometriomas (Halban, 1925; Sampson, 1927; Malinak et al., 1980; Cerami, 1992; Donnez et al., 1995; Dmorsk, 1995; Shifren et al., 1996; McLaren et al., 1997; Zeyneloglu et al., 1997; Sillem et al., 1998; Smith, 1998; Nogueira e Abrão, 2000; Bulun et al., 2002; Wu e Ho, 2003).

Alguns autores afirmam, ainda, que o tecido endometrial ectópico, dependendo de sua localização, deve ser considerado como expressão fenotípica distinta: denominado adenomiose quando localizado ao longo dos ductos Mullerianos (útero, fôrnices - incluindo o septo retovaginal e, em algum grau, os ligamentos uterinos) e quando localizado fora: peritônio e ovários, a expressão fenotípica dominante seria a endometriose. Cada uma destas manifestações apresentaria características próprias de diferenciação, diversidade de respostas aos hormônios esteróides sexuais e aos tratamentos hormonais (Brosens e Brosens, 2000).

Diversas opções terapêuticas têm sido usadas para o tratamento da endometriose, incluindo os tratamentos cirúrgicos - baseados na citorredução da doença e restauração da anatomia pélvica - e tratamentos medicamentosos,

geralmente visando à supressão estrogênica, principalmente quando o sintoma consiste em dor pélvica crônica (Gambone et al., 2002). A escolha e manutenção do tratamento medicamentoso nas mulheres com dor pélvica e endometriose têm sido um grande problema. Por ser considerada uma doença exclusivamente estrógeno-dependente, a opção medicamentosa poderia acarretar hipoestrogenismo e conseqüentes efeitos adversos e residuais que levariam o impacto negativo na qualidade de vida destas mulheres (Morghissi, 1999; Bergqvist e Theorell, 2001; Scholes et al., 2002; Fedele e Berlanda, 2004).

Segundo as pesquisas, uma das maneiras de controlar a dor, as chances de recidiva da doença e conseqüentemente seus sintomas, seria através do bloqueio hormonal sobre o eixo hipotálamo-hipófise-ovários ou pela ação local sobre o tecido endometrial tópico e ectópico (Abrão, 1999; Gambone et al; 2002).

Embasado neste contexto citam-se, dentre as opções clínicas mais antigas, as terapias antiestrogênicas com o danazol e gestrinona, os regimes indutores de hipoestrogenismo, no caso os análogos do GnRH e os de um estado de pseudogravidez, dentre estes, as pílulas anticoncepcionais orais contínuas e os progestógenos orais e de depósito (Vercellini et al., 1996b; Abrão, 1999). Ressalte-se que os analgésicos e os inibidores da síntese de prostaglandina sintetase são usados exclusivamente para o alívio da dor.

Uma das alternativas mais utilizadas como tratamento, principalmente no estágio avançado de endometriose, são os análogos do GnRH (GnRH-a). A administração desta substância levaria a uma *down-regulation* dos receptores

do hormônio liberador de gonadotrofinas da hipófise, com resultante diminuição das concentrações de gonadotrofinas e inibição secundária da esteroidogênese ovariana, com conseqüente estado reversível de hipogonadismo hipogonadotrófico (Dlugi et al., 1990; Prentice et al., 2000; Schroder et al., 2004). Entretanto, como resultado adverso do hipoestrogenismo induzido, o uso dos análogos cursa com efeitos colaterais importantes que afetam de maneira negativa a qualidade de vida como sintomas vasomotores, ressecamento vaginal, cefaléia, diminuição da libido, alterações emocionais, fadiga e redução da densidade mineral óssea, limitando o seu uso a um tempo restrito de no máximo seis a nove meses (Miller, 2000; Prentice et al., 2000; Ballweg, 2004).

Motivadas pelas limitações impostas pelas opções terapêuticas disponíveis e pelo caráter progressivo da doença, novas opções de tratamento têm sido investigadas ao longo dos anos para melhor controlar a endometriose. Incluem-se neste contexto o uso das drogas antiangiogênicas, os moduladores da matriz metaloproteases, os inibidores da aromatase e os progestógenos intra-uterinos, no caso o Sistema Intra-uterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNg), buscando uma solução que evite o hipoestrogenismo persistente e os efeitos sistêmicos indesejáveis ocasionados pela hormonioterapia atualmente utilizada (Fedele e Berlanda, 2004).

Estudos pioneiros sobre a administração intra-uterina de progestógenos foram realizados em animais, em 1968, e em humanos, por Scommegna e cols em 1970 (Scommegna et al., 1970; Doyle e Clewe, 1986; Bruce, 1989). As primeiras experiências com os dispositivos intra-uterinos liberadores de levonorgestrel (SIU-LNg) surgiram como alternativa para endocepção, realizadas na Escandinávia

em 1978, quando os autores publicaram o primeiro estudo com um SIU "T" de Tatum (NOVA-T), no qual o cobre foi trocado por uma cápsula de silastic, liberando aproximadamente 50µcg de levonorgestrel ao dia.

Esta experiência, realizada com apenas seis voluntárias, mostrava que as mulheres apresentavam sangramentos menstruais irregulares, porém com uma diminuição da quantidade total de perda sanguínea em relação ao nível anterior e supressão da ovulação em 83,4% dos casos (Nilsson et al., 1976).

Com base nos resultados dos estudos anteriores foram testados DIU liberadores de doses mais baixas de levonorgestrel, sendo entre eles dois novos modelos liberadores de 20µcg e 30µcg de levonorgestrel em 11 e 30 mulheres, respectivamente. Os autores observaram que todas as mulheres tiveram biópsia de endométrio mostrando supressão endometrial, e mais da metade destas usuárias do dispositivo com 20µcg não obtiveram a completa supressão da ovulação, pois apresentaram níveis de progesterona elevados durante o uso (Luukkainen et al., 1986).

Comprovando a redução do sangramento em mulheres usuárias do SIU-LNg, outro estudo observou o nível sanguíneo de levonorgestrel e sua ação sobre o endométrio, sendo que em 12 mulheres, todas apresentaram nas amostras endometriais supressão e decidualização do estroma endometrial (NILSSON et al., 1978). Os bons resultados deste SIU nas fases I e II dos estudos clínicos encorajavam os autores a programarem uma terceira fase colaborativa do estudo, visando a comparar a ação dos dois modelos de SIU-LNg, liberando 20µcg e 30µcg respectivamente, com o NOVA-T.

Os resultados desta pesquisa, que teve a participação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), mostravam finalmente que o SIU-LNg era altamente eficaz como endoceptivo, apresentando elevada taxa de continuação, baixa taxa de complicações e com níveis estáveis de levonorgestrel ao longo dos anos (Nilsson et al., 1981; 1982; Luukkainen et al., 1987; Sivin et al., 1987).

Em 1990 o SIU-LNg foi introduzido pelo laboratório Leiras para seu uso na Finlândia, progredindo para Europa, Estados Unidos e no Brasil, na segunda metade de 2002, comercializado com o nome de Mirena® (Schering Oy, Turku, Finland); (Luukkainen et al., 1987).

O SIU-LNg consiste de uma estrutura de polietileno em forma de "T", que no seu corpo vertical (com 32 mm) apresenta um cilindro revestido por uma membrana de polidimetilsiloxano (Silastic®), que regula a liberação de levonorgestrel. O dispositivo contém 52mg de levonorgestrel, apresentando uma taxa inicial de liberação de 20µcg ao dia, reduzindo para 14µcg/dia e 11µcg/dia após cinco anos, quando deve ser removido (Luukkainen et al., 1990).

O levonorgestrel liberado pelo SIU na cavidade uterina é um progestógeno derivado da 19-nortestosterona, com forte ação progesterônica sobre o tecido endometrial, causando supressão uniforme do crescimento e conseqüente ação antiproliferativa (Luukkainen et al., 1986; Silverberg et al., 1986; Odland, 1996; Sitruk-Ware, 1998).

Estudos recentes têm mostrado que, além do efeito contraceptivo, o SIU-LNg vem sendo utilizado no tratamento da menorragia, na prevenção da proliferação endometrial durante a terapia hormonal estrogênica e, mais recentemente, têm sido avaliados os efeitos benéficos para o tratamento da endometriose e seus sintomas clínicos, sendo escassas as pesquisas clínicas realizadas abordando este tratamento (Monteiro et al., 2002; BALDASZTI et al., 2003).

O exato mecanismo de ação do SIU-LNg no controle da dor em mulheres portadoras de endometriose ainda é incerto, citando-se várias ações locais e sistêmicas do levonorgestrel sobre o tecido endometrial tópico e ectópico (Lockhat et al., 2004).

Dentre os mecanismos locais verificou-se o efeito direto do levonorgestrel sobre a morfologia endometrial. A base da terapia com este progestógeno tem se apoiado na semelhança dos implantes endometrióticos com o endométrio normal, já que ambos contêm receptores de estrógeno e progesterona. Após alguns meses, o uso do SIU com levonorgestrel levaria à depleção dos receptores estrogênicos endometriais através da aceleração do *turnover* de receptores preexistentes e, ao que se segue, a uma inibição da síntese e expressão dos receptores de estrógeno. Esta ação foi responsabilizada pela interrupção da transcrição de genes regulados por estrógeno. Além disso, o progestógeno levaria ao aumento da atividade da 17 β -hidroisteróide desidrogenase, que converte o estrógeno em sulfato de estrona. Determina, assim, o predomínio do efeito antiproliferativo com supressão uniforme do crescimento endometrial, atrofia glandular e decidualização do estroma, tanto nos implantes ectópicos como no endométrio local (Silverberg

et al., 1986; Luukkainen et al., 1990). Como manifestação clínica desta ação, cerca de 44% das usuárias estariam em amenorréia ao final de seis meses e 25% em oligomenorréia, atingindo a taxa de 50% de amenorréia ao final do primeiro ano (Ronnedag e Odland, 1999; Hidalgo et al., 2002).

Além do efeito antiproliferativo, o levonorgestrel atuaria no controle da dor pélvica secundária à endometriose através da redução da angiogênese vascular local e aumento da taxa de apoptose celular. Sabe-se que atualmente o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) seria secretado por macrófagos ativado sob a influência de esteróides ovarianos, interleucina 8 expressa nos tecidos endometrióticos e fator de crescimento do fibroblasto basal, essencial para angiogênese e, portanto, implicado na gênese da endometriose. O levonorgestrel circulante atuaria reduzindo a atividade dos macrófagos circulantes no fluido peritoneal, alterando a produção de citocinas e do VEGF, diminuindo a angiogênese local e, conseqüentemente, a congestão dos vasos pélvicos, culminando na regressão da dor pélvica (Cerami, 1992; McLaren et al., 1997; Lockhat et al., 2004). Atuando conjuntamente com a redução da angiogênese local, o levonorgestrel agiria diretamente sobre os receptores da musculatura lisa das artérias uterinas, levando à redução da resistência vascular local, melhorando o fluxo sanguíneo uterino, com diminuição da algia pélvica (Lockhat et al., 2004; 2005a).

Quanto ao fenômeno da apoptose celular, notou-se que em pacientes com endometriose haveria maior quantidade de células que sobreviveriam ao processo de ativação, resultando no elevado número de macrófagos ativados no líquido peritoneal destas mulheres (McLaren et al., 1997). Tendo como base

o estudo de Maruo et al., em 2001, observou-se que, com o uso do SIU-LNg, o progestógeno levaria ao aumento da taxa de apoptose do tecido glandular e estroma endometrial, através do declínio da atividade proliferativa endometrial, aumento da expressão do antígeno protéico mediador da apoptose e declínio da proteína Bcl-2, inibidora da apoptose no estroma endometrial, ocasionando uma diminuição significativa dos focos de endometriose após três meses de uso.

Segundo estudos, além dos efeitos locais, o levonorgestrel atuaria de modo sistêmico sobre a função ovariana. Com o SIU liberador de 20µcg/dia de levonorgestrel, observaram-se quatro diferentes padrões sobre a função ovariana: ciclos ovulatórios normais, ovulação com fase lútea inadequada, anovulação com alta atividade folicular e o desejável nas mulheres com endometriose: a anovulação com baixa atividade folicular (Luukkainen et al., 1990; Xiao et al., 1990).

Dessa forma, o exato mecanismo de ação do SIU-LNg no controle da endometriose tem sido diferente do caminho seguido pelas outras terapias medicamentosas, principalmente dos análogos do GnRH, não causando hipoestrogenismo e seus efeitos adversos, além da possibilidade do uso prolongado durante cinco anos (Nilsson et al., 1980;1982; Barbosa et al., 1990).

Vários estudos não comparativos foram realizados para avaliar a tolerabilidade, a eficácia e o grau de satisfação das usuárias do SIU-LNg no tratamento da dor pélvica associada à endometriose. Em um dos primeiros estudos-piloto verificou-se que a amenorréia e hipomenorréia causadas pelo SIU estavam associadas à melhora da dismenorréia e ao alto grau de satisfação das mulheres com o uso do

método. Através de análises subjetiva e objetiva da dor pélvica, observou-se, nesta pesquisa, uma redução significativa da dismenorréia nos estádios leves e moderados de endometriose em 12 meses de seguimento (Vercellini et al., 1999).

Frente à limitação terapêutica e ao risco presumido com o tratamento cirúrgico em endometriose avançada, Fedele e cols, em 2001, analisaram durante 12 meses, o efeito do SIU-LNg em 11 mulheres com endometriose de septo retovaginal e altamente sintomáticas, observando regressão de 100% dos sintomas dolorosos severos com apenas três meses de tratamento, principalmente os da dismenorréia e dor pélvica não cíclica. Quanto à dispareunia de profundidade, apesar de não ter ocorrido a sua regressão total, houve melhora significativa do quadro, assim como do tenesmo retal, associado ainda à grande redução do tamanho e volume das lesões e nódulos endometrióticos, através da avaliação ultra-sonográfica, durante seis meses de seguimento.

Baseado no estudo anterior, uma recente pesquisa não comparativa avaliando mulheres com endometriose em uso do SIU-LNg durante dois anos mostrou importante melhora da dor pélvica, em seis meses de acompanhamento, associada à redução da ocorrência diária de episódios de dor e do sangramento menstrual. Além disso, ocorreram mudanças satisfatórias no estadiamento, confirmadas pela realização da laparoscopia após 12 meses de seguimento, demonstrando que as lesões endometrióticas sofreriam a ação hormonal do levonorgestrel, reduzindo-as. No entanto, a melhora dos sintomas não estaria diretamente relacionada à mudança no estadiamento (Lockhat et al., 2004).

Poucos estudos comparativos também foram realizados abordando este assunto. Vercellini et al., em 2003, realizaram um dos primeiros neste contexto, onde avaliaram dois grupos de mulheres com endometriose submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico. Em um grupo foi inserido o SIU-LNg logo após a cirurgia e o outro grupo limitou-se apenas ao procedimento cirúrgico. Após um ano de evolução foi observada a redução de 65% da taxa de recorrência da dismenorréia moderada e severa, da dispareunia e da dor pélvica nas usuárias do endoceptivo, além do alto grau de satisfação das mulheres com o respectivo tratamento hormonal. Em relação ao grupo de tratamento exclusivamente cirúrgico, a taxa de recorrência observada permaneceu em 50%.

Em outra pesquisa recente foi observada, durante três anos, uma redução significativa dos sintomas associados à endometriose, com o mínimo de eventos adversos e associado a altas taxas de aceitabilidade do tratamento com o SIU-LNg. Entretanto, não ocorreram mudanças significativas na qualidade de vida de suas usuárias após a terapia, confirmando que a melhora da qualidade de vida das mulheres com endometriose não estaria diretamente associada à melhora do quadro de dor (Lockhat et al., 2005).

Diversas pesquisas têm sido realizadas em alguns países para avaliar a qualidade de vida em mulheres com endometriose e dor pélvica (Miller, 2000; Bergqvist e Theorell, 2001). Marques e cols, em 2004, analisaram a qualidade de vida de 60 mulheres brasileiras com endometriose e dor, através da aplicação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida: 36-item Short Form Health Survey (Brasil SF-36), concluindo que não existiria correlação entre a melhora

do nível de bem-estar e satisfação individual das voluntárias com a intensidade da dor e o tratamento utilizado para o controle da doença. Isso determina que as mulheres com endometriose apresentariam uma péssima qualidade de vida, principalmente quando abordaram os aspectos emocionais. Demonstrou-se, em outra pesquisa, que 86% de 100 mulheres avaliadas com endometriose e dor pélvica, apresentavam depressão (Marques et al., 2004; Lorençatto et al., 2005).

Assim, considerando a existência de escassos trabalhos comparativos, randomizados e com grupo-controle por longo período para avaliação do uso do Sistema Intra-uterino Liberador de Levonorgestrel no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose, e considerando ainda que não há trabalhos nacionais que visaram especificamente a esta avaliação, e estimando a repercussão positiva que poderá surgir com este tratamento - tanto em relação ao aparecimento de uma nova opção de tratamento clínico, quanto associado à possibilidade da melhoria da qualidade de vida dessas mulheres - a proposta deste estudo consistiu em avaliar o uso do SIU-LNg no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose quando comparado ao uso do análogo do GnRH, além de avaliar o padrão menstrual das usuárias ao longo dos meses e analisar o impacto de ambos os tratamentos na qualidade de vida dessas mulheres.

Acreditando-se que dessa maneira a possibilidade do uso de uma nova terapêutica para a endometriose será de suma importância para a população de mulheres que sofrem com esta patologia, além de constituir uma nova opção de tratamento clínico e de controle desta doença por mais tempo.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a eficácia do uso do SIU-LNg (Mirena®) no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose.

2.2. Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia do uso do SIU-LNg e do GnRH-a no controle da dor em mulheres com endometriose durante seis meses de seguimento.
- Comparar o efeito do uso do Mirena® em relação ao uso do Lupron® no controle da dor pélvica neste grupo de mulheres.
- Determinar o padrão do sangramento menstrual das mulheres da amostra, antes e após a inserção do SIU ou aplicação do análogo, durante seis meses de acompanhamento.

- Comparar o padrão de sangramento menstrual das mulheres em uso do SIU-LNg e do análogo do GnRH.

- Avaliar a qualidade de vida das usuárias do SIU-LNg e do GnRH-a através da aplicação do Índice Psicológico de Bem-Estar Geral (PGWBI), antes da inserção do Mirena® ou aplicação do Lupron® e após seis meses de seguimento.

- Comparar a qualidade de vida das mulheres usuárias do SIU-LNg em relação às que utilizaram o análogo, após seis meses de acompanhamento.

- Avaliar os efeitos adversos provocados pelo uso do SIU-LNg e do GnRH-a durante seis meses de seguimento.

3. Sujeitos e Métodos

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo comparativo multicêntrico de coorte prospectivo randomizado aberto, onde foram acompanhadas mulheres entre 18 e 40 anos, com endometriose associada à dor pélvica e/ou dismenorréia, usuárias do SIU-LNg e usuárias de análogo do GnRH, desde o momento da inserção ou aplicação, até seis meses posteriores ou até a descontinuação do uso.

No total, 83 mulheres foram admitidas em três centros participantes, sendo 28 em Campinas, 48 em Ribeirão Preto e 7 em São Paulo, entre fevereiro de 2002 e maio de 2004. As participantes foram alocadas através de um esquema de randomização gerado por computador, em envelopes opacos e selados, admitidas por ordem de entrada na pesquisa após a assinatura do Consentimento livre e esclarecido e admissão no estudo (Anexo 1).

O estudo obteve aprovação dos Comitês de Ética de todos os centros participantes, bem como da entidade que financiou o estudo – Schering do Brasil.

Ao final totalizaram 43 mulheres usuárias do análogo do GnRH e 39 usuárias do SIU-LNg, onde uma voluntária do grupo do SIU foi excluída antes da inserção do DIU por ter apresentado gestação.

3.2. Tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral mínimo foi estimado em 32 mulheres por grupo de estudo, baseado na melhora clínica de 100% da dor pélvica em mulheres com endometriose após a inserção do SIU-LNg, previamente observado no estudo prospectivo de Fedele et al., (2001), e estabelecendo uma diferença máxima de 20% de melhora entre os grupos de tratamento.

Esse valor foi calculado pré-fixando-se α de 0,05 e tipo β de 0,20, e considerando significativo $p \leq 0,005$ (Pocock, 1987).

3.3. Seleção de sujeitos

No presente estudo foram incluídas 82 mulheres com 18 a 40 anos, com quadro de algia pélvica crônica e/ou dismenorréia, com diagnóstico cirúrgico: estádios I, II, III e IV, segundo a American Society for Reproductive Medicine (1996) e histopatológico de endometriose mínima a severa, realizado nos últimos três meses a dois anos, contados a partir da data de início no estudo e apresentando escore de dor maior ou igual a três na Escala Visual Analógica pré-tratamento (Anexo 3).

As pacientes foram selecionadas durante o período de fevereiro de 2002 a maio de 2004 no Ambulatório de Endometriose dos três respectivos centros participantes: CAISM-Unicamp, FMUSP-RP, FMUSP-SP, sendo admitidas após receberem informações sobre a pesquisa e as opções disponíveis para tratamento da endometriose, e aceitarem a participar da amostra. Ao final, totalizaram 43 mulheres usuárias do análogo do GnRH e 39 usuárias do SIU-LNg, onde uma voluntária do grupo do SIU foi excluída antes da inserção do Mirena®, por ter apresentado gestação (Anexo 4).

3.3.1. Método

Em cada voluntária do grupo de tratamento foi inserido o endoceptivo liberador de levonorgestrel, realizando-se avaliação mensal durante o período de seis meses. O modelo utilizado foi o SIU liberador de 20µg diárias de levonorgestrel (Mirena®, Schering, Ag, Berlim), fabricado pelo laboratório Leiras, na Finlândia. Como o procedimento de inserção do SIU-LNg era diferente do utilizado para o DIU de cobre, as inserções foram realizadas somente pelos pesquisadores, após a consulta de admissão no estudo e nos primeiros sete dias do ciclo menstrual, seguindo cuidadosamente as instruções para o procedimento.

No grupo-controle, as voluntárias receberam o hormônio injetável análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas, Lupron® depot 3,75mg (Acetato de leuprolida, 3,75mg; TAP Pharmaceuticals, USA), na dose de uma ampola, de administração intramuscular, a cada 28 + 2 dias, totalizando seis ampolas, iniciado após a consulta de admissão na pesquisa e aplicado dentro dos primeiros sete dias do

ciclo menstrual. O análogo consistia em uma suspensão injetável apresentando-se em microesferas liofilizadas, devendo ser previamente reconstituído por meio de adição de diluente para administração mensal intramuscular. O injetável foi aplicado por profissional da enfermagem previamente qualificado para o procedimento, na região glútea ou próximo ao músculo deltóide do braço das voluntárias.

Ao término da consulta de admissão ao estudo, cada voluntária recebeu um calendário de registro diário de ciclo para avaliações diárias da dor pélvica, padrão menstrual e eventos adversos específicos, como edema de extremidades, tensão mamária e distensão abdominal. No calendário, as mulheres assinalavam com um símbolo a intensidade da dor, a quantidade e os dias de sangramento e a intensidade e ocorrência dos eventos adversos (Anexo2).

3.3.2. Critérios de inclusão

- Mulheres na menacme, com idade entre 18 a 40 anos (inclusive).
- Pacientes com algia pélvica crônica e/ou dismenorréia com escores de dor ≥ 3 na Escala Visual Analógica de dor (Woodforde e Merskey, 1972) e com diagnósticos cirúrgico e histopatológico de endometriose nos últimos três meses a dois anos, segundo a classificação atual da American Society for Reproductive Medicine (1996) (Anexo 6).
- Mulheres com disposição e capacidade de participar do estudo planejado, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.3.3. Critérios de exclusão

- Desejo atual de gravidez
- Uso de método anticoncepcional hormonal, oral ou injetável nos últimos três meses, acetato de medroxiprogesterona de depósito nos últimos nove meses ou análogos do GnRH nos últimos seis meses.
- Uso de antidepressivos tricíclicos, acupuntura ou fisioterapia para o controle da dor da endometriose, nos últimos três meses.
- Uso abusivo de álcool e/ ou outras drogas ilícitas.
- Hipersensibilidade a qualquer componente do SIIU-LNg (Mirena®; Schering Oy, Turku, Finland) e do análogo do GnRH (Lupron Depot 3,75mg®, TAP Pharmaceuticals, North Chicago, USA)
- Insuficiência cardíaca congestiva ou outras condições que pudessem requerer restrição de sódio.
- História de tromboembolismo ou doença cardiovascular.
- Lesões ósseas metastáticas.
- Obstrução do trato urinário.
- Fatores de risco que predisõem a osteoporose.
- Uso, no mês anterior à entrada no estudo, de medicação concomitante contra-indicada: esteróides sexuais adicionais e medicamentos indutores de enzimas hepáticas, incluindo hidantoína, barbitúricos, fenitoína, fenilbutazona, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, rifampicina, griseofulvina e/ou uso contínuo de antibióticos por período maior que dez dias.
- Contra-indicações para o uso do SIU-LNg de acordo com a última revisão da OMS (WHO, 2004), as quais são expostas a seguir:

– **Das contra-indicações relativas:**

1. Pós-parto com ou sem amamentação e incluindo pós-cesariana, menor que quatro semanas.
2. Trombose venosa profunda/ Embolia pulmonar atual.
3. Presença ou história de doença cardíaca isquêmica.
4. Enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
5. Doença trofoblástica gestacional benigna.
6. Câncer mamário no passado e sem evidência de doença atual por cinco anos.
7. Câncer de ovário.
8. Risco aumentado de doença sexualmente transmissível, por exemplo, múltiplos parceiros ou parceiro que tem múltiplos parceiros.
9. Alto risco para HIV.
10. Hepatite viral ativa.
11. Cirrose hepática não compensada severa.
12. Tumores hepáticos benignos ou malignos.

– **Das contra-indicações absolutas:**

1. Gravidez.
2. Sepses Puerperal.
3. Pós-aborto séptico.

4. Cavidade uterina deformada.
5. Sangramento vaginal inexplicado antes da avaliação.
6. Doença Trofoblástica Gestacional maligna.
7. Câncer cervical.
8. Câncer mamário atual.
9. Câncer de endométrio.
10. Miomatose uterina com distorção da cavidade uterina.
11. Doença inflamatória pélvica atual ou nos últimos três meses.
12. Doenças sexualmente transmissíveis, atualmente ou nos últimos três meses.
13. Tuberculose prévia.

3.3.4. Critérios de descontinuação

- Recusa da paciente em continuar a participar da pesquisa.
- Mulheres atrasadas, três meses ou mais, para a consulta de seguimento e que não foi possível contato pelo telefone, correio ou visita domiciliar.
- Ocorrência de evento adverso sério.
- Piora considerável dos sintomas clínicos, relevantes do ponto de vista médico.
- Expulsão parcial ou total do SIU.
- Gravidez.

- Perfuração ou penetração no corpo uterino ou na cérvix pelo SIU durante a sua inserção.
- Desenvolvimento de doença inflamatória pélvica (endometrite ou infecções pélvicas recorrentes) ou hemorragia uterina severa durante o seguimento.

3.4. Variáveis e conceitos

Serão apresentadas as definições das variáveis e suas respectivas categorias:

3.4.1. Variável dependente

- Dor pélvica: dor pélvica referida pela voluntária como freqüente e com duração de pelo menos seis meses e/ou que tem início próximo ou concomitante com o fluxo menstrual; categorizada como algia pélvica crônica ou dismenorréia, ambas quantificadas em escore através da Escala Visual Analógica de Dor e avaliadas no início do estudo antes do tratamento e em todas as demais visitas, além dos registros diários da ocorrência, intensidade e duração da dor no calendário de ciclo de cada paciente (Anexo 2). Classificada em:
 - *0: sem dor*
 - *1 a 4: dor leve;*
 - *5 a 7: dor moderada;*
 - *8 a 10: dor severa (Woodforde e Merskey, 1972; Howard, 2003)*

- Padrão de sangramento: sangramento vaginal quantificado através do calendário de ciclo fornecido às voluntárias durante o estudo (Anexo 2). Classificado como:
 - *0-nenhum: ausência de sangramento vaginal*
 - *1-manchas: sangramento vaginal menos intenso do que aquele associado à menstruação normal relativo à experiência da paciente, sem necessidade de proteção íntima (exceto proteção diária).*
 - *2-leve: sangramento vaginal menos intenso do que o sangramento associado à menstruação normal relativo à experiência da paciente, com necessidade de proteção íntima.*
 - *3-normal: semelhante à menstruação normal relativo à experiência da paciente.*
 - *4-intenso: sangramento mais intenso do que o sangramento associado à menstruação normal relativo à experiência da paciente (Rodriguez et al., 1976; WHO, 1986).*

- Índice Psicológico de Bem-Estar Geral da Paciente – PGWBI: questionário de qualidade de vida que cobre aspectos relevantes de alterações emocionais, ligadas a flutuações hormonais como: humor, depressão, ansiedade, irritabilidade e falta de energia; aplicado no início do estudo e na visita sete ou de descontinuação do estudo. Instrumento que mediu subjetivamente o bem-estar ou a ansiedade psicológica da voluntária, o PGWBI inclui 22 itens onde o formato da resposta utiliza escala Likert em seis graus, usando escore de 1 a 6 pontos. O escore global apresenta valor máximo de 132 e mínimo de 22 e o escore normal situa-se entre 100 a 102 (Dupuy, 1984; Bruce, 1989), seguindo uma relação diretamente proporcional entre o valor do escore e o

bem-estar da paciente, ou seja, quanto mais alto o escore melhor está a voluntária (Anexo 5). O PGWBI foi auto-administrado em português, sendo amplamente utilizado e validado em várias línguas (Badia et al., 1996).

- Efeitos colaterais do tratamento: caracterizados por relatos espontâneos das queixas, referidas pelas voluntárias como: cefaléia, nervosismo, depressão, acne, alterações do peso, ondas de calor e anotações no calendário de ciclo das pacientes, dos três principais eventos adversos que freqüentemente estão associados ao uso do Mirena®: edema de extremidades, tensão mamária e distensão abdominal. Classificados em:
 - 0: *nenhum*
 - 1: *leve*
 - 2: *moderado*
 - 3: *severo*

3.4.2. Variável independente

- Tratamento recebido: tratamento medicamentoso recebido pela voluntária no momento da admissão no estudo: *SIU-LNg, Mirena® ou análogo do GnRH, Lupron® Depot.*

3.4.3. Variáveis de controle

- Idade: expressa em anos completos por ocasião da admissão no estudo.
- Cor: referida pela própria paciente separada em duas categorias: *branca e não branca.*

- Menarca: idade de início da menstruação referida pela paciente e expressa em anos.
- Número de partos: definido em número de partos vaginais ou operatórios, referidos pela paciente no início do estudo. *Classificado em 0, 1 e ≥ 2 partos.*
- Número de abortos: número de gestações terminadas antes de 20 semanas, provocadas ou espontâneas. *Classificado em nenhum e ≥ 1 aborto.*
- Fumante: considerada fumante a mulher com hábito de fumar por um ano, no mínimo, pelo menos um cigarro por dia. *Classificado em fumante e não fumante.*
- Consumo de bebida alcoólica: definida como ingestão de pelo menos uma dose de bebida alcoólica. *Classificado em nunca ou ocasionalmente: uma dose mensal e freqüentemente: uma dose semanal, por no mínimo um ano.*
- Índice de Massa Corpórea inicial: indicador do estado nutricional das mulheres, expresso em quilogramas por metro quadrado (kg/m^2), calculado a partir das medidas de peso e altura na consulta inicial de inserção do SIU ou de aplicação do análogo e durante as consultas de seguimento. *Classificado em: IMC de 18,5 a 24,9- peso normal; de 25 a 29- sobrepeso e ≥ 30 - obesidade (WHO, 1995).*
- Uso de medicação no mês anterior ao início do estudo: definido como uso de qualquer medicação no mês anterior ao início do estudo, referido pela voluntária na admissão à pesquisa. *Classificado em: sim e não.*
- Grau da endometriose: classificado de acordo com os critérios preconizados pela American Society for Reproductive Medicine (1996), segundo o grau de invasão e comprometimento dos órgãos pélvicos (Anexo 6).

3.5. Instrumentos de coleta de dados

Os dados foram colhidos em formulários previamente elaborados pelo pesquisador e compostos por três partes (Anexo 7):

- **Primeira parte:** seleção e visita 1 de admissão ao tratamento.
- **Segunda parte:** visitas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (intervalos entre as visitas a cada 28+2 dias a partir do início do tratamento), de descontinuação e de término do estudo.
- **Terceira parte:** descrição dos eventos adversos que não constam no calendário e de uso de qualquer medicação concomitante ao tratamento.

3.6. Coleta de dados

Os dados foram colhidos simultaneamente através do prontuário e da consulta médica. Todas as informações, quanto às queixas clínicas bem como aos dados de acompanhamento clínico, foram registradas pelo pesquisador em formulários pré-codificados e especialmente preparados para o estudo, no momento da admissão e em todos os retornos de acompanhamento, agendados ou não (Anexo 7). As consultas com duração de aproximadamente 40 minutos foram realizadas nos Ambulatórios de Endometriose dos três centros participantes.

As pacientes que preenchiam os critérios de inclusão e exclusão eram convidadas a participar da pesquisa durante uma das consultas nos respectivos Ambulatórios. As que aceitavam participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Escalrecido (Anexo 1). O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa da Unicamp-processo nº32/2001 e pelos respectivos comitês dos outros centros participantes.

3.7. Processamento de dados

Os questionários contendo as informações colhidas foram revisados pelo pesquisador e por uma monitora de pesquisa clínica enviada pela Schering do Brasil, e comparados com as anotações existentes nos prontuários originais, sendo corrigidas manualmente as inconsistências, baseando-se nos registros hospitalares originais.

Após o procedimento para o processamento dos dados referentes às principais variáveis dos questionários, estes foram digitados duas vezes por duas pessoas diferentes, utilizando-se o programa de entrada de dados "DATA ENTRY" do *Statistical Package for Social Sciences* e o banco de dados referente ao calendário de ciclo foi processado no programa Microsoft Excel (SPSS, 1993).

Seguidamente, procedeu-se à verificação da consistência simples da digitação e correção, de acordo com os questionários e calendários de ciclo. Posteriormente, fez-se a verificação da consistência lógica dos dados através do programa que detecta erros e inconsistências. Corrigidos os dados, o programa de correção foi rodado novamente até que os arquivos estivessem livres de todos os erros. Os arquivos limpos foram armazenados em disquetes, sendo mantidas duas cópias em diferentes lugares por segurança.

3.8. Análise estatística

Utilizou-se para a análise estatística o *Statistical Package for Social Sciences v.11.5* (SPSS, 1993).

A análise estatística inicial consistiu na comparação de diversas características das mulheres da amostra, entre os grupos de tratamento (Mirena® e Lupron®), onde para variável quantitativa contínua com distribuição aproximadamente normal, utilizou-se o teste paramétrico t de Student e para as variáveis quantitativas contínuas sem distribuição normal foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Quando as características das voluntárias da amostra, a serem comparadas entre os grupos de tratamento, eram qualitativas, aplicou-se o teste qui-quadrado apropriado (Yates ou Pearson) ou o teste exato de Fisher (Altman, 1999).

Para as variáveis dependentes definidas como escores numéricos, com medidas ao longo do tempo, aplicou-se a análise de variância multivariada com medidas repetidas (MANOVA), com quatro fontes de variação: grau da endometriose (I e II *versus* III e IV), tratamento, tempo (ou período entre as visitas) e interação entre tempo e tratamento. A estatística calculada foi a "F de Snedecor" (Armitage, 1974; Johnson e Whichern, 1982).

Em seguida foram apresentadas as comparações entre os grupos de tratamento, para cada uma das visitas separadamente, utilizando-se o teste não-paramétrico Mann-Whitney (Altman, 1999), ressaltando que o "escore médio de dor" em cada um dos períodos foi obtido através de uma média ponderada simples no período entre as visitas, somando-se os escores diários de

avaliação de dor em escala de 0 a 10 e dividindo-se pelo número de dias do período em que houve a anotação do escore (Anexo 2).

Da mesma maneira, foi estudado o padrão de sangramento antes da inserção ou aplicação e em cada período, sendo que o "escore médio de sangramento" foi obtido, somando-se um escore definido para avaliação diária de sangramento e dividindo-se pelo número de dias em que houve anotação dessas avaliações. Os demais escores médios, de distensão abdominal, de tensão mamária e de edema de extremidades, também foram obtidos de maneira similar.

3.9. Considerações éticas

As voluntárias recrutadas para o estudo tiveram livre acesso ao Ambulatório de Endometriose dos centros participantes, frente à escolha de qualquer um dos tratamentos oferecidos e indicados para endometriose, respeitando as suas contra-indicações e indicações.

As mulheres foram informadas de que um dos tratamentos propostos para o controle da dor na endometriose, no caso o Lupron®, já era utilizado rotineiramente nos respectivos centros. Quanto ao Mirena®, as mulheres foram informadas de que este SIU já tinha sido estudado em alguns países desenvolvidos com esta finalidade terapêutica, e como endoceptivo já estava registrado no Brasil.

Com o objetivo de o investigador explicar a natureza do estudo, seu propósito e os procedimentos associados, a duração esperada e os benefícios e riscos potenciais da participação de cada paciente, antes da sua entrada no

estudo, foram fornecidas a cada voluntária uma cópia da folha de informação e uma cópia do formulário de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1). Cada paciente teve oportunidade de fazer perguntas e foi informada sobre o direito de retirada do estudo em qualquer momento, sem qualquer desvantagem e sem ter que fornecer razões para a sua decisão. Todas as pacientes foram questionadas se desejavam assinar e pessoalmente datar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Somente as que concordaram, entraram no estudo, recebendo uma cópia do formulário assinado e datado.

Não houve qualquer mudança na rotina do Ambulatório dos respectivos centros em relação às mulheres selecionadas para o estudo. Cada paciente foi segurada (Gerling Sul América S/A Seguros Industriais - A293034-8) contra qualquer prejuízo à saúde, comprovadamente resultante da participação na pesquisa, de acordo com as leis e regulamentos do país, e receberam reembolso de R\$ 20,00 para contribuir com suas despesas com transporte e vales-refeições a cada visita. A pesquisa trouxe benefício imediato às mulheres analisadas, em relação ao controle da dor nas portadoras de endometriose.

Foram cumpridos os princípios enunciados na Resolução 196/96 do Ministério da Saúde (Brasil, 1996) e as recomendações de pesquisa biomédica envolvendo humanos, normatizadas pela Declaração de Helsinque III, 2001. O projeto de pesquisa deste estudo foi avaliado e aprovado pelas Comissões de Pesquisa e de Ética do Departamento de Tocoginecologia e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas de Campinas - Unicamp (processo nº 32/ 2001).

4. Publicação

Randomized Clinical Trial of a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System and a depot-GnRH agonist in the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis

Carlos A.Petta¹, Rui A.Ferriani², Mauricio S.Abrao³, Daniela Hassan¹, Julio C.Rosa e Silva², Sergio Pdgaec³ and Luis Bahamondes¹

Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis

Carlos A. Petta^{1,4}, Rui A. Ferriani², Mauricio S. Abrao³, Daniela Hassan¹, Julio C. Rosa e Silva², Sergio Pdgaec³ and Luis Bahamondes¹

¹Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, ²Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade de São Paulo (FMUSP-RP), Ribeirão Preto and ³Endometriosis Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade de São Paulo (FMUSP-SP), São Paulo, Brazil

⁴To whom correspondence should be addressed at: Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil. E-mail: cpetta@attglobal.net

BACKGROUND: The objective of this multicentre randomized, controlled clinical trial was to compare the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and a depot-GnRH-analogue in the control of endometriosis-related pain over a period of six months. **METHODS:** Eighty-two women, 18 to 40 years of age (mean 30 years), with endometriosis, dysmenorrhoea and/or CPP, were randomized using a computer-generated system of sealed envelopes into either LNG-IUS ($n = 39$) or GnRH analogue ($n = 43$) treatment groups at three university centres. Daily scores of endometriosis-associated CPP were evaluated using the Visual Analogue Scale (VAS), daily bleeding score was calculated from bleeding calendars, and improvement in quality of life was evaluated using the Psychological General Well-Being Index Questionnaire (PGWBI). The pain score diary was based on the VAS in which women recorded the occurrence and intensity of pain on a daily basis. A monthly score was calculated from the result of the sum of the daily scores divided by the number of days in each observation period. **RESULTS:** CPP decreased significantly from the first month throughout the six months of therapy with both forms of treatment and there was no difference between the groups ($P > 0.999$). In both treatment groups, women with stage III and IV endometriosis showed a more rapid improvement in the VAS pain score than women with stage I and II of the disease ($P < 0.002$). LNG-IUS users had a higher bleeding score than GnRH-analogue users at all time points of observation with 34% and 71% of patients in the LNG-IUS and GnRH-analogue groups, respectively, reporting no bleeding during the first treatment month, and 70% and 98% reporting no bleeding during the sixth month. No difference was observed between groups with reference to improvement in quality of life. **CONCLUSIONS:** Both, the LNG-IUS and the GnRH-analogue were effective in the treatment of CPP-associated endometriosis, although no differences were observed between the two treatments. Among the additional advantages of the LNG-IUS is the fact that it does not provoke hypoestrogenism and that it requires only one medical intervention for its introduction every 5 years. This device could therefore become the treatment of choice for CPP-associated endometriosis in women who do not wish to conceive.

Key words: endometriosis/GnRH analogue/intrauterine levonorgestrel/pain

Introduction

Endometriosis is a common cause of chronic pelvic pain (CPP), affecting up to 10% of women of reproductive age. The percentage of women with cyclic and non-cyclic CPP who also have endometriosis has been estimated to be as high as 70–90% (Koninckx *et al.*, 1991; Carter, 1994; Ling, 1999). CPP in women with endometriosis significantly impairs patients' quality of life (Marques *et al.*, 2004). Several forms of therapy have been used to treat CPP associ-

ated with endometriosis, including surgical and medical treatments. The most commonly used drugs for the conservative treatment of this pathology include non-steroidal anti-inflammatory drugs, GnRH analogues, androgen derivatives, combined oral contraceptives and progestins (Gambone *et al.*, 2002). Because of the adverse effects of the medical treatments currently available, new therapeutic options, including the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), are being investigated (Fedele and Berlanda, 2004).

The LNG-IUS releases levonorgestrel (LNG) directly into the uterine cavity at a relatively constant rate of 20 µg/day for 5 years (Luukkainen *et al.*, 1990). Since it is a 19-nortestosterone derivative, LNG exerts strong progestational activity (Sitruk-Ware, 2004) and induces profound effects on the endometrium, which becomes atrophic and inactive, although ovulation is usually not suppressed (Nilsson *et al.*, 1980; Odland, 1996). Depending on the methodology of evaluation of blood loss and the definition of amenorrhoea, complete inhibition of menstruation has been observed in 20–60% of LNG-IUS users (Nilsson *et al.*, 1980; Odland, 1996; Hidalgo *et al.*, 2002). Previous studies have suggested that the LNG-IUS is able to relieve CPP and dyspareunia in women with endometriosis (Vercellini *et al.*, 1999, 2003) and to alleviate dysmenorrhoea associated with adenomyosis (Fedele *et al.*, 2001). In addition, one observational study showed an improvement in the staging of endometriosis after 6 months of use of the LNG-IUS (Lockhat *et al.*, 2004) and an improvement in the control of symptoms for 3 years following insertion (Lockhat *et al.*, 2005). However, these studies have been either non-comparative (Vercellini *et al.*, 1999; Fedele *et al.*, 2001; Lockhat *et al.*, 2004) or have been compared to expectant management only (Vercellini *et al.*, 2003), generally with a relatively small sample size.

The aim of this randomized comparative trial was to determine the effect of LNG-IUS compared to a GnRH analogue on endometriosis-associated CPP and quality of life, during 6 months of treatment.

Materials and methods

A total of 82 women aged 18–40 years were included in this randomized, controlled clinical trial conducted between February 2002 and May 2004. Admission criteria included a surgically and histologically confirmed diagnosis of endometriosis made 3 months to 2 years prior to enrolment in the study, complaints of cyclic CPP with or without dysmenorrhoea and a visual analogue scale pain score ≥ 3 during the pretreatment cycle. Three centres participated in the study and randomization was performed separately for each centre. A total of 39 women were randomized to the LNG-IUS group and 43 to the GnRH analogue group. All women gave their written informed consent and the study protocol was approved by the Institutional Review Boards of all the participating universities.

All the women had had regular menstrual periods (25–35 day intervals) for ≥ 3 months before entering the study, had not used any hormonal therapy for ≥ 3 months prior to the study, and had not taken long-acting progestins or GnRH analogue therapy in the preceding 9 months. None of the women had been breastfeeding or pregnant during the 3 months preceding the study, they had no history of osteoporosis, coagulation disorders, or contraindications to LNG-IUS as defined by the World Health Organization (2004).

Using a computer-generated system of sealed envelopes, patients were randomized to receive either an LNG-IUS (Mirena[®]; Schering Oy, Finland) or GnRH analogue (Lupron depot 3.75 mg; TAP Pharmaceuticals, USA), 6 ampoules, 1 ampoule i.m. every 28 \pm 3 days. LNG-IUS was inserted or GnRH analogue treatment was initiated within the first 7 days of the menstrual cycle. No adverse events occurred during insertion of the LNG-IUS. Users of the GnRH analogue were advised to use a barrier method of contraception to

prevent pregnancy during treatment. Patients were instructed to use no medication other than that provided during the study.

Follow-up visits were scheduled every 28 \pm 3 days after initiation of treatment for at least six completed visits following randomization. Women randomized to use the LNG-IUS were allowed to keep the system after completion of the study and are being followed-up regularly at the same clinic. To assess the response to treatment, we evaluated the changes in the patient's daily perception of pelvic pain, daily bleeding score, daily occurrence of vasomotor symptoms, and their quality of life. All women received a pain score diary and a bleeding diary. Pain was evaluated by comparing the mean score recorded each month with the score registered in the month prior to study initiation.

The pain score diary was based on the VAS in which patients recorded the occurrence and intensity of their pain daily (Woodford and Merskey, 1972). VAS consists of a subjective evaluation of the pain on a scale of 10 in which 0 is no pain and 10 the most severe pain (Howard, 2003). The score was recorded daily in the diary by marking a point somewhere along a 10 cm line. The monthly score was calculated as the result of the sum of the daily scores divided by the number of days in each observation period. Additionally, the participants were questioned about their cycle length before being admitted to the study and at every monthly follow-up visit. Bleeding patterns were assessed by the participants throughout the study on a daily basis and recorded in individual diaries. Bleeding was assessed as: 0 = no bleeding; 1 = spotting (light bleeding not requiring sanitary protection); 2 = light bleeding (light bleeding requiring sanitary protection); 3 = normal bleeding (bleeding similar to normal menstrual blood flow); and 4 = heavy bleeding (bleeding exceeding normal menstrual blood flow). No bleeding was defined as 30 consecutive days with bleeding score 0 (Rodriguez *et al.*, 1976; World Health Organization, 1986). The mean bleeding score was calculated by dividing the sum of the daily scores by the number of days in each observation period.

Patients were also asked specifically about the daily occurrence of vasomotor symptoms, vaginal dryness, mood changes, breast tenderness, peripheral oedema, and abdominal distension, and were requested to record the occurrence of these symptoms in the diary. At the pre-treatment visit and at study completion (visit 6), volunteers answered the Psychological General Well-Being Index Questionnaire (PGWB) (Dupuy, 1984) to evaluate their quality of life.

Sample size was estimated at a minimum of 32 women per study arm, based on a 100% improvement in clinical symptoms as observed previously by Fedele *et al.* (2001) and a maximum absolute difference of 20% between treatments. α was set at 0.05 and β at 0.20 (Pocock, 1987). For quantitative variables with normal distribution, the parametric *t*-test was used; in the case of the other variables, the non-parametric Mann–Whitney test was applied. For qualitative variables, χ^2 -test or Fisher's exact test were used (Altman, 1999). For dependent variables with numerical scores referring to long-term measurement, multivariate analysis of variance (MANOVA) was used, with four sources of variation: stage of endometriosis (I and II versus III and IV), treatment, time (or period between visits), and interaction between treatment and time (Johnson and Wichern, 1982). For comparison between treatment groups, in which each visit was analysed separately, the non-parametric Mann–Whitney test was applied.

Results

A flow chart for the study is shown in Figure 1. Centre no. 1 recruited 13 women to the LNG-IUS group and 15 to

the GnRH analogue group; centre no. 2 recruited 23 and 25 women respectively; and centre no. 3 recruited three women to each group. Sixteen women were excluded prior to admission for the following reasons: menstrual disturbances ($n = 5$), depression ($n = 2$), uterine fibromas ($n = 3$), fibromyalgia ($n = 1$), and inability to attend scheduled follow-up visits ($n = 5$). There were no statistically significant differences between the two groups with respect to baseline data including stage of endometriosis, smoking habits, parity, and use of medication prior to study initiation (Table I). Mean \pm SD age of subjects was 29.4 ± 4.8 years in the LNG-IUS group and 30.5 ± 6.4 years in the GnRH analogue group ($P = 0.392$). Body mass index (BMI, kg/m^2) was 23.8 ± 4.1 and 25.8 ± 6.4 (mean \pm SD) in the LNG-IUS and GnRH analogue groups respectively ($P = 0.215$). In the month preceding treatment, 17 women in each treatment group presented VAS pain scores ≥ 3 and ≤ 7 , while 22 and 26 women in the LNG-IUS and GnRH analogue groups respectively had VAS pain scores > 7 .

Data analysis did not follow intention-to-treat principles but included only those women who had completed the VAS pain diary correctly throughout the entire study period of 6 months ($n = 71$). Mean pretreatment VAS pain score was 7.3 ± 0.3 (\pm SEM) in both groups. A significant reduction in this score had already been achieved by the end of the first month of treatment in both groups and there was no difference between the two groups ($P > 0.999$). This therapeutic effect persisted throughout the 6 months of the study and there was no inter-group difference ($P > 0.600$) (Figure 2). From baseline to study completion (between visits 1 and 6), there was a 6-point (SEM = 0.3) decrease in VAS pain score in the LNG-IUS group and a 6-point (SEM = 0.2) decrease in the GnRH analogue group ($P = 0.656$). However, in 12 out of 34 users of the LNG-IUS and in 10 out of 37 users of GnRH analogue, VAS pain score remained > 3 at the end of the first month of evaluation, whereas at the end of the 6th month of use only five and six women respectively in each group failed to achieve a VAS pain score < 3 . The reduction in the pain score at each month of observation was unrelated to the VAS pain score value recorded at baseline in either treatment group ($P = 0.556$). Multivariate analysis showed

that, in both treatment groups, women with stage III and IV endometriosis experienced a faster improvement in VAS pain score than women with stages I and II of the disease ($P < 0.002$).

Analysis of all patients who completed the bleeding diaries correctly throughout the entire duration of the study revealed that bleeding scores were higher for LNG-IUS users than for GnRH analogue users at all periods of observation (Figure 3). Thirty-four per cent of LNG-IUS users and 71% of GnRH analogue users reported no bleeding during the first treatment period (between visits 1 and 2), 55 and 96% for the third period, and 70 and 98% for the sixth period respectively.

No difference was found between treatment groups with respect to side-effects such as complaints of abdominal distension ($P = 0.458$) or peripheral oedema ($P = 0.098$); however, between follow-up visits 2 and 6, more symptoms of breast tenderness were recorded in LNG-IUS users (data not shown). No serious adverse events were reported during the study period.

Compared to pretreatment values, the PGWBI scores of LNG-IUS users increased by 8.3 (SD \pm 15) points, whereas the scores of GnRH analogue users increased 6.8 (SD \pm 18.2) points. This increase was not significant in either group and there was no significant difference between the groups ($P = 0.474$). Table II presents PGWBI scores recorded during the pretreatment cycle (baseline) and at study completion visit (visit 6).

Discussion

As far as we know, this is the first randomized comparative trial of the LNG-IUS and GnRH analogue in the treatment of endometriosis-associated CPP and both treatments were found to be effective in controlling pelvic pain. Relief was achieved by the first treatment month and pain scores decreased significantly from a high level (score ≥ 7) to a lower level (score 2) in both groups during the treatment period. Although these findings are in agreement with previous studies that showed pain relief in women with endometriosis during the use of GnRH analogue (Prentice *et al.*, 2000; Schroder *et al.*, 2004) and LNG-IUS (Fedele *et al.*,

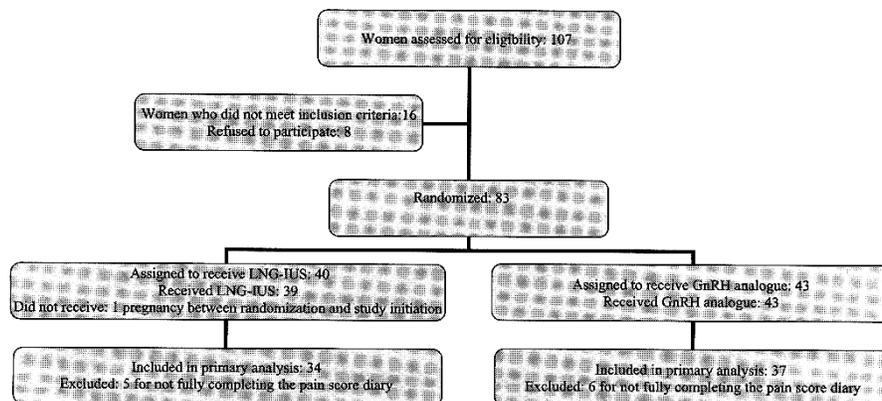


Figure 1. Study flow chart.

Table I. Distribution of women according to selected variables and treatment group (%)

Variables	Treatment group		P
	LNG-IUS (n = 39)	GnRH analogue (n = 43)	
Smoking			0.715 ^a
Yes	8	12	
No	92	88	
No. of deliveries ^b			0.366 ^c
0	63	56	
1	24	19	
≥ 2	13	26	
Stage of endometriosis			0.200 ^c
I	8	16	
II	26	9	
III	31	33	
IV	36	42	
Baseline VAS pain score			0.344 ^d
≥ 3–7	43	40	
> 7–10	57	60	
Use of medication in the month before study initiation			>0.999 ^d
Yes	18	16	
No	82	84	

^aFisher exact test (2 × 2 table).

^bOne missing value in the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) group.

^cPearson χ^2 -test.

^d χ^2 -test with Yates' correction (2 × 2 table).

2001; Vercellini *et al.*, 2003; Lockhat *et al.*, 2004), this is the first randomized clinical trial comparing the two medications.

GnRH analogues have long been used to treat endometriosis-associated CPP, principally because they provoke anovulation, hypoestrogenism with amenorrhoea, and a reduction in endometriotic lesions (Prentice *et al.*, 2000; Lockhat *et al.*, 2004; Schroder *et al.*, 2004). However, the main concerns with respect to hypoestrogenism are the induction of vasomotor symptoms and the effect on bone mineral density, including the risk of osteoporosis. For this reason, treatment with GnRH analogue alone is usually limited to a period of 6 months, although longer treatment with add-back hormone therapy is now common (Prentice *et al.*, 2000). In addition,

GnRH analogues are an expensive medication, not readily available to women worldwide, especially in developing countries.

Endometriosis is an enigmatic disease, affecting up to 10% of women of reproductive age. There is a need, therefore, for better treatment options than the ones currently available, offering therapeutic efficacy over a longer period of time at an affordable cost, and with easy administration. Several possibilities are currently under investigation (Fedele and Berlanda, 2004). Although endometriosis is a frequent cause of infertility, not all patients with endometriosis wish to conceive and some contraceptive methods have been used to control pain, including the LNG-IUS (Vercellini *et al.*, 1996, 1999, 2003; Fedele *et al.*, 2001; Lockhat *et al.*, 2004, 2005). Previous reports on the effect of the LNG-IUS in the control of CPP in women with endometriosis have been encouraging (Vercellini *et al.*, 1999, 2003; Fedele *et al.*, 2001; Lockhat *et al.*, 2004, 2005) but large, randomized, comparative studies are needed.

Our study provides evidence that the LNG-IUS is as effective as GnRH analogue in the control of endometriosis-associated CPP and can be used to treat patients with this symptom. Compared to previous observational studies (Lockhat *et al.*, 2004), the present trial also included patients with more severe stages of the disease (stage III–IV) (American Fertility Society, 1985), although one previous study also included patients with stage I–IV (Vercellini *et al.*, 2003). In this study, duration of treatment was limited to 6 months because this is the maximum recommended duration of GnRH use; however, the therapeutic effect of the LNG-IUS is potentially much longer since the device has been approved for 5 years of use. Release of LNG from this device is almost 20 μg per day during the first year, slowly decreasing to 11 $\mu\text{g}/\text{day}$ at 5 years of use (Luukkainen *et al.*, 1990). Despite the small amount of LNG released by the system, amenorrhoea is achieved in ~60% of women after 6 months of use and this percentage remains stable throughout the years of use (Hidalgo *et al.*, 2002). Therefore, based on the induced endometrial atrophy that provokes amenorrhoea, it is possible to speculate that the LNG-IUS may be effective

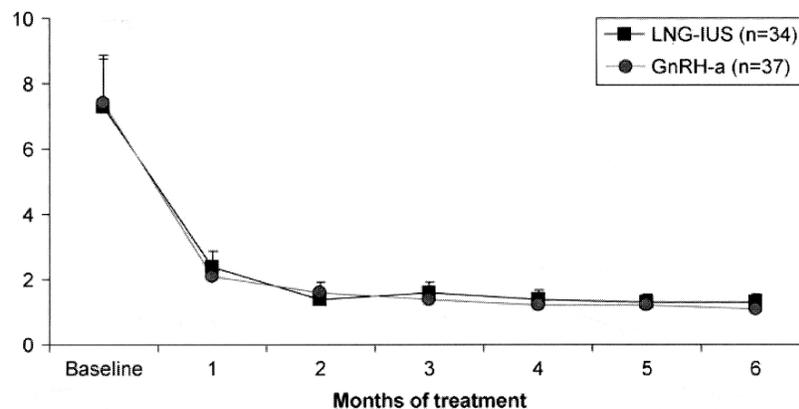


Figure 2. Changes in the visual analogue score pain scores between the two treatment groups. Values are mean \pm SEM. P-value: not significant between both groups.

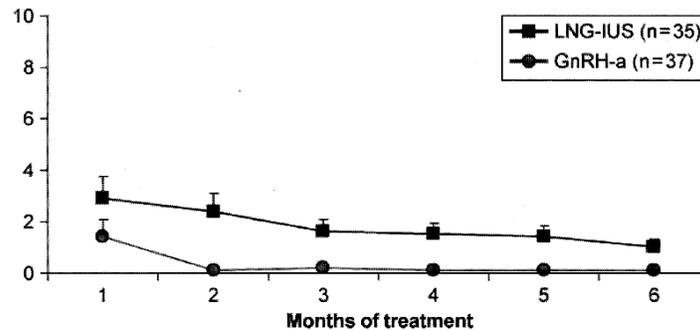


Figure 3. Changes in the bleeding scores between the two treatment groups. Values are mean \pm SEM.

Table II. Changes in the Psychological Well-Being Questionnaire Index (PGWBI) scores between the two treatment groups

Variable/score	Treatment group	
	LNG-IUS	GnRH analogue
PGWBI _{baseline}	(n = 39)	(n = 42)
Lower	37	50
Median	88	83
Higher	120	117
Mean \pm SD	86.6 \pm 17.6	85.8 \pm 17.9
PGWBI _{visit 6}	(n = 38)	(n = 30)
Lower	48	39
Median	102	96
Higher	123	127
Mean \pm SD	95.0 \pm 19.0	93.0 \pm 18.9

LNG-IUS = levonorgestrel-releasing intrauterine system.

in controlling CPP over the same period of time. It is important to note that the longer the effect on the control of pain, the more cost-effective the LNG-IUS will be. Moreover, the market cost of one LNG-IUS in Brazil is only a little higher than just one ampoule of the GnRH analogue.

Although effective in controlling CPP and reducing the stage of endometriosis (Lockhat *et al.*, 2004), the precise mechanism of action of the LNG-IUS in endometriosis is unclear and at the present moment can only be speculated. Previous studies have shown a decrease in the extension of recto-vaginal septum lesions as evaluated by ultrasonography (Fedele *et al.*, 2001), and a decrease in the severity of endometriosis at laparoscopy (Vercellini *et al.*, 2003; Lockhat *et al.*, 2004). The mechanism of action of the LNG-IUS on endometriosis is apparently different from that of GnRH analogue, as the former does not inhibit ovulation in the majority of women (Barbosa *et al.*, 1995), does not provoke hypoeostrogenism (Nilsson *et al.*, 1980), and the concentration of LNG outside the uterus is very low and similar to serum levels (Nilsson *et al.*, 1982).

The adverse effects of the LNG-IUS and GnRH analogue were expected. It is important to note that although some adverse effects occurred in both groups, no woman in either treatment group discontinued the study because of side-effects. These women have a chronic disease that has a great impact on their quality of life (Marques *et al.*, 2004) and they are therefore presumably highly motivated to continue

using the GnRH analogue or the LNG-IUS for the control of pain despite the occurrence of side-effects.

Higher bleeding scores were recorded in LNG-IUS users than in the GnRH analogue group. As observed in clinical trials on the use of the LNG-IUS for contraception (Hidalgo *et al.*, 2002; Baldaszi *et al.*, 2003), LNG-IUS users experienced light, irregular bleeding during the initial months of use, which decreased after the 3rd month of use. By study completion, 70% of the women were amenorrhoeic. In comparison, all GnRH analogue users became amenorrhoeic in a shorter time.

Endometriosis is a disease that impairs women's quality of life (Marques *et al.*, 2004). This study showed a slight increase in the PGWBI scores but no significant improvement in the psychological well-being of these women compared to pretreatment scores. It is important to note that a symptom such as pain may be part of a larger picture involving the emotional and general well-being of an individual. In addition, the PGWBI is a general measure of intra-psychoic well-being and is not specific to any particular condition, which may represent a limitation of the instrument for the evaluation pursued in this study (Woodforde and Merskey, 1972).

Many women with endometriosis and pain no longer wish to become pregnant or may wish to delay pregnancy for some time. For these women, few long-term therapeutic options are available. Our results suggest that the LNG-IUS may be a possible treatment of choice since it offers the opportunity to use the same system for ≥ 5 years and provides highly effective contraception at the same time. In addition, in Brazil, the LNG-IUS is more cost-effective than GnRH analogue for the medical treatment of endometriosis-associated CPP. Its efficacy was similar to that of GnRH analogue over short-term use (6 months), but its long-term use still needs to be evaluated. Unfortunately this study was unable to identify a subset of women who were more likely to benefit from treatment with the LNG-IUS.

Acknowledgements

The levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena[®]) and GnRH analogue ampoules were provided free of charge by Schering, São Paulo, Brazil. We thank Ms Maria Helena de Souza for the statistical analysis of data and Dr Tapani Luukkainen for his critical revision of the manuscript.

References

- Altman DG (1999) *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- American Fertility Society (1985) Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 43,351–352.
- Baldaszi E, Wimmer-Puchinger B and Loschke K (2003) Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena): a 3-year follow-up study. *Contraception* 67,87–91.
- Barbosa I, Olsson SE, Od lind V, Goncalves T and Coutinho E (1995) Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* 11,85–95.
- Carter JE (1994) Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2,43–47.
- Dupuy HJ (1984) The psychological general well-being (PGWB) index. In Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, and Elinson J (eds) *Assessment of Quality of Life in Clinical Trials*. Le Jacq Publishing, New York, pp. 170–183, 353–356.
- Fedele L and Berlanda N (2004) Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 9,167–177.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A and Raffaelli R (2001) Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 75,485–488.
- Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR and Winkel CA and Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group (2002) Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 78, 961–972.
- Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro CM and Petta CA (2002) Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 65,129–132.
- Howard F (2003) Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 101,594–611.
- Johnson RA and Wichern DW (1982) *Applied Multivariate Statistical Analysis*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E and Cornillie FJ (1991) Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 55,759–765.
- Ling F and Pelvic Pain Study Group (1999) Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 93,51–58.
- Lockhat FB, Emembolu JO and Konje JC (2004) The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 19,179–184.
- Lockhat FB, Emembolu JO and Konje JC (2005) The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* in press.
- Luukkainen T, Lahteenmaki P and Toivonen J (1990) Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 22,85–90.
- Marques AA, Bahamondes L, Aldrighi JM and Petta CA (2004) Life Quality of Women with Endometriosis Assessed Through a Medical Outcome Questionnaire, Short-Form 36 (SF-36), in a Cohort Study of Brazilian Women. *J Reprod Med* 49,115–120.
- Nilsson CG, Lahteenmaki T, Robertson DN and Luukkainen T (1980) Plasma concentrations of levonorgestrel as a function of the release rate of levonorgestrel from medicated intrauterine devices. *Acta Endocrinol* 93,380–384.
- Nilsson CG, Haukkamaa M, Vierola H and Luukkainen T (1982) Tissue concentrations of levonorgestrel in women using a levonorgestrel-releasing IUD. *Clin Endocrinol* 17,529–536.
- Od lind V (1996) Long-term experience of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1,319–323.
- Pocock SJ (1987) *Clinical Trials: A Practical Approach*. John Wiley & Sons, Chichester.
- Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C and Smith SK (2000) Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* (2),CD000346.
- Rodriguez G, Faundes A and Atkinson LE (1976) An approach to the analysis of menstrual patterns in the clinical evaluation of contraceptives. *Stud Fam Plann* 7,42–51.
- Schroder AK, Diedrich K and Ludwig M (2004) Medical management of endometriosis: a systematic review. *Drugs* 7,451–463.
- Sitruk-Ware R (2004) Pharmacological profile of progestins. *Maturitas* 47,277–283.
- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S and Crosignani PG (1996) Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 175,396–401.
- Vercellini P, Aimi G, Paonazza S, De Giorgi O, Pesole A and Crosignani PG (1999) A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 72,505–508.
- Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B and Crosignani PG (2003) Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 80,305–309.
- Woodforde JM and Merskey H (1972) Some relationships between subjective measures of pain. *J Psychosom Res* 16,173–178.
- World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction (1986) The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. *Contraception* 34,253–260.
- World Health Organization (2004) *WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptives*, 3rd edn. WHO, Geneva.

Submitted on October 21, 2004; resubmitted on February 15, 2005; accepted on February 23, 2005

5. Conclusões

- As usuárias do Mirena® apresentaram um decréscimo significativo da dor pélvica no primeiro mês de seguimento (escore de dor ≤ 3), permanecendo o mesmo padrão ao final de seis meses.
- As usuárias do GnRH-a apresentaram uma redução significativa da dor pélvica ao longo do primeiro mês de uso da medicação (escore de dor ≤ 3) mantido ao final de seis meses.
- Não foram observadas, durante o seguimento, diferenças significativas quanto ao decréscimo da dor pélvica quando comparados os dois grupos de tratamento ($p > 0,999$). As usuárias do análogo e do Mirena® apresentaram, ao final de seis meses, uma redução no escore de dor de seis pontos na Escala Visual Analógica em relação ao início do acompanhamento. Entretanto, a obtenção da melhora da dor pélvica ao longo dos meses, em ambos os tratamentos, foi alcançada de modo mais acelerado nos estádios avançados (III e IV) do que nos leves (I e II) ($p < 0,002$).
- Foi observada uma redução no padrão de sangramento menstrual nos dois grupos de tratamento.
- Nas usuárias do SIU, o padrão de sangramento predominante nos primeiros meses de tratamento foi de manchas, com 34% destas em amenorréia no primeiro mês; 55% em três meses e ao final de seis meses 70% de amenorréia.

- O padrão menstrual predominante das mulheres que utilizaram o análogo foi a amenorréia, com 71% destas no primeiro mês de seguimento; 96% em três meses e 98% ao final do seguimento.
- As mulheres que utilizaram o SIU apresentaram sangramento menstrual mais freqüente e em maior intensidade, com o padrão de manchas e leve, em relação às usuárias do análogo do GnRH ($p < 0,001$). Foi observada ainda, uma porcentagem menor de amenorréia ao longo dos três primeiros meses e no final dos seis meses de seguimento, e um intervalo de tempo maior para obtenção da mesma nas usuárias do Mirena®.
- Não houve mudança estatisticamente significativa na qualidade de vida das usuárias de Mirena®, avaliada através do Índice Psicológico de Bem-Estar (PGWBI), antes e após seis meses de acompanhamento, iniciando as usuárias com o índice médio de 86,6 pontos e terminando com o total de 95.
- Não foi observada mudança estatisticamente significativa no escore de qualidade de vida das mulheres que utilizaram o análogo ao final de seis meses de seguimento, apresentando o índice médio inicial de 85,8 e finalizando com 93 pontos.
- Ao final do acompanhamento, apesar da melhora importante da dor pélvica, não houve diferenças significativas quanto à mudança da qualidade de vida das mulheres dos dois grupos de tratamento (aumento de 8,3 pontos e 6,8 pontos no PGWBI das usuárias do SIU e do GnRH-a, respectivamente). Entretanto, observou-se que todas as mulheres da amostra iniciaram e terminaram o estudo com alto índice de ansiedade psicológica, determinando uma pobre qualidade de vida demonstrada através do PGWBI, com valores totais entre 80 a 90.
- A respeito dos eventos adversos, não se observaram diferenças significativas entre as mulheres dos grupos de tratamento em relação às queixas de distensão abdominal, edema de extremidades e tensão mamária ao final do seguimento. Não foram relatados eventos adversos sérios durante o período de estudo.

6. Referências Bibliográficas

Altman DG. **Practical statistics for medical research**. London, Chapman & Hall/ CRC, 1999. 611p.

American Society For Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:817-21.

Abrão MS. Endometriose. *Rev Bras Med* 1999; 59:5-12.

Abrão MS. **Endometriose: uma visão contemporânea**. Rio de Janeiro. Editora Revinter, 2000. 278p

Armitage P. **Statistical methods in medical research**. New York: John Wiley and Sons, 1974. 504p.

Badia X, Gutierrez F, Wiklund I, Alonso J. Validity and reliability of the Spanish version of the Psychological General Well-Being Index. *Qual Life Res* 1996; 5:101-8.

Baldaszi E, Wimmer-Puchinger B, Loschke P. Acceptability of the long-term contraceptive levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®): a 3-year follow-up study. *Contraception* 2003; 67:87-91.

Ballweg MI. Impact of endometriosis on women's health: comparative historical data show that the earlier the onset, the more severe the disease. **Best Pract Res Clinic Obstet Gynaecol** 2004;18:201-18.

Barbosa I, Olsson S, Odland V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. **Adv Contracept** 1990; 11:85-95.

Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2001; 80:628-37.

Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos. Res.CNS 196/96. **Bioética** 1996; 4(Suppl):15-25.

Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: Is a deep endometriosis a progressive disease? **Hum Reprod** 2000; 43: 281-6.

Bruce J. **Fundamental elements of the Quality of Care: A simple Framework.** New York. Work Papers Programs Division. The Population Council, 1989.1p.

Bulun SE, Gurates B, Frang Z. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. **J Reprod Immunol** 2002; 55:21-33.

Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. **J Am Assoc Gynecol Laparosc** 1994; 2:43-7.

Cerami A. Inflammatory cytokines. **Clin Immunol Immunopathol** 1992; 62:S3-S10.

Declaração De Helsinque III - Sobre os Princípios Éticos para as Pesquisas em Seres Humanos. 2000. [Acesso - 20/12/2001]. Disponível na Internet:

<http://www.ibemol.com.br>.

Dlugi AM, Miller JD, Knittle J, Lupron Study Group. Lupron Depot® (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Fertil Steril** 1990; 54:419-27.

Dmorsk WP. Immunological aspects endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 50:3-10.

Dmorsk WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 1997; 67:238-43.

Doyle LL, Clewe TH. Preliminary studies on the effect of hormones releasing intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 101:564-8.

Donnez T, Nissole M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum endometriosis for adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Human Reprod* 1995; 10:630-5.

Dupuy HJ. The psychological general well-being (PGWB) index. In: Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elison J. **Assessment of quality of life in clinical trials**. New York. Le Jacq Publishing Inc, 1984.p.170-83, 353-6.

Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, Arcaini L, Candiani GB. Stage and location of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53:155-8.

Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Nola JD, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:767-9.

Fedele L Bianchi, S.; Zanconato, G.; Portuese, A.; Raffaelli, R. Use of a levonorgestrel- releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.

Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9:167-77.

Fukaya T, Hoshiai H, Yajima A. Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain? A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:719-22.

Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA, Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. **Fertil Steril** 2002; 78:961-72.

Halban J. Histeroadenosis metastatica. Die linphogene Genese der sog. Adenofibromatosis heterotopica. **Arch Gynäk** 1925; 124:457-82.

Halme J, Hamond MG, Hulka JF. Incidence of retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. **Obstet Gynecol** 1984; 64:151-4.

Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro CM. et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) up to two years. **Contraception** 2002; 67:129-32.

Houston DE, Noller KL, Melton LJ, Selwyn BJ. The epidemiology of pelvic endometriosis. **Clini Obstet Gynecol** 1988; 31:787-800.

Howard F. Chronic pelvic pain. **Obstet Gynecol** 2003; 101:594-611.

Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FG. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, where as deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. **Fertil Steril** 1991; 55:759-65.

Ling F, Pelvic Pain Study Group. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. **Obstet Gynecol** 1999; 93:51-58.

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. **Hum Reprod** 2004; 19:179-84.

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril* 2005a 83:398-404.

Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005b (in press).

Lorençatto C, Petta CA, Navarro JM, Bahamondes L, Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Scand* 2005; 1-5.

Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lähteenmäki P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years experience with levonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33:139-48.

Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Holma P, Pyörälä T, Terho J. et al. Effective contraception the levonorgestrel-releasing intrauterine device. 12-month report of a European multicenter study. *Contraception* 1987; 36:169-79.

Luukkainen T, Lähteenmäki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.

McLaren J, Dealtry G, Prentice A, Charnock Jones DS, Smith SK. Decrease levels of the potent regulator of monocyte/macrophage activation, interleukin-13, in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Human Reprod* 1997; 12:1307-10.

Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:332-7.

Maruo T, Laoag-Fernandez, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16:2103-8.

Marques AA, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004; 49:115-20.

Matorras R, Rodriguez F, Pijuan JI, Ramon O, Gutierrez de Terán G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995; 63:34-8.

Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in woman with menorrhagia: a pilot study. *Contraception* 2002; 65:325-8.

Morghissi K. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:620-32.

Miller JD. Qualification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1483-8.

Nilsson CG, Johansson EDB, Luukkainen T. A d-Norgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1976; 13:503-14.

Nilsson CG, Luukkainen T, Arkoo H. Endometrial morphology of women using d-Norgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1978; 29:397-401.

Nilsson CG, Lahteenmaki T, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with levonorgestrel IUD. *Contraception* 1980; 21:225-33.

Nilsson CG, Luukkainen T, Díaz J, Allonen H. Intrauterine contraception with levonorgestrel: a comparative randomized clinical performance study. *Lancet* 1981; 1:577-81.

Nilsson CG, Luukkainen T, Díaz J, Allonen H. Clinical performance of a new levonorgestrel-releasing intrauterine device. A randomized comparison with a Nova-T Cooper device. *Contraception* 1982; 125:345-56.

Nogueira AP, Abrão MS. Endometriose: as hipóteses etiopatogênicas atuais. In: Abrão MS. **Endometriose: uma visão contemporânea**. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p.13-23.

Odlind V. Long-term experience of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996; 1:319-23.

Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1759-68.

Perper MM, Nezhat CH, Goldstein H, Nezhat C. Dysmenorrhea is related to the number of implants in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1995; 63:500-3.

Pocock SJ. **Clinical trials: a Practical Approach**. John Wiley & Sons, Chichester.1987. 226p.

Prentice A, Deary AJ, Godbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2 CD000346.

Ranney B. Endometriosis: pathogenesis, symptoms and findings. *Clin Obstet Gynecol* 1980; 23:865-74.

Rodriguez G, Faundes A, Atkinson LE. An approach to the analysis of menstrual patterns in the clinical evolution of contraceptives. *Stud Fam Plann* 1976; 7:42-51.

Ronnedag M, Odlind V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:716-21.

Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary, their importance and specially their relation to pelvic adenomas of endometrial type. **Arch Surg** 1921; 3:245-7.

Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **Am J Obstet Gynecol** 1927; 14:422-69.

Scholes D, La Croix AZ, Ichikawa LE, Barlow WE, Ott SM. Injectable hormone contraception and bone density: results from a prospective study. **Epidemiology** 2002; 13:581-7.

Scommegna A, Pandya GN, Christ M, Lee AW, Cohen MR. Intrauterine administration of progesterone by a slow release device. **Fertil Steril** 1970; 21:201-10.

Schroder AK, Diedrich K, Ludwig M. Medical management of endometriosis: a systematic review. **Drugs** 2004; 7:451-63.

Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N. et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and the pathogenesis of endometriosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:3112-8.

Sillem M, Prifti S, Neher M, Runnebaum B. Extracellular matrix remodeling in the endometrium and its possible relevance to the pathogenesis of endometriosis. **Hum Reprod Update** 1998; 4:730-5.

Silverberg S, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainen T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing IUD. **Int J Gynecol Pathol** 1986; 5:235-41.

Sitruk-Ware R. Pharmacological profile of progestins. **Maturitas**, 47: 277-283, 2004. **Human Reprod Update** 1998; 4: 509-19.

Sivin I, Stern J, Díaz J, Díaz MM, Faúndes A, El Mahgoub S. et al. Two years of Intrauterine contraception with levonorgestrel and cooper: a randomized comparison of the T-Cu 380Ag and Levonorgestrel 20µg/day devices. **Contraception** 1987; 35:245-55.

Smith SK. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. **Hum Reprod Update** 1998; 4:509-19.

SPSS for windows. Versio 6.0. Chicago, **SPSS Inc**, 1993.

Stoval DW, Bowser LM, Archer DF, Guzick DS. Endometriosis associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain. **Fertil.Steril** 1997; 68:13-8.

Vercellini P, Trespid L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvis pain: relation to disease stage and location. **Fertil Steril** 1996a; 65:299-304.

Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. **Am J Obstet Gynecol** 1996b; 175:396-401.

Vercellini P, Aimi G, Paonazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PGA levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. **Fertil Steril** 1999; 72:505-8.

Vercellini P, Frontino G, De Giorgio O, Aimi Z, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. **Fertil Steril** 2003; 80:305-9.

Xiao B, Zhou L, Zhang X, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. ***Contraception*** 1990; 41:353-61.

Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain. ***J Psychosom Res*** 1972; 16:173-8.

WHO. World Health Organization. Special Programme of research, development and research training in human reproduction. The analysis of vaginal bleeding patterns induce by fertility regulation methods. ***Contraception*** 1986; 34:253-60.

WHO. World Health Organization. **Physical Status: The use interpretation of anthropometry**. Geneva, WHO, 1995. 177p (WHO Technical Repot Series, 854)

WHO. World Health Organization. **Medical eligibility criteria for initiating and continuing use of contraceptive methods**. WHO Division of family Health, Geneva, 2004. p 503-514.

Wu MY, Ho HN. The role of Cytokines in Endometriosis. ***Am J Reprod Immunol*** 2003; 49:285-96.

Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Environmental toxins and endometriosis. ***Obstet Gynecol Clin North Am*** 1997; 24:307-29.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

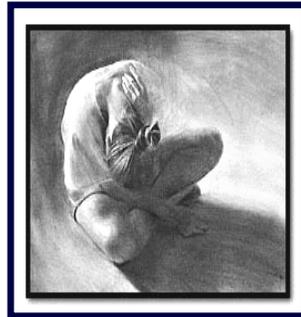
8. Anexos

8.1. Anexo 1 – Folheto Informativo e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Universidade Estadual de Campinas

Estudo 305472

Versão Final Aprovada, 14 de maio de 2001



Estudo multicêntrico, comparativo, de coorte prospectivo, randomizado e aberto avaliando o uso do Sistema Intra-uterino Mirena® no controle da dor em mulheres com endometriose

Prezada voluntária,

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

Você foi convidada a participar de pesquisa clínica conduzida por seu médico e pela empresa farmacêutica Schering do Brasil, para avaliar o uso de um produto, já encontrado no mercado, para uma nova indicação para o controle da dor em mulheres com endometriose. O estudo objetiva investigar a eficácia desse produto. No seguinte **folheto informativo**, nós gostaríamos de dar-lhe algumas informações que irão ajudá-la a decidir sobre sua participação (ou não) neste estudo. Sua participação é voluntária e depende exclusivamente da sua vontade. Por esta razão, solicitamos que você tome sua decisão sem pressa e gaste o tempo necessário para considerar todos os aspectos de sua participação.

Seu médico irá responder todas as questões que você tiver a respeito do estudo. Estas informações servem para protegê-la. Isto faz parte dos padrões internacionais atuais existentes para a realização de quaisquer estudos clínicos realizados com seres humanos em qualquer lugar do mundo. Seremos muito gratos caso você decida participar, e gostaríamos de agradecer-lhe antecipadamente pela sua participação, independente de sua escolha.

Introdução

Mirena® consiste de uma pequena e simples estrutura plástica em forma de T com um cilindro contendo 52 mg de levonorgestrel. Após sua inserção no útero, o levonorgestrel é liberado na cavidade uterina em doses mínimas (20 $\mu\text{cg/dia}$). Cada administração é eficaz por 5 anos. Esta preparação, já amplamente testada, mostrou-se confiável e conveniente em termos de contracepção, tornando o período menstrual menos intenso, mais curto e menos doloroso. As características de Mirena® são: a elevada eficácia anticoncepcional, longa duração e diminuição da espessura endometrial por atrofia do endométrio, com conseqüente diminuição do fluxo menstrual. Devido a esta atrofia, o Mirena® tem sido proposto como alternativa de tratamento da dor em mulheres com endometriose e, neste estudo, será avaliado seu uso para esta indicação em comparação ao uso de um tratamento hormonal injetável chamado análogo do GnRH.

Propósito do estudo

O propósito deste estudo é avaliar o uso do Sistema Intra-uterino Mirena® no controle da dor em mulheres com endometriose.

Além disso, informações a respeito da dor, do padrão de sangramento e do bem estar das voluntárias serão coletadas. Serão medidos os níveis de hemoglobina e estradiol séricos. Todas as ocorrências médicas não esperadas (eventos adversos) serão registradas pelo seu médico durante o estudo.

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

83 mulheres voluntárias, portadoras de endometriose, com diagnóstico cirúrgico nos últimos 4 anos irão participar deste estudo em 03 centros (UNICAMP, Hospital das Clínicas FMUSP—SP, Hospital das Clínicas FMUSP—Ribeirão Preto). Metade das participantes receberá a inserção de Mirena® e a outra metade receberá Lupron® Depot, um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas. Cada paciente será acompanhada por 6 meses. A paciente receberá a inserção de Mirena®, que deverá ser removido, no máximo, após 5 anos de uso, ou, se pertencer ao grupo-controle receberá 1 injeção intramuscular de Lupron® Depot 3,75mg a cada 28 + 2 dias, por um período de 6 meses. O projeto será formalmente finalizado seis meses após a última inserção, porém os investigadores se comprometerão a continuar os seguimentos das usuárias de Mirena até que todos os Mirena® sejam removidos. Serão recrutadas mulheres entre 18 e 40 anos de idade, desde que não estejam na menopausa.

Quais são os componentes de Mirena®?

Mirena® consiste de uma estrutura plástica em forma de T que, no seu corpo vertical (corn 32 mm de comprimento), apresenta um cilindro com o hormônio levonorgestrel. A liberação de levonorgestrel é regulada por uma membrana presente no cilindro. O dispositivo contém um total de 52 mg de levonorgestrel, sendo, atualmente, comercializado com indicação para contracepção, menorragia idiopática, prevenção de hiperplasia endometrial durante a terapia de reposição.

Quais são os componentes de Lupron® Depot?

Lupron® Depot é um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), aprovado para uso na endometriose. Lupron® Depot é do Laboratório ABBOTT.

Há efeitos colaterais?

Para o produto em investigação Mirena®, estes eventos poderão ocorrer mais frequentemente durante os primeiros meses após a inserção, diminuindo com o uso prolongado. Os eventos adversos mais frequentemente relatados são os distúrbios menstruais. Ainda, foram relatados os seguintes eventos adversos: dor de cabeça; dor em abdômen inferior; dor nas costas; afecções cutâneas; secreção vaginal aumentada; dor na mama e outras condições benignas das mamas; inflamação vaginal; depressão e outras alterações de humor, náusea e inchaço. Foram relatados, em casos isolados, aumentos de peso, queda de cabelo ou aumento da oleosidade e crescimento anormal de pêlos. Em caso de falha do método, há grande probabilidade de gestação ectópica. A incidência de doença inflamatória pélvica nas usuárias de Mirena® (levonorgestrel) é muito baixa, mas pode ocorrer. Mirena® ou partes dele podem perfurar a parede uterina.

Iniciais da Voluntária: _____

N° de Alocação: _____

Pode haver o desenvolvimento de cistos ovarianos funcionais (folículos aumentados), diagnosticados em cerca de 12% das usuárias de Mirena® (levonorgestrel). Para a medicação Lupron® Depot, as reações desagradáveis mais frequentes e possíveis de ocorrer são as ondas de calor, dor de cabeça, tontura, náusea e vômito. No local da aplicação, as reações desagradáveis que podem ocorrer são inchaço, vermelhidão e coceira.

Ainda podem ocorrer os seguintes eventos adversos:

Na maioria dos pacientes, níveis de testosterona ou estradiol aumentaram acima dos valores basais durante a primeira semana, diminuindo depois disso a níveis basais ou inferiores, no final da segunda semana de tratamento. Esse aumento transitório nos níveis hormonais foi ocasionalmente associado com uma piora temporária dos sinais e sintomas. Alterações na relação HDL/LDL, elevações isoladas de transaminase glutâmica oxaloacética sérica, palpitações, síncope, taquicardia; boca seca, sede, alterações do apetite, ansiedade, desordens da personalidade, desordens da memória, delírios, equimose, alopecia, distúrbios de pelos, disúria, lactação, distúrbios oftalmológicos.

No caso de você precisar de ajuda ou aconselhamento, você pode contatar seu médico (Dr. Carlos Alberto Petta e ou Dra. Daniela Fink Hassan Bassalobre), telefone (0XX-19-3788-9347). Se tiver quaisquer dúvidas sobre a ética da pesquisa, e de seus direitos como sujeito de pesquisa ou quaisquer queixas referentes a este estudo de pesquisa, a senhora deverá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa, telefone(0XX-19-3788-8936).

Eu posso participar do estudo?

Para participar do estudo você deverá preencher os seguintes requisitos: **(a)** Ser uma mulher voluntária, com idade entre 18 e 40 anos, desde que não esteja na menopausa. **(b)** Apresentar dor e diagnóstico cirúrgico, nos últimos dois anos de endometriose. **(c)** Não ter feito uso de métodos hormonais, orais ou injetáveis, nos últimos três meses ou acetato de medroxiprogesterona de depósito nos últimos nove meses ou análogos nos últimos seis meses. **(d)** Não ter feito uso de antidepressivos tricíclicos, acupuntura ou fisioterapia para o tratamento da dor da endometriose nos últimos três meses. **(e)** Não estar grávida ou amamentando ou ter desejo de engravidar. **(f)** Não ter quaisquer contra-indicações relacionadas na seção “informação importante” deste termo (tais como distúrbios cardiovasculares, hepatite, câncer ginecológico, ou seja, contra-indicações preexistentes).

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

O que eu terei de fazer?

Após você concordar em participar, você será acompanhada ao longo de 6 meses consecutivos, e será solicitada a comparecer por mais 6 visitas no hospital onde o estudo está sendo realizado. Você será vista por seu médico aproximadamente a cada 28 dias.

A seguir você poderá ler uma breve descrição de tudo que será feito durante seu acompanhamento neste estudo.

Na visita 1

O estudo será explicado a você em detalhes. Uma vez que você achar que entendeu toda a informação recebida, e após decidir fazer parte do estudo, será solicitada a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido anexado (ver última página). Antes de iniciar a medicação em estudo, o médico irá obter a história clínica cuidadosa e realizar exames de seleção, para assegurar que você não apresenta risco aumentado de desenvolver complicações, e que não há contra-indicações médicas a sua participação no estudo. Nesta consulta, é importante que você informe seu médico sobre quaisquer condições médicas que você teve, e que você não está utilizando qualquer droga (incluindo álcool). Você será submetida a exame clínico e ginecológico. Frequência cardíaca, pressão arterial, altura e peso corpóreo serão medidos e anotados pelo seu médico e uma amostra de sangue será coletada e analisada, além da aplicação do questionário de avaliação da dor e do questionário de bem estar. Após todas as avaliações, você será admitida no estudo caso não haja qualquer contra - indicação. Você receberá a inserção de Mirena® ou receberá 1 injeção intramuscular de Lupron® Depot 3,75mg. Você receberá um calendário onde deve registrar todos os dias de sangramento, eventos adversos e avaliação da dor. Esta informação é muito importante para avaliar o estudo e obter resultados significativos. É essencial que você mostre este calendário ao seu médico em todas as visitas. Se você esqueceu de anotar qualquer informação em seu calendário, deverá tentar lembrar-se do que aconteceu. Se não conseguir lembrar-se da informação, pergunte ao seu médico o que fazer. É essencial que você não invente qualquer informação.

Nas visitas 2, 3, 4, 5, 6 e 7 (a cada 28 + 2 dias) serão checados e registrados sua frequência cardíaca, pressão arterial e peso. Será realizado um exame físico geral. Você deve relatar ao seu médico qualquer alteração de saúde e/ou de medicações que possam ter ocorrido desde a visita anterior. Você apresentará ao seu médico seu calendário preenchido, e irá revisá-lo com ele/ou ela. Você será questionada pelo médico a respeito do padrão de sangramento. Seu médico aplicará o questionário de avaliação da dor. Em todas as visitas, no caso de estar no grupo recebendo Lupron® Depot 3,75mg, receberá 1 injeção intramuscular de Lupron® Depot 3,75mg. Nas visitas 4 e 7, novos exames de sangue serão realizados.

Na visita 7 (última visita) será novamente realizado exame ginecológico e aplicação do questionário de bem-estar.

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

Na visita de descontinuação do estudo, o exame final será realizado com exames físico e ginecológico finais, assim como medidas dos sinais vitais (pressão arterial, frequência cardíaca) e peso serão realizados. Será colhida amostra de sangue. Você será solicitada a responder algumas questões para avaliar seu bem-estar durante a preparação em estudo. Será aplicado o questionário de avaliação da dor e as últimas páginas do calendário de ciclo serão coletadas. Seu envolvimento ativo no estudo está então finalizado, apesar do fato de que seu médico irá documentar qualquer informação relevante após o término de sua participação.

Em cada visita, você terá a oportunidade de relatar quaisquer eventos adversos que possam ter ocorrido desde a última visita e o uso da medicação, se necessário. O médico também pode perguntar sobre distúrbios e/ou sintomas, sendo importante para os resultados do estudo você aderir ao programa de visita. No caso de não poder comparecer na data marcada, por favor, contate seu médico e agende um novo encontro.

Como tomar a medicação em estudo?

A duração total do projeto é de 06 meses, ou seja, 06 meses do calendário de ciclo. Em cada voluntária será inserido um endoceptivo liberador de levonorgestrel ou serão aplicadas injeções intramusculares a cada 28 (+2) dias de Lupron® Depot 3,75mg, ambos fornecidos gratuitamente a todas as voluntárias.

Algumas medicações concomitantes, como uso contínuo de antibióticos por período maior de 10 dias, ou terapia anticonvulsivante, podem comprometer a eficácia do produto. Se você estiver tomando tais medicações, por favor, contate seu médico.

Informações importantes

Sua participação no estudo é voluntária. Cada voluntária tem o direito de se retirar do estudo em qualquer momento, sem necessidade de justificar o motivo e sem que haja prejuízo para você. Durante todo o estudo seu médico ficará à disposição para todo e qualquer esclarecimento. Você será informada, assim que possível, de quaisquer informações que se tornem disponíveis, e que possam ser relevantes para sua concordância em continuar a participar deste estudo.

Para sua segurança, seu médico irá retirá-la do estudo caso ocorra quaisquer das seguintes condições:

- Se você, durante o curso do estudo, desenvolver condições que poderiam ter prevenido sua entrada no estudo (ou seja, contra-indicações absolutas, medicação concomitante).
- Nos casos de expulsão parcial (presença do Mirena® em canal cervical), doença inflamatória pélvica ou hemorragia severa.

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

- Se você atrasar três ou mais meses para consulta de seguimento, não sendo possível contactá-la por telefone, correio ou visita domiciliar.

Todo o estudo será cancelado caso a intensidade ou frequência dos eventos adversos o faça necessário.

A Schering do Brasil Química e Farmacêutica LTDA, será responsável por toda e qualquer intercorrência clínica comprovadamente advinda do uso da medicação do estudo (vide lista dos eventos adversos esperados, descrita acima). Entretanto, a Schering do Brasil Química e Farmacêutica LTDA não se responsabilizará caso:

- 1) tenham se passado cinco anos após o término do estudo;
- 2) haja violação das regras deste estudo por sua parte, seja este ato de violação intencional ou não, ou devido à sua culpa exclusiva ou por fato de terceiro;
- 3) você informe seu médico (ou substituto dele responsável por este estudo) de forma incompleta ou incorreta sobre seu estado de saúde e/ou sobre o uso de outras substâncias;
- 4) você se submeta a qualquer outro tratamento médico, sem antes notificar seu médico;
- 5) você não informe imediatamente seu médico sobre qualquer prejuízo à sua saúde, resultante deste estudo clínico; o dano que você apresentar também viesse a ocorrer mesmo que você não tivesse participado desse estudo. A cada visita você receberá reembolso de R\$ 20 para contribuir com suas despesas com transporte e vale-refeição.

Os dados obtidos durante o estudo serão armazenados eletronicamente em formulário e serão processados com o propósito de avaliação científica. De acordo com a termo de Consentimento livre e esclarecido, o qual você deverá assinar, o pessoal autorizado da Schering do Brasil, o comitê de ética em pesquisa e as autoridades responsáveis locais e internacionais podem ter acesso aos dados coletados pelo médico durante o estudo. A transferência desses dados ocorrerá além dos casos de transferência regulada legalmente de dados de doença somente para os propósitos do estudo clínico e somente de forma anônima. Todos os processos que envolvem a confidencialidade dos dados serão seguidos. Por favor, guarde este documento para sua informação.

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título:

Estudo multicêntrico, comparativo, de coorte prospectivo, randomizado e aberto avaliando o uso do Sistema Intra-uterino Mirena® no controle da dor em mulheres com endometriose

Número: 305472

Investigador Principal: Dr. Carlos Alberto Petta / Dra. Daniela Fink Hassan
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Ambulatório de Endometriose
Tel: (19) 3788-9347 / Fax: (19) 3788-9306
CRM-SP n°: 53635/CRM-SP: 90497

Patrocinador: Schering do Brasil, Química e Farmacêutica Ltda.
Rua Cancioneiro de Évora, 255
04708-010 - São Paulo-SP
Tel.: (011) 5186-3000 - ramais 3483/3434/3280
Fax: (011) 5641-3485

Eu, _____, idade: _____ RG: _____, residente na _____ declaro ter sido informado (a) pelo (a)Dr(a) _____ de que este estudo tem como objetivo o uso de Mirena®, quando comparado com o uso de medicamento hormonal injetável. Sei que o Mirena® ainda não está registrado no Brasil para este uso, porém é possível que durante o uso deste dispositivo a dor pélvica diminua, pois ele contém hormônios que quando tomados por boca ou em injeções, em geral diminuem a dor da menstruação.

Se desejar participar do estudo poderei estar no grupo que usará Mirena® ou Lupron® Depot, e isso será decidido através de um sorteio prévio.

Eu ou meu médico não poderemos influenciar o resultado desse sorteio. Durante minha participação, serão medidas algumas substâncias no meu sangue no início do estudo e em mais 2 visitas (4 e 7), no total de três vezes, para avaliar a quantidade de hormônio no meu sangue, além de verificar se existe anemia. O sangue será colhido com uma seringa e agulha descartável, na quantidade de uma colher de sopa, podendo ocorrer dor e manchas roxas no local. Também serei entrevistada para avaliar se a dor melhorou.

O ambulatório irá me dar um calendário e explicar como usar para marcar os meus dias de sangramento e a quantidade de sangue durante toda a duração do estudo, que será de três anos.

Se eu estiver no grupo que usará Mirena®, muito provavelmente terei uma diminuição da quantidade de sangramento menstrual e inclusive falta total de menstruação por longos períodos, o que irá melhorar a dor da endometriose. Se eu estiver no grupo de Lupron® Depot, apresentarei uma menopausa induzida por medicamentos, o que frequentemente resulta na supressão reversível do ciclo menstrual.

Podem ocorrer alguns sintomas não desejáveis como acne, aumento de peso, inchaço, dor de cabeça, nervosismo, depressão, ondas de calor, tontura, náusea e vômitos, sendo que avisarei o médico se perceber algum desses sintomas ou outros que eu acredite que possam ser causados pela medicação do estudo.

Declaro que não fiquei com nenhuma dúvida e que o presente termo representa minha vontade, sendo certo que não estou assinando enganada, iludida, com falsa idéia, ou com intenção de prejudicar outras pessoas. Declaro, ainda, que não estou assinando este termo sob pressão física ou psicológica; que não estou assinando sob ameaça e que não tenho a intenção com a assinatura deste termo esconder ou fingir a participação nesse estudo.

Minha participação é absolutamente voluntária. Eu posso deixar o estudo a qualquer momento sem que eu sofra quaisquer desvantagens ou conseqüências negativas. Não estou obrigada a fornecer as razões para tal decisão. Enquanto estiver participando do estudo, seguirei as instruções do médico. Serei informada sobre esse estudo sempre que eu quiser ou quando meu médico ache necessário.

Fui informada do que posso prejudicar minha proteção legal amparada pelo seguro se eu for submetida a qualquer outro tratamento médico sem antes discutir o assunto com o médico responsável pelo estudo e se deixar de informar imediatamente o médico a respeito de qualquer alteração no meu estado de saúde.

Concordo que meus dados médicos sejam examinados por Órgãos normativos, membros do Comitê de Ética envolvido e pelos membros designados pelo patrocinador que fabrica a medicação. Esses dados serão mantidos em sigilo. Eu recebi uma cópia do Folheto Informativo do médico, li e o entendi perfeitamente.

Assumo exclusiva responsabilidade pela veracidade do conteúdo de todas as informações por mim prestadas neste termo.

Sob as condições mencionadas acima, concordo em participar deste estudo.

Local, Data

Assinatura da Voluntária

Local, Data

Assinatura do Médico

Iniciais da Voluntária: _____

Nº de Alocação: _____

8.2. Anexo 2 – Calendário de registro diário de ciclo: grupo Mirena®

SCHERING

Protocolo do estudo Clínico
No. 305472

Versão Final
Aprovada

Página: 29 de 55

Calendário de Ciclo do Grupo de Tratamento com Mirena®:

Junho 2001		Estudo No. XXXXXX		No. Voluntária _____		Iniciais ___/___/___																									
Por favor, marque:		S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Inserção do SIU		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Sangramento:	Nenhum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Manchas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
	intenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Anotações da voluntária:																															
O calendário foi conferido com a participante do estudo		Data _____										Assinatura do investigador/enfermeira _____										<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA									

Junho 2001		Estudo No. XXXXXX		No. Voluntária _____		Iniciais ___/___/___																									
Por favor, marque:		S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Distensão Abdominal:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
Tensão Mamária:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
Edema de Extremidades:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>											
Avaliação da dor:	Por favor, marque diariamente o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você está sentindo, sendo o número 0 correspondente a "sem dor" e o número 10, "a pior dor existente".																														
	Sem dor	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
		1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
		8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
A pior dor existente	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>												
O calendário foi conferido com a participante do estudo		Data _____										Assinatura do investigador/enfermeira _____										<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA									

Anexo 2 – Calendário de registro diário de ciclo: grupo-controle Lupron®

SCHERING

Protocolo do estudo Clínico
No. 305472

Versão Final
Aprovada

Página: 30 de 55

Calendário de Ciclo do Grupo Controle:

Junho 2001		Estudo No. XXXXXX	No. Voluntária _____	Iniciais ____/____/____																											
Por favor, marque:		S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Injeção de Lupron®		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sangramento:	Nenhum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Manchas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	normal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	intenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anotações da voluntária:																															
O calendário foi conferido com a participante do estudo _____ Data _____ Assinatura do investigador/enfermeira _____ <input type="checkbox"/> Conferida pela CRA																															

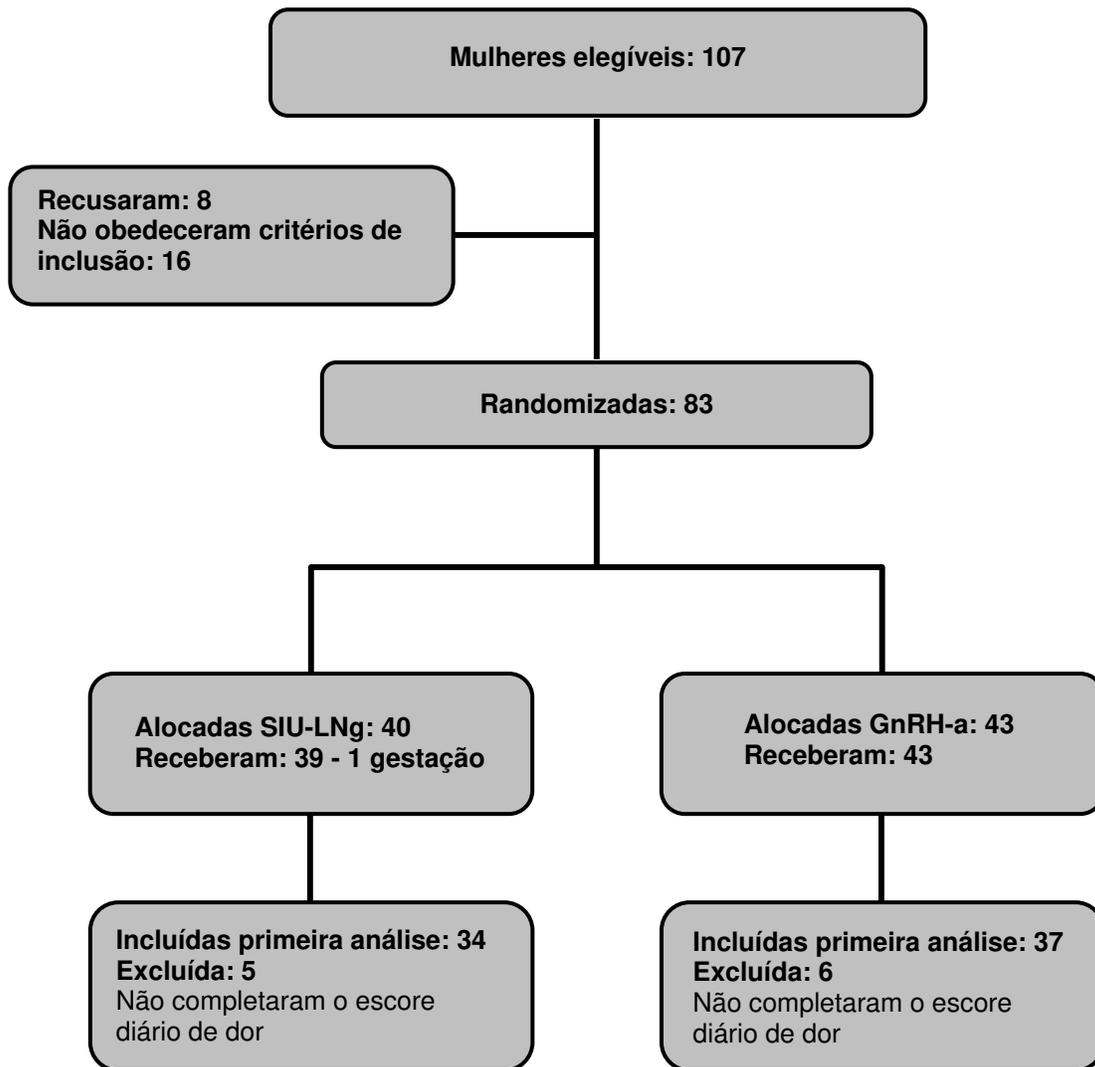
Junho 2001		Estudo No. XXXXXX	No. Voluntária _____	Iniciais ____/____/____																												
Por favor, marque:		S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	D	S	T	Q	Q	S	S	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Distensão Abdominal:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Tensão Mamária:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Edema de Extremidades:	Nenhuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Severa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Avaliação da dor:	Por favor, marque diariamente o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você está sentindo, sendo o número 0 correspondente a "sem dor" e o número 10, "a pior dor existente".																															
	Sem dor	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	A pior dor existente	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
O calendário foi conferido com a participante do estudo _____ Data _____ Assinatura do investigador/enfermeira _____ <input type="checkbox"/> Conferida pela CRA																																

8.3. Anexo 3 – Escala Visual Analógica de Dor

AVALIAÇÃO DA DOR	Protocolo Nº <u>305472</u>	Nº de Alocação _ _ _ _ _	Iniciais da Paciente _ _ _ _	Preenchido por: <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Ambos acima						
Por favor, marque o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você tem sentido (antes da visita 1) ou que sentiu desde a última visita, sendo o número 0 correspondente a "sem dor" e o número 10, "a pior dor existente".										
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 1			Data: _ _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo					_ _ _ _ _ Data	Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA	
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 2			Data: _ _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo					_ _ _ _ _ Data	Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA	
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 3			Data: _ _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo					_ _ _ _ _ Data	Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA	
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 4			Data: _ _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo					_ _ _ _ _ Data	Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA	

AVALIAÇÃO DA DOR	Protocolo Nº <u>305472</u>	Nº de Alocação _ _ _ _ _	Iniciais da Paciente _ _ _ _	Preenchido por: <input type="checkbox"/> Médico <input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Ambos acima						
Por favor, marque o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você tem sentido (antes da visita 1) ou que sentiu desde a última visita, sendo o número 0 correspondente a "sem dor" e o número 10, "a pior dor existente".										
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 5			Data: _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo			_ _ _ _ _ Data	_____ Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA			
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 6			Data: _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo			_ _ _ _ _ Data	_____ Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA			
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita 7			Data: _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo			_ _ _ _ _ Data	_____ Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA			
AVALIAÇÃO DA DOR										
Visita <small>de Retorno do estudo</small>			Data: _ _ _ _ _							
SEM DOR										A PIOR DOR EXISTENTE
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A avaliação foi conferida com a paciente do estudo			_ _ _ _ _ Data	_____ Assinatura do investigador/ Coordenadora de centro			<input type="checkbox"/> Conferida pela CRA			

8.4. Anexo 4 - Organograma de alocação das voluntárias



8.5. Anexo 5 – Questionário de Avaliação do Índice Psicológico de Bem-Estar Geral -PGWBI

Por favor, complete sozinha este questionário, sem a ajuda de ninguém.

Você deve completá-lo em 10 a 15 minutos, aproximadamente.

Enquanto estiver respondendo às questões, por favor pense em como você se sentiu no geral, durante as últimas 4 semanas.

SCHERING

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral

Página

2

Número do estudo	Iniciais da Paciente	Nº do Centro	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2	□ □ □	□ □	□ □ □ □
5. Você sentiu-se nervosa? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
			√
Extremamente – a ponto de não conseguir trabalhar, ou cuidar das minhas tarefas			1
Muito			2
Razoavelmente			3
Algumas vezes – o suficiente para me incomodar			4
Um pouco			5
Não			6
6. Quanta energia, animação ou vitalidade você teve ou sentiu? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
			√
Muito cheia de energia – muito animada			6
Com energia na maior parte do tempo			5
Meu nível de energia variou bastante			4
Geralmente senti pouca energia ou animação			3
Senti muito pouca energia ou animação na maioria do tempo			2
Não senti nenhuma energia ou animação – Eu me senti esgotada e sem ânimo			1
7. Sentí-me desanimada e triste (DURANTE O MÊS PASSADO)			
			√
Nunca			6
Poucas vezes			5
Algumas vezes			4
Boa parte do tempo			3
A maioria do tempo			2
O tempo todo			1
8. Você esteve geralmente tensa ou sentiu qualquer tensão? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
			√
Sim – extremamente tensa, na maior parte ou todo o tempo			1
Sim – muito tensa na maior parte do tempo			2
Geralmente não me senti tensa, mas senti-me bastante tensa por várias vezes			3
Senti-me um pouco tensa algumas poucas vezes			4
Meu nível de tensão em geral foi bastante baixo			5
Eu nunca me senti tensa ou estressada			6

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral			Página
Número do estudo	Iniciais da Paciente	Nº do Centro	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2	□ □ □ □	□ □	□ □ □ □ □
9. Quão feliz, satisfeita ou contente você esteve com sua vida pessoal? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		√	
	Senti-me extremamente feliz – não poderia estar mais satisfeita ou contente		6
	Senti-me muito feliz na maior parte do tempo		5
	Senti-me geralmente satisfeita – contente		4
	Senti-me algumas vezes bastante feliz, e outras, bastante infeliz		3
	Senti-me geralmente insatisfeita, infeliz		2
	Senti-me muito insatisfeita ou infeliz na maior parte do tempo ou todo o tempo		1
10. Você se sentiu suficientemente saudável para realizar as coisas que gosta de fazer ou tinha que fazer? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		√	
	Sim – definitivamente		6
	Na maioria das vezes		5
	Problemas de saúde atrapalharam-me em momentos importantes		4
	Minha saúde só era suficiente para tomar conta de mim mesma		3
	Eu precisei de ajuda para cuidar de mim mesma		2
	Precisei de alguém para me ajudar na maioria ou todo o tempo		1
11. Você já se sentiu tão triste, desencorajada, desesperada ou teve tantos problemas que você indagou-se se algo valia a pena? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		√	
	Extremamente – a ponto de eu estar quase desistindo de tudo		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Nunca		6
12. Eu acordei me sentindo revigorada e descansada DURANTE O MÊS PASSADO			
		√	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maioria do tempo		5
	Todo o tempo		6

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral			Página
			4
Número do estudo	Iniciais da Paciente	Nº do Centro	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2	□ □ □ □	□ □	□ □ □ □
13. Você esteve preocupada, incomodada ou sentiu qualquer medo com relação a sua saúde? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		✓	
Extremamente			1
Muito			2
Razoavelmente			3
Algumas vezes, mas não muitas			4
Praticamente nunca			5
Nunca			6
14. Você teve qualquer razão para pensar que estava perdendo a cabeça ou perdendo o controle sobre seus atos, fala, pensamentos, sentimentos ou sua memória? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		✓	
Nunca			6
Só um pouco			5
Algumas vezes – mas não o suficiente para me preocupar			4
Algumas vezes e eu fiquei preocupada			3
Algumas vezes e eu fiquei bastante preocupada			2
Sim, muitas vezes e eu fiquei bastante preocupada			1
15. Minha vida diária foi cheia de coisas interessantes para mim DURANTE O MÊS PASSADO			
		✓	
Nunca			1
Pequena parte do tempo			2
Algumas vezes			3
Boa parte do tempo			4
A maior parte do tempo			5
Todo o tempo			6
16. Você se sentiu ativa e vigorosa ou lenta, lerda? (DURANTE O MÊS PASSADO)			
		✓	
Muito ativa e vigorosa, todo dia			6
Na maioria das vezes ativa e vigorosa – nunca me senti realmente lenta e/ou lerda			5
Bastante ativa, vigorosa – raramente lenta e/ou lerda			4
Bastante lenta e/ou lerda – raramente ativa e/ou vigorosa			3
Na maioria das vezes lenta e/ou lerda – nunca realmente ativa e/ou vigorosa			2
Muito lenta e/ou lerda, todo dia			1

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral			Página
			5
Número do estudo	Iniciais da Paciente	Nº do Centro	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2	□ □ □ □	□ □	□ □ □ □
17.	<i>Você esteve ansiosa, preocupada ou chateada? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Extremamente – a ponto de me sentir doente ou quase doente		1
	Muito		2
	Bastante		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Nunca		6
18.	<i>Eu estava estável emocionalmente e segura de mim mesma DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maior parte do tempo		5
	Todo o tempo		6
19.	<i>Você se sentiu relaxada, sossegada ou tensa ? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Senti-me relaxada e sossegada durante todo o mês		6
	Senti-me relaxada e sossegada na maior parte do tempo		5
	Geralmente me senti relaxada mas às vezes me senti bastante tensa		4
	Geralmente me senti altamente tensa mas às vezes me senti bastante relaxada		3
	Senti-me tensa na maior parte do tempo		2
	Senti-me tensa durante todo o mês		1
20.	<i>Senti-me alegre, despreocupada DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maioria do tempo		5
	Todo o tempo		6

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral			Página
Número do estudo		Iniciais da Paciente	Nº do Centro
3 0 5 4 7 2		□ □ □ □	□ □ □ □ □ □
6			
21. Senti-me cansada, esgotada, extremada, exausta DURANTE O MÊS PASSADO		✓	
Nunca			6
Pequena parte do tempo			5
Algumas vezes			4
Boa parte do tempo			3
A maioria do tempo			2
Todo o tempo			1
22. Você esteve ou se sentiu sob qualquer tensão, estresse, ou pressão de algum tipo? (DURANTE O MÊS PASSADO)		✓	
Sim – quase mais do que eu poderia suportar ou aguentar			1
Sim – bastante pressão			2
Sim, algumas vezes – mais do que normal			3
Sim, algumas vezes – mas quase normal			4
Sim – um pouco			5
Não			6

Preenchido por	
Nome _____	Assinatura _____

8.6. Anexo 6 – Estadiamento da Endometriose

ESTADIAMENTO DA ENDOMETRIOSE

(segundo *American Society for Reproductive Medicine – revised classification of endometriosis –1996*)

ENDOMETRIOSE		TAMANHO DA LESÃO		
		1cm	1-3cm	> 3cm
PERITÔNIO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	2	4	6
OVÁRIO DIREITO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
OVÁRIO ESQUERDO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
OBLITERAÇÃO DO FUNDO DE SACO POSTERIOR		PARCIAL		4
		COMPLETA		40
SUPERFÍCIE BLOQUEADA		< 1/3	1/3 a 2/3	≥ 2/3
OVÁRIO DIREITO	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
OVÁRIO ESQUERDO	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
TROMPA DIREITA	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4*	8*	16
TROMPA ESQUERDA	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4*	8*	16

* Se fimbria completamente bloqueada, a pontuação será 16.

Estadio I: Endometriose mínima. Mulheres com escore total de 1-5 pontos.

Estadio II: Endometriose leve. Mulheres com escore total de 6-15 pontos.

Estadio III: Endometriose moderada. Mulheres com 16-40 pontos.

Estadio IV: Endometriose severa. Mulheres com pontuação maior que 40.

8.7. Anexo 7 – Formulário de coleta de dados

SCHERING

<p>Estudo multicêntrico, comparativo, de coorte prospectivo, randomizado e aberto avaliando o uso do Sistema Intrauterino Mirena® no controle da dor em mulheres com endometriose.</p>	<p>305472</p>
	<p>Iniciais de voluntária <input type="text"/></p> <p>Nº. do Centro <input type="text"/></p> <p>Nº. da Voluntária <input type="text"/></p>

PARTE 1- SELEÇÃO E ADMISSÃO AO TRATAMENTO

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento					Página 1
Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação	
3 0 5 4 7 2					
ESTUDO MULTICÊNTRICO, COMPARATIVO, DE COORTE PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E ABERTO AVALIANDO O USO DO SISTEMA INTRAUTERINO MIRENA® NO CONTROLE DA DOR EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE.					
Data da visita: <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> DIA MÊS ANO </div>					
ITENS DO CRF PREENCHIDOS NESTA VISITA					
INDICAR O DOCUMENTO FONTE*					
Item	CRF	Prontuário	Outros, especificar:		
Dados demográficos, tabagismo e consumo de álcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
História Médica e Cirúrgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Critérios de Inclusão e Exclusão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Sinais Vitais, altura e peso corpóreo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
História Ginecológica e paridade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
História Menstrual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Diagnóstico e Tratamento anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Avaliação da dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Exame físico geral e ginecológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
História da Medicação	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Índice Psicológico de Bem-Estar Geral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Exames de Laboratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Alocação, medicação do estudo, calendário de ciclo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
Situação da voluntária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____		
<ul style="list-style-type: none"> Para cada item, indicar qual foi o documento fonte (o primeiro local em que a informação do estudo foi registrada). 					
COLETA DE AMOSTRA PARA EXAME LABORATORIAL					
Tipo de Teste Laboratorial	Amostra foi obtida?		Data da coleta		
Dosagem sérica de estradiol	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>			
			DIA MÊS ANO		
Dosagem sérica de hemoglobina	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>			
			DIA MÊS ANO		
Comentários:					
Data	Assinatura do Investigador		Rubrica do Investigador		

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página **2**

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2				

• DADOS DEMOGRÁFICOS

Nascimento	Data	<input type="text"/>
		dia mês ano
Idade	Anos	<input type="text"/>
Sexo	Feminino <input checked="" type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	
Grupo étnico	Asiático <input type="checkbox"/>	Negro <input type="checkbox"/>
	Branco <input type="checkbox"/>	Mulato <input type="checkbox"/>
	Outros <input type="checkbox"/>	
	Se outro, especificar	

Obtenção do Consentimento da Voluntária:

DIA MÊS ANO

• HISTÓRIA DE FUMO

A voluntária é fumante	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>
	Se sim, quantos cigarros/dia são fumados, em média?	
	<input type="text"/>	
Se houver outros hábitos de fumo, favor especificar	<input type="text"/>	
Consumo de álcool	Nunca <input type="checkbox"/>	Raramente <input type="checkbox"/>
	Ocasionalmente <input type="checkbox"/>	Regularmente <input type="checkbox"/>

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página

3

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

HISTÓRIA MÉDICA E CIRÚRGICA

Antecedentes ou condições concomitantes, incluindo cirurgias?

Nenhum ou preencha formulário abaixo

Especifique claramente a história médica da voluntária nas categorias apropriadas.

CATEGORIA	ANORMAL?	ESPECIFICAÇÃO	ANO DO DIAGNÓSTICO	ATIVO?
Cabeça, ouvido, olhos, nariz, garganta	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Respiratório	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Cardiovascular	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Gastrointestinal	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Hepático	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Genitourinário	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Músculo Esquelético	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Endócrino	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento					Página 4
Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação	
3 0 5 4 7 2	[][]	[][][][]	[][][]	[][][][]	
• HISTÓRIA MÉDICA E CIRÚRGICA (CONTINUAÇÃO)					
Especifique claramente a história médica da voluntária nas categorias apropriadas.			ANO DO DIAGNÓSTICO	ATIVO?	
CATEGORIA	ANORMAL?	ESPECIFICAÇÃO		Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Neurológico	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Psiquiátrico	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Pele	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Alergias	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Hematológico	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Procedimentos e cirurgias	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Alergia a medicamentos	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Outras anormalidades	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>			Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
				Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Data		Assinatura do Investigador		Rubrica do Investigador	

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página 5

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

• CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Por favor, analise os critérios de inclusão abaixo e marque (X) nos espaços apropriados.

1) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
2) Disposição e capacidade para participar do estudo planejado.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
3) Mulher com idade entre 18 e 40 anos (inclusive), desde que não esteja na menopausa.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
4) Pacientes que consultem por dor e tenham tido diagnóstico cirúrgico, nos últimos 2 anos, de endometriose, segundo a classificação da Associação Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), revisada em 1997.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

Observação: Se algum "Não" tiver sido marcado, a voluntária não é elegível para o estudo, a menos que a Schering do Brasil tenha sido notificada e aprovou a admissão da voluntária ao estudo. Quaisquer exceções aprovadas pela Schering do Brasil DEVEM ser registradas no espaço para comentários abaixo.

Comentários:

• CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (PÁGINA 1 DE 3)

Por favor, analise os critérios de exclusão abaixo e marque (X) nos espaços apropriados.

1) Pacientes com desejo atual de gravidez.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
2) Pacientes que fizeram uso de métodos hormonais combinados, orais ou injetáveis, nos últimos 3 meses, acetato de medroxiprogesterona de depósito nos últimos 9 meses ou análogos de GnRH nos últimos 6 meses.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
3) Pacientes que fizeram uso de antidepressivos tricíclicos, acupuntura ou fisioterapia para o tratamento da dor da endometriose, nos últimos 3 meses.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
4) Pós - parto (com ou sem amamentação, incluindo pós-cesareana) < 4 semanas.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
5) Trombose venosa profunda/Embolia pulmonar atual.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
6) Presença ou história de doença cardíaca isquêmica.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
7) Enxaqueca com sintomas neurológicos focais (em qualquer idade).	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
8) Doença trofoblástica gestacional benigna.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
9) Câncer mamário no passado e sem evidência de doença atual por 5 anos.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
10) Câncer de ovário.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
11) Risco aumentado de doenças sexualmente transmissíveis (por exemplo, múltiplos parceiros ou parceiro que tem múltiplos parceiros).	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
12) Alto risco para HIV.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página

6

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

• CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (PÁGINA 2 DE 3)

Por favor, analise os critérios de exclusão abaixo e marque (X) nos espaços apropriados.

13) HIV positivo	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
14) AIDS.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
15) Hepatite viral ativa.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
16) Cirrose hepática não compensada severa.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
17) Tumores hepáticos benignos ou malignos.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
18) Gravidez.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
19) Sepses puerperal.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
20) Pós - aborto séptico imediato.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
21) Cavidade uterina deformada (qualquer anormalidade uterina congênita ou adquirida deformando a cavidade uterina de uma maneira incompatível com a inserção do DIU).	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
22) Sangramento vaginal inexplicado (suspeita de condição séria) antes da avaliação.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
23) Doença trofoblástica gestacional maligna.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
24) Câncer cervical.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
25) Câncer mamário atual.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
26) Câncer de endométrio.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
27) Miomatose uterina com distorção da cavidade uterina.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
28) Doença inflamatória pélvica atual ou dentro dos últimos 3 meses.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
29) Doenças sexualmente transmissíveis atual ou dentro dos últimos 3 meses (incluindo cervicite purulenta).	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
30) Tuberculose pélvica confirmada.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
31) Achados clinicamente significativos, anormais que, de acordo com a avaliação do investigador, podem piorar com o tratamento hormonal.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
32) Abuso de álcool, drogas ou medicamentos.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
33) Medicação concomitante contra-indicada: uso, no mês anterior a entrada no estudo, de esteróides sexuais adicionais e medicamentos indutores de enzimas hepáticas, incluindo hidantoína, barbitúricos, fenitoína, fenilbutazona, primidona, carbamazepina, oxcarbazepina, rifampicina, griseofulvina, uso contínuo de antibióticos por período maior que 10 dias.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
34) Hipersensibilidade a qualquer componente de Mirena® ou Lupron® Depot.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
35) Insuficiência cardíaca congestiva ou outras condições que requerem restrição de sódio.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
36) História de tromboembolismo ou doença cardiovascular.	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
Data	Assinatura do Investigador
	Rubrica do Investigador

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página 7

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação												
305472																
• CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO (PÁGINA 3 DE 3)																
Por favor, analise os critérios de exclusão abaixo e marque (X) nos espaços apropriados.																
37) Lesões vertebrais metastásicas.			Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>												
38) Obstrução do trato urinário.			Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>												
39) História de osteoporose.			Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>												
40) Amamentação.			Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>												
<p>Observação: Se algum "Sim" tiver sido marcado, a voluntária não é elegível para o estudo, a menos que a Schering do Brasil tenha sido notificada e aprovou a admissão da voluntária ao estudo. Quaisquer exceções aprovadas pela Schering do Brasil DEVEM ser registradas no espaço para comentários abaixo.</p>																
Comentários:																
<p>• INCLUSÃO</p> <p>A voluntária foi informada sobre o estudo de acordo com o protocolo, sobre os requerimentos legais, e foi fornecido o Termo Consentimento Livre e Esclarecido – Informação da Voluntária.</p> <p>A voluntária deu seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Informação por escrito no formulário fornecido pela SCHERING DO BRASIL e é hoje incluída no estudo.</p> <p>Todos os dados, incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Informação da Voluntária, serão mantidos por 15 anos no meu arquivo e estarão disponíveis para uma inspeção autorizada.</p>																
Nome do investigador responsável (carimbo, se possível)																
A voluntária está dentro de todos os critérios de inclusão, e nenhum dos critérios de exclusão se aplica.	Data do consentimento informado assinado		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td>día</td><td>mês</td><td>ano</td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>								día	mês	ano			
día	mês	ano														
Assinatura do investigador responsável																
<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Data</td> <td>Assinatura do Investigador</td> <td>Rubrica do Investigador</td> </tr> </table>								Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador						
Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador														

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página

8

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação																				
3 0 5 4 7 2																								
• SINAIS VITAIS																								
Este exame foi realizado?																								
Não <input type="checkbox"/> (fornecer o motivo nos comentários) Se sim, preencher formulário abaixo																								
Exame	Data	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">dia</td> <td colspan="2">mês</td> <td colspan="5">ano</td> </tr> </table>													dia			mês		ano				
dia			mês		ano																			
Altura	cm	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																						
Peso	Kg	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																						
Índice de massa corpórea	Peso (Kg) / Altura (m) ²	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																						
Pressão arterial (após a voluntária ter ficado em descanso, em posição sentada por pelo menos 10 minutos)	mmHg	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td>/</td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">sistólica</td> <td></td> <td colspan="2">diastólica</td> </tr> </table>					/			sistólica			diastólica											
		/																						
sistólica			diastólica																					
Frequência Cardíaca	batimentos/min	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>																						
Comentários:																								
• HISTÓRIA GINECOLÓGICA																								
Menarca	anos de idade	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																						
Partos	Número	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																						
Especificar:	Vaginal <input type="checkbox"/> : <table border="1"><tr><td></td><td></td></tr></table> Cesareana <input type="checkbox"/> : <table border="1"><tr><td></td><td></td></tr></table>																							
Último parto*	Data	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">dia</td> <td colspan="2">mês</td> <td colspan="5">ano</td> </tr> </table>													dia			mês		ano				
dia			mês		ano																			
Abortos	Número	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																						
Último aborto*	Data	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">dia</td> <td colspan="2">mês</td> <td colspan="5">ano</td> </tr> </table>													dia			mês		ano				
dia			mês		ano																			
Último período menstrual (dia 1)	Data	<table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">dia</td> <td colspan="2">mês</td> <td colspan="5">ano</td> </tr> </table>													dia			mês		ano				
dia			mês		ano																			
• HISTÓRIA MENSTRUAL																								
Ciclo	regular (28 ± 5 dias) <input type="checkbox"/>		irregular <input type="checkbox"/>																					
	Extensão média em dias		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																					
Menstruação	Duração média em dias		<table border="1"> <tr> <td></td><td></td> </tr> </table>																					
Padrão menstrual recente (Intensidade média em dias)		nenhum <input type="checkbox"/> manchas <input type="checkbox"/> leve <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> intenso <input type="checkbox"/>																						
Sangramento vaginal intracíclico	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>																							
Data		Assinatura do Investigador		Rubrica do Investigador																				

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento

Página **10**

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

EXAME FÍSICO

Este exame foi realizado?

Não (fornecer o motivo nos comentários) Se sim, preencher formulário abaixo

Exame	Data	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		dia mês ano

Marque os espaços apropriados abaixo e descreva qualquer anormalidade.

EXAMES	SITUAÇÃO DO EXAME			DESCRIÇÃO DAS ANORMALIDADES
	Não conduzido	Normal	Anormal	
Aparência Geral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Cabeça, ouvido, olhos, nariz, garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Pescoço	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Sistema Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Sistema Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Abdômen (fígado, rins, baço e gastrointestinal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Pele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Sistema Neurológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Seio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Sistema músculo esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Peito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Reto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Sistema genitourinário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.
Linfonodos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. 2.

Comentários:

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador
------	----------------------------	-------------------------

SCHERING

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamento					Página 11
Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação	
3 0 5 4 7 2	[][]	[][][][]	[][][][]	[][][][][][]	
• EXAME DE LABORATÓRIO					
Foi coletada amostra de sangue para a realização das dosagens séricas de estradiol e hemoglobina?					
Não <input type="checkbox"/> (fornecer o motivo nos comentários) Se sim, preencher formulário abaixo					
Exame	Data	[][][][][][][][][][] dia mês ano			
Tempo de jejum	Horas	[][]			
Comentários					
• AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DE LABORATÓRIO					
Estradiol (pg/mL)			[][][]		
Hemoglobina (g/dL)			[][][]		
Existe algum valor que pode ser considerado clinicamente relevante ou anormalidade?					
Não <input type="checkbox"/> Se sim, especificar no espaço para comentários, além de descrever fatores que podem ter alterado ou influenciado os valores/amostras (por exemplo, qualidade da amostra, co-medicação, etc.)					
Comentários					
Data		Assinatura do Investigador		Rubrica do Investigador	

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamentoPágina **12**

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
3 0 5 4 7 2				

• DESIGNAÇÃO DO NÚMERO DE ALOCAÇÃO

A paciente está de acordo com todos os critérios de inclusão, e nenhum critério de exclusão se aplica.

Data de alocação:

DIA MÊS ANO

Número de alocação:

Agora, por favor, anote também o número de alocação nos campos respectivos no topo de todas as páginas.

• DESIGNAÇÃO DO GRUPO DE TRATAMENTO

De acordo com o número de alocação e a tabela de randomização, o tratamento a ser utilizado por esta voluntária será:

MIRENA® Lupron® Depot **• MEDICAÇÃO DO ESTUDO**

Se a paciente for do grupo de tratamento com MIRENA®, realizar a inserção do produto.

Data de inserção:

DIA MÊS ANO

Se a paciente for do grupo de tratamento com Lupron® Depot, administrar, por via intramuscular, 1 frasco de Lupron® Depot 3,75 mg.

Data da administração:

DIA MÊS ANO

• CALENDÁRIOS DE CICLO

Calendários de ciclo foram fornecidos?

Não Sim

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador

VISITA 1 / Seleção e admissão ao tratamentoPágina **13**

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

SITUAÇÃO DA VOLUNTÁRIA (deve ser preenchido a cada visita)

Marque apenas uma situação da paciente

- Paciente continua no estudo
 Paciente excluída do estudo

RAZÃO DA EXCLUSÃO:

Se a paciente foi excluída, preencher a página correspondente ao Término do Estudo no final do CRF, indicando a **razão primária** pela qual a *paciente foi excluída do estudo*.

Comentários:

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador

PARTE 2- VISITAS 2, 3, 4, 5, 6, 7, DE DESCONTINUAÇÃO E TÉRMINO

SCHERING

VISITA 7 / Tratamento (28 + 2 dias)				Página 40
Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472	[][]	[][][][]	[][][][]	[][][][]
ESTUDO MULTICÊNTRICO, COMPARATIVO, DE COORTE PROSPECTIVO, RANDOMIZADO E ABERTO AVALIANDO O USO DO SISTEMA INTRAUTERINO MIRENA® NO CONTROLE DA DOR EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE.				
Data da visita: [][][][][][][][][]				
ITENS DO CRF PREENCHIDOS NESTA VISITA <small>INDICAR O DOCUMENTO FONTE*</small>				
Item	CRF	Prontuário	Outros, especificar:	
Sinais Vitais e peso corpóreo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Padrão de sangramento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Avaliação da dor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Índice Psicológico de Bem-Estar Geral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Exame físico geral e ginecológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Exames de Laboratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Medicação concomitante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Evento Adverso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Calendário de Ciclo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
Situação da Voluntária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	
* Para cada item, indicar qual foi o documento fonte (o primeiro local em que a informação do estudo foi registrada).				
COLETA DE AMOSTRA PARA EXAME LABORATORIAL				
Tipo de Teste Laboratorial	Amostra foi obtida?		Data da coleta	
Dosagem sérica de estradiol	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	[][][][][][][][]	
			DIA MÊS ANO	
Dosagem sérica de hemoglobina	Não <input type="checkbox"/>	Sim <input type="checkbox"/>	[][][][][][][][]	
			DIA MÊS ANO	
Comentários:				
Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador		

TÉRMINO DO ESTUDO					Página 52																								
Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação																									
3 0 5 4 7 2	_ _	_ _	_ _	_ _	_ _																								
• TÉRMINO DA MEDICAÇÃO DO ESTUDO																													
Marque apenas uma situação da paciente <input type="checkbox"/> Medicação do estudo nunca foi administrada, por favor especificar a razão principal abaixo*. <input type="checkbox"/> Medicação concluída <input type="checkbox"/> Descontinuada prematuramente ou excluída, por favor especificar a razão abaixo*. <input type="checkbox"/> Não conhecido, favor especificar: _____																													
Último administração da medicação do estudo (se aplicável): <table style="float: right; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 15px;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">dia</td> <td style="text-align: center; font-size: 8px;">mês</td> <td colspan="2" style="text-align: center; font-size: 8px;">ano</td> <td colspan="8"></td> </tr> </table>																		dia	mês	ano									
dia	mês	ano																											
* Se a medicação do estudo foi descontinuada ou nunca administrada, por favor fornecer razão mais apropriada: <input type="checkbox"/> Retirada do consentimento. <input type="checkbox"/> Violação de protocolo (por favor, especificar abaixo) <input type="checkbox"/> Evento(s) adverso(s)** (por favor, especificar abaixo). <input type="checkbox"/> Óbito** <input type="checkbox"/> Perda de acompanhamento, sem mais informações disponíveis. <input type="checkbox"/> Término do estudo pelo patrocinador <input type="checkbox"/> Gravidez <input type="checkbox"/> Falta de eficácia <input type="checkbox"/> Falha de "screening" <input type="checkbox"/> Outros (por favor, especificar abaixo)																													
A medicação do estudo foi prematuramente descontinuada ? Em caso de violação de protocolo, favor especificar _____ _____ Em caso de evento adverso, favor especificar _____ _____ Em caso de outra razão, favor especificar _____ _____																													
** Formulário relativo a EA deve ser preenchido (e formulário EAS, se aplicável)																													
Data		Assinatura do Investigador		Rubrica do Investigador																									

PARTE 3 - EVENTOS ADVERSOS E USO DE MEDICAÇÃO

HISTÓRIA DA MEDICAÇÃO / MEDICAÇÃO CONCOMITANTE							Página 54.					
Número do estudo	3 0 5 4 7 2	Nº do Centro	Iniciais da voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação							
ESTA PÁGINA DEVE SER REVISADA/PREENCHIDA A CADA VISITA.												
<p>NOTA: Listar todas as medicações tomadas no mês anterior a entrada no estudo. Os campos de EA não se aplicam à visita 1. * Se algum "Sim" for marcado, preencher o formulário apropriado de experiência adversa (EA/EAS). Após a visita 1, listar qualquer nova terapia. Marcar o campo "continuando" se a medicação está continuando entre visitas ou especifique a data de descontinuação. Se houver alterações na dose diária, preencher cada uma separadamente. Se a condição médica sendo tratada for pré-existente, marcar na História Médica.</p>												
Medicação	Nome Genérico	Dose	Frequência	b. Via	Data de término (ou marque se estiver (DD-MM-AAAA))	c. Regime	Condição médica em tratamento	EA??				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
								Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>				
<p>a. Apresentação Compo. 200 mg Solução 20 mg/mL Injeção 10 U/mL 50 mg/5 01 Injeção</p>							<p>b. Rota 1- oral 2- intravenosa 3- intramuscular 4- inalador 5- tópico</p>	<p>c. subcutânea 7= retal 8= nasal 9= transdérmica 10= intravascular</p>	<p>11= intravenoso 12= intravenosa 13= outro</p>	<p>c. Regime 1 = episódico isolado 2 = intermitente 3 = contínuo</p>		<p><input type="checkbox"/> Continuado</p>
Data	Assinatura do Investigador			Rubrica do Investigador								

EVENTOS ADVERSOS

Número do estudo	Nº do Centro	Iniciais da Voluntária	Nº de Pré-Alocação	Nº de Alocação
305472				

EA é definido como qualquer doença, sinal ou sintoma ou alteração desfavorável do estado clínico, que apareceu ou piorou após o início do estudo, se for considerado ou não, relacionado à medicação do estudo.

Por favor, complete este formulário para quaisquer eventos que ocorreram desde a visita 2.	Evento Adverso _____ _____ _____	Evento Adverso _____ _____ _____																																								
Intensidade Máxima	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa	<input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa																																								
EA sério*	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>																																								
*óbito, incapacidade substancial ou permanente, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, risco de vida, anomalia congênita.																																										
Data de início:	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DIA</td><td>MÊS</td><td>ANO</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>											DIA	MÊS	ANO								<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DIA</td><td>MÊS</td><td>ANO</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>											DIA	MÊS	ANO							
DIA	MÊS	ANO																																								
DIA	MÊS	ANO																																								
Data de Término: Se ainda existir, deixar a data em branco e dirija-se para a questão da Resolução.	<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DIA</td><td>MÊS</td><td>ANO</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>											DIA	MÊS	ANO								<table border="1"> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td>DIA</td><td>MÊS</td><td>ANO</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>											DIA	MÊS	ANO							
DIA	MÊS	ANO																																								
DIA	MÊS	ANO																																								
Padrão	<input type="checkbox"/> Intermitente <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Uma vez <input type="checkbox"/> Não aplicável	<input type="checkbox"/> Intermitente <input type="checkbox"/> Contínuo <input type="checkbox"/> Uma vez <input type="checkbox"/> Não aplicável																																								
Ação tomada com relação a medicação do estudo, devido a este EA	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Redução da dose <input type="checkbox"/> Interrupção da dose (reiniciou) <input type="checkbox"/> Descontinuação da Medicação do estudo	<input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Redução da dose <input type="checkbox"/> Interrupção da dose (reiniciou) <input type="checkbox"/> Descontinuação da Medicação do estudo																																								
Outras ações tomadas devido a este EA (detalhes da medicação concomitante devem ser indicados no formulário "História da Medicação / Medicação Concomitante")	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>																																								
	Se sim, especificar: _____ _____	Se sim, especificar: _____ _____																																								
Resolução do EA	<input type="checkbox"/> Completamente recuperada <input type="checkbox"/> Recuperada com efeitos residuais <input type="checkbox"/> Continuando <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Não conhecido	<input type="checkbox"/> Completamente recuperada <input type="checkbox"/> Recuperada com efeitos residuais <input type="checkbox"/> Continuando <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Não conhecido																																								

* Se ocorrer um Evento Adverso Sério, por favor entrar em contato com um representante da Schering imediatamente (dentro de 48 horas).

Data	Assinatura do Investigador	Rubrica do Investigador
------	----------------------------	-------------------------

SCHERING

