



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES

AVALIAÇÃO DE DOIS BIOMARCADORES E DE ESCORES DE DOR PÉLVICA  
CRÔNICA ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM USUÁRIAS DO IMPLANTE  
COM ETONOGESTREL E DO SISTEMA INTRAUTERINO COM  
LEVONORGESTREL DE 52 MG POR 24 MESES; E AVALIAÇÃO DAS  
VIVÊNCIAS DOS PARCEIROS DESSAS MULHERES APÓS O TRATAMENTO.

CAMPINAS

2022

DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES

AVALIAÇÃO DE DOIS BIOMARCADORES E DE ESCORES DE DOR PÉLVICA  
CRONICA ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM USUÁRIAS DO IMPLANTE  
COM ETONOGESTREL E DO SISTEMA INTRAUTERINO COM  
LEVONORGESTREL DE 52 MG POR 24 MESES; E AVALIAÇÃO DAS  
VIVÊNCIAS DOS PARCEIROS DESSAS MULHERES APÓS O TRATAMENTO.

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos  
para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde, na área de  
concentração de Fisiopatologia Ginecológica.

ORIENTADOR: PROFESSOR DR LUIS GUILLERMO BAHAMONDES  
COORIENTADORA: PROFESSORA DRA MARIA YOLANDA MAKUCH

ESTE TRABALHO CORRESPONDE A VERSÃO  
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA  
ALUNA DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES  
E ORIENTADA PELO PROF. DR. LUIS GUILLERMO BAHAMONDES

CAMPINAS

2022

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

G586a Gonçalves, Deborah Margatho Ramos, 1975-  
Avaliação de dois biomarcadores e de escores de dor pélvica crônica associada à endometriose em usuárias do implante com etonogestrel e do sistema intrauterino com levonorgestrel de 52 mg por 24 meses; e avaliação das vivências dos parceiros destas mulheres após o tratamento / Deborah Margatho Ramos Gonçalves. – Campinas, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Luis Guillermo Bahamondes.

Coorientador: Maria Yolanda Makuch.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endometriose. 2. Dor pélvica crônica. 3. Relações interpessoais. 4. Implante de etonogestrel. 5. Dispositivos intrauterinos. 6. Levonorgestrel. I. Bahamondes, Luis Guillermo, 1946-. II. Makuch, Maria Yolanda. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Endometriosis associated pain scores and evaluation of two biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel releasing intrauterine system for up to 24 months; and experiences of male partners of these women after treatment

**Palavras-chave em inglês:**

Endometriosis

Chronic pelvic pain

Interpersonal relations

Etonogestrel implant

Intrauterine devices

Levonorgestrel

**Área de concentração:** Fisiopatologia Ginecológica

**Titulação:** Doutora em Ciências da Saúde

**Banca examinadora:**

Luis Guillermo Bahamondes [Orientador]

Arlete Maria dos Santos Fernandes

Ilza Maria Monteiro Urbano

Isabel Cristina Espósito Sorpreso

Edmund Chada Baracat

**Data de defesa:** 04-04-2022

**Programa de Pós-Graduação:** Tocoginecologia

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

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-5143-6037>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2809324029940282>

---

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO**  
**DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES**

---

**ORIENTADOR: PROFESSOR DR LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**

**CO-ORIENTADORA: PROFESSORA DRA MARIA YOLANDA MAKUCH**

---

**MEMBROS TITULARES:**

**1. PROFESSOR DR LUIS GUILLERMO BAHAMONDES**

**2. PROFESSORA DRA ARLETE MARIA DOS SANTOS FERNANDES**

**3. PROFESSORA DRA ILZA MONTEIRO URBANO**

**4. PROFESSORA DRA ISABEL CRISTINA ESPÓSITO SORPRESO**

**5. PROFESSOR DR EDMUND CHADA BARACAT**

---

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

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 04/04/2022**

---

## **DEDICATÓRIA**

Dedico essa obra a todas as pessoas que conseguem viver com algum tipo de dor e às pessoas que permitem que a vida se torne mais leve!

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a todas as cento e três mulheres que confiaram na nossa equipe e aos onze maridos, que nos deram as chances de conhecermos um pouquinho mais os seus cotidianos.

Agradeço a todos que contribuíram para que este estudo acontecesse. São muitas pessoas, não conseguirei lembrar de todas elas. Nessa jornada pude aprender tantos ensinamentos que ficarei eternamente grata.

Agradeço meus companheiros de vida, meus filhos, Marina e Henrique que me ensinam muito, todos os dias; e minha alma gêmea, meu marido, Gian, que me completa todos os dias, e me dá forças e estímulo para eu sempre seguir em frente. Agradeço meus familiares pelo carinho comigo.

Agradeço todos os funcionários do CEMICAMP, pela amizade e carinho nestes 6 anos.

Agradeço a gentileza, a visão de mundo que pude ter, as oportunidades e os ensinamentos do meu orientador, o Dr. Luis. Agradeço também à sua esposa, Mariola, pelo carinho e a oportunidade de me fazer compreender um pouco sobre pesquisa qualitativa.

O presente trabalho foi realizado com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) # 573747/2008-3 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) #2015/20504-9.

Merck concedeu apoio financeiro mediante o projeto # 37228

Os Sistemas intrauterinos com levonorgestrel de 52 mg foram doados pela International Contraceptive Access Foundation, Turku, Finlândia

## **EPÍGRAFE**

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”

*Arthur Schopenhauer*

## RESUMO

**Introdução:** A endometriose é uma doença inflamatória que afeta mulheres em idade reprodutiva. Pode cursar com dor pélvica crônica e ter impacto adverso na vida dessas mulheres e na de seus parceiros. O diagnóstico é cirúrgico ou por método de imagem. Há vários biomarcadores que foram propostos como ferramentas de diagnóstico. O objetivo do tratamento é o controle da dor. Diversos contraceptivos são opções para o tratamento, o sistema intrauterino com levonorgestrel de 52mg (SIU-LNG) e o implante subdérmico com etonogestrel (ENG) são opções que se caracterizam por poucos efeitos colaterais e ação prolongada.

**Objetivos:** o primeiro objetivo foi o de avaliar o escore de dor pélvica associada à endometriose e correlacioná-los dosagens de ENG, LNG, CA125 e CD 23 solúvel em mulheres randomizadas ao uso de SIU-LNG ou implante de ENG durante o seguimento de 2 anos. O segundo, foi avaliar as vivências de parceiros masculinos destas mulheres após o tratamento.

**Materiais e métodos:** Foram incluídas, 103 participantes com diagnóstico de endometriose associada a dor pélvica crônica, conduzido na UNICAMP, de junho de 2016 a janeiro de 2019. As participantes foram aleatoriamente randomizadas para usar implante com ENG ou SIU-LNG e acompanhadas semestralmente por 24 meses. Dismenorreia e dor pélvica crônica foram avaliadas usando a escala visual analógica de dor (EVA) e os escores foram correlacionados com o nível sérico de ENG, LNG, CA 125 e CD23 solúvel. Para a avaliação das vivências dos parceiros destas mulheres, foi realizado um estudo qualitativo fenomenológico baseado em entrevistas semiestruturadas com 11 homens, entre setembro de 2019 e janeiro de 2020.

**Resultados:** Ambos contraceptivos reduziram significativamente as pontuações de EVA para dismenorreia, dor pélvica crônica e os níveis séricos de CD23 solúvel ( $p < 0,001$ ). Níveis séricos de CA-125 diminuíram no grupo de implante de ENG após 24 meses uso do dispositivo ( $p < 0,001$ ). Não foi encontrada correlação entre os escores de dor e os níveis séricos de ENG ou de LNG ao longo do tempo ( $p > 0,05$ ). Quanto às entrevistas com os homens parceiros das mulheres com endometriose, os entrevistados tinham entre 33 e 49 anos e estavam em união estável em média há 14 anos. Eles relataram que a dor pélvica associada à endometriose sofrida por suas parceiras afetava a vida pessoal cotidiana, relacionamento conjugal, relacionamento sexual e intimidade e poucos referiram preocupações sobre a possibilidade de sofrer de infertilidade. Com

o passar do tempo, os participantes relataram uma melhor compreensão da doença, com melhora na sexualidade e intimidade.

**Conclusão:** Ambos os contraceptivos foram similares na melhora dos escores de dismenorreia e dor pélvica crônica em mulheres com dor associada à endometriose. Ambos reduziram os níveis séricos de CD 23 solúvel, entretanto, os níveis de CA-125 foram reduzidos apenas no grupo das usuárias do implante de etonogestrel nos 24 meses avaliados. Nosso estudo contribuiu para uma maior compreensão da experiência de vida de homens que vivem com mulheres com dor pélvica associada à endometriose. Nossos achados podem contribuir também para estimular os profissionais de saúde a incorporar estratégias de orientação do casal durante o tratamento.

**Palavras-chaves:** endometriose; dor pélvica crônica; dismenorreia; sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; implante com etonogestrel; CA-125; CD-23 solúvel; parceiros masculinos; qualidade de vida; pesquisa qualitativa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Endometriosis is a chronic inflammatory disease that affects women in reproductive age. Clinical signs and symptoms vary like chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility with an adverse impact on the lives of these women and their partners. The gold standard diagnosis of endometriosis is surgical. Several biomarkers have been proposed as diagnostic tools. Treatment can be surgical and/or clinical. The goal of treatment is to reduce inflammation. Contraceptives are options for treatment. The 52mg levonorgestrel system (LNG-IUS) and etonogestrel (ENG) implant are options with few side effects with long-term action. LNG-IUS has already been studied in women with endometriosis and pain, with positive results, but there are few studies with ENG implant for this purpose. The study had two objectives, the first was to correlate endometriosis-associated pain evaluated by visual analogue scale scores, with serum levels of etonogestrel, levonorgestrel, CA-125 and soluble CD23 in women using LNG-IUS or ENG implant for 2 years. And the other was to assess the experiences of these male partners of women with endometriosis associated pelvic pain, after treatment.

**Materials and methods:** 103 participants with endometriosis associated pelvic pain or dysmenorrhea, were included in a randomized trial, conducted at UNICAMP, between June 2016 and January 2019. Participants were randomly assigned to use ENG implant or 52mg-LNG-IUS and followed up was conducted 6 months for up to 24 months after device placement. Dysmenorrhea and chronic pelvic pain were evaluated using a visual analog scale for pain (VAS) and the scores were correlated with serum levels ENG, LNG, CA 125 and soluble CD23. We conduct a qualitative phenomenological study based on semi-structured interviews with 11 male partners of these women, between September 2019 and January 2020.

**Results:** Both LNG-IUS and ENG implant significantly reduced VAS scores for dysmenorrhea and chronic pelvic pain and in addition to serum soluble CD23 levels ( $p < 0.001$ ). Serum CA-125 levels decreased only in the ENG implant group after 24 months of device use ( $p < 0.001$ ). No correlation was found between pain scores and ENG or serum LNG levels over time ( $p > 0.05$ ). In the qualitative study the men interviewed were between 33 and 49 years old and had been in a stable relationship for 14 years. They reported that the pelvic pain associated with endometriosis suffered by their partners affected their daily personal life, marital relationship, sexual relationship and intimacy, and few mentioned concerns about the possibility of infertility. Over time,

participants reported a better understanding of the disease, with improved sexuality and intimacy.

**Conclusions:** Both contraceptives improved dysmenorrhea and chronic pelvic pain scores in women with endometriosis-associated pain and they reduced serum level of soluble CD23; however, serum levels of CA 125 were reduced only in ENG implant users over the 24 months study period. Our study contributed to a greater understanding of the life experience of men living with women with pelvic pain associated with endometriosis. Our findings can also contribute to encourage health professionals to incorporate counseling strategies for the couple during treatment.

**Keywords:** endometriosis; chronic pelvic pain; dysmenorrhea; levonorgestrel-releasing intrauterine system; etonogestrel implant; CA-125; soluble CD-23; male partners; quality of life; qualitative research.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                  |                                                                                                                   |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACHO             | Anticoncepcionais combinados hormonais orais                                                                      |
| a-GnRH           | Agonista do hormônio liberador de gonadotrofina                                                                   |
| ANOVA            | Análise de variância                                                                                              |
| ANVISA           | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                                                          |
| ASRM             | Sigla em inglês - <i>American Society for Reproductive Medicine</i> (Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva) |
| CAAE             | Certificado de Apresentação para Apreciação Ética                                                                 |
| CA-125           | Sigla em inglês - <i>cancer antigen 125</i>                                                                       |
| CAISM            | Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher                                                                      |
| CD               | Sigla em inglês – <i>cluster of differentiation</i>                                                               |
| CONSORT          | Sigla em inglês – <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>                                               |
| COREQ            | Sigla em inglês – <i>Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research</i>                                 |
| ELISA            | Sigla em inglês - <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                                                        |
| ENG              | Etonogestrel                                                                                                      |
| EVA              | Escala Visual Analógica de dor                                                                                    |
| FAPESP           | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo                                                              |
| FCM              | Faculdade de Ciências Médicas                                                                                     |
| IBGE             | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                                                                   |
| IgE              | Imunoglobulina E                                                                                                  |
| IMC              | Índice de massa corpórea                                                                                          |
| LARCs            | Contraceptivos reversíveis de longa ação                                                                          |
| LH               | Homônimo luteinizante                                                                                             |
| LNG              | Levonorgestrel                                                                                                    |
| MHz              | Mega Hertz                                                                                                        |
| MS               | Ministério da Saúde                                                                                               |
| MSD              | Merck Sharp Dohme                                                                                                 |
| OMS              | Organização Mundial da Saúde                                                                                      |
| PBS              | Sigla em inglês - <i>phosphate buffer saline</i>                                                                  |
| PCR              | Sigla em inglês - <i>Polymerase Chain Reaction</i>                                                                |
| QdV              | Qualidade de vida                                                                                                 |
| RCT              | Ensaio clínico randomizado                                                                                        |
| ReBEC            | Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos                                                                           |
| RNA <sub>m</sub> | Ácido ribonucleico mensageiro                                                                                     |
| RNM              | Ressonância nuclear magnética                                                                                     |
| rpm              | Rotações por minuto                                                                                               |
| SIU-LNG          | Sistema intrauterino com levonorgestrel de 52mg                                                                   |
| TCLE             | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                                                                        |
| UNICAMP          | Universidade Estadual de Campinas                                                                                 |

## SUMÁRIO

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO.....                                                                                                                                  | 15 |
| OBJETIVOS.....                                                                                                                                   | 24 |
| MATERIAL E MÉTODOS.....                                                                                                                          | 26 |
| <u>1. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO (ESTUDO QUANTITATIVO)</u> .....                                                                                 | 26 |
| <b>Desenho do estudo</b> .....                                                                                                                   | 26 |
| <b>Amostra</b> .....                                                                                                                             | 27 |
| <b>Seleção dos sujeitos</b> .....                                                                                                                | 27 |
| <b>Randomização</b> .....                                                                                                                        | 28 |
| <b>Procedimentos e seguimento</b> .....                                                                                                          | 29 |
| <b>Variáveis</b> .....                                                                                                                           | 32 |
| <b>Análise</b> .....                                                                                                                             | 35 |
| <u>2. ESTUDO QUALITATIVO SOBRE AS VIVÊNCIAS DOS PARCEIROS DE MULHERES COM DOR PÉLVICA CRÔNICA ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE APÓS TRATAMENTO</u> ..... | 36 |
| <b>Desenho do estudo</b> .....                                                                                                                   | 36 |
| <b>Conceitos</b> .....                                                                                                                           | 37 |
| <b>Amostra</b> .....                                                                                                                             | 37 |
| <b>Seleção dos sujeitos</b> .....                                                                                                                | 38 |
| <b>Coleta dos dados</b> .....                                                                                                                    | 38 |
| <b>Análise</b> .....                                                                                                                             | 39 |
| RESULTADOS .....                                                                                                                                 | 41 |
| .....                                                                                                                                            | 50 |
| DISCUSSÃO.....                                                                                                                                   | 59 |
| CONCLUSÕES.....                                                                                                                                  | 65 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                 | 67 |
| APÊNDICES .....                                                                                                                                  | 72 |
| APÊNDICE 1. FICHA DE COLETA DE DADOS (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: INÍCIO ATÉ 6 MESES) .....                                                      | 72 |
| APÊNDICE 2. FICHA DE COLETA DE DADOS (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO 12 A 24 MESES) ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA) .....                       | 73 |
| APÊNDICE 3: FICHA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS (PESQUISA QUALITATIVA): .....                                                                       | 74 |
| APÊNDICE 4: ROTEIRO DA ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA OS PARCEIROS DE MULHERES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM TRATAMENTO.....              | 75 |
| APÊNDICE 5. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES) .....                                     | 78 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| APÊNDICE 6. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ESTUDO QUANTITATIVO (EMENDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE 12 A 24 MESES).....                                                                                                                                                                                                       | 82  |
| APÊNDICE 7. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PESQUISA QUALITATIVA INICIAL E PARA VÍDEO-CHAMADA).....                                                                                                                                                                                                                             | 86  |
| ANEXOS.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 90  |
| ANEXO 1: PARECER CONSUBSTANCIADO CEP (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES E EXTENSÃO DE SEGUIMENTO PARA ATÉ 24 MESES).....                                                                                                                                                                                                        | 90  |
| ANEXO 2 PARECER CONSUBSTANCIADO CEP PESQUISA QUALITATIVA                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 96  |
| ANEXO 3: PARECER CONSUBSTANCIADO CEP (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES).....                                                                                                                                                                                                                                                   | 110 |
| ANEXO 4: AUTORIZAÇÃO DO USO DE AMOSTRAS SÉRICAS DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INICIAIS E COM 6 MESES .....                                                                                                                                                                                                                                  | 115 |
| ANEXO 5: ESTADIAMENTO DA ENDOMETRIOSE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 116 |
| ANEXO 6: CLASSIFICAÇÃO DE ENZIAN PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA (2012) .....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 117 |
| OUTRAS PUBLICAÇÕES RELACIONADAS COM O ESTUDO .....                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 118 |
| ANEXO 7: ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN USING THE ENG CONTRACEPTIVE IMPLANT OR THE 52MG LNG-IUS: A NON-INFERIORITY RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.....                                                                                                                                                     | 118 |
| ANEXO 8: CONTROL OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN WITH ETONOGESTREL-RELEASING CONTRACEPTIVE IMPLANT AND 52-MG LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.....                                                                                                                                                  | 126 |
| ANEXO 9: CAPÍTULO DE LIVRO EM INGLÊS – "BIOMARKERS IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN" NO LIVRO "FEATURES AND ASSESSMENT OF PAIN, ANESTHESIA AND ANALGESIA - THE NEUROSCIENCE OF PAIN". PUBLICADO EM 2022. ISBN 978-0-12-818988-7....                                                                                                         |     |
| 134                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |     |
| ANEXO 10: CAPÍTULO DE LIVRO EM PORTUGUÊS – "AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE E DOR USUÁRIAS DO IMPLANTE LIBERADOR DE ETONOGESTREL OU SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO" NO LIVRO “AVANÇOS CIENTÍFICOS EM MEDICINA – VOL, 2”. SUBMETIDO NO DIA 28 DE SETEMBRO DE 2021..... | 154 |

## INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica que tem impacto negativo em várias dimensões da vida das mulheres afetadas. Principalmente quando há dor pélvica crônica associada, este impacto é profundo nas relações conjugais, de trabalho, sociais e na saúde psicológica (1, 2). Por ser uma doença que cursa com dor crônica, de difícil diagnóstico e muitas vezes o tratamento curativo é custoso em se alcançar, com isso se extrapola em múltiplas facetas intrapessoais e interpessoais. Observa-se falta de aceitação dos parceiros, da família, dos empregadores (3). Nota-se aumento de quadros de ansiedade nas mulheres acometidas pelas inúmeras tentativas de tratamentos não bem-sucedidos, pela infertilidade, dos efeitos colaterais de muitos medicamentos e cirúrgicas extensas, muitas vezes mutiladoras (2).

É considerada uma doença crônica, benigna, inflamatória, estrogênio dependente que afeta mulheres em idade reprodutiva em que o tecido endometrial é encontrado fora da cavidade uterina (4, 5). Trata-se de uma doença complexa e heterogênea de etiologia pouco conhecida. No entanto, há inúmeras teorias para explicar a etiologia da mesma, dentre estas incluem a modificação de células epiteliais na superfície peritoneal, metaplasia de remanescentes embrionários dos ductos de Müller, anormalidades do sistema imunológico e a disseminação de células endometriais através da circulação sanguínea ou do sistema linfático, bem como a menstruação retrógrada (6, 7).

As mulheres acometidas podem apresentar dor pélvica incapacitante e crônica, outras podem ter apenas quadro de infertilidade e muitas podem ser assintomáticas. Os sintomas mais comuns são dismenorreia, dor pélvica crônica não cíclica, dispareunia de profundidade e infertilidade. Além disso, pode haver casos de queixas não ginecológicas, não cíclicas, como disquezia, disúria, hematúria e sangramento retal (8, 9). Estima-se que a prevalência seja em torno de 2 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (5, 10) e ao redor de 49 a 75% entre mulheres com dor pélvica crônica (11).

O diagnóstico é feito pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina e é suspeitado a partir da história clínica e exame físico, aliados a exames de imagem, como ultrassonografia para pesquisa de endometriose profunda e ressonância nuclear magnética de pelve (RNM). O padrão ouro para o diagnóstico da doença é cirúrgico e é considerado a combinação da visualização laparoscópica ou laparotômica das lesões endometrióticas associado à análise histológica. O padrão histológico pode ser glandular ou estromal (5, 7, 12). A classificação para o estadiamento mais utilizada baseia-se em achados cirúrgicos e foi proposta pela Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (8, 13). Os

estádios são baseados em escores dos achados cirúrgicos e variam de I a IV, em que I, endometriose mínima (escore de pontos de 1 a 5); II, endometriose leve (6 a 15 pontos); III, endometriose moderada (16 a 40 pontos) e IV, endometriose severa, com soma de pontos maior que 40.

Em relação à histologia da lesão ectópica endometrial, pode apresentar-se com padrão glandular, estromal ou mista (8, 13-15). As lesões podem- se apresentar sob três aspectos, na maioria das vezes. A endometriose peritoneal é caracterizada pela presença de implantes endometriais na superfície do peritônio visceral. Os endometriomas consistem em cistos ovarianos formados por tecido endometrial. A endometriose profunda e infiltrativa é caracterizada por nódulos aprofundando-se além de 5 mm da superfície peritoneal, podendo envolver ligamentos úteros-sacros, vagina, intestino, bexiga, ureteres associando-se a fibrose e hiperplasia muscular e infiltração nervosa (14, 16-18). A infiltração profunda promove quadro doloroso mais evidente por maiores chances de comprometimento nervoso (9, 17).

De fato, o implante endometriótico promove uma resposta inflamatória local propiciando aumento de mediadores inflamatórios envolvidos neste processo. Dentre elas, fatores de crescimento, hormônios, enzimas proteolíticas, autoanticorpos, glicoproteínas e moléculas de adesão. Muitos marcadores biológicos têm sido alvo de pesquisas com o objetivo de otimizar o diagnóstico sem a necessidade de intervenção cirúrgica para tal. Em geral, as amostras estudadas são provenientes de fluidos peritoneais, tecido endometrial eutópico e ectópico, urina e sangue periférico (19-23).

Dentre os diversos biomarcadores, o CA-125 é o mais estudado (20, 24-26). O CA-125 é uma glicoproteína de alto peso molecular que se origina em células epiteliais normais produzidas pelo epitélio celômico durante o período de desenvolvimento embrionário. O aumento de sua concentração está associado a diversas patologias ginecológicas. Em células teciduais de adultos o CA-125 é detectado em epitélios de origem celômica normal e neoplásica, como epitélio endometrial, endocervical, epitélio das tubas de Falópio e células epiteliais de câncer ovariano (26). Desde 1986, este marcador tem sido utilizado para diagnóstico de recorrência da endometriose e avaliação do sucesso terapêutico (27-29).

Outro biomarcador descrito em pacientes com endometriose, o CD-23, expresso na membrana celular (19, 30). É referido como receptor de baixa afinidade para IgE em células B, eosinófilos, monócitos, células dendríticas, epiteliais, células de Langherans e plaquetas. Foram encontradas evidências de que a ativação de citocinas promovida pela

resposta inflamatória oriunda do implante endometriótico ativa células B as quais liberam uma concentração maior da fração solúvel do CD-23 (25, 30-32).

O tratamento da endometriose depende dos sintomas de dor, desejo de concepção, localização e extensão da lesão (5, 33, 34). Há diversos tratamentos propostos, entre eles cirúrgicos com remoção de lesões e medicamentosos com objetivos de reduzir a lesão através da redução da produção estrogênica (5, 35). Em casos dolorosos, muitas vezes as mulheres relatam ter tentado muitos tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos para o alívio da dor. (5, 33-35).

Existem medicações capazes de controlar e reduzir a dor associada a endometriose como os anticoncepcionais hormonais combinados ou só de progestagênios. Há as medicações antigonadotróficas, com efeito androgênico e antiestrogênico que já foram muito utilizadas, como o danazol e a gestrinona. Seus efeitos colaterais irreversíveis como alteração de voz, aumento de clitóris, hirsutismo limitaram seu uso. Os agonistas de GnRH são eficazes no controle da dor, no entanto, seu custo elevado e efeitos colaterais como ganho de peso excessivo, irritabilidade, perda de massa óssea, impossibilitam seu uso além de 3 a 6 meses (5, 13, 35). As opções hormonais de progestagênios de uso prolongado com poucos efeitos colaterais e custos acessíveis com levonorgestrel (LNG) e etonogestrel (ENG) estão disponíveis na apresentação de sistema intrauterino com LNG (52mg) e implante subdérmico de ENG. O LNG e ENG são progestagênios de segunda geração, derivados da 19-nortestosterona (36, 37). Progestagênios derivados da 19-nortestosterona podem oferecer um importante papel na modulação da percepção da dor em mulheres saudáveis pela sua alta afinidade com receptores androgênicos, principalmente se utilizados por via não oral (36, 38).

Há diversos estudos tanto prospectivos quanto ensaios clínicos randomizados em que o SIU-LNG provou ser eficaz no alívio de sintomas de dor pélvica, dismenorreia e dispareunia causadas pela endometriose após a cirurgia conservadora (5, 37, 39, 40). Em relação a estudos com o implante de ENG, há um ensaio clínico randomizado que seguiu por 12 meses, 41 mulheres para avaliação de melhora da dor pélvica, dismenorreia e dispareunia de profundidade secundária à endometriose, em que 20 mulheres receberam acetato de medroxiprogesterona de depósito e 21 receberam o implante de ENG com melhora no quadro de dor (41). Recentemente, um ensaio clínico randomizado analisou 103 mulheres com dor pélvica crônica secundária a endometriose, em que 51 receberam SIU-LNG e 52, o implante de ENG. No período de 180 dias avaliados, foi observada melhora da qualidade de vida (QdV) e dos escores de dor pélvica crônica e dismenorreia, sem alterações significativas entre os métodos (39).

O LNG induz atrofia glandular endometrial e regula negativamente a proliferação de células do endométrio, aumenta a atividade apoptótica e tem efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores (42, 43). Até 85% das pacientes que usam o SIU-LNG podem apresentar ciclos anovulatórios, porém esta proporção cai para 35% em 12 meses. Vinte a 30% podem entrar em amenorreia, contribuindo além do mais para a redução da dismenorreia. O SIU-LNG, disponível no Brasil com o nome de Mirena® (Bayer Oy, Turku, Finlândia), libera 20µg de LNG/dia e está aprovado para uso até 5 anos. A distribuição da droga no organismo se apresenta em diferentes concentrações, cem vezes maior no endométrio em relação ao miométrio e mil vezes mais elevada no endométrio em relação aos níveis séricos (44).

Em relação ao implante subdérmico com ENG, comercializado com o nome de Implanon NXT® (Merck Sharp & Dohme, Oss, Holanda) no Brasil, apresenta-se na forma de um bastonete plástico, com 4 cm de comprimento e 2mm de diâmetro, contendo 68 mg de ENG (3-ketodesogestrel), metabólito ativo do desogestrel (45). Age inibindo o LH e com isto, bloqueia a ovulação em mais de 95% das usuárias.

Muitas mulheres com endometriose podem ter experimentado inúmeros tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos em busca de melhoria do quadro de dor, bem como tratamentos para a infertilidade (46, 47). Sintomas como dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia profunda, fadiga e infertilidade estão associados a dificuldades emocionais que afetam negativamente a QdV, tanto em mulheres quanto em seus parceiros masculinos (39, 48, 49). Diante disto, a endometriose afeta negativamente não só aqueles que têm a condição, mas também seus parceiros e famílias (50, 51).

Estudos qualitativos baseados em entrevistas sobre QdV revelaram que a experiência da cronicidade da doença e da dor pélvica crônica foram as queixas mais importantes com impacto negativo na vida cotidiana (1, 3, 49, 52). Dos estudos baseados em questionários, também é referido que a QdV está prejudicada em mulheres vivendo com endometriose bem como a saúde mental. Mesmo em uma amostra pequena, Fourquet e colaboradores observaram taxas de depressão em 50% das entrevistadas (53, 54). A dor secundária à endometriose é consistentemente relatada como sendo a característica central e prejudicial na QdV (39). No âmbito emocional, a QdV dessas mulheres pode ser afetada desde as relações interpessoais até no trabalho e nas finanças (39, 55).

Baseado no fato de que a intensidade da dor pélvica crônica não cíclica é um dos fatores que mais tem impacto negativo nestas mulheres, Carvalho et al observaram melhoria na QdV em mulheres com dor pélvica crônica não cíclica secundário a endometriose após 6

meses da instituição de tratamento hormonal com contraceptivos de somente progestagênios de longa ação (LARCs), sem diferenças significativas entre os métodos utilizados (implante subdérmico com ENG e SIU-LNG) (39). Neste ensaio clínico, no qual foram randomizadas 103 mulheres, também foi avaliado melhora dos escores de dor pélvica crônica não cíclica e QdV até os 6 meses de instituição do tratamento, refletindo que a dor pélvica crônica está diretamente associada a QdV. Além do mais, como estes dois métodos hormonais de progestagênios utilizados não ocasionam hipoestrogenismo, com efeito positivo na melhora da QdV destas mulheres (39).

A recorrência das lesões e dos sintomas, bem como a infertilidade e dor pélvica crônica refratária levam muitas vezes ao desenvolvimento de desordens mentais nas mulheres afetadas, principalmente ansiedade e depressão. O aumento dos transtornos ansiosos e depressivos podem estar relacionados a menor tolerância para dor (54). Algumas mulheres têm expressado preocupações sobre o efeito dos sintomas da endometriose na vida de seus parceiros e relataram falta de compreensão quanto aos sintomas dolorosos. No entanto, algumas identificaram seus parceiros como sua principal fonte de apoio (2).

Como a dor pélvica crônica e a dispareunia de profundidade tem a característica de aumentarem ao longo do tempo e o diagnóstico da endometriose leva muito tempo em alguns casos, pela dificuldade em fazê-lo, os impactos negativos no parceiro podem ser evidenciados antes mesmo do diagnóstico e ter um efeito insidioso na relação conjugal (56). Esses casais costumam experimentar situações crônicas de perdas, como perda nas relações íntimas e afetivas, na satisfação dos relacionamentos sexuais que outrora obtinham, luto pela dor da infertilidade.

As doenças crônicas afetam as relações afetivas das pessoas que convivem com o doente, seja parceiro, filhos, cuidadores. Baanders e colaboradores, num estudo quantitativo com parceiros de pacientes com doenças crônicas, observaram que um em cada cinco, referiu mudanças em relação à sua vida social e cerca de 20% se referiram a questões financeiras prejudicadas. Por outro lado alguns dos parceiros que falaram do comprometimento da situação econômica no lar também mencionaram o aumento de tensões. Observaram inclusive, que, quando a doença do paciente é acompanhada de fadiga, o parceiro relatava maior impacto na QdV e nas suas relações sociais, com conclusão de que a convivência com uma pessoa cronicamente doente tem impacto negativo na vida do parceiro que vai além do cuidado propriamente dito (50).

Luttik e colaboradores avaliaram, por meio de questionários de QdV, 303 parceiros de pacientes com insuficiência cardíaca comparando com grupo de controle, e

observaram poucas diferenças. Mudança na dinâmica familiar, na dinâmica das atividades conjugais, desde na relação sexual até nas relações financeiras, podem prejudicar o tratamento e o seguimento de uma pessoa com patologia crônica. Além disso, foi relatado que os escores observados de QdV variaram em relação ao gênero e ao envolvimento no cuidado, observando que o gênero feminino do cuidador apresentou impacto negativo maior na QdV. A conclusão foi que a QdV em um paciente com uma doença crônica é afetada no próprio paciente bem como no seu parceiro (57).

Kuyper e Wester entrevistaram parceiros de pacientes com doenças crônicas e profissionais de saúde. Dentre as doenças crônicas dos entrevistados estavam câncer, infarto do miocárdio, doença crônica do aparelho locomotor e do sistema nervoso. A avaliação foi dividida em quatro domínios, como consequências biográficas, consequências na relação entre paciente/parceiro, problemas relacionados com a doença e o “fardo” da convivência diária. Os parceiros apresentaram mais problemas do que havia sido suspeitado, sendo que metade deles apresentavam problemas como exaustão, depressão, resultantes da doença dos parceiros. No entanto, como foram avaliados parceiros de pacientes com diversas patologias crônicas, os problemas encontrados no parceiro variaram entre o gênero do parceiro e o tipo de doença crônica. O impacto negativo na vida dos parceiros foi mais intenso em doenças do aparelho locomotor e câncer. As parceiras femininas apresentaram maiores sinais de esgotamento do que os parceiros masculinos, provavelmente por estarem adaptadas ao papel materno no lar (58).

Com a endometriose, não é diferente em relação as outras doenças crônicas. Ao longo do processo de diagnóstico e tratamento, os parceiros podem experimentar emoções como descrença, culpa, frustração, luto, sentimento de perda, falta de intimidade, depressão e impotência (2, 18, 51, 52, 55, 58). A endometriose como doença crônica impacta a QdV do parceiro, do casal e da família. Culley e colaboradores em um estudo qualitativo, mostraram que a endometriose tem um significativo impacto emocional negativo nos parceiros e na vida do casal em várias dimensões. Estas dimensões são afetadas desde a esfera sexual e intimidade como no planejamento em ter filhos e tê-los propriamente dito. Os resultados do estudo foram apresentados conforme unidades de análise: sexo e intimidade; planejamento e ter filhos; vida profissional dos homens e renda familiar; tarefas e funções de apoio adicional; impacto emocional da endometriose nos parceiros masculinos; falta de apoio e impactos positivos (2).

Metade dos parceiros referiram ausência ou episódios raros de atividade sexual na época da entrevista, porém referiram não ser apenas pela dispareunia da parceira, mas por

sintomas de fadiga, humor deprimido, redução da libido na parceira, problemas com insucessos em obter gestação e sangramento após atividade sexual. No entanto, mais da metade dos parceiros entrevistados, referiram que o sexo não era o maior problema e que eles aceitavam a situação. Alguns relatos mostraram que a relação sexual era tão dificultosa que o casal procurava nem tentar o sexo devido a isso. Em relação ao planejamento em ter filhos, a doença pode levar a impactar negativamente na renda familiar pela abstenção da parceira ao trabalho bem como gastos associados à infertilidade e à cirurgia. Também foi observado grande preocupação do parceiro em relação ao bem-estar da parceira, ansiedade devido às possíveis cirurgias, à possibilidade de infertilidade e de efeitos colaterais a longo prazo dos tratamentos clínicos. A maioria relatou falta de apoio emocional dos profissionais de saúde aos parceiros do sexo masculino, sentindo que era fundamental maior apoio. O estudo mostrou necessidade de serviços de saúde que ofereçam apoio aos parceiros e aos relacionamentos conjugais (2).

Fernandez e colaboradores publicaram um estudo qualitativo para avaliar efeitos psicossociais da endometriose nos parceiros. Avaliaram 16 pacientes com questionários, sendo que três pacientes também foram submetidos a entrevistas semiestruturadas. Os autores encontraram emoções semelhantes ao luto. Os parceiros encontraram muitos desafios como mudanças na vida diária, luta com a infertilidade, “fardo” de fornecer apoio emocional crônico à esposa com dor. Além de experimentarem emoções ao longo do diagnóstico/tratamento e seguimento como raiva, frustração, depressão e aceitação. Por outro lado, observou-se por alguns entrevistados, um fortalecimento no relacionamento conjugal em relação à luta contra a doença, colocando os parceiros como admiradores de suas esposas. Com isso, as diferentes percepções do parceiro ou mesmo do casal, podem fornecer direção para o planejamento da intervenção proposta pelos profissionais de saúde. Chamou atenção para a necessidade do apoio dos serviços de saúde para beneficiar os parceiros na ajuda no enfrentamento da doença (55).

Butt e Chesla em um estudo qualitativo puderam correlacionar como a dor pélvica crônica secundária à endometriose poderia afetar os relacionamentos íntimos e a vida do casal. Eles apontaram 5 padrões de relacionamento: juntos, porém sozinhos; luta pela endometriose pelo casal unido; juntos mesmo com as deficiências; totalizado pelo cuidado e envolvido no cuidado mútuo. Foi notado que todos os casais se queixaram de ruptura de sonhos e planos para o futuro, além de que muitos relacionamentos são desfeitos. O planejamento estratégico na abordagem desse casal pelo serviço de saúde poderia ser fundamental para a tentativa de se evitar separações pelo quadro de dor pélvica crônica. (56).

Pluchino e colaboradores fizeram uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliassem o impacto da endometriose na função sexual das mulheres que sofrem com endometriose e de seus parceiros. Não encontraram estudos com seguimento superior a um ano. A dispareunia, a disfunção sexual feminina e a associação com infertilidade podem levar a dificuldades nos relacionamentos, principalmente em casais jovens. A redução da socialização pela doença e a incapacidade dos parceiros tolerarem os sintomas crônicos da doença podem levar a separação do casal. Essa revisão mostrou que um ano após a cirurgia, as pacientes tinham melhora da vida sexual, aumentando o número e disposição para relações sexuais (59).

De Graaff e colaboradores avaliaram função sexual em 83 mulheres e 74 parceiros. As mulheres com endometriose relatavam mais sintomas de dor, dispareunia e evitavam sexo quando comparado ao grupo de controle. A mulher com endometriose pode temer perder o parceiro ou temer infidelidade, devido aos efeitos que a endometriose pode afetar na função sexual do casal. O impacto da endometriose na QdV do casal pode ser tão negativo em que 8 a 10% dos relacionamentos podem se desfazer. Em relação à função sexual dos parceiros de mulheres com endometriose comparados ao grupo de controle, avaliada pelo índice de função sexual e erétil, não foram encontradas diferenças significativas entre eles (46).

Hammerli e colaboradores avaliaram atividade sexual e satisfação de parceiros de mulheres com endometriose e confirmaram que a endometriose pode afetar a sexualidade do casal, com redução na frequência de relações sexuais em parceiros de mulheres com endometriose, porém o desejo sexual dos parceiros estava preservado em ambos os grupos. Eles concluíram que casais com dificuldades sexuais devem receber orientação e apoio para que possam ter uma vida sexual saudável (60).

O impacto negativo dessa doença sobre os parceiros das mulheres com endometriose merece mais pesquisas, uma vez que a informação ainda é escassa e inconclusiva (15). É preciso melhorar e ampliar a compreensão da complexidade do impacto da endometriose na vida dos parceiros masculinos. Destes poucos estudos na literatura que avaliaram o impacto da endometriose na vida dos parceiros masculinos de mulheres que vivem com endometriose, não há referência deste impacto quando elas recebem tratamento (2, 55, 56, 61). Frente a isto, tratamento clínico visando a melhora da QdV, associado à melhora da dor pélvica e dispareunia em mulheres com dor associada à endometriose, pode colaborar com a melhora da QdV conjugal.

Tendo em vista que a endometriose é uma doença crônica com impacto não somente na saúde das mulheres, mas de seus parceiros, propusemos avaliar dois tratamentos com progestagênios de longa duração, o SIU-LNG e o implante de ENG, para o controle da dor pélvica crônica associada à endometriose por 24 meses. E avaliar as vivências dos homens parceiros destas mulheres após os 24 meses de tratamento. Dois objetivos aparentemente distintos, mas ligados entre si.

## OBJETIVOS

Foram realizados dois estudos, um quantitativo (ensaio clínico randomizado) e outro qualitativo, cada qual com objetivo geral e específicos.

### 1. Ensaio clínico randomizado

#### **Objetivo geral**

Correlacionar a resposta terapêutica em relação à dor pélvica crônica com o uso de progestagênios de longa ação, o SIU-LNG de 52mg e o implante de ENG, por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses), com os níveis séricos de biomarcadores, CA-125 e CD-23 solúvel.

#### **Objetivos específicos**

Comparar a relação entre o uso do implante de ENG com os escores de dor por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

Comparar a relação entre o uso do implante de ENG e os níveis séricos de ENG com os escores de dor por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

Comparar a relação entre o uso do implante de ENG com os escores de dor e os níveis séricos de CA-125 e CD23 solúvel por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

Comparar a relação entre o uso do SIU-LNG com os escores de dor por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

Comparar a relação entre o uso do SIU-LNG e os níveis séricos de LNG com os escores de dor por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

Comparar a relação entre o uso do SIU-LNG com os escores de dor e os níveis séricos de CA-125 e CD23 solúvel por 24 meses (inicialmente, 6, 12, 18 e 24 meses).

### 2. Estudo qualitativo

#### **Objetivo geral**

Estudar as vivências e conhecimento de parceiros de mulheres com dor pélvica associada à endometriose em tratamento há 24 meses ou mais, em relação a endometriose e seu tratamento.

**Objetivos específicos**

Compreender o impacto da endometriose na vida cotidiana de homens parceiros de mulheres com diagnóstico de endometriose e dor pélvica crônica.

Estudar o conhecimento que parceiros homens de mulheres com endometriose e dor pélvica crônica têm sobre a doença e seus tratamentos.

Conhecer as vivências de homens parceiros de mulheres com endometriose e dor pélvica crônica.

## MATERIAL E MÉTODOS

### 1. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO (ESTUDO QUANTITATIVO)

#### **Desenho do estudo**

Foi realizado um ensaio clínico aberto, comparativo, randomizado (1:1). No estudo original as participantes foram seguidas por 6 meses, e foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02480647) e o presente estudo, de extensão por até 24 meses, foi registrado no ReBEC, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-9r8drp). Todos os procedimentos do estudo aderiram às diretrizes do CONSORT para relato de ensaios clínicos ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

O estudo foi realizado no Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil, entre junho de 2016 e janeiro de 2019. O Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP aprovou o protocolo de estudo (CAAE 57797616.8.0000.5404) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre, informado (TCLE) antes da admissão no estudo. Este estudo foi uma extensão de outro protocolo de pesquisa aprovado anteriormente pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP com número do CAAE 44827415.2.0000.5404, que contemplou a coleta de amostras sanguíneas e de avaliação visual na escala analógica de dor antes da randomização e após 6 meses.

Foram seguidas as orientações para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, internacionalmente aceitas, como as contidas na Declaração de Helsinque, bem como as diretrizes e normas que regulamentam a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. As informações colhidas foram utilizadas especificamente para os objetivos da pesquisa. Os dados de identificação pessoal das pacientes foram desprezados tão logo a coleta foi completada, de forma que o sigilo da fonte de informação foi-lhes assegurado. As fichas de cada participante foram identificadas apenas por números. A inserção do SIU-LNG ou do implante de ENG, consultas e coleta de dados, somente foram realizados mediante a assinatura do TCLE antes da randomização (APÊNDICES 5 e 6).

### **Amostra**

Neste estudo, as pacientes já estavam sendo seguidas e em avaliação de ambas as opções terapêuticas propostas, o SIU-LNG e o implante subdérmico com ENG. Foram incorporadas 51 mulheres para o SIU-LNG e 52 mulheres no braço do estudo para o ENG no momento da randomização.

Em revisão de literatura, dois ensaios clínicos randomizados evidenciaram significativa melhora da dor pélvica em mulheres com endometriose e uso de SIU-LNG, o número de sujeitos ficou entre 20 e 82 (37, 40). E em outro estudo clínico prospectivo também foi evidenciado melhora da dor e redução de lesão endometriótica em 11 mulheres avaliadas (62).

O cálculo do tamanho da amostra mínimo foi estimado em 42 mulheres por grupo estudado. Baseado na melhora clínica de 100% da dor pélvica em mulheres após a inserção do SIU-LNG, previamente observados nos estudos acima descritos e estabelecendo uma diferença máxima de 20% de melhora entre os grupos de tratamento. Esse valor foi calculado considerando  $\alpha = 0,05$  e  $\beta = 0,20$ , com  $p < 0,05$  como significativo, tendo em conta uma taxa de perda de seguimento em torno de 20%.

### **Seleção dos sujeitos**

O estudo foi uma extensão do seguimento das participantes do ensaio clínico que previa seguimento por 6 meses após a admissão e randomização.

#### ***Crítérios de inclusão***

No momento da randomização, os critérios de inclusão foram mulheres com idade entre 18 e 45 anos, que não expressaram desejo de engravidar nos 6 meses seguintes; que referiam dor pélvica associada à endometriose. O diagnóstico da endometriose foi firmado através de cirurgia laparoscópica ou laparotômica (8) ou método de imagem (63) (RNM de pelve ou ultrassonografia pélvica com pesquisa de endometriose profunda), com base na classificação de Enzian (13, 64). As participantes tinham história de dismenorreia ou dor pélvica crônica com duração de mais de 6 meses da randomização com escore de dor  $\geq 4$  pela EVA, denotando dor moderada a intensa (65); participantes incluídas na extensão do estudo não descontinuaram o seguimento até a última visita do estudo anterior (6 meses) e deveriam estar em uso do implante de ENG ou do SIU-LNG conforme alocação. Sendo assim, cada mulher foi convidada a participar da extensão do estudo por mais 18 meses. As mulheres receberam as orientações da pesquisa e tiveram ciência das informações contidas no TCLE. Após assinatura do TCLE, foram incluídas no estudo (APÊNDICES 5 e 6).

### ***Critérios de exclusão***

Os critérios de exclusão para o uso do implante de ENG ou SIU-LNG de 52mg foram aqueles definidos pelos Critérios Médicos de Elegibilidade da OMS para uso de anticoncepcionais (66). São eles: gravidez; desejo atual de engravidar; antecedente pessoal de má formação mulleriana uterina ou anormalidades uterinas adquiridas, como sinéquias, ou ausência cirúrgica de útero (para SIU-LNG); as seguintes contraindicações ao uso do SIU-LNG: doença inflamatória pélvica atual ou recorrente; infecção aguda do trato genital inferior; apresentar ao exame clínico quadro de cervicite purulenta; história de aborto infectado nos últimos três meses; história de infecção puerperal nos últimos três meses; tumores malignos uterinos, cervicais, hormônios-dependentes; sangramento uterino genital de etiologia incerta ou sem diagnóstico; condições associadas ao aumento de susceptibilidade a infecções; doenças hepáticas agudas ou tumores malignos, hepáticos; tromboembolismo agudo; hipersensibilidade ao LNG; as seguintes contraindicações ao uso do implante de ENG: tromboembolismo agudo; tumores malignos uterinos, hormônios dependentes; sangramento uterino genital de etiologia incerta ou sem diagnóstico; doenças hepáticas agudas ou tumores malignos hepáticos; hipersensibilidade ao etonogestrel ou a qualquer componente do implante; uso abusivo de drogas ilícitas ou álcool; obesidade mórbida. Mulheres que se submeteram a tratamento cirúrgico ou hormonal para endometriose em 2 meses anteriores à randomização foram excluídas.

### ***Critérios de descontinuação***

Manifestação da paciente em retirar-se do estudo por qualquer motivo. Desejo de retirada do SIU-LNG ou do implante de ENG antes de completar o estudo. Piora considerável nos sintomas clínicos, relevantes do ponto de vista médico. Expulsão parcial ou total do SIU-LNG ou do implante de ENG. Diagnóstico de gravidez. Desenvolvimento de doença inflamatória pélvica aguda em vigência do SIU-LNG. Desenvolvimento de hemorragia uterina intensa durante o seguimento. Diagnóstico de doenças malignas (câncer) durante o estudo. Diagnóstico de tromboembolismo agudo durante o estudo.

### **Randomização**

As participantes foram randomizadas (1:1) para receber o implante ENG (Implanon NXT; MSD, Oss, Holanda), tratamento experimental ou o SIU-LNG de 52mg (Mirena; Bayer Oy, Turku, Finlândia), comparador ativo. Os anticoncepcionais foram inseridos nos primeiros 5 dias de um ciclo menstrual. As participantes foram monitoradas em intervalos de 6 meses ou até a remoção ou expulsão do dispositivo, por 24 meses. Foi

usada uma lista de randomização de blocos permutados gerada por computador com um tamanho de bloco de seis. Das 103 mulheres participantes, 52 foram alocadas para receber o implante de ENG e 51 para receber o SIU-LNG de 52mg. As participantes só souberam para qual método elas haviam sido alocadas depois que o envelope opaco lacrado foi aberto. O envelope foi aberto na frente da participante, pela pesquisadora, antes da colocação do dispositivo. O dispositivo alocado foi inserido imediatamente depois.

### **Procedimentos e seguimento**

As participantes, ao serem incluídas, retornaram ao serviço por mais três momentos para três visitas: aos 12, 18 e 24 meses em que foram realizadas quantificação do escore de dor pela EVA (APÊNDICES 1 e 2), coleta de amostra sanguínea para a realização de marcadores para endometriose e análise sérica de LNG para as usuárias do SIU-LNG e de ENG para as usuárias do implante. Estes procedimentos haviam sido realizados em dois momentos no estudo anterior, no momento da randomização e após 6 meses.

A coleta de sangue foi obtida após punção venosa, preferencialmente na prega do cotovelo, pela manhã, após jejum de 8 horas, em tubo seco (Vacuette®, Greiner Bio-One, Áustria), o qual é revestido com partículas microscópicas de sílica, que ativam o processo de coagulação. O tubo foi deixado em repouso por 30 minutos para a retração do coágulo e a seguir submetido à centrifugação em centrífuga Excelsa 2, modelo 205N, Fanem® Ltda, a 2500 rpm por 30 minutos para a separação do soro. Após isto procedeu-se a separação do soro em três alíquotas, de 1 ml cada, em três tubos cilíndricos com tampa acoplada de polipropileno para micro centrífuga (tubos de Eppendorf®). O armazenamento de mais de duas alíquotas deu-se para eventual dosagem em duplicata, caso houvesse necessidade. As amostras foram identificadas apenas por número de registro segundo a relação conforme alocação randomizada em poder da pesquisadora. Após isto, as amostras foram congeladas em freezer (ULT freezer, Thermo Scientific®) à -80°C no laboratório de análises clínicas do CAISM, para processamento num mesmo momento.

Após o término do estudo, as pacientes tiveram seu tratamento e seguimento assegurado no Ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP. Ficou também assegurada a todas as participantes que ao final do estudo, viriam a ter acesso gratuito e por tempo indeterminado, ao melhor método terapêutico (caso comprovado benefício) tão logo a sua participação individual no estudo tivesse terminado e pelo tempo que lhe fosse benéfico. Não houve qualquer tipo de penalização ou prejuízo no atendimento quando alguma participante expressou desejo em sair do estudo. Ficou assegurado que se alguma

participante evoluísse com piora da dor durante o seguimento da pesquisa, seria encaminhada ao ambulatório de endometriose para avaliar necessidade de tratamento cirúrgico. Além do mais, as participantes, caso desejassem, poderiam continuar o uso do método alocado após término do estudo. O implante de ENG pode ser usado por um período de 3 a 5 anos; e o SIU-LNG, por 5 a 7 anos.

Para controle de qualidade e para a garantia do rigor do desenvolvimento do estudo e da coleta das informações e análises séricas, os dados foram repassados para o banco de dados por dois digitadores diferentes, para que pudessem ser evitadas perdas de informações ou erro de digitação. As amostras séricas foram colhidas pela pesquisadora ou pela equipe de pesquisa e armazenadas em laboratório adequado da UNICAMP (Biorrepositório), no freezer a -80° no laboratório de análises clínicas do CAISM.

### ***Quantificação da dor pélvica***

Dismenorreia e dor pélvica crônica foram avaliadas de acordo com os escores da escala visual analógica de dor (EVA). A EVA de 10 cm é uma escala linear na qual 0 reflete a ausência de dor, 1-3 dor leve, 4-7 dor moderada e 8-10 dor intensa, com 10 sendo a pior dor imaginável (65). Com base no escore EVA, dismenorreia foi classificada como dor ou desconforto durante sangramento uterino regular ou irregular, uma vez que algumas mulheres em ambos os grupos apresentaram sangramento uterino irregular.

### ***Análises de soro***

A coleta de sangue foi realizada antes da colocação do dispositivo e em intervalos de 6 meses até 24 meses para medir os níveis séricos de LNG, ENG, CA-125 e CD23 solúvel.

Amostras de sangue (10 ml) foram deixadas por 1-2 h após a coleta para permitir a formação do coágulo e foram então centrifugadas a 3000 rpm por 10 min a 4°C. As amostras de soro foram armazenadas a -80°C para análises posteriores.

### ***Análise de CA-125***

O kit Liaison CA-125 II foi usado para determinação quantitativa dos níveis séricos de CA-125 por imuno-ensaio de quimiluminescência sanduíche (DiaSorin, Saluggia, Itália). Dois diferentes anticorpos monoclonais altamente específicos foram usados para fase sólida e revestimento de conjugado. Os níveis séricos de CA-125 foram calculados e o limite de referência estabelecido em 35 U/ml (Percentil 95).

### ***Análise de CD23 solúvel***

O CD23 solúvel foi avaliado usando um kit de ensaio imunoenzimático (ELISA) (eBioscience, Viena, Áustria). Um leitor de teste ELISA de 620nm e espectrofotômetro com comprimento de onda primário de 450nm foram usados para a leitura da microplaca de 32 poços. Os níveis séricos da amostra expressos em U/ml foram determinados com base em uma curva de calibração de oito pontos. A média de oito amostras randomizadas de doadores saudáveis foi usada para detectar os níveis de CD23 solúvel no soro. Os limites de referência usados variaram de 10 a 91 U/ml, com níveis <5,0 U/ml definidos como indetectáveis.

### ***Análise de levonorgestrel (LNG)***

A solução estoque de LNG foi preparada diluindo os padrões de referência em metanol para criar calibradores a 0,5, 0,75, 1,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 e 7,5ng/ml. A extração líquido-líquido foi realizada em um tubo de polipropileno de 5 ml com 500 µl de soro (mais 50 µl de solução calibradora para preparar a curva de calibração), 50 µl de testosterona-d3 (10ng / ml) e 4 µl de éter metil terc-butílico. Após centrifugação, a fase orgânica foi transferida para um tubo de vidro cônico de 15 ml, evaporado à secua sob nitrogênio (10psi, 40°C) e re-suspenso em 150 µl de acetonitrilo. O volume total foi transferido para frascos de vidro, com 20 µl injetados em um instrumento de cromatografia líquida e espectrometria de massa (LC-MS / MS) (Nexera X2; Shimadzu, Kyoto, Japão). A separação cromatográfica foi realizada em uma coluna Raptor Biphenyl (100 mm × 2,1 mm ID, 2,7 µm; Restek, Bellefonte, PA, EUA) mantida a 40°C. Os dados adquiridos foram analisados por meio do software LabSolutions, versão 5.96 (Shimadzu).

### ***Análise de etonogestrel (ENG)***

As amostras foram enviadas ao laboratório da Q2 Solutions (Ithaca, NY, EUA). O método analítico de determinação de MK-8342 em soro de rato consiste em um método de extração líquido-líquido em um formato de 96 poços. O fármaco e o padrão interno são cromatografados usando cromatografia líquida de alta performance de fase reversa e detectados usando LC-MS/MS (API-6500; SCIEX, Framingham, MA, EUA) com uma interface turbo íon spray no modo de íon positivo. O limite inferior de quantificação para este método é 50,0 pg/ml, com uma faixa de calibração linear de 50,0-2000 pg/ml.

## Variáveis

### *Variáveis independentes*

Tratamento medicamentoso recebido pela voluntária na admissão do estudo conforme randomização: SIU-LNG de 52 mg ou implante subdérmico com ENG.

#### *Sistema Intrauterino com Levonorgestrel (52mg)*

O SIU-LNG de 52mg tem forma de “T” com 32 mm de comprimento, radiopaco, cuja haste vertical é revestida com um cilindro de polidimetilsiloxano de 19 mm de comprimento contendo 52mg de levonorgestrel. Disponível no Brasil com o nome de Mirena® (Bayer Oy, Turku, Finlândia), com registro no Ministério da Saúde com número MS 1.0020.0087, libera 20µg de LNG/dia tem duração aprovada de uso para 5 anos para fins contraceptivos no Brasil (67).

Para a inserção do SIU-LNG inicialmente é realizado o exame pélvico cuidadoso antes da inserção, para determinar o tamanho e a posição do útero. Faz-se toque vaginal bimanual e coloca-se espécule, realiza-se limpeza da vagina e do colo uterino com solução antisséptica aquosa. Pinça-se o lábio anterior do colo uterino com pinça Pozzi com discreta tração cervical a fim de alinhá-lo com a cavidade endometrial. Insere-se o histerômetro para avaliar o tamanho da cavidade uterina. Realiza-se o carregamento do dispositivo (pré-esterilizado pelo fabricante e embalado individualmente) no tubo de inserção. O sistema é introduzido delicadamente através do canal cervical até que o anel de medição fique situado a uma distância de 1,5 a 2,0 cm do colo uterino para que haja espaço suficiente para a abertura das hastes laterais do SIU-LNG. Após a liberação das hastes na cavidade endometrial, empurra-se o insertor em direção ao fundo uterino até que o anel de medição atinja o colo uterino. Neste momento, SIU-LNG deve encontrar-se em posição fúndica na cavidade uterina. Feito isto, retrocede-se o insertor, e aguarda-se para que os fios de remoção se tornem visíveis a fim de cortá-los a 2 cm do orifício externo do colo uterino (68).

#### *Implante com ENG*

O implante subdérmico com ENG, comercializado no Brasil com o nome de Implanon NTX® (Merck Sharp & Dohme, Oss, Holanda), com registro no Ministério da Saúde com número MS 1.0171.0088, apresenta-se na forma de um dispositivo de copolímero de etileno vinil acetato, com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro, contendo 68 mg de ENG (3-ketodesogestrel), metabólito ativo do desogestrel. A taxa de liberação é de 60-70µg/dia na 5ª-6ª semana e reduz a cerca de 35-45 µg/dia no final do primeiro ano;

aproximadamente 30-40 µg/dia no final do segundo ano e aproximadamente 25-30 µg/dia no final do terceiro ano (45).

Para a inserção do implante de ENG a mulher deve estar deitada em decúbito dorsal com o braço não dominante virado para fora (para expor a região medial) com o cotovelo dobrado. O local de inserção deve ser 8 a 10 cm acima do epicôndilo medial do úmero, a 3-4 cm do sulco bicipital medial (sobre o tríceps) do braço não dominante. Procedese antissepsia do local de inserção e realiza-se anestesia com anestésico local (lidocaína a 1%, sem vasoconstrictor) logo abaixo da pele e ao longo do “canal de inserção”. Remove-se do blíster o aplicador descartável estéril que contém o implante. Visualiza-se a presença do implante dentro da parte metálica do mandril (agulha). Segura-se o trocarte virado para cima até a inserção, para evitar que o implante deslize do aplicador. Segura-se a pele em torno do local da inserção com o polegar e o dedo indicador, procede-se a introdução do trocarte rente (levemente angulado e paralelo) à pele para que fique localizado na região subdérmica. Após inseri-lo totalmente, rompe-se o selo do aplicador e girar o obturador 90° em relação ao trocarte. Retira-se vagarosamente o trocarte, com isto o implante permanecerá no braço no local desejado. Palpa-se o implante a fim de checar o local da inserção. Procede-se a curativo local com gaze e atadura (68). A mulher deve ser orientada a retirar a atadura em 24 horas.

### ***Variáveis dependentes***

#### **CA-125**

Trata-se de uma glicoproteína de alto peso molecular encontrada em células de origem epitelial. Serve como marcador de câncer de ovário, de outros tipos de cânceres originários do endométrio, tubas uterinas, pulmão, mama, trato gastrointestinal e de endometriose. Classificado como normal ou aumentado, apresenta valor de referência <35U/ml (21,53,54).

#### **CD-23 solúvel (Cluster of differentiation)**

O CD 23 apresenta-se na forma ligada à membrana celular e na forma solúvel. Trata-se de uma glicoproteína, que é um receptor de baixa afinidade para IgE (importante na regulação de IgE), que se expressa na superfície da membrana celular das células B, monócitos, macrófagos, eosinófilos, plaquetas e células dendríticas. O CD 23 solúvel é liberado por células CD23 positivas. A concentração de CD 23 solúvel das amostras foi determinada com base na curva de calibração de oito pontos e expressa em U/ml.

#### **Dor pélvica crônica**

Dor pélvica referida pela participante. Foi caracterizada como frequente e constante, com duração de pelo menos seis meses. A dismenorreia foi caracterizada como dor pélvica com início próximo e durante a menstruação; categorizadas como dor pélvica crônica e dismenorreia, ambas quantificadas em escore através da EVA (65) (APÊNDICE 2), classificadas em: zero, ausência de dor; 1 a 4, dor leve; 5 a 7, dor moderada; 8 a 10, dor severa.

### ***Variáveis de controle***

Idade: tempo em anos completos até a inclusão do estudo.

Cor da pele: característica declarada pela pessoa com as seguintes opções: branca, preta, parda, amarela ou indígena, segundo conceito do IBGE.

Idade da menarca: caracterizada pelo início da ocorrência da primeira menstruação expressa pela participante em anos completos.

Número de partos: classificado quanto ao número de partos, seja vaginal ou cesariana; sendo, nulípara, nenhum parto; primípara, um parto; secundípara, dois partos; tercípara, três partos; múltipara, maior ou igual a quatro partos.

Número de gestações: classificado quanto ao número de vezes que a paciente ficou grávida; sendo nuligesta, nenhuma gestação; primigesta, uma gestação; secundigesta, duas gestações; tercigesta, três gestações; multigesta, maior ou igual a quatro gestações.

Número de abortos: classificado quanto ao número de gestações terminadas antes de 20 semanas de idade gestacional ou com feto pesando menos de 500g, classificado em 0, 1, 2, mais que 3.

Índice de massa corpórea (IMC): razão entre peso e altura da paciente no momento da admissão no estudo. Peso aferido por meio de balança digital antropométrica w110H 200kg, marca Welmy®. Classificada em baixo peso <18,5 kg/m<sup>2</sup>; adequado entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; sobrepeso entre 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidade entre 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidade mórbida acima de 40 kg/m<sup>2</sup>.

Uso de medicações para dor: até um mês antes do início do estudo, referida pela participante no início do estudo, classificado como sim ou não.

Grau da endometriose: classificado através de cirurgia de acordo com a classificação da ASRM de 1997 (5) (ANEXO 5), conforme grau de invasão e acometimento de órgãos: grau I, mínima; grau II, leve; grau III, moderada; grau IV, grave. Classificação de endometriose profunda infiltrativa: classificada pelo método de imagem em superficial e profunda de acordo com a classificação de Enzian (7, 64) (ANEXO 6).

## Análise

Os dados coletados foram digitados em planilha eletrônica do programa Excel® para Windows® (Microsoft® Corporation, Redmond, WA, EUA).

A análise de intenção de tratar (*intention to treat*) foi usada para estimar o efeito da estratégia terapêutica originalmente planejada. Todas as mulheres randomizadas com pelo menos uma avaliação de eficácia foram incluídas.

Os perfis sociodemográficos dos participantes foram descritos em frequências absolutas e porcentagens. Variáveis numéricas foram descritas como médias, erros padrão da média (SEM) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%). O teste  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher (para valores esperados <5) foram usados para comparar variáveis categóricas entre os grupos. O teste U de Mann-Whitney foi usado para comparar as variáveis numéricas entre os grupos, quando a distribuição das variáveis não era normal. O teste de Wilcoxon para amostras relacionadas foi usado para comparar as variáveis numéricas entre as avaliações inicial e final, quando a distribuição das variáveis não era normal. Para comparar as variáveis numéricas entre os dois grupos e as duas avaliações simultaneamente, foi utilizada a análise de variância de medidas repetidas, seguida do teste de Tukey (comparações intergrupos) e o teste de perfil de contraste (comparações intragrupo). As variáveis com distribuição não normal foram transformadas em ranks. Como a distribuição não foi normal para nenhuma das variáveis numéricas, foram utilizados testes não paramétricos. O coeficiente de correlação de Spearman foi usado para cada avaliação (inicial e final) para determinar as correlações entre as variáveis numéricas na amostra total e aquelas por grupo. O nível de significância foi definido em 5%. Foi usado o programa de software SAS / STAT, versão 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, EUA).

## 2. ESTUDO QUALITATIVO SOBRE AS VIVÊNCIAS DOS PARCEIROS DE MULHERES COM DOR PÉLVICA CRÔNICA ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE APÓS TRATAMENTO

### **Desenho do estudo**

Foi realizado um estudo fenomenológico descritivo (69) no Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, entre setembro de 2019 e janeiro de 2020.

O estudo qualitativo foi conduzido após o término do ensaio clínico randomizado realizado entre junho de 2016 a janeiro de 2019, registrado em ClinicalTrials.gov (NCT02480647) e sua extensão por até 24 meses, na plataforma ReBEC, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-9r8drp).

O estudo qualitativo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas. O número do CAAE foi 13192319.5.0000.5404 (ANEXO 2). Todos os participantes receberam informações sobre a ideia, os objetivos, os benefícios e os riscos potenciais do estudo, o resguardo da sua privacidade e a confidencialidade com a que seriam tratadas as informações fornecidas e o direito de sair do estudo a qualquer momento. Todos os voluntários assinaram o TCLE antes de serem incluídos no estudo. Foram seguidas as orientações para a realização de pesquisas envolvendo seres humanos, internacionalmente aceitas, como as contidas na Declaração de Helsinque, bem como as diretrizes e normas que regulamentam a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. As informações colhidas foram utilizadas especificamente para os objetivos da pesquisa. Os dados de identificação pessoal das pacientes foram desprezados tão logo a coleta foi completada, de forma que o sigilo da fonte de informação lhes foi assegurado. Todos os participantes consentiram com a publicação dos resultados do estudo, que poderia incluir trechos das transcrições qualitativas sem citar nomes.

Foi enfatizado que houve o direito a não participação no estudo sem qualquer prejuízo em sua eventual assistência na instituição bem mesmo com sua esposa ou companheira. Este estudo não apresentou riscos previsíveis para aqueles que aceitarem participar. No entanto, poderia haver desconforto pelo tempo dispensado às entrevistas e alguma mobilização emocional no relato de suas vivências pessoais em relação à abordagem das entrevistas. Ficou salientado que essas entrevistas não foram um processo de tratamento psicoterapêutico. Além do mais, não contemplou benefícios diretos aos participantes, porém contribuíram para um melhor conhecimento em relação às emoções que possam afligir os parceiros das mulheres que vivem com dor e endometriose.

## **Conceitos**

O conceito central deste estudo foi vivência. O conceito de vivência refere-se ao fato de viver e experimentar algo. É o significado que determinado fato da realidade tem para o indivíduo, tornando única na sua experiência psíquica. As vivências são consideradas como experiências afetivas do indivíduo, como algo efetivamente vivido. As vivências podem ser particulares e subordinadas e podem interromper ao longo do tempo. Uma vivência que se repete ao longo de uma vida, se incorporando de múltiplos elementos, pode engrandecer-se e enriquecer-se (70).

O termo vivência é utilizado pela psicologia compreensiva para referir-se a fenômenos intrapsíquicos como experiência, percepção, aprendizagem, memória, imaginação. É através da vivência que o indivíduo expõe sua realidade psíquica de seus valores. Dentro dessa área do conhecimento psicológico a vivência é entendida como o fato de experimentar, de viver algo, de ter uma experiência (70).

Nesse estudo, o conceito de vivência foi utilizado para se referir em relação ao que os parceiros de mulheres com dor associada à endometriose que receberam tratamento sentiram, experimentaram, perceberam, pensaram, fantasiaram, sabiam e imaginaram em relação à doença da esposa.

## **Amostra**

Os participantes foram escolhidos seguindo a lógica de amostragem proposital. (71). A lógica subjacente a este tipo de amostragem está na seleção de casos ricos em informação para um estudo em profundidade (71, 72). O recrutamento de novos participantes foi interrompido por exaustão quando todos os homens parceiros de mulheres com endometriose que participaram do estudo randomizado que aceitaram participar do estudo qualitativo foram entrevistados. Ao ser interrompida a coleta de dados, houve acordo entre os pesquisadores de que as informações coletadas eram suficientes para responder aos objetivos propostos para o estudo (73). As principais ferramentas para o pesquisador tomar decisões em relação à saturação são de ordem cognitiva e estão diretamente relacionadas à percepção e conhecimento teórico do pesquisador. A informação para compor as categorias estará saturada quando a combinação dos dados apresenta respostas suficientes e quando o pesquisador e ou pesquisadores concordam (74).

### **Seleção dos sujeitos**

A princípio entramos em contato por telefone ou e-mail com as 103 mulheres participantes do RCT que receberam ou implante de ENG ou SIU-LNG. Elas foram o elo entre os pesquisadores e os entrevistados. Foi conseguido resposta de 44 mulheres das 103 participantes do RCT; 21 não forneceram retorno, sete relataram que seus companheiros não estavam disponíveis para a entrevista, quatro estavam sem companheiro no momento do contato e uma havia trocado de companheiro. Onze homens concordaram em participar das entrevistas. Após, foi-lhes proposto agendamento de horário para a realização da entrevista frente a frente ou por vídeo chamada. Além do mais, a seleção também contemplava estarem dentro dos seguintes critérios de inclusão: parceiros masculinos, maiores de 18 anos, que viviam com mulheres que estavam afetadas por dor associada à endometriose por pelo menos 36 meses, com as mulheres apresentando uma pontuação de dor associada à endometriose avaliada pela EVA maior ou igual a 4 por pelo menos 24 meses antes de iniciar o tratamento clínico no RCT; aceitar participar do estudo e assinar o TCLE (APÊNDICE 7). Parceiros masculinos de mulheres que se submeteram a qualquer tratamento cirúrgico após o final do RCT também foram incluídos. Dentro dos critérios de exclusão estavam homens com diagnósticos referidos de distúrbios psiquiátricos e/ou que apresentavam distúrbio cognitivo.

### **Coleta dos dados**

Para a coleta dos dados foi utilizada a entrevista semiestruturada. Adotou-se o modelo de entrevista proposto por Kvale (75) que definiu a entrevista como uma conversação profissional que tem por finalidade conhecer as vivências do entrevistado através do próprio relato. A entrevista é um diálogo instrumental, guiada pelo entrevistador e unidirecional. O pesquisador possui competência científica e define a situação da entrevista, determinando o horário, iniciando a entrevista, decidindo o tópico, colocando as questões e seguindo criticamente as respostas, e é ele quem fecha a conversa. O papel do entrevistador é perguntar, e o papel do entrevistado é responder. Com isso, a entrevista é uma conversação que tem uma estrutura e uma finalidade, a partir do qual se constitui uma relação em que o entrevistador formula questões, escuta atentamente e define a situação (campo ou área de comunicação). O tema da entrevista é introduzido pelo entrevistador, que acompanha as respostas do entrevistado e formula as perguntas, temas e ou aprofundamentos necessários para compreender tanto o explícito como o implícito das vivências expressas pelo entrevistado. É através da entrevista que o participante consegue expor através do diálogo

seus pensamentos a respeito do tema abordado e apresentar seus pensamentos, vivências em relação às situações de vida (75).

A entrevista é o instrumento da pesquisa qualitativa e permite aprofundar o tema pesquisado através do relato do próprio entrevistado e explorar em profundidade o tema proposto nos objetivos do estudo. O campo da entrevista configura-se a partir de uma relação interpessoal que se estabelece com o entrevistado conforme a história e características do entrevistado e os temas introduzidos pelo entrevistador através de um roteiro temático para a realização das entrevistas que foi elaborado com base nos temas identificados como relevantes a partir da literatura científica, das lacunas identificadas e na experiência do pesquisador (APÊNDICE 3 e 4). Os principais tópicos incluídos no roteiro foram as experiências e conhecimentos dos homens em relação à endometriose; compreensão, dúvidas e interpretações sobre o tratamento que sua parceira fez; experiências e impactos na vida cotidiana e no relacionamento do casal; impacto da infertilidade potencial secundária à endometriose; e informação e apoio prestado por profissionais e serviços de saúde (APÊNDICE 4).

As entrevistas foram conduzidas e realizadas pela pesquisadora principal, frente a frente com sete homens e através de vídeo chamada com quatro homens. Realizadas em horário conveniente para os participantes e a privacidade foi garantida. As entrevistas foram registradas por dois gravadores simultaneamente, transcritas literalmente, e as transcrições foram verificadas quanto à exatidão pela pesquisadora principal e sua coorientadora.

## **Análise**

Foi realizada análise temática de conteúdo das entrevistas (73, 76). Esta técnica permite a identificação de temas que emergem como relevantes em relação aos objetivos propostos e agrupá-los em grandes temas (72). Segundo Bardin, a “Análise de Conteúdo”, significa um conjunto de técnicas de análise das comunicações com objetivos de captar e evidenciar o conteúdo das mensagens que permitam inferir ou conhecer o conhecimento e as vivências subjacentes as mensagens explicitadas (77). Os critérios de organização foram: a pré-análise, a exploração do material e o tratamento dos resultados.

Foram realizadas “leituras flutuantes” das transcrições das entrevistas inicialmente para uma compreensão geral dos temas abordados pelos entrevistados. Ao longo das leituras, as duas pesquisadoras que realizaram a análise foram tomando notas, marcando os possíveis núcleos de sentido em relação aos temas que emergiram das falas dos participantes. Posteriormente, foram organizados os principais temas emergentes que

constituíram as categorias de análise que foram revisadas pela pesquisadora e pelos orientadores do estudo, como abordagem em equipe para avaliação de emendas conforme necessidade e com acordo consensual.

Foi elaborado um quadro de codificação com base nas categorias estabelecidas. Esse quadro de codificação foi utilizado para identificar as categorias nas transcrições das entrevistas, de forma independente pela pesquisadora e a coorientadora. As discrepâncias foram discutidas pelos três pesquisadores e decididas em base a concordância. Uma vez codificadas as entrevistas os resultados foram apresentados em formato de texto, no qual os principais temas de análise foram resumidos e ilustrados com depoimentos textuais (falas) dos participantes. Principais temas emergentes identificados:

1. Familiarização com a endometriose,
2. Experiência com tratamentos,
3. Dinâmica da vida cotidiana,
4. Sexo e intimidade
5. Preocupações com relação à (in)fertilidade.

Foram seguidos os requisitos presentes nos Critérios Consolidados para Relatórios de Pesquisa Qualitativa (COREQ) foram seguidos (78).

## RESULTADOS

**Artigo 1** - Margatho D, Carvalho N, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reproduct Health Care* 2020;25:133-140

THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE  
https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1725461



### RESEARCH ARTICLE



## Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months

Deborah Margatho, Nelsilene Mota Carvalho and Luis Bahamondes

Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Campinas, São Paulo, Brazil

### ABSTRACT

**Objectives:** The aims of the study were to correlate endometriosis-associated pain, evaluated by visual analogue scale (VAS) scores, with serum levels of etonogestrel (ENG), levonorgestrel (LNG), CA-125 and soluble CD23 in users of the ENG implant or the 52-mg LNG-releasing intrauterine system (52 mg LNG-IUS) for up to 2 years after device placement.

**Methods:** A randomised trial was conducted at the University of Campinas Medical School, Brazil. All participants ( $n = 103$ ) had had endometriosis-associated chronic pelvic pain or dysmenorrhoea, or both, for more than 6 months. Participants were randomly assigned to use an ENG implant (experimental treatment) or a 52-mg LNG-IUS (active comparator). Follow-up was conducted 6 monthly for up to 24 months after device placement. Dysmenorrhoea and chronic pelvic pain were evaluated using a VAS and the scores were correlated with serum levels of ENG, LNG, CA-125 and soluble CD23.

**Results:** Both progestin-only contraceptives significantly reduced VAS scores for dysmenorrhoea and chronic pelvic pain and reduced serum levels of soluble CD23 ( $p < 0.001$ ). Serum levels of CA-125 decreased only in the ENG implant group after 24 months' use of the device ( $p < 0.001$ ). No correlation was found between pain scores and ENG or LNG serum levels over time ( $p > 0.005$ ).

**Conclusion:** Both contraceptives improved dysmenorrhoea and chronic pelvic pain scores in women with endometriosis-associated pain and they reduced serum levels of soluble CD23; however, serum levels of CA-125 were reduced only in ENG implant users over the 24-month study period.

### ARTICLE HISTORY

Received 17 November 2019  
Revised 17 January 2020  
Accepted 30 January 2020

### KEYWORDS

Biomarkers; CA-125; chronic pelvic pain; endometriosis; etonogestrel implant; 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system; soluble CD23

### Introduction

The aetiology and pathogenesis of endometriosis remain largely unknown. Retrograde menstruation, coelomic metaplasia and Müllerian remnants have been proposed as pathogenic theories; however, none explain the different types of endometriosis. The retrograde menstruation hypothesis has been proposed to explain the occurrence of implants on the peritoneum and abdominal organs [1].

This oestrogen-dependent disease affects around 11% of women of reproductive age [2]. It is a cause of subfertility and is defined by the presence of endometrial tissue outside the endometrial cavity. Ectopic endometrial implants may be found in the pelvic peritoneum and organs, as well as in other locations; deep endometriosis refers to when the disease has penetrated  $>5$  mm beneath the peritoneum [3,4]. Clinical signs and symptoms vary and there is no correlation with the stage of disease [1]: some completely asymptomatic women have extensive endometriosis, while others with important signs and symptoms including dysmenorrhoea (cyclical pelvic pain), chronic pelvic pain (non-cyclical pelvic pain), deep dyspareunia, dyschezia and dysuria could have a severe form of the disease [3].

The gold standard for diagnosis is surgery, including biopsy and histology [5,6]. The ideal approach for diagnosis

and treatment is to 'see and treat'. Surgical procedures, however, involve potential risks and depend on the extent of the disease, the surgeon's skills and the patient's comorbidities. Additionally, costs are high and pain may recur in many women after surgery [7]. Since surgical diagnosis (mainly laparoscopic) is unviable in many settings and since it is an invasive procedure, several biomarkers have been proposed as a non-invasive diagnostic tool [8–10]. In addition, diagnostic imaging tools such as magnetic resonance imaging (MRI) and transvaginal ultrasonography (TVUS) have improved the diagnosis of deep, bowel, bladder and ureteral endometriosis [11,12].

A clinical examination cannot exclude endometriosis. Biomarkers are tools to help in non-invasive diagnosis. A variety have been studied, such as blood markers (glycoproteins, hormones, interleukins of differentiation, microRNA, antibodies, inflammatory response mediators, inflammatory markers, angiogenesis and growth factors, cell adhesion molecules, DNA repair molecules, endometrial and mitochondrial proteomes, hormonal markers and myogenic markers), eutopic and ectopic endometrial samples (epigenetic markers at endometrium level and endometrium nerve fibres), urinary markers and peritoneal fluid components [9]. However, as far as we know, all have low

**CONTACT** Luis Bahamondes drluisbahamondes@hotmail.com Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Caixa Postal 6181, Campinas, São Paulo, 13084-971, Brazil

Supplemental data for this article can be accessed here.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

© 2020 The European Society of Contraception and Reproductive Health

sensibility and specificity, and there is currently no non-invasive biomarker to diagnose endometriosis in clinical practice [8,9]. Despite this, we chose two of the most studied biomarkers: CA-125 and CD23. The best studied is CA-125, which is a glycoprotein produced mostly at the normal and neoplastic coelomic epithelium. The sensitivity of CA-125 is 0.66 (range 0.49–0.80) and the specificity is 0.89 (range 0.79–0.96) [8–10]. Soluble CD23 is an immunoglobulin E receptor that reflects the humoral response mediated by the  $\beta$ -cells. Three studies have shown raised levels of soluble CD23 in women with endometriosis, and two of these have shown a reduction of soluble CD23 after treatment [13–15].

Treatment of endometriosis-associated pelvic pain aims to reduce the inflammatory process and, consequently, relieve pain [1]. Clinical treatments include non-oral progestin, which may play a role in modulating pain perception and has few side effects [4,5]. However, clinical treatments are symptomatic, not cytoreductive. The use of two progestin-only contraceptives, although off-label, is gaining importance in the scientific literature [16]: the 52-mg levonorgestrel (LNG)-releasing intrauterine system (52 mg LNG-IUS) [1,6,16–20] and the etonogestrel (ENG)-releasing subdermal implant [20]. The 52-mg LNG-IUS and the ENG implant are labelled for use for up to 5 and 3 years, respectively. However, our experience in clinical practice has shown that although dysmenorrhoea and chronic pelvic pain are well controlled following 52-mg LNG-IUS placement, the pain-relieving effect does not persist for the 5-year period approved for contraception. Evidence on the ENG implant is limited [17].

Both ENG and LNG induce endometrial atrophy. The progestogenic activity, however, depends on the route of administration; the difference between each progestin lies in its ability to bind to progesterone receptors [21]. We recently published a randomised controlled trial (RCT) of both contraceptives in women with endometriosis-associated pain, in which we compared pain, bleeding patterns, quality of life, endometrial nerve fibres and serum levels of CA-125 and soluble CD23 for up to 6 months after device placement [10,17]. Although clinical results were good with both contraceptives, our follow-up was limited to 6 months. It therefore remains to be established how long the benefits of these contraceptives last in women with endometriosis-associated pain.

In addition, to the best of our knowledge, no studies have correlated serum levels of LNG and ENG with endometriosis-associated dysmenorrhoea and chronic pelvic pain scores and biomarkers for up to 2 years after device placement. Consequently, our primary objective was to compare pain outcomes in women with endometriosis-associated dysmenorrhoea and chronic pelvic pain for up to 2 years after device placement. The secondary objective was to evaluate the correlation of levels of serum LNG and ENG with dysmenorrhoea and chronic pelvic pain and the biomarkers CA-125 and soluble CD23 up to 2 years after device placement.

## Methods

### Trial design

We performed an open-label, parallel-group (1:1) randomised trial. The original trial was registered for up to 6

months at ClinicalTrials.gov (NCT02480647) and the extension study for up to 24 months at ReBEC, the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-9r8drp). All study procedures adhered to CONSORT guidelines for reporting of clinical trials ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)).

### Participants

The inclusion criteria were women aged between 18 and 45 years who did not wish to conceive within the following 6 months and who had a surgically or histologically confirmed diagnosis of stage I–IV endometriosis according to the revised American Society for Reproductive Medicine (ASRM) classification [22], or a diagnosis of deep endometriosis according to TVUS or MRI, based on the Enzian classification [23]. A history of dysmenorrhoea or chronic pelvic pain lasting >6 months and a 10-cm visual analogue scale (VAS) pain score  $\geq 4$ , denoting moderate and severe pain, was required [24].

In addition, participants had to agree to use either the ENG implant or the 52-mg LNG-IUS. Exclusion criteria for use of the ENG implant or 52-mg LNG-IUS were those defined in the WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use [25]. Women who had undergone surgical or hormonal treatment for endometriosis in 2 months preceding enrolment were excluded.

### Study setting

The study was conducted in the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Campinas, Brazil, between June 2016 and January 2019. The university ethics committee approved the study protocol (CAAE 57797616.8.0000.5404) and all participants signed an informed consent form before admission.

### Procedures

Dysmenorrhoea and chronic pelvic pain were evaluated according to VAS scores. The 10 cm VAS is a linear scale on which 0 reflects the absence of pain, 1–3 mild pain, 4–7 moderate pain and 8–10 intense pain, with 10 being the worst pain imaginable [24]. Based on the VAS score, dysmenorrhoea was classified as pain or discomfort during regular or irregular uterine bleeding, since some women in both groups experienced irregular uterine bleeding.

### Serum analyses

Blood sampling was performed prior to device placement and at 6 month intervals up to 24 months to measure LNG, ENG, CA-125 and soluble CD23 serum levels. Blood samples (10 ml) were left for 1–2 h after collection to allow clot formation and were then centrifuged at 3000 rev/min for 10 min at 4°C. Serum samples were stored at –20°C for further analyses.

### CA-125 analysis

The Liaison CA-125 II kit was used for quantitative determination of CA-125 serum levels by sandwich chemiluminescence immunoassay (DiaSorin, Saluggia, Italy). Two

different, highly specific monoclonal antibodies were used for solid phase and conjugate coating. CA-125 serum levels were calculated and the reference limit set at 35 U/ml (95th percentile).

#### **Soluble CD23 analysis**

Soluble CD23 was assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (eBioscience, Vienna, Austria). A 620-nm ELISA test reader and spectrophotometer with a primary wavelength of 450 nm were used for 32-well microplate reading. Sample serum levels expressed as U/ml were determined based on an eight point calibration curve. The mean of eight randomised samples from healthy donors was used to detect serum soluble CD23 levels. The reference limits used ranged from 10 to 91 U/ml, with levels <5.0 U/ml being undetectable.

#### **LNG analysis**

Stock LNG solution was prepared by diluting reference standards in methanol to create calibrators at 0.5, 0.75, 1.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 and 7.5 ng/ml. Liquid-liquid extraction was performed in a 5-ml polypropylene tube with 500 µl serum (plus 50 µl calibrator solution to prepare the calibration curve), 50 µl testosterone-d<sub>3</sub> (10 ng/ml) and 4 ml methyl tertiary butyl ether. After centrifugation, the organic phase was transferred to a 15-ml conical glass tube, evaporated to dryness under nitrogen (10 psi, 40 °C) and resuspended in 150 µl acetonitrile. The total volume was transferred to glass vials, with 20 µl injected into a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) instrument (Nexera X2; Shimadzu, Kyoto, Japan). Chromatographic separation was performed on a Raptor Biphenyl column (100 mm × 2.1 mm ID, 2.7 µm; Restek, Bellefonte, PA, USA) maintained at 40 °C. Data acquired were analysed using LabSolutions software, version 5.96 (Shimadzu).

#### **ENG analysis**

Samples were sent to the Q2 Solutions laboratory (Ithaca, NY, USA). The analytical method of determining MK-8342 in rat serum consists of a liquid-liquid extraction method in a 96-well format. The drug and the internal standard are chromatographed using reversed-phase high-performance liquid chromatography and detected using LC-MS/MS (API-6500; SCIEX, Framingham, MA, USA) with a turbo ion spray interface in the positive ion mode. The lower limit of quantification for this method is 50.0 pg/ml, with a linear calibration range of 50.0–2000 pg/ml.

#### **Outcomes**

Our primary outcome was to compare VAS scores of dysmenorrhoea and chronic pelvic pain in LNG-IUS and ENG contraceptive users; the secondary outcome was to compare the relationship between serum levels of ENG and LNG with pain scores and serum levels of CA-125 and soluble CD23. Data were collected at baseline and then 6 monthly for up to 2 years after device placement.

#### **Randomisation**

Participants were randomised (1:1) to receive either the ENG implant (Implanon NXT; MSD, Oss, the Netherlands) (experimental treatment) or the 52-mg LNG-IUS (Mirena; Bayer Oy, Turku, Finland) (active comparator). The contraceptives were inserted within the first 5 days of a menstrual cycle. Participants were monitored at 6 month intervals or until removal or expulsion of the device. A computer-generated permuted block randomisation list with a block size of six was used. Of the 103 participating women, 52 were allocated to receive the ENG implant and 51 the 52-mg LNG-IUS. Participants only learned which method they had been allocated after the sealed opaque envelope was opened. The envelope was opened in front of the participant, by the researcher, before device placement. The allocated device was inserted immediately afterwards.

#### **Statistical analysis**

Sample size was calculated based on the assumption that the efficacy of the ENG implant would be similar to that of the 52-mg LNG-IUS. To identify similarity of effect between the ENG implant and the 52-mg LNG-IUS, a minimum of 45 women per study arm were required, assuming a significance level of 0.05 and statistical power of 0.80 to detect a real similarity between the groups in 180 days' follow-up. Assuming a loss of 10% due to device removal or loss to follow-up in the first 6 months after insertion, 103 women were enrolled in the study. An intention-to-treat analysis was used by estimating the effect of the therapeutic strategy originally planned. All randomised women with at least one efficacy assessment were included. Participants' sociodemographic profiles were described in absolute frequencies and percentages. Numerical variables were described as means, standard errors of the mean (SEM) and 95% confidence intervals (95% CI). The  $\chi^2$  test or Fisher's exact test (for expected values <5) was used to compare categorical variables between the groups. The Mann-Whitney *U* test was used to compare numerical variables between the groups, since the distribution of variables was not normal. Wilcoxon's signed-rank test for related samples was used to compare numerical variables between the initial and final evaluations, since distribution of the variables was not normal. To compare the numerical variables between the two groups and the two evaluations simultaneously, repeated measures analysis of variance was used, followed by Tukey's test (inter-group comparisons) and the contrast profile test (intra-group comparisons). The variables with non-normal distribution were transformed into ranks. Since distribution was not normal for any of the numerical variables, non-parametric tests were used. Spearman's correlation coefficient was used for each evaluation (initial and final) to determine correlations between the numerical variables in the total sample and those per group. The significance level was defined as 5%. The SAS/STAT software programme, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA), was used.

## Results

Fifty-two women were randomly allocated to receive the ENG implant and 51 to receive the 52-mg LNG-IUS. There was a high rate of discontinuation and loss to follow-up at 24 months in both arms: 65% for the ENG implant and 63% for the 52-mg LNG-IUS. The flow chart in Figure 1 shows the enrolment process and disposition of the participants. The two groups were very similar with regard to age, ethnicity, years of schooling, parity, body mass index (BMI), stage of endometriosis (Table 1) and smoking and drinking habits (not shown).

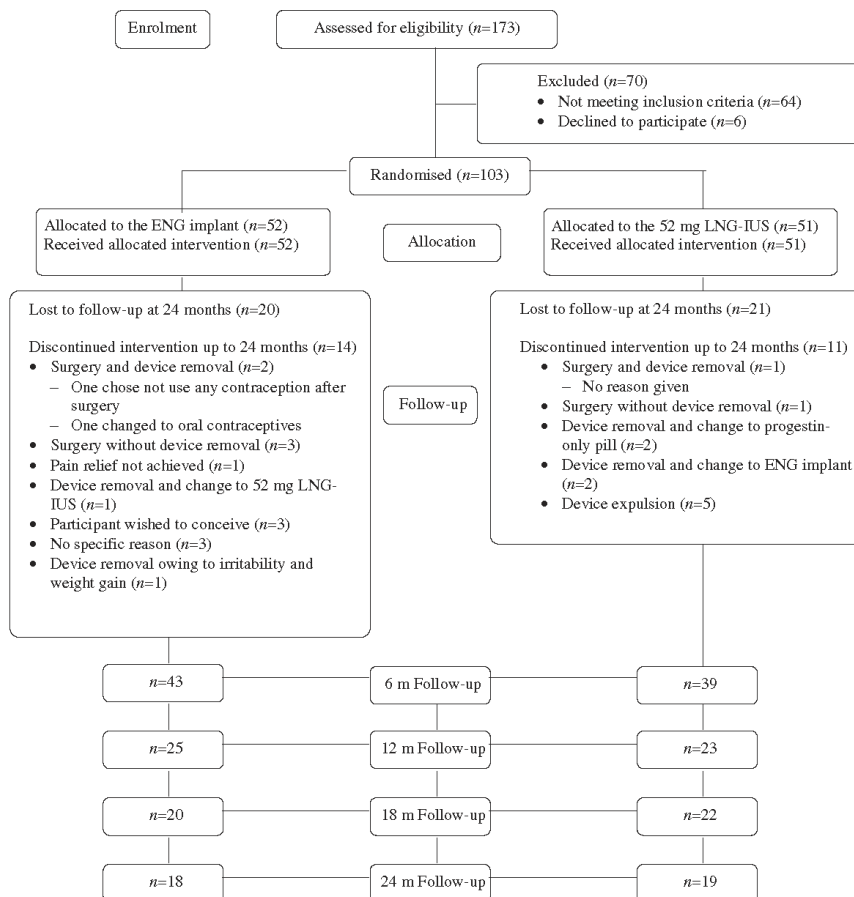
Results for CA-125, soluble CD23 and VAS scores for dysmenorrhoea and chronic pelvic pain were similar in both groups at 2 years of follow-up (Supplementary Table 1). Comparison of intra-group variables showed a significant reduction in VAS pain scores for both dysmenorrhoea and chronic pelvic pain and in serum levels of soluble CD23 between the initial and final assessments in both treatment groups ( $p < 0.001$ ). In the ENG group, we also observed a significant reduction in CA-125 serum levels between the initial and final assessments ( $p < 0.001$ ).

**Table 1.** Selected baseline demographic and clinical characteristics of the participants.

| Characteristic                                           | Treatment group      |                        | p-value |
|----------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
|                                                          | ENG implant (n = 52) | 52 mg LNG-IUS (n = 51) |         |
| Age (years)                                              | 33.4 ± 0.89          | 34.7 ± 0.93            | 0.286   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                 | 27.1 ± 0.75          | 27.8 ± 0.71            | 0.546   |
| Ethnicity                                                |                      |                        | 0.595   |
| White                                                    | 42 (80.8)            | 39 (76.5)              |         |
| Other                                                    | 10 (19.2)            | 12 (23.5)              |         |
| Years of schooling                                       |                      |                        | 0.637   |
| 0–8                                                      | 5 (9.6)              | 3 (5.9)                |         |
| 9–11                                                     | 28 (53.8)            | 32 (62.7)              |         |
| ≥12                                                      | 19 (36.5)            | 16 (31.4)              |         |
| Parity                                                   |                      |                        | 0.854   |
| 0                                                        | 26 (50.0)            | 23 (45.1)              |         |
| 1                                                        | 13 (25.0)            | 13 (25.5)              |         |
| ≥2                                                       | 13 (25.0)            | 15 (29.4)              |         |
| ASRM classification                                      |                      |                        | 0.930   |
| Stages I + II                                            | 11 (21.2)            | 14 (27.5)              |         |
| Stages III + IV                                          | 18 (34.6)            | 14 (27.5)              |         |
| Deep endometriosis diagnosed at TVUS or MRI <sup>a</sup> | 23 (44.2)            | 23 (45.1)              |         |

Data are presented as n (%) or mean ± standard deviation.

<sup>a</sup>According to [23].



**Figure 1.** Flow diagram of study enrolment and follow-up of women with endometriosis-associated pain randomised to the ENG implant or to the 52-mg LNG-IUS.

Figure 2 presents the correlation between serum levels of CA-125 and soluble CD23 with dysmenorrhoea and chronic pelvic pain VAS scores in both treatment groups up to 24 months after device placement. Pain scores were dichotomised into no pain/mild pain (a score of 0–3) or moderate-to-severe pain (a score of 4–10) and correlated with LNG and ENG serum levels in each group. Mean ENG serum levels ( $\pm$ SEM) were 129.4 ( $\pm$ 19.7) pg/ml at 6 months, 133.6 ( $\pm$ 20.4) pg/ml at 12 months, 142.4 ( $\pm$ 21.7) pg/ml at 18 months and 130.3 ( $\pm$ 19.9) pg/ml at 24 months; there were no significant differences between the group with no pain/mild pain and the group with moderate-to-severe pain. Mean LNG serum levels ( $\pm$ SEM) were 114.5 ( $\pm$ 18.1) pg/ml at 6 months, 146.2 ( $\pm$ 23.2) pg/ml at 12 months, 126.4 ( $\pm$ 20.0) pg/ml at 18 months and 132.3 ( $\pm$ 20.9) pg/ml at 24 months; there were no significant differences between the group with no pain/mild pain and the group with moderate-to-severe pain (Figure 3).

## Discussion

### Findings and interpretation

Both the ENG implant and the 52-mg LNG-IUS significantly reduced endometriosis-related pain, dysmenorrhoea and chronic pelvic pain for up to 24 months after device placement, in agreement with findings of a previous systematic review [16]. Serum levels of soluble CD23 significantly decreased between baseline and 24 months [13–15]; however, serum CA-125 levels only decreased significantly in users of the ENG implant between baseline and 24 months. No correlation was found between pain scores and either ENG or LNG serum levels over time.

Endometriosis is a chronic, systemic disease associated with cyclical and non-cyclical pelvic pain and often infertility. The aetiology of the disease remains uncertain, as do the factors that lead to the chronicity of pain, which, in many cases, is unrelated to the severity or site of the

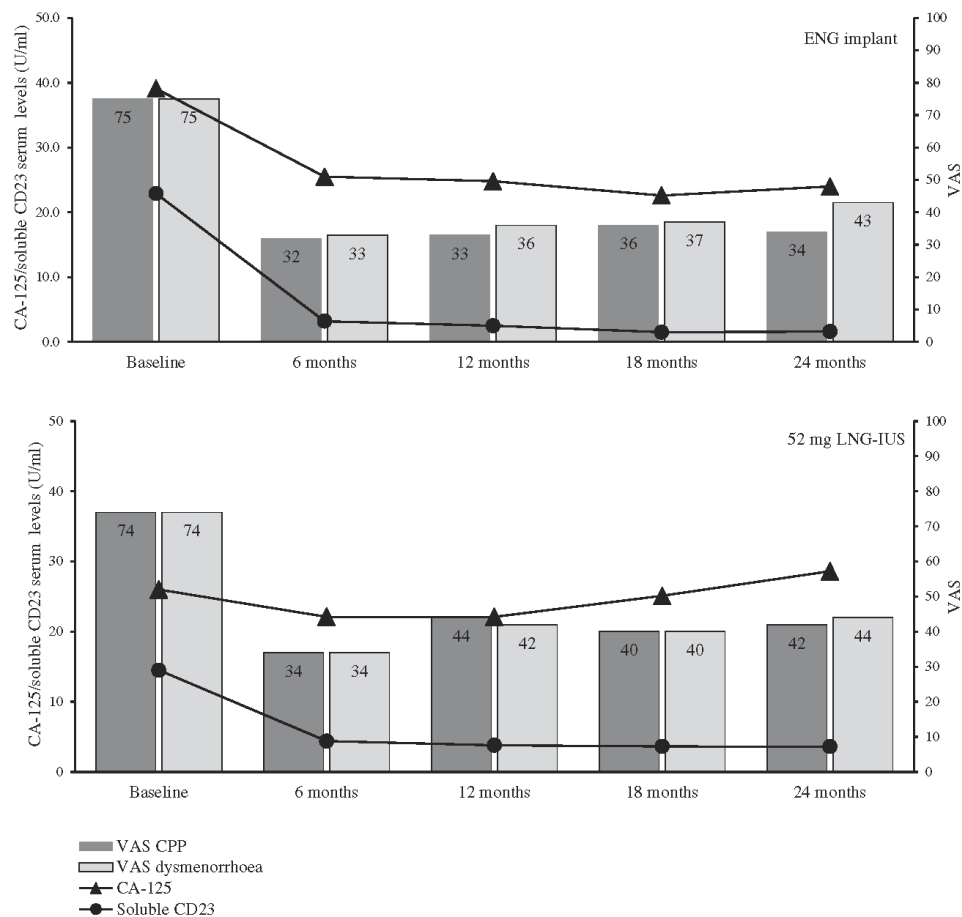
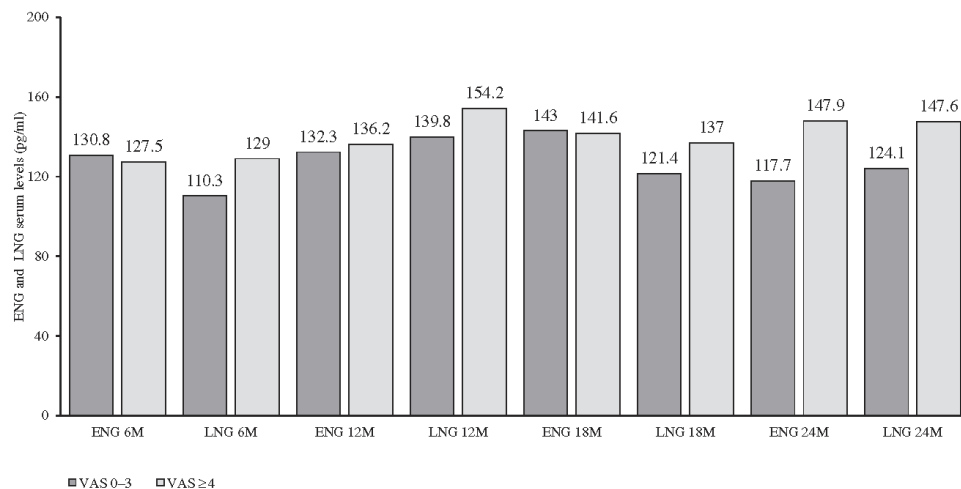


Figure 2. Comparison between serum levels of CA-125 and soluble CD23 and VAS scores for dysmenorrhoea and chronic pelvic pain (CPP) in both treatment groups up to 24 months after device placement.



**Figure 3.** Correlation between pain scores (0–3, no pain/mild pain; 4–10, moderate-to-severe pain) and serum levels of LNG and ENG in the treatment groups up to 24 months after device placement. CPP, chronic pelvic pain; M, months.

disease [1,2,17]. A direct improvement in pelvic pain following surgery has been reported to occur in only 40% of women with chronic endometriosis-associated pain [26]. Owing to the chronicity of the disease, health care providers need to select the best therapy based on the age of the patient, the stage of disease, the severity of symptoms, the side effects induced by other treatments and the need for effective contraception, the latter in many cases being the woman's wish [16].

#### Differences in results and conclusions in relation to other studies

Many of the systemic effects of endometriosis such as endometriosis-associated pain can be improved with the use of progestin-only contraceptives such as the ENG implant or the 52-mg LNG-IUS [16,18]. Our study investigated an option of pain control using two well-tolerated, cost-effective hormonal contraceptives, with few side effects, which do not require daily intake and have fewer contraindications in comparison with oestrogen-containing hormonal treatments, mainly because neither present a thrombotic risk [25]. The main advantage of using the 52-mg LNG-IUS and the ENG implant for the treatment of endometriosis is that with one easy and quick intervention, and low total cost, these medical treatments can be used for up to 5 and 3 years, respectively [17].

Similar results regarding VAS pain scores were reported in a systematic review that evaluated different hormonal contraceptives in women with endometriosis [16], including use of the ENG implant and the 52-mg LNG-IUS [17–20]. However, it is important to take into account that users of both contraceptives may present uterine bleeding irregularities that lead to early removal, that ovulation still occurs during 52-mg LNG-IUS use and that users are at risk of device expulsion.

Owing to the chronicity of this disease, it is very important to offer to all affected women treatments that improve patient adherence, as it is important to avoid repeated surgical procedures because of the high risks. Studies have

shown that use of the ENG implant or the LNG-IUS 52 mg provides adequate pain control for many years and a high continuation rate [16].

In addition, it is well established that it is important to avoid oestradiol ( $E_2$ ) peaks during endometriosis treatment, to avoid the possibility of stimulating endometriotic lesions [27]. The use of combined oral contraceptives, even those containing dienogest, when combined with ethinylestradiol (EE) could provoke EE peaks with stable  $E_2$  levels [16]. However, the 52-mg LNG-IUS has the advantage of maintaining normal  $E_2$  values, which have been reported to range from  $45.5 \pm 6.8$  to  $472.5 \pm 34.7$  pg/ml up to 5 years after device placement [28] and from  $93.6 \pm 7.7$  (range 44.4–178.0) pg/ml and  $134.2 \pm 28.7$  (range 44.8–220.0) pg/ml 7 and 10 years, respectively, after device placement [29]. With regard to the ENG implant, the  $E_2$  values are also below normal values [30].

The ovulation inhibition doses of ENG and LNG are 50 and 60  $\mu$ g/day, respectively [31,32]. However, the two progestin-only contraceptives tested act differently because the ENG implant is associated with anovulation for a period of 3 years and the 52-mg LNG-IUS is only associated with anovulation during the initial months after placement. Nevertheless, despite the differences in ovulation patterns the contraceptives do not present differences in  $E_2$  levels, which is the most important outcome in women with endometriosis [28–30].

The serum levels of ENG and LNG observed in our study were lower than those reported in previous studies. The differences may be due to different evaluation techniques or laboratories used [33,34]. Nevertheless, our hypothesis that serum levels of ENG or LNG would correlate with pain scores was wrong, as no significant differences were found over the 24-month evaluation period.

Biomarkers in women with endometriosis have been extensively studied as a diagnostic and monitoring tool [8–10]. Our study found no reduction in serum CA-125 levels in 24 months following 52-mg LNG-IUS insertion, unlike previous studies with follow-up periods of 6 and 12

months [35]. One explanation may be that the baseline serum CA-125 levels in the 52-mg LNG-IUS group were slightly but not significantly lower ( $p = 0.539$ ) than those in the ENG implant group. Another explanation, however, may concern the poor sensitivity and specificity of this biomarker in endometriosis [9]. CA-125 is a glycoprotein detected in normal and neoplastic cell epithelia, and only the ENG implant, which blocks ovulation, led to a significant reduction in serum CA-125 levels in users.

Soluble CD23 is a biomarker that is influenced by  $\beta$ -cell-mediated humoral response. The  $\beta$ -cells may be activated by cytokines secondarily to an inflammatory response from the endometriotic implant. A significant reduction in serum soluble CD23 levels was seen in both treatment arms between 6 and 24 months. There was, however, no direct correlation with a reduction in VAS scores for chronic pelvic pain or dysmenorrhoea. This finding is in agreement with the results of previous studies, reiterating that ovarian function may play a role in  $\beta$ -cell-mediated humoral response [8,13,15].

#### **Strengths and limitations of the study**

The strengths of our study were the randomisation of the participants to use one of two contraceptives, the evaluation of two biomarkers, the correlation of LNG and ENG serum levels with pain scores and the follow-up period of 2 years.

Limitations included a total discontinuation rate and loss to follow-up of 32/51 (63%) participants in the 52-mg LNG-IUS arm and 34/52 (65%) in the ENG implant arm. However, we recalculated the power of our sample to compare the mean's delta value (at baseline and 24 months of follow-up) for chronic pelvic pain, dysmenorrhoea and the biomarkers CA-125 and soluble CD23 based on our final sample, between the two treatment groups, assuming a significance level of 0.05. We found that based on our final sample analysis it was not possible to establish differences between the groups with regard to chronic pelvic pain and dysmenorrhoea; however, it was possible to assume that the delta evaluation of biomarkers had adequate power. Small trials, if properly conducted, may nevertheless be useful because despite lower power their results can be used in meta-analyses [36]. Additionally, owing to the differences in the studied contraceptives it was not possible to conduct a double-blind RCT, which represents a potential source of bias [16]. Because we did not exclude women with endometriomas and did not separate patients with different stages of disease, we have no evidence to show that the 52-mg LNG-IUS or the ENG implant can be used to treat women with endometrioma. In fact, a previous RCT comparing use of the 52-mg LNG-IUS with expectant management after surgery did not show better results with the former [37]. Furthermore, we cannot generalise our results to include women with different disease location and we only can recommend the use of the ENG implant or the 52-mg LNG-IUS to women with symptomatic and/or deep infiltrating endometriosis.

#### **Implications for health care personnel (clinicians and policy-makers)**

The findings of the study could be useful for health care professionals when counselling women with endometriosis-

associated pain. Progestins such as the ENG implant and the 52-mg LNG-IUS may inhibit oestrogen and progesterone receptor expression on the endometrial surface, reducing inflammatory activity and pelvic pain. It is important, however, to point out that information regarding the use in endometriosis of the ENG implant and the 52-mg LNG-IUS is limited (almost 300 women treated) [17]. Also, no one hormonal treatment is able to cure endometriosis, albeit many offer pain control in a large number of users.

#### **Unanswered questions and future research**

Further research is needed to clarify the role of progestin levels and that of the biomarkers studied here, particularly CA-125, in reducing pain scores.

#### **Conclusion**

Our findings show that the ENG implant is similar to the 52-mg LNG-IUS in the ability to control endometriosis-associated pain over a 2-year period. Only the ENG implant was able to reduce CA-125 serum levels. Although current medical treatments, including those presented here, can provide pain control, they do not eradicate endometriosis.

#### **Acknowledgements**

The LNG-IUS devices were donated by the International Contraceptive Access Foundation, Turku, Finland, under an unrestricted grant.

#### **Disclosure statement**

LB receives honoraria as an advisory board member and has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer HealthCare Pharmaceuticals and MSD. He is a non-remunerated member of the International Contraceptive Access Foundation. The other authors report no conflict of interest.

#### **Funding**

The study received partial financial support from the Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo [awards 2015/20504-9 and 2015/10021] and from CNPq, the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development [grant 573747/2008-3]. ENG implants and financial assistance for the study were provided by MSD. The donors did not participate in the protocol design, conduct of the study, analysis of the data or drafting of the manuscript.

#### **References**

- [1] Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:261–275.
- [2] Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril*. 2011;96:360–365.
- [3] Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32:315–324.
- [4] Donnez J. Introduction: from pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy. *Fertil Steril*. 2017;108:869–871.
- [5] Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–412.
- [6] Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3:CD009590.

- [7] Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15:441–461.
- [8] Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017;107:523–532.
- [9] Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD012165.
- [10] Margatho D, Mota Carvalho N, Eloy L, et al. Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23:344–350.
- [11] Gonçalves MO, Podgaec S, Dias JA Jr, et al. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Hum Reprod*. 2010;25:665–671.
- [12] Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;106:198–201.
- [13] Odukoya O, Bansal A, Cooke I. Serum endometrial IgG antibodies and soluble CD23 concentrations in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75:927–931.
- [14] Odukoya O-A, Bansal A, Wilson P, et al. Soluble CD23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996;11:2018–2021.
- [15] Matalliotakis IM, Neonaki MA, Koumantaki YG, et al. A randomized comparison of danazol and leuprolide acetate suppression of serum-soluble CD23 levels in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95:810–813.
- [16] Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24:61–70.
- [17] Carvalho N, Margatho D, Cursino K, et al. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018;110:1129–1136.
- [18] Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75:485–488.
- [19] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:1993–1998.
- [20] Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon® versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009;79:29–34.
- [21] Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46:7–16.
- [22] American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817–821.
- [23] Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, et al. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:3–7.
- [24] Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 1999;72:505–508.
- [25] World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
- [26] Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, et al. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107:555–565.
- [27] Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*. 2008;77:162–170.
- [28] Moraes LG, Marchi NM, Pitoli AC, et al. Assessment of the quality of cervical mucus among users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system at different times of use. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016;21:318–322.
- [29] Bahamondes MV, Monteiro I, Castro S, et al. Prospective study of the forearm bone mineral density of long-term users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod*. 2010;25:1158–1164.
- [30] Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, et al. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod*. 2000;15:118–122.
- [31] MSD. Implanon (etonogestrel implant) 68 mg for subdermal use only; 2009 [cited 2020 Jan 12]. Available from: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/021529s004lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021529s004lbl.pdf).
- [32] Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system); 2017 [cited 2020 Jan 12]. Available from: [https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena\\_PL.pdf](https://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PL.pdf).
- [33] Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5:12–20.
- [34] Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril*. 2014;101:1656–1662.e1–4.
- [35] Yucel N, Baskent E, Karamustafaoglu Balci B, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018;58:560–563.
- [36] Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet*. 2005;365:1348–1353.
- [37] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003;80:305–309.

---

**RE: iejc20:Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months**

---

Academic UK Non Rightslink <permissionrequest@tandf.co.uk> 12 de outubro de 2021 10:41  
 Para: DEBORAH MARGATHO <debmarginho@gmail.com>

12 October 2021

Dear Deborah Margatho,

**Deborah Margatho, Nelsilene Mota Carvalho & Luis Bahamondes (2020) Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 25:2, 133-140, DOI: 10.1080/13625187.2020.1725461**

Thank you for your correspondence requesting permission to reproduce the above content from our Journal in your thesis entitled "Different Aspects of the Use of Progestin Only Contraceptives in Endometriosis Associated Pain" to be posted in the UNICAMP's repository.

We will be pleased to grant permission to reproduce your '**Accepted Manuscript**' on the sole condition that you acknowledge the original source of publication.

This is an '**Accepted Manuscript**' of an article published by Taylor & Francis Group in The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care on 18 Feb 2020, available online: <https://www.tandfonline.com/10.1080/13625187.2020.1725461>

**Please note:** This **does not allow** the use of the **Version of Record (VoR)** to be posted online, however you may include the VoR as an Appendix to the printed version of your thesis / dissertation. (The VoR is the final, definitive, citable version of your paper, which has been copyedited, typeset, had metadata applied, and has been allocated a DOI; the PDF version on [Taylor & Francis Online](#))

**Using a DOI to link to the VoR on Taylor & Francis Online means that downloads, Altmetric data, and citations can be tracked and collated – data you can use to assess the impact of your work.**

This permission does not cover any third party copyrighted work which may appear in the material requested.

Sharing your work - <https://authorservices.taylorandfrancis.com/sharing-your-work/>

Thank you for your interest in our journals.

With best wishes,

Lee-Ann

**Lee-Ann Anderson** | Senior Permissions Executive Journals, Taylor & Francis Group

**Permissions e-mail:** [permissionrequest@tandf.co.uk](mailto:permissionrequest@tandf.co.uk)

**Web:** [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com)

@ 4 Park Square, Milton Park, Abingdon, OX14 4RN

if +44 (0)20 8052 0659

◆ [lee-ann.anderson@tandf.co.uk](mailto:lee-ann.anderson@tandf.co.uk)

**Artigo 2 - Margatho D, Makuch, M Y, Bahamondes L. Experiences of male partners of women with endometriosis-associated pelvic pain: A qualitative study. Submetido no Reproductive Health em 10 de Agosto de 2021.**

## EXPERIENCES OF MALE PARTNERS OF WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PELVIC PAIN: A QUALITATIVE STUDY

Deborah Margatho<sup>1</sup>, Maria Y. Makuch<sup>1</sup>, Luis Bahamondes<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Faculty of Medical Sciences, 13084-971, Campinas, SP, Brazil.

ORCID for Deborah Margatho: 0000-0002-5143-6037

ORCID for Maria Y. Makuch: 0000-0002-7886746X

ORCID for Luis Bahamondes: 0000-0002-7356-8428

\*Correspondence address:

Luis Bahamondes, Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Caixa Postal 6181; 13084-971, Campinas, SP, Brazil.  
Telephone: 55-19-3289-2856  
Fax: 55-19-3289-2440  
Email: [bahamond@caism.unicamp.br](mailto:bahamond@caism.unicamp.br)

### Abstract

**Background:** Endometriosis is a chronic disease that has an adverse impact on women's lives, mainly those with associated chronic pelvic pain, dyspareunia, and infertility. Male partners also face challenges in their everyday lives that negatively impact their psychological well-being and quality of life. The purpose of the study was to assess the experiences of male partners of women with endometriosis-associated pain during and after medical treatment in their everyday lives.

**Methods:** We conducted a qualitative phenomenological study based on semi-structured interviews with 11 male partners of women with endometriosis-associated pelvic pain who were under treatment at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Brazil, between September 2019 and January 2020. Semi-structured interviews were conducted. A thematic analysis of manifest content was performed, a coding frame was drafted, and the main analysis categories were elaborated.

**Results:** The interviewed men were between 33 and 49 years old and had been in stable relationships for a median length of 14 years. They reported that they did not have information about endometriosis before their partners' diagnosis and that the endometriosis-associated pelvic pain suffered by their partners affected their personal everyday life, marital relationship, sexual relationship, and intimacy, and few referred to concerns regarding the possibility of infertility. Over time, the participants reported a better understanding of the disease, showed better acceptance, and improvements in sexuality and intimacy. They referred to a lack of information from health providers on the impact of endometriosis on a couple's life, and guidance on how men can help.

**Conclusion:** Male partners of women with endometriosis-associated pain reported that the disease has a profound impact on their lives, causes great distress and has profound effects on their relationship. Our study gave a voice to these men and contributed to an increased understanding of the life experience of men living with women with endometriosis-associated pelvic pain. Our findings may contribute to the development of adequate

strategies to include men in the early stages of diagnosis and treatment of endometriosis and encourage health professionals to incorporate strategies for guidance of the couple during treatment.

**Key words:** endometriosis; chronic pelvic pain; men partners; quality of life; qualitative research.

### Introduction

The prevalence of endometriosis is estimated to be 10% in women of reproductive age [1] and around 49 to 75% in women with chronic pelvic pain [2]. This chronic, benign, inflammatory, oestrogen-dependent gynaecological disease [1,3] is characterised by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity [4]. It is a complex and heterogeneous disease of unclear aetiology and a multisystem phenomenon; some women may experience severe and chronic pelvic pain, some may experience infertility, and others may be asymptomatic [4,5,6,7]. Further, the disease is often subject to delays in diagnosis and misdiagnoses [1]. The treatment of endometriosis depends on pain symptoms, desire for conception, and location and extent of the lesion(s) [1,8]. In painful cases, women often report that they have tried many clinical and/or surgical treatments to relieve the pain; however, there is no definitive cure [1,4,7,9,10].

Since 2013, the ESHRE noted the need to investigate the psychological impact of endometriosis on both women and their partners [1]. Endometriosis negatively affects not only those who have the condition but also their partners and families [11], partners' quality of life (QoL) and wellbeing in everyday life [12]. It can have multiple impacts on the partner before diagnosis and have an insidious effect on marital relationship. Symptoms such as chronic pelvic pain, dysmenorrhoea, deep dyspareunia, fatigue, and infertility are associated with emotional difficulties negatively affecting QoL in both women and their male partners [13]. The chronic process of loss that the couple faces due to the disease is comparable to the process of coping with grief [14].

Chronic pelvic pain can contribute to increased tension in intimate relationships [15,16]. About 8–10% of couples affected by the condition reported separation, mainly due to difficulties with sexual intercourse and infertility [9,10,17,19]. Most studies on the impact of endometriosis on QoL, intimacy and sexuality focus on women [19,20,21,22,23] some focus on couples [10,13,19,24] and only a few on male partners [14,25].

Some women have expressed concerns about the effect of the symptoms of endometriosis on their partners' lives and reported a lack of understanding regarding their painful symptoms. However, some women identified their partners as their main source of support [13]. Throughout the process of diagnosis and treatment, men experience emotions such as disbelief, guilt, frustration, grief, feelings of loss, lack of intimacy, depression, and impotence [12,13,15,14,25].

The negative impact of this disease on the partners of women with endometriosis deserves more research, since information is still scarce and inconclusive [12]. It is necessary to improve and broaden the understanding of the complexity of the impact of endometriosis on the lives of male partners. In light of this, our aim was to assess the experiences of male partners of women with endometriosis-associated pain in their everyday lives.

### Methods

Our study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Faculty of

Medical Sciences, Campinas, SP, Brazil, between September 2019 and January 2020.

We conducted a qualitative phenomenological descriptive study [26] of male partners of women with endometriosis-associated pain. Our report presents the results of the qualitative arm of a mixed-method study conducted after a randomised clinical trial (RCT) (June 2016 to January 2019). The original trial was registered for up to 6 months at ClinicalTrials.gov (NCT02480647) and the extension study for up to 24 months at ReBEC, the Brazilian Registry of Clinical Trials (RBR-9r8drp). Our RCT enrolled 103 women with endometriosis-associated pelvic pain who were randomised to receive a levonorgestrel 52mg intrauterine system (LNG-IUS) ( $n = 51$ ) or an etonogestrel (ENG) subdermal contraceptive implant ( $n = 52$ ) and were followed up for 24 months after device placement [22,27,28]. The women were referred to the department from different local services and all women received care at the family planning clinic.

#### **Participants and setting**

After we concluded the RCT, the male partners of the women who participated were invited to take part in the qualitative study. Participants were chosen following the logic of purposeful sampling for selection of cases rich in information [29]. They were selected according to the following criteria: partners living with women who have been affected by endometriosis-associated pain for at least 36 months, with the women presenting an endometriosis-associated pain score assessed by the visual analogue scale (VAS) of  $\geq 4$  for at least 24 months before starting the clinical treatment in the RCT. Male partners of women who underwent any surgical treatment after the end of the RCT were also included. We were successful in contacting 44 of the 103 participants of the RCT; 21 did not provide any feedback, seven reported that their partner was not available for the interview, four were without a partner at the time of the contact, and one had changed her partner. Eleven men agreed to participate in the interviews.

Recruitment of new participants was interrupted by exhaustion when all of the participants had been interviewed and there was agreement among the researchers that the information collected was sufficient [30].

#### **Ethical Considerations**

The Ethical Committee of the University of Campinas approved the study, and all the volunteers signed an informed consent form before they were enrolled. All participants received information about the idea, the objectives, benefits, and potential risks of the study, including their privacy and confidentiality, and the right to leave from the study at any time. All participants consented to the distribution of the results of the study, which could include excerpts from the qualitative transcriptions without mentioning names.

#### **Data collection**

Data was collected through semi-structured interviews. A thematic script for conducting the interviews was devised based on themes identified in a literature review and the researcher's experience. The main topics included in the script were the experiences and knowledge of the men in relation to endometriosis; understanding, doubts and interpretations of the treatment that their female partner underwent; experiences and impacts on everyday life and the couple's relationship; impact of potential infertility secondary to endometriosis; and information and support provided by health professionals and health services. Interviews were conducted face-to-face with seven

men and by video call with four men. All interviews were conducted at a convenient time for the participants and privacy was guaranteed. The interviews were registered by two recorders simultaneously, transcribed verbatim, and the transcripts were checked for accuracy by two of the authors (DM & MYM).

#### **Analysis**

A thematic analysis of manifest content was performed [30,31]. A coding frame was drafted based on the whole set of data and the interview guide; this frame was reviewed by all the authors using a team discussion approach and amendments were made upon consensual agreement. The data was coded independently by two of the researchers (DM & MYM) and checked by the other researcher (LB). All discrepancies were discussed by the three researchers to ensure agreement on the emerging data, which was presented in text format, in which the main themes of analysis were summarised and illustrated with textual statements from the participants. Since the interviews were conducted in Portuguese, the statements were translated into English by one of the researchers (MYM) and back into Portuguese by another researcher (DM) to guarantee that the content of the statements was not altered.

Table 1 summarises the main emerging themes identified, which were: i) becoming familiar with endometriosis, ii) experience with treatments, iii) dynamics of everyday life, iv) sex and intimacy, and v) concerns regarding (in)fertility.

The requirements present in the Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research (COREQ) were followed [32].

#### **Results**

The interviewed men were in relationships with a median length of 14 years with their female partners, most of the participants had more than 9 years of schooling and more than half were white (Table 2). The median time after the diagnosis of endometriosis was seven years at the time when the interviews were conducted. Regarding the status of their partners' treatment, two were in a relationship with women who were treated with the 52 mg LNG-IUS, four with the ENG-implant, five were in a relationship with women who were not using any hormonal method, two had undergone hysterectomy, one a conservative surgery for endometriosis, one was in the post-partum period, and one was trying to conceive. Seven of the participating men reported that they had children with their current partner. Among the four men without children with their current partner, only one reported that he had children from a previous relationship and had undergone a vasectomy.

#### **Becoming familiar with endometriosis**

All interviewees reported that, before their partner's diagnosis of endometriosis, this disease was unknown to them. During the interviews it became evident that the first and most important source of information for these men regarding the disease was their partners.

*"I never had heard before about endometriosis. I have read something, but I do not know ... really, I don't know. Everything was new for me"* (Participant #10; 48 years old)

Participants reported that their partners suffered intensely due to pain and most of them considered endometriosis to be related to menstrual disorders, with clots formed inside the uterus, and blood leakage to other organs causing inflammation and pain. One of the participants expressed doubts about the existence of the disease, because it was difficult for him to understand how this disease could

cause so much suffering and intense pain during menstruation, and eventually infertility.

*"She told me that it is like a menstrual flow from the uterus to the other organs. I had never heard anything about endometriosis."* (Participant #1; 33 years old)

*"It's a kind of inflammation that starts to hurt, I see her suffering every month, I see the same suffering because she has much pain."* (Participant #9; 35 years old)

The participants reported that, as they became aware of the symptoms and consequences of endometriosis on a woman's body and life, they became concerned and frequently felt helpless when they observed the lack of improvement in pelvic pain and dyspareunia, even after their partners underwent several treatments.

*"She did not want to lose her uterus because she wanted to become pregnant... apparently the disease has affected the bowel and she has to remove part of the bowel... use a colostomy bag."* (Participant #7; 46 years old)

Most of the interviewed men reported that they tried to provide support in relation to health care and treatment. Regarding follow-up at medical appointments, some men said that, even though they would have liked to participate in some consultations with their partners, they were not able to do so because they were working at the time the consultations were scheduled. One of the participants reported that endometriosis really had little influence on his life and the disease, and its consequences were not his problem, but his wife's problem. In general, the participants reported that they had not received information or support regarding the impact of the disease on the couple's life and that health professionals had never approached them to ask about their needs, emotions, or difficulties. Many said that this interview was the first opportunity they had to speak freely about their emotions regarding endometriosis.

*"...I always went with her to the consultations, even working at night... but in most consultations you do not enter, only here at Unicamp when my wife came to do treatment here is that I had a chance to talk about my doubts."* (Participant #4; 49 years old)

*"... I think that it depends of each man to participate with his partner, because it is something that happens with her..."* (Participant #3; 35 years old)

Despite the time elapsed since diagnosis, all the participants recalled the frequent conversation and the disposition of their partners in explaining and clarifying aspects of the disease. They considered their partners the main source of information and emotional support in the process of coping with everyday life. They also said that there was scarce information in the media about endometriosis.

*"We talked... she was my support."* (Participant #2; 43 years old)

*"I think it is more a problem of information regarding health of this region of the country, because nobody talks much about endometriosis."* (Participant #3; 35 years old)

These men referred to their need for support and for being better received by health providers and services. Almost half of the participants explicitly said that health services should include the partners of women with endometriosis in some consultations to provide guidance for men about the symptoms and evolution of the disease, and the problems that affect the couple's sexual life and intimacy.

*"...it would be good to go (to the consultation) with my wife to explain pain during sexual intercourse and other kinds of pain."* (Participant #1; 33 years old)

*"...it would be good if they invited the husbands to talk, to give support and more guidance."* (Participant #2; 43 years old)

#### **Experience with treatments**

All participants considered that the improvement of their partners' pain was the main objective of treatment, and their expectations were mainly related to the possibility of a cure. They referred to feelings of helplessness and powerlessness when the treatment could not relieve the pain and frustration because treatment outcomes did not always correspond to the expectations they had regarding the changes in the dynamics of everyday life.

*"For me is hard, you want to give attention to your wife, a sexual satisfaction to your wife who is feeling pain... I was controlling myself; it is hard when you know that it is a chronic disease without cure, it is like a cancer, and nothing can guarantee that a surgery will resolve the disease. It is like a harmful herb that always grows again"* (Participant #4; 49 years old)

Participants reported that they did not expect treatments to take so long and that they believed that pain relief would be quicker. They also reported doubts and concerns regarding the need of performing major surgeries such as the removal of part of the bowel or bladder if affected, or if there is a need to perform a hysterectomy and consequently loss of fertility. More than half of the men were afraid that the disease could become a cancer in the future, and some said that as time passed and treatments continued, they became aware that treatments improved the symptoms but did not cure the condition. They observed that the pain reported by their partners improved with hormonal treatments, including the LNG-IUS and the ENG-implant. Half of the partners who said that the pain did not cease over time, although it had improved, reported feelings of anguish, sadness, concern, disappointment, and helplessness.

*"... I think that the treatment would be quicker and shorter, that it cures the disease, that my wife will stop to have pain, but I realise that there is not cure; however, after two months with the implant she starts to feel less pain than before"* (Participant #1; 33 years old)

*"When I thought about endometriosis, I started to realise the consequences ... the possibility she could lose the uterus, develop a cancer."* (Participant #3; 35 years old)

The partners of three women who used the ENG-implant reported an improvement in pain and the couple's everyday life and reduction in the use of pain killers. Nevertheless, one of these partners reported that there was no improvement in pain in the way he expected and believed that it would be better to remove the uterus in order to cure the disease. Another interviewee was satisfied with the treatment with the LNG-IUS, because, although it did not fully relieve his wife's pain, it provided a better quality of daily life to the couple.

*"...I told her to decide for what brought better quality of everyday life and if with the IUD she felt less pain, she should use it"* (Participant #9; 35 years old)

*"... for me, the insertion of the ENG implant was a blessing, it was a quick way to finish with her suffering"* (Participant #10; 48 years old)

Most of the interviewees reported that it was important to resolve the pain for their partners, as well as for themselves. The men whose partners had undergone hysterectomy for pain control reported that they were

satisfied with the improvement in everyday life and considered that, although it was a painful procedure, surgery was the best way to control pain and to improve the life of women with endometriosis.

*"...since the removal of the uterus, she regained quality of everyday life, she went back to normal. Our life as a couple became normal, became as the life of the couples that have a normal life"* (Participant #8; 33 years old)

#### **Dynamics of everyday life**

For the interviewed men, the acquisition of knowledge about the disease and dialogue with their partners throughout the diagnosis and treatments contributed to a better understanding of the meaning and impact of endometriosis on women's lives. This understanding led to more intimacy and closeness for the couple. Most participants reported that they were mainly motivated and participative in everyday household chores prior to treatment. Their perspective was that this kind of help was important because the women needed to rest due to pain, fatigue or abnormal uterine bleeding.

*"It is a disease which affects both of us as a family; you feel impotence when you see a person with so much pain beside you"* (Participant #6; 36 years old)

*"When she was with pain, I did all the home chores... she spent a lot of time in bed because of pain... with my son we took care of the chores."* (Participant #1; 33 years old)

For some men, one of the positive aspects of the treatments in their everyday life was the reduction of episodes of pain and discomfort and a decrease in the occurrence of situations where they had to seek emergency medical care. This made them feel more confident, and consequently they were less worried and more relaxed when they were at work.

*"Everything was better. Everyday life and work, because she felt pain at work and had to go home ... it interfered with everything"* (Participant #5; 36 years old)

*"For me it was better for my personal life... It is a relief"* (Participant #10; 48 years old)

In general, the interviewees tended to talk more about the everyday life of their partners than discussing their feelings about living with someone with endometriosis. Few men reported talking to anybody about the situation other than their partners; they had no one to share their anguish caused by the pain suffered by their partner. They said that men usually do not have enough emotional intimacy with other men to share these emotional issues. The people that were part of their daily life, in general, had no knowledge of endometriosis, so they could not discuss these problems with friends.

*"I did not share because the people that surround you don't know about the disease, they don't have knowledge about endometriosis. You cannot share with somebody that does not have the experience."* (Participant #8; 33 years old)

#### **Sex and intimacy**

Everyday experiences regarding sex and sexual intimacy were profoundly affected by endometriosis. All the participants reported changes, misunderstandings, and difficulties, and most of these inconveniences in their sex life and relationship were attributed to chronic pelvic pain. They reported that during the process of diagnosis and at the beginning of treatment, the frequency of sexual intercourse had been reduced. The men considered dyspareunia, fatigue, mood swings and increased menstrual flow and/or irregular uterine bleeding (before treatment) to be a daily challenge for the balance of their relationship. They also reported

having felt that they might hurt their partners during sexual intercourse, which made them feel guilty and reluctant to initiate sex. These situations frequently triggered feelings of sadness, helplessness, and dissatisfaction, both with sex and the relationship.

*"I think it is complicated because it is possible it hurts her and unpleasant for me because she feels pain, then you have to do it calmly, and then I think it is my fault. I think that I provoked in some way pain"* (Participant #2; 43 years old)

Conflicts and tensions regarding sex were reported to have occurred since the beginning of the symptoms, due to a reduction in libido that their partners presented. Most men referred to changes and adjustments in the frequency of sexual intercourse related to pain and mood swings of their partners, and that the most critical periods of pain suffered by their partners coincided with periods with less sex. There was agreement among the participants that there had been an increase in the frequency of sexual intercourse after the improvement of dyspareunia and chronic pelvic pain after treatment. Some men reported that they engaged in physical activity to seek a compensatory mechanism of relief for sexual tension and deal with the frustration and difficulty of living with the absence of sex.

*"...my libido did not decrease; it depends much on her condition to be able to have sex. You can't be satisfied if she can't be well at that moment."* (Participant #11; 47 years old)

*"...you're incomplete... in sex when you're done and she's in pain, crying, it's very uncomfortable... we lived a lot of it, it's not easy, you have to have an armoured mind... we had no sex when she was with the IUD, after the hysterectomy, we were like new couples"* (Participant #8; 33 years old)

*"I was controlling myself. I went to walk, I did physical exercise, I think that was a way to scape. When I felt sad, I went to ride a bike, I walked..."* (Participant #4; 49 years old)

#### **Concerns regarding (in)fertility**

Different concerns regarding the possible impact of endometriosis on infertility were identified in the narratives of the participants. Only one third of the interviewed men reported that endometriosis had affected their plans to have children. Those men who already had children were more concerned with the improvement of pain, and the possibility of a more pleasant everyday life than with the possibility of the disease compromising their reproductive future.

*"...we don't have the expectation of having a child anymore... I tell her to take care of the disease and try to have a pleasant life and this is already good, the rest we wait, if a child comes, ok... we focused on quality of life, the IUD help her to have a good quality of life."* (Participant #9; 35 years old)

Men who had undergone vasectomy, or with partners who had undergone a tubal ligation or hysterectomy, or who already had children, reported that, if in the future they wanted to have more children, the decision would be made only after their partner's improvement.

*"We heard that if she becomes pregnant, it is a possibility of an improvement of her condition ... I thought about it... Because if a pregnancy will improve her life, obviously, I will agree."* (Participant #11; 47 years old)

*"We don't have children together. I have two from my previous marriage. Now, my main concern is with her health. But if she wants to become pregnant, I am willing to help."* (Participant #7; 46 years old)

One of the participants, whose partner was in the postpartum period at the time of the interview, reported feeling happy because the couple had desired to have one more child. He had been concerned about how long it would take to become pregnant because his partner was using an LNG-IUS as a treatment for endometriosis and had felt much relieved when pregnancy occurred one month after the removal of the device.

*"There was no time for concern, we have a nine-year-old daughter and right after she remove the IUD, she became pregnant"* (Participant #5; 36 years old)

Another participant reported that his distress was not related to endometriosis impairing fertility because he had never felt the desire to have children. His problems related to fertility were in the opposite direction. His partner had removed the ENG-implant because she desired to have a baby and he was still processing ambivalent feelings regarding the possibility of becoming a father. Another participant said that he had never considered that infertility could be a problem since he and his partner considered themselves a healthy couple with no reproductive problems until the diagnosis of endometriosis compromised their plans to have children. He said that they had considered assisted reproduction treatment as a possible solution; however, he had felt disappointed because of the low success rates and the high costs of treatment. The couple decided to abandon their plans of having a child and were investing in enjoying their life, which had improved since the woman had initiated treatment with the LNG-IUS.

*"We are young, how come we cannot have children because of the disease? ...we have always been healthy."* (Participant #9; 35 years old)

Another participant who did not have children and whose wife was using an ENG-implant said that he was aware that endometriosis could be a cause of infertility and that he did not consider that to be a problem. He had no feelings of sadness or anger regarding the possibility of infertility and said that if he and his partner decide to have a child, he was open to considering adoption as an alternative.

*"If we don't have our children, we can seek other alternatives, and my option will be adoption. For me it will not change anything, it will not be a defeat."* (Participant #6; 36 years old)

### Discussion

Our results showed that the male partners of women with endometriosis-associated pain reported that the disease had a profound impact on their lives, caused great distress and affected their relationship. All participants were unaware of the existence, evolution, and treatment options until their partners received the diagnosis. In the narratives of these men, we observed that they lived in a time of uncertainty and difficulties in their everyday life. One of the main concerns was the pain their partner suffered and the expectations of resolving her health problem, which for some was the possibility of cure, because they believed that this would allow them to have a more pleasant, fulfilling everyday life, including sexual intimacy. Our research focused on men's experiences and the dynamic in everyday life of living with women with endometriosis and the interactions with their partner.

The participants reported that initially they did not understand the meaning of this enigmatic disease and why it caused their partner such intense pain. The main source of information about endometriosis was their female partner and, as their understanding improved, they reported

improvement in the relationship. The difficulties of living with a person with a chronic disease like endometriosis have been reported previously [14,16,25]. In agreement with our findings, other authors reported that many male partners referred that the main source of support and information came from their wife [13,25].

The men in our study reported that they did not receive information or support regarding the impact of endometriosis on the couple's life from health professionals and had not been approached regarding their needs, emotions, or difficulties. Similarly, it has previously been shown that male partners of women with endometriosis reported exclusion from the medical consultations of their partner and a lack of support from health professionals and the health system [13,25]. Further, Ameratunga et al. [25] reported that 80% of the men in their study reported that they did not receive information about the disease or its impact on the daily lives of couples, and one third thought that health professionals did not involve them in the decision-making process.

The men in our study were living with women with endometriosis for an average of almost 14 years before our interviews. They reported that, as time passed, they adapted their everyday life and future to this situation. The disruption of future plans and goals in families of patients with chronic diseases is challenging [33,34] and endometriosis is not an exception. Previous reports showed that life changes due to endometriosis can be compared to the process of mourning in situations of important losses [14,16,25].

Furthermore, the participants became aware that treatments improved the symptoms, but did not cure the endometriosis. Due to the large amount of time invested in treatments and frustration when there was no improvement in pain as expected, they reported feelings of helplessness, anguish, anger, sadness, disappointment, and powerlessness. These feelings were also described in previous reports as the main negative emotions of male partners [13,14,16,25].

We found that, even in the cases in which their partner underwent major surgery, the men did not express feelings of grief and sadness and in general were satisfied if the surgery was successful in controlling pain and improving daily life, even at the expenses of affecting fertility. A possible explanation for why some men in our study were not worried about fertility may be the fact that the couples had already had children. However, even among those who did not have children, endometriosis did not have a devastating impact on fertility, and the most important priority was the improvement of the quality of everyday life through relief of the women's pain. Thereby, the potential impact of endometriosis upon the fertility of their partner, either because of the disease itself or due to the possibility of hysterectomy, was not a major concern in our sample of men.

Previous reports referred to the negative impact of hysterectomy as a treatment for endometriosis due to infertility. Culley et al., [13] reported that for 81% of the interviewed men, endometriosis affected their plans to have children and provoked anger and frustration, and this was also described by other authors [10,14,25]. The negative impact of major surgeries was similar across two studies, which described anguish for the couple and the male partner mostly when part of the bladder or the bowel were resected [10,24].

It has previously been indicated that endometriosis negatively affects the family income [13,14,25]; however, in

our study, men did not mention this issue as a concern. Probably it did not emerge in our study as all participants were partners of patients covered by the Brazilian National Health System, which offers medical care free of charge. However, we can presume that there was some strain posed on the income of the participants, since most of the partners were not in paid jobs due to the uncomfortable episodes of the disease, and the cost of transportation for the frequent visits to the hospital.

It was reported that among men living with women with endometriosis, sexual life and intimacy was affected; however, findings regarding this issue remain contradictory [12]. It has also been reported that some men do not experienced a reduced libido, but rather they experience an adjustment in sexual frequency depending on their partner's condition [10,14,16,24,25]. In our study, most men were concerned that they would trigger pain during sexual intercourse, and this was one of the main preoccupations within the context of the negative impact of the disease on intimacy. We also found that some men reported that they sought compensation for the difficulties in their sexual life through other activities such as increased physical activity. When treatments improved the women's conditions, this led to an improvement in the couple's relationship, including their sexual relationship and intimacy. Previous results on this issue have been controversial. Hammerli et al. [35] reported that 58% of male partners of women with endometriosis were satisfied with their sexual life. On the contrary, Culley et al. [13] found that almost 50% of the couples reported an occasional or non-existent sexual frequency; however, at least 50% of those men did not identify this as a problem. Deep dyspareunia is a common symptom in women with endometriosis, which persists for many years and poses difficulties for sexual relationships. Some men reported that they avoided sexual intercourse due to the fear of causing their partner pain [19,24], which can increase feelings of anguish and guilt [10].

The main strength of our study was that we gave voice to male partners to talk about their experience of living with a woman with endometriosis-associated pelvic pain and that the participants were from a different social and geographic context than previous studies. Our study was different to previous reports because it included some men who already had children or were not interested in having children. We also contribute to the discussion about sexual life and intimacy from the male perspective, an issue for which information is still scarce. The main limitation was that we invited only male partners of women in treatment for endometriosis-associated pelvic pain, and we were unable to illustrate the experiences of male partners of women with mild symptoms of endometriosis.

### Conclusion

Endometriosis-associated pelvic pain affects the everyday life of male partners on an individual level, and their relationship, sex and intimacy, and everyday life may be improved not only by treatments for their partners, but also with the provision of guidance about the disease. The male partners of women with endometriosis-associated pain in our study found themselves lost in an everyday life changed by the symptoms of the disease because of the lack of information. Their main source of knowledge came from their female partner. It is likely that they would have needed help from health professionals to understand the disease, the different treatment options, and that endometriosis is a pathology without a definitive cure. Our study evidences the need to establish better communication between health

services through an inclusive biopsychosocial approach; focusing not only on the women, but also on male partners and the family, which could contribute to an improved understanding and awareness of the disease in society.

**Abbreviations:** ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology; QoL: quality of life; Unicamp: University of Campinas; ReBEC: the Brazilian Registry of Clinical Trials; RCT: randomised clinical trial; LNG-IUS: levonorgestrel intrauterine system; ENG: etonogestrel; VAS: visual analogue scale; COREQ: Consolidated Criteria for reporting Qualitative Research; IUD: intrauterine device.

**Acknowledgements:** We thank the public health facilities at the UNICAMP for their support and assistance. We also express our gratitude to interviewees for their time for the interviews and participation in the study and their wives.

**Authors' contributions:** All authors, DM, MYM, LB, contribute to the study design, data analysis, interpretation of findings and critical review of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding:** The study received partial financial support from the *Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo* [awards 2015/20504-9 and 2015/10021] and from CNPq, (the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development) [grant 573747/2008-3]. ENG-implants and partial financial support for the primary study were provided by MSD. The LNG-IUS used in the study were donated by the International Access Foundation, Turku, Finland. The donors did not participate in the protocol design, conduct of the study, analysis of the data or drafting of the manuscript.

**Availability of data and materials:** The interviews were recording, and they are in Portuguese. The material is available on request.

### Declarations

**Ethics approval and consent to participate:** The Ethical Committee of the University of Campinas approved the study (CAAE 13192319.5.0000.5404), and all the volunteers signed an informed consent form before they were enrolled.

**Consent for publication:** Participants allowed through informed consent the disseminations of the study findings, through publications which included anonymous extract of the interviews

**Competing interests:** LB receives honoraria as an advisory board member and has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer HealthCare and MSD. The other authors report no conflict of interest.

**Author details:** <sup>1</sup>University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Caixa Postal 6181; 13084-971, Campinas, SP, Brazil. Telephone: 55-19-3289-2856; Fax: 55-19-3289-2440; Email: bahamond@caism.unicamp.br

### References

1. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. A. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-412.
2. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvskoff M, Zondervan K, et al. Rise for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:1-15.
3. Bodaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Ferti Steril* 2017;107:555-565.
4. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020;382:1244-1256.

5. Subramanian A, Agarwal N. Endometriosis-morfology, clinical presentations and molecular pathology. *J Lab Physicians* 2010;2:1-9.
6. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fert Steril* 2017;108:872-885.
7. Taylor SH, Kotlauer AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systematic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet* 2021;397:839-852.
8. National Guidelines Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017;73.
9. De Graaf AA, D'Hooghe TM, Dunselman GAJ, Dirksen CD, Hummelshoj L, Simoons S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28:2677-2685.
10. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GAJ. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod* 2016;31:2577-2586.
11. Baanders AN, Heijmans MJ. The impact of chronic disease: the partner's perspective. *Fam Community Health* 2007;30:305-317.
12. Facchin F, Buggio L, Saita E. Partners' perspective in endometriosis research and treatment: A systematic review of qualitative and quantitative evidence. *J Psychosom Res* 2020;137:1-7.
13. Culley L, Law C, Hudson N, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod* 2017;32:1667-1673.
14. Fernandez I, Reid C, Dziurawiec S. Living with endometriosis: The perspective of male partners. *J Psychosom Res* 2006;61:433-438.
15. Denny E. Women's experience of endometriosis. *J Adv Nurs* 2004;46:641-648.
16. Butt FS, Chesla C. Relational patterns of couples living with chronic pelvic pain from endometriosis. *Qual Health Res* 2007;17:571-585.
17. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs* 2005;14:1124-1132.
18. Fagervold B, Jenssen M, Hummelshoj L, Moen MH. Life after a diagnosis with endometriosis-A 15-year follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:914-919.
19. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, Renner S, Hornung D, Wolfer M, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:392-396.
20. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2007;33:189-193.
21. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013;19:625-639.
22. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg system: randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2018;110:1129-1136.
23. Facchin F, Saita E, Barbara G, Drudi D, Vercellini P. Free butterflies will come out of these deep wounds: a grounded theory of how endometriosis affects women's psychological health. *J Health Psychol* 2018;23:538-549.
24. Pluchino N, Wenger J, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS, et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update* 2016;22:762-774.
25. Ameratunga D, Flemming T, Angstetra D, Ng Shu-Kay, Sneddon A. Exploring the impact of endometriosis on partners. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:1048-1053.
26. Willis DG, Sullivan-Boyai S, Knaf K, Cohen MZ. Distinguishing features and similarities between descriptive phenomenological and qualitative description research. *West J Nur Res* 2016;38:1185-1204.
27. Margatho D, Carvalho N, Eloy L, Bahamondes L. Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reproduct Health Care* 2018;23:344-350.
28. Margatho D, Carvalho N, Bahamondes L. Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *Eur J Contracept Reproduct Health Care* 2020;25:133-140.
29. Patton M Q. Designing Qualitative Studies-Purposeful Sampling. *Qualitative Evaluation and Research Methods*; p169-186; Beverly Hills, CA: Sage; 1990.
30. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res in Psychology* 2006;3:77-101.
31. Denzin N K, Lincoln YS. *Handbook of Qualitative Research*. Sage Publications, Inc; 1994.
32. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care* 2007;19:349-357.
33. Kuyper MB, Wester F. In the shadow-the impact of chronic illness on the patient's partner. *Qual Health Res* 1998;8:238-253.
34. Kowal J, Johnson SM, Lee A. Chronic illness in couples: a case for emotionally focused therapy. *J Marital Fam Ther* 2003;29:299-314.
35. Hämmerli S, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Imesch P, Rauchfuss M, Wölfler MM, et al. Does endometriosis affect sexual activity and satisfaction of the man partner? A comparison of partners from women diagnosed with endometriosis and controls. *J Sex Med* 2018;15:853-865.

Table 1. Main theme, subthemes, and the categories

| The male partners experiences and their adjustments in couples with women with endometriosis-associated chronic pelvic pain during treatment |                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Knowledge and perception                                                                                                                  | 1.1. unknown disease<br>1.2. not definitive cure                                                                                   |
| 2.Experiences of the "new" daily                                                                                                             | 2.1. treatment and feeling of helplessness<br>2.2. adjustment in social and sexual activities<br>2.3. distressed by infertility    |
| 3.Marginalisation                                                                                                                            | 3.1. lack of support from the healthcare professionals and services to men<br>3.2. difficulty in accessing diagnosis and treatment |

Table 2. Characteristics of the participants.

| Participant # | Age (years) | Ethnicity | Years of schooling | Mean time of relationship at interview | Mean time of relationship since the diagnosis of endometriosis | Previous wife's treatment | Current wife's treatment | Number of children | Constituted offspring | Interview  | Infertility         |
|---------------|-------------|-----------|--------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|------------|---------------------|
| 1             | 33          | White     | 12                 | 15                                     | 8                                                              | ENG-implant               | ENG-implant              | 1                  | yes                   | FTF        | no                  |
| 2             | 43          | Biracial  | 13                 | 20                                     | 3                                                              | ENG-implant               | ENG-implant              | 2                  | yes                   | FTF        | no                  |
| 3             | 35          | White     | 16                 | 16                                     | 5                                                              | ENG-implant               | No                       | -                  | no                    | FTF        | do not know         |
| 4             | 49          | Biracial  | 8                  | 22                                     | 22                                                             | LNG-IUS                   | Hysterectomy             | 2                  | yes                   | FTF        | no                  |
| 5             | 36          | White     | 16                 | 18                                     | 5                                                              | LNG-IUS                   | Postpartum period        | 2                  | yes                   | FTF        | no                  |
| 6             | 36          | Biracial  | 17                 | 4                                      | 4                                                              | ENG-implant               | No                       | -                  | no                    | FTF        | do not know         |
| 7             | 46          | White     | 14                 | 10                                     | 3                                                              | ENG-implant               | Only surgery             | 2                  | yes                   | FTF        | no (vasectomy)      |
| 8             | 33          | White     | 12                 | 15                                     | 10                                                             | LNG-IUS                   | Hysterectomy             | 1                  | yes                   | Video call | no                  |
| 9             | 35          | Black     | 12                 | 15                                     | 6                                                              | LNG-IUS                   | LNG-IUS                  | -                  | no                    | Video call | do not know         |
| 10            | 48          | White     | 9                  | 23                                     | 4                                                              | ENG-implant               | LNG-IUS                  | 1                  | yes                   | Video call | no (tubal ligation) |
| 11            | 47          | White     | 9                  | 19                                     | 3                                                              | ENG-implant               | ENG-implant              | 1                  | yes                   | Video call | no                  |

ENG: etonogestrel; LNG-IUS: levonorgestrel intrauterine system; FTF: face-to-face

---

**Confirmation of your submission to Reproductive Health - REPH-D-21- 00462 -  
[EMID:88e6541dc06de4a1]**

REPH-D-21-00462  
Experiences of male partners of women with endometriosis-associated pelvic pain: A qualitative study  
Deborah Margatho; Maria Y. Makuch; Luis Bahamondes  
Reproductive Health

Dear Dr. Bahamondes,

**Thank you for submitting your manuscript 'Experiences of male partners of women with endometriosis-associated pelvic pain: A qualitative study' to Reproductive Health.**

**The submission id is: REPH-D-21-00462  
Please refer to this number in any future correspondence.**

During the review process, you can keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

-----

If you have forgotten your username or password please use the "Send Login Details" link to get your login information. For security reasons, your password will be reset.

Best wishes, Editorial Office Reproductive Health

## DISCUSSÃO

A endometriose é uma doença sistêmica, crônica, associada à dor pélvica e dismenorreia e em muitos casos com infertilidade. Sua etiologia permanece incerta, assim como os fatores que levam à sua cronicidade. Assim como muitas doenças crônicas, a endometriose pode afetar a dinâmica familiar em especial a relação conjugal (30, 66, 79). A interrupção dos planos e objetivos futuros em famílias de pacientes com doenças crônicas é desafiador (80, 81) e a endometriose não é uma exceção. Relatos anteriores mostraram que as mudanças de vida devido à endometriose podem ser comparadas ao processo de luto em situações de perdas importantes (30, 66, 79).

Para o controle da dor associada à endometriose, pode ser necessário abordagem cirúrgica e ou uso de medicamentos, a depender da gravidade dos sintomas, bem como profundidade de invasão dos focos endometrióticos. Além do mais, há mulheres que são submetidas a inúmeras cirurgias, ao longo de sua vida reprodutiva, para tentativa de controle da doença. Com isso, é muito importante oferecer a todas as mulheres com dor pélvica associada à endometriose, tratamentos que melhorem a adesão das pacientes. Pode haver uma melhora da dor após a realização de cirurgia em 40% das mulheres com dor crônica associada à endometriose (4). Em casos de possibilidades de controle da dor secundária a endometriose, o uso de a-GnRH pode trazer efeitos colaterais a curto prazo, além de ter o seu tempo de uso limitado a 3-6 meses, pelo risco de osteoporose. Por outro lado, estudos têm mostrado que o uso do implante com ENG ou SIU-LNG com 52mg proporciona controle adequado da dor por muitos anos com uma alta taxa de continuação (79). O uso de contraceptivos de longa ação, podem reduzir o quadro de dor e proporcionando contracepção eficaz, sendo em muitos casos o desejo da mulher.

Nosso estudo avaliou duas opções de controle da dor por meio de anticoncepcionais hormonais bem tolerados e de baixo custo no longo prazo, com poucos efeitos colaterais, que não requerem ingestão diária e têm menos contraindicações quando comparados com os contraceptivos hormonais combinados que contêm estrogênio em sua composição (66). A principal vantagem de usar SIU-LNG com 52mg ou implante com ENG para o tratamento da endometriose é que são métodos com inserção fácil e rápida, não necessita de internação, são de longa ação e podem ser usados por até 5 e 3 anos, respectivamente (39).

Em nosso estudo, o implante com ENG assim como, o SIU-LNG com 52mg reduziram significativamente a dor relacionada à endometriose, dismenorreia e dor pélvica crônica por até 24 meses após a colocação dos dispositivos, assim como os achados de uma

revisão sistemática anterior (79). Em relação aos escores de dor pela EVA, observamos resultados semelhantes aos de uma revisão sistemática que avaliou diferentes anticoncepcionais hormonais em mulheres com endometriose (79), incluindo o uso do implante com ENG e o SIU-LNG com 52mg (37, 39, 41). No entanto, é importante levar em consideração que as usuárias de ambos os anticoncepcionais podem apresentar irregularidades no sangramento uterino que levam à remoção precoce.

As doses de inibição da ovulação de ENG e LNG são de 50 e 60 mg/dia, respectivamente (45, 67). No entanto, os dois contraceptivos avaliados têm diferentes características. O implante com ENG está associado à anovulação, por inibir o pico de LH, por um período de 3 anos e o SIU-LNG com 52 mg está associado à anovulação em até 40% das usuárias e principalmente apenas durante os meses iniciais após a colocação. Entretanto, apesar das diferenças nos padrões de ovulação, os anticoncepcionais não apresentam diferenças nos níveis de estradiol ( $E_2$ ) que é o resultado mais importante em mulheres com endometriose (43, 70, 82, 83).

Além disso, está bem estabelecido que é importante evitar picos de  $E_2$  durante o tratamento da endometriose, para evitar a possibilidade de estimular lesões endometrióticas (90). O uso de anticoncepcionais orais combinados, mesmo aqueles contendo dienogest, quando combinados com etinilestradiol (EE) poderiam provocar picos de EE com níveis estáveis de  $E_2$  (79). No entanto, o SIU-LNG com 52mg tem a vantagem de manter os valores normais de  $E_2$ , que foram relatados na faixa de  $45,5 \pm 6,8$  a  $472,5 \pm 34,7$  pg/ml até 5 anos após a colocação do dispositivo (82) e de  $93,6 \pm 7,7$  (intervalo 44,4–178,0) pg/ml e  $134,2 \pm 28,7$  (intervalo 44,8–220,0) pg/ml 7 e 10 anos, respectivamente, após a colocação do dispositivo (83). Em relação ao implante de ENG, os valores de  $E_2$  também estão dentro dos valores normais (84).

Os níveis séricos de ENG e LNG observados em nosso estudo foram inferiores aos relatados em estudos anteriores. As diferenças podem ser devidas a diferentes técnicas de avaliação ou laboratórios usados (81, 85). No entanto, nossa hipótese de que os níveis séricos de ENG ou LNG se correlacionariam com os escores de dor não estava correta. Nenhuma correlação foi encontrada entre os escores de dor e os níveis séricos de ENG ou LNG ao longo do tempo.

Os biomarcadores em mulheres com endometriose têm sido amplamente estudados como uma ferramenta de diagnóstico e monitoramento (25, 86, 87). Nosso estudo não encontrou redução nos níveis séricos de CA-125 em 24 meses após a inserção do SIU-LNG com 52mg, ao contrário de estudos anteriores com períodos de acompanhamento de 6 e

12 meses. Uma explicação pode ser que os níveis basais de CA-125 no soro no grupo do SIU-LNG foram ligeiramente, mas não significativamente mais baixos ( $p=0,539$ ) do que aqueles no grupo de implante com ENG. Outra explicação, entretanto, pode ser a pouca sensibilidade e especificidade do biomarcador na endometriose (87). CA-125 é uma glicoproteína detectada em epitélios de células normais e neoplásicas, e apenas o implante com ENG, que bloqueia a ovulação, levou a uma redução significativa nos níveis séricos de CA-125 em usuárias.

O CD23 solúvel é um biomarcador que é influenciado pela resposta humoral mediada por células B. As células B podem ser ativadas por citocinas secundariamente a uma resposta inflamatória do implante endometriótico. Uma redução significativa nos níveis de CD23 solúvel no soro foi observada em ambos os braços de tratamento entre 6 e 24 meses. Não houve, no entanto, correlação direta com uma redução nos escores na EVA para dor pélvica crônica ou dismenorreia. Este achado está de acordo com os resultados de estudos anteriores, reiterando que a função ovariana pode desempenhar um papel na resposta humoral mediada por células B (31, 86, 88).

O outro estudo realizado foi qualitativo e avaliou as vivências dos parceiros de mulheres com endometriose após o tratamento para melhora do quadro de dor. Nossos resultados através das narrativas dos homens evidenciaram o impacto que a doença teve no seu cotidiano e na angústia que causou e como afetou seus relacionamentos com suas parcerias. Todos os homens desconheciam a existência e evolução da endometriose as e opções de tratamento até que suas parceiras receberam o diagnóstico. Os parceiros relataram que inicialmente não entendiam o significado dessa enigmática doença e porque ela causava na parceira uma dor tão intensa. A principal fonte de informação sobre endometriose foi a parceira e, à medida que seu entendimento melhorava, relataram melhora no relacionamento. Em concordância com nossos achados, outros autores relataram que muitos parceiros do sexo masculino referiram que a principal fonte de apoio e informação vinha da esposa (66, 88).

Os homens em nosso estudo viviam com mulheres com endometriose por uma média de quase 14 anos antes de nossas entrevistas. Nas narrativas desses homens, observamos que eles viviam um momento de incertezas e dificuldades no cotidiano. Relataram que, com o passar do tempo, adaptaram seu cotidiano a essa situação. Uma das principais preocupações dos parceiros era a dor sofrida pela companheira e a expectativa de resolução do problema da endometriose. A possibilidade de cura, lhes permitiria ter um dia a dia mais prazeroso e gratificante, incluindo a intimidade sexual.

Além disso, os participantes perceberam que os tratamentos melhoravam os sintomas, mas não curavam a endometriose. Devido ao grande tempo investido em

tratamentos e frustração quando não houve melhora da dor conforme o esperado, eles relataram sentimento de impotência, angústia, raiva, tristeza, decepção e impotência. Esses sentimentos também foram descritos em relatos anteriores como as principais emoções negativas dos parceiros masculinos (2, 55, 56, 61).

Verificamos que, mesmo nos casos em que a parceira foi submetida a uma cirurgia de grande porte, os homens não expressaram sentimentos de pesar e tristeza e, em geral, ficaram satisfeitos se a cirurgia foi bem-sucedida no controle da dor e na melhoria do cotidiano, mesmo às custas de afetar a fertilidade. Uma possível explicação para o fato de alguns homens de nosso estudo não estarem preocupados com a fertilidade pode ser o fato de os casais já terem tido filhos. No entanto, mesmo entre aqueles que não tiveram filhos, a endometriose não teve um impacto devastador na fertilidade, e a prioridade mais importante foi a melhoria da qualidade de vida diária por meio do alívio da dor das mulheres. Desse modo, o impacto potencial da endometriose sobre a fertilidade de sua parceira, seja pela própria doença ou pela possibilidade de histerectomia, não foi uma grande preocupação em nossa amostra de homens.

Estudos anteriores referiram-se ao impacto negativo da histerectomia como um tratamento para endometriose devido à infertilidade. Culley et al. (2), relataram que para 81% dos homens entrevistados a endometriose afetou seus planos de ter filhos e provocou raiva e frustração, o que também foi descrito por outros autores (46, 55, 61). O impacto negativo de cirurgias de grande porte foi semelhante em dois estudos, que descreveram angústia para o casal e o parceiro principalmente quando parte da bexiga ou do intestino eram ressecados (46, 59).

Foi referido em estudos anteriores que os parceiros masculinos de mulheres com dor associada a endometriose tinham impacto negativo nas suas vidas sexuais bem como nas intimidades; no entanto, os achados são contraditórios (51). Também foi observado que alguns homens não tiveram redução de libido, mas necessitaram de um ajuste na frequência sexual dependendo da condição da parceira (46, 55, 56, 59, 61). Em nosso estudo, a maioria dos homens estava preocupada em ser o fator desencadeador de dor durante a relação sexual, e essa foi uma das principais preocupações no contexto do impacto negativo da doença na intimidade. Também encontramos que alguns homens procuraram compensar essas dificuldades na esfera sexual por meio de outras atividades, como o aumento da atividade física. Quando os tratamentos melhoraram o quadro de dor pélvica das mulheres, levou a uma melhora na relação do casal, incluindo nos relacionamentos sexuais e na intimidade.

Entretanto, os resultados anteriores sobre sexo e intimidade permanecem controversos. Hammerli et al. (60) relataram que 58% dos parceiros masculinos de mulheres com endometriose estavam satisfeitos com sua vida sexual. Pelo contrário, Culley *et al.* (2) constataram que quase 50% dos casais relataram uma frequência sexual ocasional ou inexistente; no entanto, pelo menos 50% desses homens não identificaram isso como um problema. A dispareunia profunda é um sintoma comum em mulheres com endometriose, que persiste por muitos anos e apresenta dificuldades para as relações sexuais. Alguns homens relataram que evitaram a relação sexual devido ao medo de causar dor ao parceiro (51, 59), o que pode aumentar os sentimentos de angústia e culpa (46).

Foi previamente observado que a endometriose afeta negativamente a renda familiar (2, 55, 61); entretanto, em nosso estudo, os homens não mencionaram essa questão como uma preocupação. Provavelmente não surgiu em nosso estudo, pois todos os participantes eram parceiros de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde, que oferece atendimento médico gratuito.

Com nosso estudo, foi possível a randomização das participantes para o uso de um de dois anticoncepcionais, a avaliação de dois biomarcadores, a correlação dos níveis séricos de LNG e ENG com os escores de dor e o período de acompanhamento de 24 meses. Além do mais, conseguimos dar voz aos parceiros masculinos para falar sobre suas experiências de conviver com suas parceiras com dor pélvica associada à endometriose. Foi o primeiro estudo latino-americano em que conseguimos ouvir os participantes de um contexto social e geográfico diferente dos estudos anteriores. Nosso estudo também foi diferente dos anteriores pois incluía alguns homens que já tinham filhos ou não estavam interessados em ter filhos, evidenciando que nem sempre a principal preocupação em relação à endometriose é a infertilidade, mas sim, o bem-estar da parceira e o controle das queixas de dor. Da mesma forma, contribuímos para levantar aspectos sobre a vida sexual e a intimidade do ponto de vista masculino, questão para a qual a informação ainda é escassa.

A taxa total de descontinuação e perda de acompanhamento de 32/51 (63%) participantes no braço do SIU-LNG de 52mg e 34/52 (65%) no braço de implante ENG foi um ponto limitante. No entanto, recalculamos o poder de nossa amostra para comparar o valor delta médio (no início do estudo e 24 meses de acompanhamento) para dor pélvica crônica, dismenorreia e os biomarcadores CA-125 e CD23 solúvel com base em nossa amostra final, entre os dois grupos de tratamento, assumindo um nível de significância de 0,05. Com base na análise final da amostra, não foi possível estabelecer diferenças entre os grupos em relação à dor pélvica crônica e dismenorreia; no entanto, foi possível supor que a avaliação dos

biomarcadores teve poder adequado. Pequenos ensaios, se conduzidos corretamente, podem, ser úteis porque, apesar do baixo poder, seus resultados podem ser usados em meta-análises (89). Além disso, devido às diferenças na constituição física dos anticoncepcionais estudados, não foi possível realizar um estudo duplo-cego, o que representa uma fonte potencial de viés (79). Como não excluimos mulheres com endometriomas e não separamos pacientes com diferentes estágios da doença, não conseguimos apontar evidências para mostrar que o SIU-LNG com 52mg ou o implante com ENG podem ser usados para tratar mulheres com endometriomas. Além disso, não podemos generalizar nossos resultados para incluir mulheres com diferentes localizações da doença e só podemos recomendar o uso do implante com ENG ou do SIU-LNG com 52mg para mulheres com endometriose sintomática e/ou profunda. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o papel dos níveis de LNG ou ENG e dos biomarcadores estudados aqui, particularmente o CA-125, na redução dos escores de dor.

Podemos considerar como a principal limitação da pesquisa qualitativa realizada com os homens parceiros de mulheres com dor pélvica crônica associada à endometriose que convidamos apenas parceiros masculinos de mulheres em tratamento para dor pélvica associada à endometriose, e não conseguimos ilustrar as experiências de parceiros masculinos de mulheres com sintomas leves de endometriose.

De modo geral, os resultados do estudo podem ser úteis para profissionais de saúde na orientação de mulheres com dor associada à endometriose. Progestagênios como o implante com ENG e o SIU-LNG com 52mg podem inibir a expressão do receptor de estrogênio e progestagênio na superfície endometrial, reduzindo a atividade inflamatória e a dor pélvica. É importante, entretanto, ressaltar que as informações a respeito do uso em endometriose do implante com ENG e do SIU-LNG com 52mg são limitadas (39). Além disso, nenhum tratamento hormonal é capaz de curar a endometriose, embora muitos ofereçam controle da dor em muitas usuárias.

As informações coletadas através das entrevistas evidenciaram que os homens não receberam informações ou apoio dos profissionais de saúde sobre o significado e impacto da endometriose na vida do casal. Também não foram abordados e acolhidos em relação às suas necessidades, emoções ou dificuldades pelos profissionais de saúde. Da mesma forma, já foi mostrado que parceiros masculinos de mulheres com endometriose relataram exclusão das consultas médicas de seus parceiros e falta de apoio dos profissionais de saúde e do sistema de saúde (2, 61). Além disso, Ameratunga et al. (61) relataram que 80% dos homens em seu estudo falaram que não receberam informações sobre a doença ou seu impacto no cotidiano

dos casais, e um terço considerou que os profissionais de saúde não os envolveram no processo de tomada de decisão.

A endometriose é uma doença que impacta negativamente a qualidade de vida da mulher e esse impacto extrapola para o parceiro, familiares e pessoas do seu núcleo de convívio social. A oportunidade em se oferecer um tratamento hormonal, como o implante de ENG ou o SIU-LNG com 52mg, ou até mesmo cirúrgico, auxilia na melhora da qualidade de vida conjugal pois além de melhorar a dor pélvica crônica e dispareunia, melhora o cotidiano do parceiro. Sendo assim, a endometriose não deve ser abordada de forma isolada visando apenas a melhora da qualidade de vida da mulher e sim, abordada em todas as suas facetas.

## CONCLUSÕES

Nossos achados mostraram que o implante com ENG foi semelhante ao SIU-LNG com 52 mg na capacidade de controlar a dor associada à endometriose em um período de 24 meses. Não houve, no entanto, correlação direta dos níveis dos biomarcadores e redução nos escores de dor avaliados pela EVA para dor pélvica crônica ou dismenorreia.

Houve redução significativa nos escores de dor pélvica crônica e entre as usuárias do implante de ENG nos 24 meses observados.

Nas usuárias do implante com ENG, nenhuma correlação foi encontrada entre os escores de dor e os níveis séricos de ENG durante os 24 meses observados.

Nas usuárias do implante com ENG foi observada redução significativa dos níveis de CD23 solúvel e CA-125 entre 6 e 24 meses, no entanto, não houve correlação direta dos níveis desses biomarcadores e redução nos escores de dor avaliados pela EVA para dor pélvica crônica ou dismenorreia.

Houve redução significativa nos escores de dor pélvica crônica e entre as usuárias do SIU-LNG com 52 mg de levonorgestrel nos 24 meses observados.

Nas usuárias do SIU-LNG com 52 mg de levonorgestrel, nenhuma correlação foi encontrada entre os escores de dor e os níveis séricos de LNG durante os 24 meses observados.

Nas usuárias do SIU-LNG com 52 mg de levonorgestrel, foi observada redução significativa dos níveis de CD23 solúvel entre 6 e 24 meses, no entanto, não foi observada redução significativa dos níveis de CA-125. Ainda assim, não houve correlação direta dos níveis desses biomarcadores e redução nos escores de dor avaliados pela EVA para dor pélvica crônica ou dismenorreia.

A dor pélvica associada à endometriose afeta o cotidiano dos parceiros masculinos em nível individual. Os parceiros masculinos de mulheres com dor associada à endometriose em nosso estudo se viram perdidos no cotidiano por falta de informações sobre a doença. Sua principal fonte de conhecimento veio de sua parceira.

Os parceiros masculinos referiram repercussões profundas em suas vidas com impacto em seus relacionamentos e produzindo sentimentos de angústias.

Os parceiros desconheciam as opções de tratamento, assim como o curso da doença. Eles informaram que houve falta da ajuda dos profissionais de saúde para auxiliá-los na compreensão da doença e sobre as diferentes opções de tratamento.

As principais preocupações dos parceiros homens eram as possibilidades de cura, pois isso lhes permitiria vivenciar uma vida mais agradável e plena ao lado da parceira, com melhora inclusive, da intimidade sexual. Todavia, não tinham conhecimento de que a endometriose é uma patologia sem cura definitiva. Foi observado uma lacuna no manejo da endometriose entre os serviços de saúde e os parceiros dessas mulheres. Nosso estudo evidenciou a necessidade de estabelecer uma melhor comunicação entre os serviços de saúde por meio de uma abordagem biopsicossocial inclusiva; focando não só nas mulheres, mas também nos parceiros masculinos e na família, o que poderia contribuir para uma melhor compreensão e conscientização da doença na sociedade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33(3):189-193.
2. Culley L, Law C, Hudson N, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. A qualitative study of the impact of endometriosis on male partners. *Hum Reprod*, 2017. 32(8):1667-1673.
3. Huntington A, Gilmour J. A life shaped by pain: women and endometriosis. *Clin Nurs*. 2005;14(9):1124-1132.
4. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):555-565.
5. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-412.
6. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-275.
7. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789-1799.
8. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67(5):817-821.
9. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril*. 2012;98(3):564-571.
10. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(3):121-130.
11. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:1-15.
12. Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis - morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J Lab Physicians*. 2010;2(1):1-9.
13. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315-324.
14. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-596.
15. Donnez J. Introduction: From pathogenesis to therapy, deep endometriosis remains a source of controversy. *Fertil Steril*. 2017;108(6):869-871.
16. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 1999;14(4):1080-1086.
17. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;108(6):872-885.
18. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril*. 2012;98(6 Suppl):S1-S62.

19. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651-674.
20. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD012179.
21. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, Fraser I, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD012019.
22. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-5327.
23. Fassbender A, Burney RO, O DF, D'Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:130854.
24. de Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Petta CA, Abrão MS, Ferriani RA. The levonorgestrel-releasing intrauterine device reduces CA-125 serum levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):742-744.
25. Margatho D, Mota Carvalho N, Eloy L, Bahamondes L. Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(5):344-350.
26. Hirsch M, Duffy JMN, Deguara CS, Davis CJ, Khan KS. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:102-107.
27. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-1108.
28. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64(2):321-324.
29. Rosa E Silva AC, Rosa E Silva JC, Ferriani RA. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96(3):206-207.
30. Odukoya OA, Bansal A, Wilson P, Lim K, Weetman AP, Cooke ID. Soluble CD23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996;11(9):2018-2021.
31. Matalliotakis IM, Neonaki MA, Koumantaki YG, Goumenou AG, Kyriakou DS, Koumantakis EE. A randomized comparison of danazol and leuprolide acetate suppression of serum soluble CD23 levels in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6 Pt 1):810-813.
32. Ramos IM, Podgaec S, Abrão MS, Oliveira RD, Baracat EC. Evaluation of CA-125 and soluble CD-23 in patients with pelvic endometriosis: a case-control study. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2012;58(1):26-32.
33. National Guideline Alliance (UK). Endometriosis: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); September 2017.

34. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1244-1256.
35. Brown J, Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. *JAMA*. 2015;313(3):296-297.
36. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003;46 Suppl 1:S7-S16.
37. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1993-1998.
38. Fillingim RB, Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(4):485-501.
39. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1129-1136.
40. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, 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(2):305-309.
41. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
42. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod*. 2004;19(1):179-184.
43. Bahamondes L, Valeria Bahamondes M, Shulman LP. Non-contraceptive benefits of hormonal and intrauterine reversible contraceptive methods. *Hum Reprod Update*. 2015;21(5):640-651.
44. Medsafe [Internet]- New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. 2021; Available from: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/Mirenauius.pdf>.
45. NEXPLANON® (etonogestrel implant) 68 mg Radiopaque | Official Site [Internet]. 2021; Available from: <https://www.nexplanon.com/>.
46. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod*. 2016;31(11):2577-2586.
47. De Graaff AA, Dirksen CD, Simoons S, De Bie B, Hummelshoj L, D'Hooghe TM, et al. Quality of life outcomes in women with endometriosis are highly influenced by recruitment strategies. *Hum Reprod*. 2015;30(6):1331-1341.
48. Culley L, Hudson N, Mitchell H, Law C, Denny E, Raine-Fenning N. Endometriosis: improving the wellbeing of couples Summary report and recommendations [Internet]. 2013; Available from: <https://www.dmu.ac.uk/research/centres-institutes/crr/index.aspx>.

49. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(6):625-639.
50. Baanders AN, Heijmans MJ. The impact of chronic diseases: the partner's perspective. *Fam Community Health*. 2007;30(4):305-317.
51. Facchin F, Buggio L, Saita E. Partners' perspective in endometriosis research and treatment: A systematic review of qualitative and quantitative evidence [published online ahead of print, 2020 Aug 6]. *J Psychosom Res*. 2020;137:110213.
52. Denny E. Women's experience of endometriosis. *J Adv Nurs*. 2004;46(6):641-648.
53. Fourquet J, Gao X, Zavala D, Orengo JC, Abac S, Ruiz A, et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424-2428.
54. Sepulcri RP, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142(1):53-56.
55. Fernandez I, Reid C, Dziurawiec S. Living with endometriosis: the perspective of male partners. *J Psychosom Res*. 2006;61(4):433-438.
56. Strzempko Butt F, Chesla C. Relational patterns of couples living with chronic pelvic pain from endometriosis. *Qual Health Res*. 2007;17(5):571-585.
57. Luttk ML, Jaarsma T, Lesman I, Sanderman R, Hagedoorn M. Quality of life in partners of people with congestive heart failure: gender and involvement in care. *J Adv Nurs*. 2009;65(7):1442-1451.
58. Kuyper MB, Wester F. In the shadow: the impact of chronic illness on the patient's partner. *Qual Health Res*. 1998;8(2):237-253.
59. Pluchino N, Wenger JM, Petignat P, Tal R, Bolmont M, Taylor HS et al. Sexual function in endometriosis patients and their partners: effect of the disease and consequences of treatment. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):762-774.
60. Hämmerli S, Kohl Schwartz AS, Geraedts K, Imesch P, Rauchfuss M, Wölfler MM, et al. Does Endometriosis Affect Sexual Activity and Satisfaction of the Man Partner? A Comparison of Partners From Women Diagnosed With Endometriosis and Controls. *J Sex Med*. 2018;15(6):853-865.
61. Ameratunga D, Flemming T, Angstetra D, Ng SK, Sneddon A. Exploring the impact of endometriosis on partners. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(6):1048-1053.
62. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485-488.
63. Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MO, Carvalho FM, Abrão MS, de Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deeply infiltrating endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;106(3):198-201.
64. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(1):3-7.
65. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain

- measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:138.
66. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
  67. Bula Mirena® levonorgestrel [Internet]. 2021; Available from: [https://www.bayer.com.br/sites/bayer\\_com\\_br/files/2021-02/Mirena\\_Paciente.pdf](https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-02/Mirena_Paciente.pdf).
  68. Beasley A, Schutt-Ainé A. Contraceptive procedures. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013;40(4):697-729.
  69. Willis DG, Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Cohen MZ. Distinguishing Features and Similarities Between Descriptive Phenomenological and Qualitative Description Research. *West J Nurs Res*. 2016;38(9):1185-1204.
  70. Mora, J., *Dicionário de Filosofia*. 1978: Publicações Dom Quixote Lisboa.
  71. Patton, M., *Designing Qualitative Studies - Purposeful Sampling*. *Qual Eval Res Methods*, 1990: p. 169–86.
  72. Turato, E., *Tratado da metodologia da pesquisa clínico-qualitativa*. Vozes, 2003.
  73. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*, 2006. 3(2).
  74. Fontanella BJB, Ricas J, Turato ER. Amostragem por saturação em pesquisas qualitativas em saúde: contribuições teóricas. *Cadernos de Saúde Pública*, 2021. 24: p. 17-27. Portugues.
  75. Kvale S. Dominance Through Interviews and Dialogues. *Sage Journals*, 2006. 12(2).
  76. Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of Qualitative Research*. Thousand Oaks: Sage Publications, 1994.
  77. Bardin L. *Análise de conteúdo*. São Paulo: Edições 70, 2011
  78. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-357.
  79. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70.
  80. Bahamondes L, Brache V, Meirik O, Ali M, Habib N, Landoulsi S; WHO Study Group on Contraceptive Implants for Women. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2527-2538.

## APÊNDICES

### APÊNDICE 1. FICHA DE COLETA DE DADOS (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO: INÍCIO ATÉ 6 MESES)

Ensaio clínico randomizado da avaliação dos níveis séricos dos marcadores CA-125 e CD-23 e da densidade das fibras nervosas no endométrio de pacientes com dor associada à endometriose antes e aos 6 meses de uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel ou do implante subdérmico de etonogestrel.

NÚMERO DE ALOCAÇÃO: \_ \_ \_ \_

Idade (em anos completos): \_ \_ \_ \_

Cor da pele: branca / preta / parda / indígena

Idade da menarca (em anos completos): \_ \_ \_ \_

Número de partos: Nulípara / Primípara / Secundípara / Tercípara / Multípara

Número de gestações: Nuligesta / Primigesta / Secundigesta / Tercigesta / Multigesta

Número de abortos: Nenhum / Um / Dois / Três ou mais

Peso: kg / Estatura: \_ \_ \_ m / IMC: \_ \_ \_ (Baixo peso <18,5 kg/m<sup>2</sup>; Adequado entre 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>; Sobrepeso entre 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade entre 30-39,9 kg/m<sup>2</sup>; Obesidade mórbida acima de 40 kg/m<sup>2</sup>)

Uso de medicações para dor no início do estudo: Sim Não

Grau da endometriose: Cirúrgico: Sim / Não

Grau I / Mínimo Grau II / Leve Grau III / Moderada Grau IV / Grave

Imagem: Sim / Não Órgão/compartimento acometido:

#### PRIMEIRA VISITA

DATA: \_ \_ \_ \_ SIU-LNG / Implante ENG

Escore de dor pela EVA:

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

CA-125

CD-23

#### SEGUNDA VISITA

DATA: \_ \_ \_ \_

Escore de dor pela EVA:

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

CA-125

CD-23

#### TERCEIRA VISITA

DATA: \_ \_ \_ \_

Escore de dor pela EVA:

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

CA-125

CD-23

**APÊNDICE 2. FICHA DE COLETA DE DADOS (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO 12 A 24 MESES) ESCALA VISUAL ANALÓGICA DE DOR (EVA)**

| <b>AVALIAÇÃO DA DOR COM 12 MESES DA ENTRADA DO ESTUDO</b>                                                                                                                                                                                      |                 |                     |                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|
| Número de alocação:                                                                                                                                                                                                                            |                 |                     |                             |
| <p>Por favor marque o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você v em sentindo conforme escala (régua) lhe fornecida.</p> <p>Sendo 0: sem dor; 1 a 4: dor leve; 5 a 7: dor moderada; 8 a 10: a pior dor existente</p> |                 |                     |                             |
| <b>PRIMEIRA VISITA</b>                                                                                                                                                                                                                         |                 | Data:               |                             |
| <b>Sem dor</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Dor leve</b> | <b>Dor moderada</b> | <b>A pior dor existente</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                     |                             |
| <b>AVALIAÇÃO DA DOR APÓS 18 MESES DA ENTRADA NO ESTUDO</b>                                                                                                                                                                                     |                 |                     |                             |
| Número de alocação:                                                                                                                                                                                                                            |                 |                     |                             |
| <p>Por favor marque o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você v em sentindo conforme escala (régua) lhe fornecida.</p> <p>Sendo 0: sem dor; 1 a 4: dor leve; 5 a 7: dor moderada; 8 a 10: a pior dor existente</p> |                 |                     |                             |
| <b>SEGUNDA VISITA</b>                                                                                                                                                                                                                          |                 | Data:               |                             |
| <b>Sem dor</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Dor leve</b> | <b>Dor moderada</b> | <b>A pior dor existente</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                     |                             |
| <b>AVALIAÇÃO DA DOR APÓS 24 MESES DA ENTRADA NO ESTUDO</b>                                                                                                                                                                                     |                 |                     |                             |
| Número de alocação:                                                                                                                                                                                                                            |                 |                     |                             |
| <p>Por favor marque o número que você acredita corresponder à intensidade da dor que você v em sentindo conforme escala (régua) lhe fornecida.</p> <p>Sendo 0: sem dor; 1 a 4: dor leve; 5 a 7: dor moderada; 8 a 10: a pior dor existente</p> |                 |                     |                             |
| <b>TERCEIRA VISITA</b>                                                                                                                                                                                                                         |                 | Data:               |                             |
| <b>Sem dor</b>                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Dor leve</b> | <b>Dor moderada</b> | <b>A pior dor existente</b> |
|                                                                                                                                                                                                                                                |                 |                     |                             |

**APÊNDICE 3: FICHA DE DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS (PESQUISA QUALITATIVA):**

Número de prontuário:

Nome (Abreviatura):

Idade: Data Nascimento:

Etnia: Escolaridade

Tempo de relacionamento com parceira até o momento

0-5 anos

6-10 anos

11-15 anos

16-20 anos

≥21 anos

Tempo do diagnóstico da endometriose até o momento

0-5 anos

6-10 anos

11-15 anos

16-20 anos

Tempo juntos quando foi diagnosticada a endometriose

Tipo de tratamento da parceira

SIU-LNG

IMPLANTE com ENG

#### **APÊNDICE 4: ROTEIRO DA ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA OS PARCEIROS DE MULHERES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM TRATAMENTO**

##### **1. EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO CLÍNICO PARA ENDOMETRIOSE**

1. O que você acha que é a endometriose?
2. Você já tinha ouvido falar ou sabia que era a endometriose antes do diagnóstico de sua parceira (o que você sabia; onde você tinha ouvido falar sobre a endometriose?)
3. O que você pensou quando você e sua parceira receberam o diagnóstico?
4. Você sabia sobre possíveis tratamentos da endometriose? (o que você sabia; O que você pensou quando foi proposto o tratamento?)
5. Você sabe qual tratamento ela usa no momento? Qual foi o tratamento proposto?
6. Como você imaginou que o tratamento clínico proposto (SIU-LNG ou ENG) seria para sua parceira?
7. Como foi o início do tratamento (facilidades e dificuldades/dúvidas e certezas/confiança no tratamento)?
8. Você acha que a partir do tratamento houve ou não mudanças na doença da sua parceira? Quais? Quando começou a perceber as mudanças? Qual você achou mais importante?
9. Após esses 24 meses de tratamento, em sua percepção houve melhora no relacionamento entre vocês?
10. Como você se sente hoje? Era o mesmo que esperava há 2 anos? Superou ou não suas expectativas?

##### **2. EM RELAÇÃO À SEXO E INTIMIDADE:**

1. Como costuma ser a frequência de relação sexual de vocês?
2. Houve mudanças na frequência nos últimos 2 anos? Como foi isso para você?
3. A redução de atividade sexual é um problema para você? Você aceita a situação? Compreende?
4. Você apresenta redução da vontade de ter relações sexuais? Tem alteração de humor: ansiedade, raiva, tristeza?
5. Sua parceira sente dor na relação sexual? Se sim, como você se sente com essa dor?

6. Como você se sente em relação ao desencadeamento de dor durante e após atividade sexual?

### 3. SUPORTE EM TAREFAS DE CASA/FILHOS APÓS TRATAMENTO

1. Você costumava ajudar no que diz respeito ao tratamento, levando a consultas, ajudar a discutir diversos tratamentos propostos, cuidados pós cirúrgicos, quanto a isso, houve melhora após o tratamento iniciado há 2 anos?
2. Em relação aos cuidados da casa, dos filhos, houve maior ou igual participação sua após o tratamento iniciado há 2 anos?
3. Em relação ao suporte emocional que é necessário com alguém com alguma doença crônica, como escutar melhor, ter paciência, compreensão, estar sempre por perto, ouvir sentimentos da pessoa doente, houve melhora após o tratamento?
4. O que você acha do tratamento que a sua parceira está utilizando você se sente como?

### 4. FALTA DE APOIO EMOCIONAL

1. Em relação aos seus sentimentos durante o processo da doença da sua parceira, você recebeu apoio emocional durante a fase de tratamento? De quem de que forma?
2. Foi bom eficiente esse apoio ?
3. O que foi o que mais ajudou você? O que não o ajudou ou incomodou?
4. Como você se sente em relação ao apoio emocional que lhe foi dado, se isto ocorreu?
5. Agora, se após pelo menos 2 anos que sua parceira se trata clinicamente, como você se sente em relação ao tratamento? Houve impacto positivo para você? Na sua opinião houve melhora ou piora do quadro da endometriose?

### 5. IMPACTO NO DESEJO EM TER FILHOS/TRATAMENTO PARA INFERTILIDADE

1. Vocês têm filhos? Desejam ter ou ter mais?
2. Algum de vocês já tem filhos? Vocês têm filhos juntos?
3. Tem sensação de “impotência” em relação as dificuldades em ter filhos?
4. A endometriose afetou os planos em ter filhos? Por quê? De que forma?
5. Hoje ainda afeta?
6. Para você? Teve repercussões na vida de casal? Quais?

7. Vocês procuraram tratamento para engravidar no passado? Está nos seus planos voltar a procurar tratamentos para engravidar?

#### 6. APOIO DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL

1. Alguma ocasião durante todos os tratamentos propostos para sua parceira, em algum momento, algum profissional de saúde chegou a abordar você em relação a como você se sentia nesse processo todo?
2. Quais seriam as suas sugestões que um profissional de saúde deveria abordar com os parceiros destas pacientes no momento do diagnóstico e durante o tratamento da endometriose?

## **APÊNDICE 5. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES)**

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DOS MARCADORES CA-125 E CD-23 E DA DENSIDADE DAS FIBRAS NERVOSAS NO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE ANTES E AOS 6 MESES DE USO DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL OU DO IMPLANTE SUBDÉRMICO DE ETONOGESTREL

Pesquisador responsável pelo projeto: Dra. Deborah Margatho Ramos Gonçalves. Orientador: Prof. Dr. Luis Bahamondes. Número do CAAE: 57797616.8.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento. Justificativa e objetivos: A endometriose é uma doença na qual há desenvolvimento de células endometriais fora do útero. Este estudo é complementar a outro estudo sobre dor e endometriose, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp e visa avaliar dois tratamentos hormonais (DIU hormonal e implante hormonal) para a melhora da dor em mulheres com esta doença, as amostras para a análise de sangue já foram coletadas anteriormente para este estudo. Ambos os produtos estão aprovados para uso no Brasil como métodos contraceptivos, o DIU com nome de Mirena e o implante com nome de Implanon. Este estudo avaliará níveis de duas substâncias no sangue a quantidade de fibras nervosas do útero antes e seis meses depois da entrada no estudo. Procedimentos: Você será convidada no dia da consulta no ambulatório de Planejamento Familiar da Unicamp para ingressar no estudo. Na primeira consulta, se você estiver usando algum método contraceptivo hormonal, será colocado ou o DIU hormonal ou o implante (após sorteio), e esse outro método será suspenso imediatamente. Porém, se não estiver usando métodos contraceptivos hormonais, aguardaremos a próxima menstruação para a inserção do DIU ou do implante. O tratamento oferecido se dará por meio de sorteio, DIU

hormonal ou implante. Durante o acompanhamento do estudo, serão necessárias duas consultas em nosso serviço, sendo a primeira no dia em que aceitar participar e a outra com mais ou menos seis meses após. Nesses dois momentos, você deverá: responder o grau de sua dor e dor na relação sexual através da visualização de uma escala da dor; ser submetida a biópsia de endométrio (revestimento interno do útero). Apenas na primeira consulta você será submetida a um exame de ultrassonografia pélvica por via endovaginal (pela vagina) ou por via trans abdominal (pela barriga). Desconfortos e riscos: Quanto ao exame de ultrassonografia, o desconforto é mínimo. Será usado preservativo estéril para o exame via endovaginal. Quanto à biópsia endometrial, geralmente é um procedimento indolor e consiste em colocar um canudinho, através do colo do útero para realizar coleta de amostras (biópsias) do seu endométrio, pode haver cólica e pouco sangramento após a sua realização. Para a colocação do DIU é necessário colocação dentro da vagina do aparelho que chamamos de espéculo (“bico de pato”) para posterior introdução do DIU. Geralmente pode haver leve sangramento e dor tipo cólica menstrual e que melhoram momentos após. Pode ocorrer expulsão do DIU, e com isto, você sairá do estudo, mas será acompanhada no ambulatório e poderá colocar novamente outro DIU. Pode ocorrer perfuração do útero no momento da sua inserção (ocorrência de 1 caso em 1000), necessitando de cirurgia (laparoscopia) para removê-lo caso ocorra esta intercorrência. Neste caso você não poderá participar do estudo, mas será acompanhada e tratada desta complicação em nosso serviço, podendo ser necessário nesse caso, realizar uma cirurgia como mencionado anteriormente. Em relação ao implante, sua colocação é feita embaixo da pele do braço a 8 cm do cotovelo, com anestesia local. Geralmente a dor da colocação é leve. Pode ficar um pequeno acúmulo de sangue no local (hematoma) e pouca dor, que melhoram após alguns dias. Poderá ocorrer expulsão do implante e neste caso você não poderá participar do estudo, no entanto podemos oferecer outro tratamento para controle da dor. Você não deve participar deste estudo se: não estiver entre 18 e 45 anos; possuir desejo atual de engravidar ou estiver grávida; tiver história de parto com infecção ou aborto infectado nos últimos 3 meses; estiver com infecção aguda no colo do útero caracterizada por presença de secreção com pus (chamada de cervicite purulenta); apresentar doenças malignas (câncer) no colo do útero ou na mama; apresentar doenças malignas (câncer) que sejam dependentes de hormônios; apresentar sangramento uterino sem causa definida; tiver história de anormalidades uterinas, de nascimento ou adquiridas no decorrer da vida; você não possuir útero (removido por meio de cirurgia ou anormalidade de nascimento); você possuir condições associadas com aumento do risco de infecções pélvicas, como possuir múltiplos parceiros sexuais e não possuir hábito de usar preservativos; você possuir doenças ativas do fígado; você possuir tumor maligno no

fígado; você tiver história de entupimento nas veias (chamado de trombose); você apresentar ou tiver história de alergia de qualquer componente do DIU de hormônio ou do implante; fizer uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas. Benefícios: O principal benefício a você na participação deste estudo é controlar e minimizar a dor causada pela endometriose. Além disto, através de sua participação, este estudo estará contribuindo para o avanço do conhecimento sobre o tratamento da dor pélvica nas mulheres que têm endometriose. Acompanhamento e assistência: As participantes da pesquisa serão acompanhadas no ambulatório de Planejamento Familiar pela própria pesquisadora e por uma equipe de pesquisa. Havendo melhora significativa dos sintomas de dor, lhe será garantido o uso posteriormente do método (implante ou DIU medicado) após término do estudo. Caso apresente qualquer efeito adverso decorrente da medicação, você poderá ter atendimento no próprio ambulatório onde é realizada a pesquisa. É também garantido seu tratamento após o término do estudo assim como no caso de você desistir do estudo. Você será informada de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova informação pertencente ao mesmo. Fica também assegurada a todas as participantes que ao final do estudo, possuam acesso gratuito e por tempo indeterminado, ao melhor método terapêutico (caso comprovado benefício) tão logo a sua participação individual no estudo tenha terminado e pelo tempo que lhe for benéfico. Sigilo e privacidade: As informações sobre seus dados gerados na participação deste estudo serão registrados em seu prontuário. Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores; os resultados de seus exames poderão ser utilizados em trabalhos científicos. Solicitamos também a sua autorização para que possamos publicar os resultados do estudo em congressos e revistas científicas sem que seu nome seja citado ou que apareça. Ressarcimento e Indenização: Será fornecido ressarcimento em casos de gastos relativos à transporte e alimentação, e dos acompanhantes, quando necessário, em cada uma das consultas agendadas da pesquisa. Você deverá estar ciente de que não receberá compensação financeira por participação neste estudo. A Sra. terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Armazenamento de material biológico: As biópsias endometriais serão armazenadas em local adequado da UNICAMP (no acervo do laboratório de patologia do HC da UNICAMP). Serão usadas todas as amostras para a finalidade deste projeto específico e caso haja excedentes os mesmos serão descartados ao final da pesquisa. Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo ou no caso de qualquer efeito adverso que venha a ter com a medicação, você poderá entrar em contato via telefone ou mesmo procurar atendimento, nos telefones (19) 3289-2856, (19) 35217087, (19) 35217176 ou (19) 35217642 e falar com a pesquisadora, ou com membros da equipe do projeto,

das 07:00 às 11:00 horas, às segundas, terças, quartas e sextas-feiras no ambulatório de Planejamento Familiar. Situado na Rua Vital Brasil, 200, Cidade Universitária, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Prédio em frente a porta do HC da UNICAMP). Também pode enviar e-mails para: debmargatho@gmail.com, bahamond@caism.unicamp.br. Em caso de necessidade de atendimento de urgência fora do horário do ambulatório, você poderá procurar o Pronto Socorro do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), localizado na UNICAMP, Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, Campinas, estado de São Paulo. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs as 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19)3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_ e-mail (opcional): \_\_\_\_\_

(Assinatura da participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Data: / /

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

Data: / / (Assinatura do pesquisador)

**APÊNDICE 6. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO ESTUDO QUANTITATIVO (EMENDA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DE 12 A 24 MESES)**

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA E DOS NÍVEIS SÉRICOS DOS MARCADORES CA-125 E CD 23 EM PACIENTES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE AOS 12, 18 E 24 MESES DE USO DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL OU DO IMPLANTE DE ETONOGESTREL

Pesquisador responsável pelo projeto: Dra. Deborah Margatho Ramos Gonçalves. Orientador: Prof. Dr. Luis Bahamondes. Número do CAAE: 57797616.8.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador. Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento. Justificativa e objetivos: A endometriose é uma doença na qual há desenvolvimento de células endometriais fora do útero. Este estudo é complementar a outro estudo sobre dor e endometriose, já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp e visa avaliar o seguimento por mais 18 meses das usuárias de dois tratamentos hormonais (DIU hormonal e implante hormonal) para a melhora da dor em mulheres com esta doença. Ambos os produtos estão aprovados para uso no Brasil como métodos contraceptivos, o DIU com nome de Mirena® e o implante com nome de Implanon®. Este estudo avaliará níveis de duas substâncias no sangue bem como a qualidade de vida das mulheres vivendo com endometriose por meio de questionário com 12, 18 e 24 meses após a entrada no estudo. Procedimentos: Você será convidada no dia da consulta no ambulatório de Planejamento Familiar da Unicamp para continuar no estudo proposto anteriormente. Durante o acompanhamento do estudo, serão necessárias três consultas em nosso serviço, sendo a primeira no dia em que aceitar participar (12 meses após a colocação do implante ou do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) outra com 18 meses e a última com 24 meses após. Nesses três momentos, você deverá: responder o grau de sua dor e dos na

relação sexual através da visualização de uma escala da dor; responder questionário de qualidade de vida em mulheres vivendo com endometriose, colher amostra de sangue, aproximadamente 5ml (uma colher de sopa). Desconfortos e riscos: se ocorrer expulsão do DIU durante o seguimento, você sairá do estudo, mas será acompanhada no ambulatório e poderá colocar novamente outro DIU. Você não deve participar deste estudo se: não tiver aceitado, ou ter saído do estudo anterior (em que avaliou-se controle da dor com DIU hormonal ou implante em mulheres com endometriose por 180 dias) por algum motivo, em que o seguimento foi feito por 180 dias; não estiver entre 18 e 45 anos; possuir desejo atual de engravidar ou estiver grávida; tiver história de parto com infecção ou aborto infectado nos últimos 3 meses; estiver com infecção aguda no colo do útero caracterizada por presença de secreção com pus (chamada de cervicite purulenta); apresentar doenças malignas (câncer) no colo do útero ou na mama; apresentar doenças malignas (câncer) que sejam dependentes de hormônios; apresentar sangramento uterino sem causa definida; tiver história de anormalidades uterinas, de nascimento ou adquiridas no decorrer da vida; você não possuir útero (removido por meio de cirurgia ou anormalidade de nascimento); você possuir condições associadas com aumento do risco de infecções pélvicas, como possuir múltiplos parceiros sexuais e não possuir hábito de usar preservativos; você possuir doenças ativas do fígado; você possuir tumor maligno no fígado; você tiver história de entupimento nas veias (chamado de trombose); você apresentar ou tiver história de alergia de qualquer componente do DIU de hormônio ou do implante; fizer uso abusivo de álcool ou drogas ilícitas. Benefícios: O principal benefício a você na participação deste estudo é controlar e minimizar a dor causada pela endometriose. Além disto, através de sua participação, este estudo contribuirá para o avanço do conhecimento sobre o tratamento da dor pélvica nas mulheres que têm endometriose. Acompanhamento e assistência: As participantes da pesquisa serão acompanhadas no ambulatório de Planejamento Familiar pela própria pesquisadora e por uma equipe de pesquisa. Havendo melhora significativa dos sintomas de dor, lhe será garantido o uso posteriormente do método (implante ou DIU medicado) após término do estudo. Caso apresente qualquer efeito adverso decorrente da medicação, você poderá ter atendimento no próprio ambulatório onde é realizada a pesquisa. É também garantido seu tratamento após o término do estudo assim como no caso de você desistir do estudo. Você será informada de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova informação pertencente ao mesmo. Fica também assegurada a todas as participantes que ao final do estudo, possuam acesso gratuito e por tempo indeterminado, ao melhor método terapêutico (caso comprovado benefício) tão logo a sua participação individual no estudo tenha terminado e pelo tempo que lhe for benéfico. Sigilo e privacidade: As informações sobre seus dados gerados na

participação deste estudo serão registrados em seu prontuário. Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores; os resultados de seus exames poderão ser utilizados em trabalhos científicos. Solicitamos também a sua autorização para que possamos publicar os resultados do estudo em congressos e revistas científicas sem que seu nome seja citado ou que apareça. Ressarcimento e Indenização: será fornecido ressarcimento em casos de gastos relativos à transporte e alimentação, e dos acompanhantes, quando necessário, em cada uma das consultas agendadas da pesquisa. Você deverá estar ciente de que não receberá compensação financeira por sua participação neste estudo. A Sra. terá a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Armazenamento de material biológico: As alíquotas de sangue serão armazenadas sob congelamento em freezer a - 80°C em local adequado da UNICAMP (no acervo do laboratório de análises clínicas do CAISM-UNICAMP). Serão usadas todas as amostras para a finalidade deste projeto específico e caso haja excedentes os mesmos serão descartados ao final da pesquisa. Contato: Em caso de dúvidas sobre o estudo ou no caso de qualquer efeito adverso que venha a ter com a medicação, você poderá entrar em contato via telefone ou mesmo procurar atendimento, nos telefones (19) 3289-2856, (19) 35217087, (19) 35217176 ou (19) 35217642 e falar com a pesquisadora, ou com membros da equipe do projeto, das 07:00 às 11:00 horas, às segundas, terças, quartas e sextas-feiras no ambulatório de Planejamento Familiar. Situado na Rua Vital Brasil, 200, Cidade Universitária, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Prédio em frente a porta do HC da UNICAMP). Também pode enviar e-mails para: [debmarginho@gmail.com](mailto:debmarginho@gmail.com), [bahamond@caism.unicamp.br](mailto:bahamond@caism.unicamp.br). Em caso de necessidade de atendimento de urgência fora do horário do ambulatório, você poderá procurar o Pronto Socorro do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), localizado na UNICAMP, Rua Alexander Fleming, 101, Cidade Universitária, Campinas, estado de São Paulo. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521-8936 ou (19)3521-7187; e-mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br) O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar

e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_

e-mail (opcional): \_\_\_\_\_

(Assinatura da participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Data: / /

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

Data: / / (Assinatura do pesquisador)

## **APÊNDICE 7. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PESQUISA QUALITATIVA INICIAL E PARA VÍDEO-CHAMADA)**

### **VIVÊNCIAS DE PARCEIROS DE MULHERES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM TRATAMENTO CLÍNICO: ESTUDO QUALITATIVO**

Pesquisador responsável: Deborah Margatho Ramos Gonçalves.

Orientador: Dr Luis Bahamondes. Número do CAAE: 13192319.5.0000.5404

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa. Você foi escolhido a partir do prontuário de sua parceira a qual foi consultada via contato telefônico, acerca do possível convite a ser realizado com você para a sua participação nesta pesquisa. Sua parceira, por ter apresentado (ou apresentar) quadro de dor pélvica crônica secundária à endometriose, participou do estudo em que avaliamos dor pélvica crônica, dismenorreia (cólica menstrual) e qualidade de vida durante o uso de implante subdérmico liberador de etonogestrel (implante contraceptivo hormonal) ou do Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU hormonal) por pelo menos 24 meses para controle da dor. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante da pesquisa e poderá ser elaborado de três maneiras, como for mais conveniente a você que não poderá participar presencialmente da entrevista. Uma maneira seria enviar por e-mail o termo já assinado e rubricado por mim, pesquisadora e você, participante, me retorna assinado e rubricado, sendo uma via permanecendo em seu poder e uma comigo. A segunda maneira, você recebe o e-mail com o termo de consentimento livre e esclarecido e responde ao e-mail (corpo do e-mail) concordando em participar da pesquisa. A terceira maneira, seria eu ler este termo para você, participante, e gravar a sua concordância no áudio. Por favor, leia ou preste atenção com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento. Justificativa e objetivos: Estudar as vivências dos parceiros de mulheres com dor pélvica associada a endometriose em tratamento clínico. Os resultados deste estudo poderão auxiliar no planejamento de ações na abordagem do casal em que a mulher tenha dor associada a endometriose. O aprofundamento do conhecimento das questões emocionais do parceiro das mulheres nessa situação pode favorecer o

desenvolvimento de estratégias para ajudar aos casais a compreender o que estão vivenciando e colaborar para o crescimento, fortalecimento e a proximidade do relacionamento conjugal.

**Procedimentos:** Participando do estudo você está sendo convidado a participar de uma entrevista, num ambiente que você se sinta mais confortável e à vontade para responder às perguntas, por telefone ou pelo Skype, gravadas em áudio e direcionadas por um roteiro contendo questões garantindo o sigilo dos dados coletados. As perguntas serão relacionadas às vivências do cônjuge em relação ao tratamento clínico oferecido para a sua esposa; levantamento de questões a respeito de melhoria ou não da qualidade de vida e vida sexual do cônjuge; melhora do suporte do cônjuge em relação a outros afazeres domésticos e com filhos; expectativas quanto a abordagem do profissional de saúde em relação à abordagem do cônjuge no tratamento expectativa de ter ou não filhos. A entrevista será única e terá em média 45 minutos. Toda entrevista será gravada em áudio, resguardando a privacidade de informações. Os áudios das entrevistas serão transferidos para um computador da pesquisadora responsável e em seguida transcritos. Tais informações serão armazenadas em arquivos seguros do computador por 5 anos após a total finalização da pesquisa; momento em que os mesmos serão deletados e excluídos. As informações obtidas durante as entrevistas serão utilizadas exclusivamente para fins desta pesquisa.

**Desconfortos e riscos:** Você não deve participar deste estudo se apresentar diagnóstico de distúrbios psiquiátricos e ou cognitivos. Esta pesquisa não apresenta riscos previsíveis para os que aceitarem participar, porém, pode provocar algum desconforto pelo tempo despendido nas entrevistas (estima-se uma duração em média de 45 minutos) e pela mobilização emocional ao falar de suas vivências em relação ao tratamento de sua parceira que possui dor associada à endometriose. Em caso de uma eventual solicitação de assistência psicológica devido à mobilização de sentimentos decorrentes da pesquisa, o participante poderá ser encaminhado a profissionais competentes dentro do complexo da UNICAMP, após o encerramento ou interrupção da pesquisa.

**Benefícios:** Não haverá benefícios diretos aos participantes da pesquisa, porém contribuirão para o melhor conhecimento em relação às emoções que possam afligir os parceiros das mulheres que vivem com dor pélvica associada à endometriose. Deve-se ficar salientado que essas entrevistas não são um processo de tratamento psicoterapêutico.

**Acompanhamento e assistência:** Você tem o direito à assistência integral e gratuita devido a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário. Em caso de uma eventual solicitação de assistência psicológica devido à mobilização de sentimentos decorrentes da pesquisa, o participante poderá ser encaminhado a profissionais competentes dentro do complexo da UNICAMP, após o encerramento ou interrupção da pesquisa, bem como em casos que sejam detectadas pela

pesquisadora, situações que indiquem a necessidade de uma intervenção médica ou psicológica. O participante terá direito ao acesso aos resultados da pesquisa, sempre que solicitado. Será realizada apenas uma entrevista. Os participantes da pesquisa podem ser descontinuados do estudo se a pesquisadora notar, durante a entrevista, distúrbio psiquiátrico ou cognitivo não mencionado pelo participante inicialmente. Sigilo e privacidade: Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado. Os resultados do estudo não farão parte do prontuário médico. Ressarcimento e Indenização: Como suas visitas não farão parte de nenhuma visita agendada no hospital, o Sr. receberá um valor, por meio do centro de pesquisa, para custear todos os gastos relacionados à sua participação e de seu acompanhante (quando necessário) nesta pesquisa. Este valor pode ser recebido como adiantamento ou ressarcimento, converse com a equipe do estudo sobre qual seria a melhor forma para atender à sua necessidade. Não vamos pagar por visitas que não comparecer. A pesquisa será realizada no ambulatório de planejamento familiar - CAISM/UNICAMP. O estudo não deverá ser feito durante sua rotina de consulta médica ou durante seu horário de trabalho e de estudo. Você terá garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Contato: Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis via telefone (19) 3289-2856, (19) 35217087, (19) 35217176 ou (19) 35217642 das 07:00 às 11:00 horas, às quintas-feiras no ambulatório de Planejamento Familiar. Situado na Rua Vital Brasil, 200, Cidade Universitária, Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (Prédio em frente a porta do HC da UNICAMP). Também pode enviar e-mails para: [debmargatho@gmail.com](mailto:debmargatho@gmail.com). Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:00hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:30hs na Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126; CEP 13083-887 Campinas – SP; telefone (19) 3521- 8936 ou (19) 3521-7187; e- mail: [cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br). O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

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

e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: \_\_\_\_\_

Contato telefônico: \_\_\_\_\_

e-mail (opcional): \_\_\_\_\_

(Assinatura da participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Data: / /

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

Data: / / (Assinatura do pesquisador)

## ANEXOS

### ANEXO 1: PARECER CONSUBSTANCIADO CEP (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES E EXTENSÃO DE SEGUIMENTO PARA ATÉ 24 MESES)



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DA AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DOS MARCADORES CA-125 E CD-23 E DA DENSIDADE DAS FIBRAS NERVOSAS NO ENDOMÉTRIO DE PACIENTES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE ANTES E AOS 6 MESES DE USO DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL OU DO IMPLANTE SUBDÉRMICO DE ETONOGESTREL

**Pesquisador:** DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES

**Área Temática:** Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas);  
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

**Versão:** 6

**CAAE:** 57797616.8.0000.5404

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

**Patrocinador Principal:** FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.285.614

##### Apresentação do Projeto:

**Resumo:** Objetivos: Comparar níveis séricos dos marcadores CA-125 e CD-23 e da densidade das fibras nervosas no endométrio de pacientes com dor associada à endometriose antes e aos 6 meses de uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) ou do implante subdérmico de etonogestrel (ENG). Material e métodos: O desenho do estudo será um ensaio clínico, randomizado, aberto, comparativo, no qual serão avaliados níveis séricos dos marcadores CA-125 e CD-23 e a densidade de fibras nervosas no endométrio de pacientes com dor associada à endometriose antes e aos 6 meses de uso do SIU-LNG ou do implante subdérmico ENG. Serão avaliadas 100 mulheres com idade entre 18 e 45 anos com dor associada à endometriose com diagnóstico da doença firmado através de cirurgia laparoscópica ou laparotômica. Cada mulher que refira queixas de dor pélvica crônica e/ou dismenorréia com confirmação do diagnóstico de endometriose será convidada a participar do estudo no momento em que se apresentar no

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.285.614

Ambulatório de Planejamento Familiar da UNICAMP. Após recebido as orientações sobre a pesquisa e após ter aceitado participar, deverá ter ciência das informações contidas no termo de consentimento livre e esclarecido e de assiná-lo. Ao ser incluída no estudo, será alocada aleatoriamente, através de esquema de randomização gerado por computador com envelope opaco e selado. A randomização dividirá em dois grupos: 50 para o grupo do SIU-LNG e 50 para o grupo do implante de ENG. As participantes deverão ser submetidas em dois momentos (antes e após 6 meses) à quantificação do escore para dor através da visualização da escala visual analógica de dor (EVA), quantificação de dispareunia além de coleta de amostra sanguínea para realização marcadores para endometriose, o CA-125 e o CD-23 e coleta de biópsia endometrial com cureta Pipelle de Cornier®. Análise estatística: Teste t de Student será utilizado para as variáveis contínuas com distribuição normal e as variáveis sem distribuição normal serão avaliadas pelo teste de Mann-Whitney. Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas será utilizada para as variáveis dependentes numéricas. A comparação entre os grupos de tratamento será realizada pelo teste de Mann-Whitney

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Comparar níveis séricos dos marcadores CA-125 e CD-23 e da densidade das fibras nervosas no endométrio de pacientes com dor associada à endometriose com escore de dor e dispareunia de profundidade antes e aos 6 meses de uso do SIU-LNG ou do implante subdérmico liberador de ENG

**Objetivo Secundário:**

Comparar antes e aos 6 meses do uso do SIU-LNG e do implante de ENG, o escore de dor e dispareunia de profundidade com os níveis séricos do marcador CA-125.

Comparar antes e aos 6 meses do uso do SIU-LNG e do implante de ENG, o escore de dor e dispareunia de profundidade com os níveis séricos do marcador CD-23.

Comparar antes e aos 6 meses do uso do SIU-LNG e do implante de ENG, o escore de dor e dispareunia de profundidade com a densidade de fibras nervosas no endométrio.

Comparar os níveis de CA-125, de CD-23 e a densidade de fibras nervosas no endométrio entre as usuárias do SIU-LNG e as do implante liberador de ENG.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:** Desconforto e hematoma na punção venosa para coleta de sangue, desconforto tipo cólica na coleta de amostra endometrial. Desconforto e cólica na inserção do DIU de levonorgestrel; possibilidades de perfuração uterina, necessitando cirurgia para removê-lo caso ocorra esta intercorrência. Desconforto, dor local e hematoma no local de inserção do implante subdérmico de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.265.614

etonogestrel.

Benefícios: Controle da dor pélvica, dismenorréia, metrorragia, dispárea e contracepção.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Esta versão é resposta às pendências levantadas no Parecer Consubstanciado CEP n.º 2.260.347 de 05 de setembro de 2017.

Foi solicitado esclarecimento se será feita esta extensão apenas para participantes em seguimento ou se serão incluídas mais participantes.

RESPOSTA: será feita a extensão apenas para pacientes já em seguimento

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nesta versão foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_974201\_E1.pdf
- 2- PROJETO\_PESQUISA\_EXTENSAO\_SEGUIMENTO.pdf
- 3- CARTA\_RESPOSTA\_AO\_CEP\_10\_9\_2017.pdf

**Recomendações:**

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

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

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto considerado aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.285.614

cuidado (quando aplicável).

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

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

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

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

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

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.295.614

| Tipo Documento                                                        | Arquivo                                                            | Postagem            | Autor                         | Situação |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                                        | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_974201_E1.pdf                               | 11/09/2017 08:25:37 |                               | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | PROJETO_PESQUISA_EXTENSAO_S_EGUIMENTO.pdf                          | 11/09/2017 08:23:42 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Outros                                                                | CARTA_RESPOSTA_AO_CEP_10_9_2017.pdf                                | 11/09/2017 08:22:37 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | PROJETO_PESQUISA_EXTENSAO_S_EGUIMENTO_EMENDA.pdf                   | 10/08/2017 16:11:28 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Outros                                                                | Justificativa_emenda_2017.pdf                                      | 10/08/2017 11:50:16 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_extensao_2017.pdf                                             | 10/08/2017 11:49:51 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Outros                                                                | CARTA_RESPOSTA_CEP_2016.pdf                                        | 30/09/2016 10:41:08 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Declaracao_transferencia_amstras_biorrepositorio_SETEMBRO_2016.pdf | 30/09/2016 08:32:03 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Declaracao_biorrepositorio_SETEMBRO_2016.pdf                       | 30/09/2016 08:31:45 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_SETEMBRO_2016.pdf                                             | 30/09/2016 08:31:28 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | PROJETO_SETEMBRO_2016.pdf                                          | 30/09/2016 08:31:11 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | PROJETO_CORRIGIDO_AGOSTO_2016.pdf                                  | 26/08/2016 08:40:01 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_CORRIGIDO_AGOSTO_2016.pdf                                     | 26/08/2016 08:38:13 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Outros                                                                | RESPOSTA_PARECER_CEP_AGOSTO_2016.pdf                               | 26/08/2016 08:37:49 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |
| Cronograma                                                            | CRONOGRAMA_AGOSTO_2016.pdf                                         | 26/08/2016 08:37:21 | Adriana Barros de Pedro Costa | Aceito   |

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 2.285.614

|                                                                                   |                                    |                        |                                           |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------|--------|
| Folha de Rosto                                                                    | Folha_de_rosto.pdf                 | 26/08/2016<br>08:37:02 | Adriana Barros de<br>Pedro Costa          | Aceito |
| Outros                                                                            | Parecer_Circunstanciado.pdf        | 07/07/2016<br>09:24:38 | Adriana Barros de<br>Pedro Costa          | Aceito |
| Declaração de<br>Manuseio Material<br>Biológico /<br>Biorepositório /<br>Biobanco | Declaracao_biorrepositorio_PDF.pdf | 28/06/2016<br>12:04:26 | DEBORAH<br>MARGATHO<br>RAMOS<br>GONÇALVES | Aceito |
| Orçamento                                                                         | Orcamento_Financeiro.pdf           | 28/06/2016<br>12:04:14 | DEBORAH<br>MARGATHO<br>RAMOS              | Aceito |
| Cronograma                                                                        | Cronograma_de_execucao.pdf         | 28/06/2016<br>12:04:03 | DEBORAH<br>MARGATHO<br>RAMOS              | Aceito |
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador                                   | PROJETO.pdf                        | 27/06/2016<br>23:34:25 | DEBORAH<br>MARGATHO<br>RAMOS              | Aceito |
| TCLE / Termos de<br>Assentimento /<br>Justificativa de<br>Ausência                | TCLE.pdf                           | 27/06/2016<br>23:33:43 | DEBORAH<br>MARGATHO<br>RAMOS<br>GONÇALVES | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 20 de Setembro de 2017

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## ANEXO 2 PARECER CONSUBSTANCIADO CEP PESQUISA QUALITATIVA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** VIVÊNCIAS DE PARCEIROS DE MULHERES COM DOR ASSOCIADA A ENDOMETRIOSE EM VIGÊNCIA DE TRATAMENTO CLÍNICO: ESTUDO

**Pesquisador:** DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES

**Área Temática:**

**Versão:** 6

**CAAE:** 13192319.5.0000.5404

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

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.804.559

#### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

#### Introdução:

A endometriose é considerada uma doença crônica, benigna, inflamatória, estrogênio dependente que afeta mulheres em idade reprodutiva (BEDAIWY; ALLAIRE; ALFARAJ, 2017; DUNSELMAN et al., 2014)(DUNSELMAN et al., 2014). O diagnóstico é feito pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina induzindo uma resposta inflamatória crônica culminando em dor pélvica (SUBRAMANIAN; AGARWAL, 2010). Nas mulheres sintomáticas, os sintomas mais comuns são dismenorria, dor pélvica crônica não cíclica, dispareunia de profundidade e infertilidade. A endometriose pode se apresentar de forma assintomática e em alguns casos, ocorrer melhora da dor com uso de contraceptivos hormonais, com isso, a prevalência ainda permanece desconhecida, estimando-se que seja em torno de 2 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (DUNSELMAN et al., 2014). A endometriose pode apresentar-se na forma peritoneal e profunda infiltrativa com nódulos aprofundando-se além de 5 mm da superfície peritoneal, pode envolver ligamentos útero-sacros, vagina, intestino, bexiga, ureteres associando-se a fibrose e hiperplasia muscular e infiltração nervosa (NISOLLE; DONNEZ, 1997). A infiltração profunda evidentemente promove

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

quadro algico mais evidente por maiores chances de comprometimento nervoso (GORDTS; KONINCKX; BROSENS, 2017). A endometriose é uma doença crônica e de difícil diagnóstico. A dor pélvica crônica não cíclica, dismenorreia, dispareunia de profundidade e infertilidade estão associados ao aparecimento de dificuldades emocionais impactando negativamente na qualidade de vida tanto destas mulheres, como dos parceiros e da família (CULLEY et al., 2013, 2017). Geralmente as mulheres com endometriose podem ter experimentado inúmeros tratamentos clínicos e/ou cirúrgicos em busca de melhoria do quadro de dor, bem como tratamentos para infertilidade (DE GRAAFF et al., 2015). Estudos qualitativos baseados em entrevistas sobre qualidade de vida (QdV) revelaram que a experiência da cronicidade da doença e da dor pélvica crônica foram as queixas mais importantes com impacto negativo na vida cotidiana (DENNY; DENNY; BARR, 2004; HUNTINGTON; GILMOUR, 2005; JONES; JENKINSON; KENNEDY, 2004). Dos estudos baseados em questionários, também é referido que a QdV está prejudicada em mulheres vivendo com endometriose bem como a saúde mental. Mesmo em uma amostra pequena, Fourquet et al observaram taxas de depressão em 50% das entrevistadas (FOURQUET et al., 2010; SEPULCRI; VIVIAN, 2009). A dor secundária a endometriose é consistentemente relatada como sendo a característica central e prejudicial na QdV (CULLEY et al., 2013). No âmbito emocional, a QdV dessas mulheres pode ser afetada desde as relações interpessoais até no trabalho e nas finanças (FERNANDEZ; REID; DZIURAWIEC, 2006). Baseado no fato de que a intensidade da dor pélvica crônica não cíclica é um dos fatores que mais tem impacto negativo nestas mulheres, Carvalho et al observaram melhoria na QdV em mulheres com dor pélvica crônica não cíclica secundária a endometriose após 6 meses da instituição de tratamento hormonal com contraceptivos de somente progestogênios de longa ação (Long-acting reversible contraceptives; LARCs), sem diferenças significativas entre os métodos utilizados (implante subdérmico liberador de etonogestrel e sistema intrauterino liberador de levonorgestrel) (CARVALHO et al., 2018). Neste ensaio clínico, no qual foram randomizadas 103 mulheres, também foi avaliado melhora dos escores de dor pélvica crônica não cíclica e QdV até os 6 meses de instituição do tratamento, refletindo que a dor pélvica crônica está diretamente associada a QdV. Além do mais, estes dois métodos hormonais de progestogênios utilizados, não ocasionam hipoestrogenismo, colaborando positivamente, na melhora da QdV destas mulheres (CARVALHO et al., 2018). Uma doença crônica não só afeta negativamente quem tem a doença, como os seus familiares e cônjuge (BAANDERS; HEIJMANS, 2007). A abordagem de familiares de pessoas que possuem uma doença crônica tem sido motivo de vários estudos (BAANDERS; HEIJMANS, 2007; LUTTIK et al., 2009). Baanders e colaboradores, num estudo quantitativo com parceiros de pacientes com doenças crônicas,

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

observaram que um em cada cinco, referiu mudanças em relação a sua vida social e cerca de 20% tiveram questões financeiras prejudicadas. Outra vulnerabilidade encontrada nos parceiros foi quando havia envolvimento da situação econômica no lar, provocando aumento de tensões. Observaram inclusive, que, quando a doença do paciente é acompanhada de fadiga, o parceiro relatava maior impacto na QdV e nas suas relações sociais, com conclusão de que a convivência com uma pessoa cronicamente doente tem impacto negativo na vida do parceiro que vai além do cuidado propriamente dito (BAANDERS; HEIJMANS, 2007).<sup>10</sup> Luttik e colaboradores avaliaram, por meio de questionários de QdV, 303 parceiros de pacientes com insuficiência cardíaca comparando com grupo de controle, e observaram poucas diferenças. Mudança na dinâmica familiar, na dinâmica das atividades conjugais, desde na relação sexual até nas relações financeiras, podem prejudicar o tratamento e o seguimento de uma pessoa com patologia crônica. Além disso, foi relatado que os escores observados de QdV variaram em relação ao gênero e ao envolvimento no cuidado, observando que o gênero feminino do cuidador apresentou impacto negativo maior na QdV. A conclusão foi que a QdV em um paciente com uma doença crônica e afetada no próprio paciente bem como pelo seu parceiro (LUTTIK et al., 2009). Kuyper e Wester entrevistaram parceiros de pacientes com doenças crônicas e profissionais de saúde. Dentre as doenças crônicas dos entrevistados estavam câncer, infarto do miocárdio, doença crônica do aparelho locomotor e do sistema nervoso. A avaliação foi dividida em quatro domínios, como consequências biográficas, consequências na relação entre paciente/parceiro, problemas relacionados com a doença e o “fardo” da convivência diária. Os parceiros apresentaram mais problemas do que havia sido suspeitado, metade deles apresentavam problemas como exaustão, depressão, resultantes da doença dos parceiros. No entanto, como foram avaliados parceiros de pacientes com diversas patologias crônicas, os problemas encontrados no parceiro variou entre o gênero do parceiro e o tipo de doença crônica. O impacto negativo na vida dos parceiros foi mais intenso em doenças do aparelho locomotor e câncer. As parceiras femininas apresentaram maiores sinais de esgotamento do que os 11 parceiros masculinos, provavelmente por estarem adaptadas ao papel materno no lar (KUYPER; WESTER, 1998). A endometriose como doença crônica pode impactar a QdV do parceiro, do casal e da família. Culley e colaboradores em um estudo qualitativo, mostraram que a endometriose tem um significativo impacto emocional negativo nos parceiros e na vida do casal em várias dimensões. Estas dimensões vão desde a esfera sexual e intimidade como no planejamento em ter filhos e tê-los propriamente dito. Os resultados do estudo foram apresentados conforme unidades de análise: sexo e intimidade; planejamento e ter filhos; vida profissional dos homens e renda familiar; tarefas e funções de apoio adicional; impacto emocional

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

da endometriose nos parceiros masculinos; falta de apoio e impactos positivos. Metade dos parceiros referiram ausência ou episódios raros de atividade sexual na época da entrevista, porém referiram não ser apenas pela dispareunia da parceira, mas por sintomas de fadiga, humor deprimido, redução da libido na parceira, problemas com insucessos em obter gestação e sangramento após atividade sexual. No entanto, mais da metade dos parceiros entrevistados, referiram que o sexo não era o maior problema e que eles aceitavam a situação. Alguns relatos mostraram que a relação sexual era tão difícil que o casal procurava nem tentar o sexo devido a isso. Em relação ao planejamento em ter filhos, a doença pode levar a impactar negativamente na renda familiar pela abstenção da parceira ao trabalho bem como gastos associados a infertilidade e a cirurgia. Também houve grande preocupação do parceiro em relação ao bem estar da parceira, ansiedade devido às possíveis cirurgias, a possibilidade de infertilidade e de efeitos colaterais a longo prazo dos tratamentos clínicos. A maioria relatou falta de apoio emocional dos profissionais de saúde aos parceiros do sexo masculino, sentindo que era fundamental maior apoio. O estudo mostrou necessidade de serviços de saúde que ofereçam apoio aos parceiros e aos relacionamentos conjugais (CULLEY et al., 2017). Fernandez e colaboradores publicaram um estudo qualitativo para avaliar efeitos psicossociais da endometriose nos parceiros. Avaliaram 16 pacientes com questionários, sendo que três pacientes também foram submetidos a entrevistas semi-estruturadas. Os autores encontraram emoções semelhantes ao luto. Os parceiros encontram muitos desafios como mudanças na vida diária, luta com a infertilidade, “fardo” de fornecer apoio emocional crônico a esposa com dor. Além de experimentarem emoções ao longo do diagnóstico/tratamento e seguimento como raiva, frustração, depressão e aceitação. Por outro lado, observou-se por alguns entrevistados, um fortalecimento no relacionamento conjugal em relação à luta contra a doença, colocando os parceiros como admiradores de suas esposas. Com isso, as diferentes percepções do parceiro ou mesmo do casal, podem fornecer direção para o planejamento da intervenção proposta pelos profissionais de saúde. Chama atenção para a necessidade do apoio dos serviços de saúde para beneficiar os parceiros na ajuda no enfrentamento da doença (FERNANDEZ; REID; DZIURAWIEC, 2006). Além disso, Butt e Chesla em um estudo qualitativo, puderam correlacionar como a dor pélvica crônica secundária a endometriose pode afetar os relacionamentos íntimos e a vida do casal. Eles puderam observar 5 padrões de relacionamento: juntos, porém sozinhos; luta pela endometriose pelo casal unido; juntos mesmo com as deficiências; totalizado pelo cuidado e envolvido no cuidado mútuo. Os autores observaram que todos os casais referiram ruptura de sonhos de metas e planos para o futuro. Achados deste estudo sugeriram que há muitos relacionamentos que são desfeitos pela dor.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

pelvica crônica que a endometriose pode ocasionar, sendo essencial uma estratégia no atendimento abrangendo o casal (BUTT; CHESLA, 2007). Pluchino e colaboradores fizeram uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliassem o impacto da endometriose na função sexual das mulheres que sofrem com endometriose e de seus parceiros. Não encontraram estudos com seguimento superior a um ano. A dispareunia, a disfunção sexual feminina e a associação com infertilidade podem levar a dificuldades nos relacionamentos, principalmente em casais jovens. A redução da socialização pela doença e a incapacidade dos parceiros tolerarem os sintomas crônicos da doença podem levar à separação do casal. Essa revisão mostrou que um ano após a cirurgia, as pacientes tinham melhora da vida sexual, aumentando o número e disposição para relações sexuais. De Graaff e colaboradores avaliaram função sexual em 83 mulheres e 74 parceiros. As mulheres com endometriose relatavam mais sintomas de dor, dispareunia e evitavam sexo quando comparado ao grupo de controle. A mulher com endometriose pode temer em perder o parceiro ou temer infidelidade, devido aos efeitos que a endometriose pode afetar na função sexual do casal. O impacto da endometriose na QdV do casal pode ser tão negativo em que 8 a 10% dos relacionamentos podem se desfazer. Em relação à função sexual dos parceiros de mulheres com endometriose comparados ao grupo de controle, avaliada pelo índice de função sexual e 14erectil, não foram encontradas diferenças significativas entre eles (DE GRAAFF et al., 2016). Hammerli e colaboradores avaliaram atividade sexual e satisfação de parceiros de mulheres com endometriose e confirmaram que a endometriose pode afetar a sexualidade do casal, com redução na frequência de relações sexuais em parceiros de mulheres com endometriose, porém o desejo sexual dos parceiros estava preservado em ambos os grupos. Concluindo que casais com dificuldades sexuais devem receber aconselhamento e apoio para que possam ter uma vida sexual saudável (HAMMERLI S et al., 2018). Inúmeros tratamentos têm sido estudados e propostos para melhoria da QdV destas mulheres (CARVALHO et al., 2018). Os tratamentos variam de cirúrgico ao uso de contraceptivos hormonais, dependendo do grau de invasão da doença e das queixas de dores (DUNSELMAN et al., 2014). O objetivo do tratamento da endometriose é prioritariamente o alívio da dor (DUNSELMAN et al., 2014). Atualmente, devido aos riscos que a cirurgia para endometriose profunda pode acarretar, a formação de aderências e fibroses, a redução da reserva ovariana, o manejo desta patologia tende a ser feito por tratamento clínico, sendo a cirurgia evitada ou indicada em situações específicas, como não melhora da dor após tratamento clínico com piora da QdV, presença de endometrioma com mais de 4 cm de diâmetro, endometriose em íleo, apêndice, ureter e acima de 40% de comprometimento da circunferência do reto sigmoide (DUNSELMAN et al., 2014; SINGH; SUEN, 2017); SINGH; SUEN,

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

2017). Existem medicacoes capazes de controlar e reduzir a dor associada a endometriose como os anti-inflamatorios nao esteroidais, os contraceptivos hormonais combinados, contraceptivos apenas com progestogenio, drogas anti-15progestogenicas, drogas anti-estrogenicas (danazol), agonistas do GnRH (hormonio liberador de gonadotrofinas) e inibidores da aromatase. Essas drogas sao eficazes no controle da dor, sendo o agonista de GnRH pela inducao de um quadro hipoestrogenico temporario, a droga teoricamente ideal (BEDAIWY et al., 2017; DUNSELMAN et al., 2014). No entanto, os agonistas do GnRH, por levarem a hipogonadismo, acarretam em sintomas climatericos, reducao da libido, sendo que nao ha estudos para avaliar funcao sexual com uso desta medicacao. De todas as medicacoes que podem atuar no controle da dor, os contraceptivos de somente progestogenios sao os que apresentam menores efeitos colaterais e passíveis de serem usados por longo prazo com baixos custos. Alem do mais, ha disponiveis opcoes de longa acao, em que nao necessitam de lembranca diaria ou mensal da tomada, proporcionando niveis sericos hormonais mais estaveis. As opcoes hormonais de progestogenios de uso prolongado com levonorgestrel (LNG) e etonogestrel (ENG) estao disponiveis na apresentacao do SIU-LNG e implante subdermico de ENG. O LNG e ENG sao progestogenios de segunda geracao, derivados da 19-nortestosterona (SCHINDLER et al., 2003). O LNG reduz a expressao de receptores de estrogenios e progestogenios endometriais com isso, induz a atrofia glandular endometrial e regula negativamente a proliferacao de celulas do endometrio, aumenta a atividade apoptotica e tem efeitos antiinflamatorios e imunomoduladores (LOCKHAT; EMEMBOLU; KONJE, 2004) (BAHAMONDES; BAHAMONDES; SHULMAN, 2015). O SIU-LNG, disponivel no Brasil com o nome de Mirena® (Bayer Oy, Turku, Finlandia), libera 20 g de LNG/dia. Inicialmente, ate 85% das pacientes que usam o SIU-LNG podem apresentar ciclos anovulatorios, porem esta proporcao cai para 35% em 12 meses (CURTIS, K M; PEIPERT, 2017). Alem disso, 20-30% podem apresentar amenorreia, contribuindo para a reducao da dismenorreia. Em relacao ao implante subdermico liberador de ENG, comercializado com o nome de Implanon NXT® (Merck Sharp & Dohme, Oss, Holanda) no Brasil, apresenta-se na forma de um dispositivo plastico, com 4 cm de comprimento e 2 mm de diametro, contendo 68 mg de ENG (3-ketodesogestrel), metabolito ativo do desogestrel. Age a nivel hipofisario inibindo o LH e com isto, bloqueia a ovulacao em mais de 95% das usuarias (SCHINDLER et al., 2003). Ha diversos estudos tanto prospectivos quanto ensaios clinicos randomizados em que o SIU-LNG provou ser eficaz no alivio de sintomas de dor pelvica, dismenorreia e dispareunia causadas pela endometriose apos a cirurgia conservadora (DUNSELMAN et al., 2014; PETTA et al., 2005; VERCELLINI et al. 2003, CARVALHO et al., 2018. Em relacao a estudos com o implante de ENG ha um ensaio clinico randomizado que seguiu por 12

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

meses, 41 mulheres para avaliação de melhora da dor pélvica, dismenorreia e dispáreunia de profundidade secundária a endometriose, em que 20 mulheres receberam acetato de medroxiprogesterona de depósito e 21 receberam o implante de ENG com melhora no quadro de dor (WALCH et al., 2009). Recentemente, um ensaio clínico randomizado analisou 103 mulheres com dor pélvica crônica secundária a endometriose, em que 51 receberam SIU-LNG e 52, o implante de ENG. No período de 180 dias avaliados, foi observada melhora da qualidade de vida e dos escores de dor pélvica crônica e dismenorreia, sem alterações significativas entre os métodos (CARVALHO et al., 2018). Dos poucos estudos na literatura científica que avaliam o impacto da endometriose na vida dos parceiros masculinos de mulheres que vivem com endometriose, não há referência deste impacto quando elas recebem tratamento (BUTT; CHESLA, 2007; CULLEY et al., 2013; FERNANDEZ; REID; DZIURAWIEC, 2006). O tratamento clínico visando a melhora da QdV, associado a melhora da dor pélvica e dispáreunia em mulheres com dor associada a endometriose pode colaborar com a melhora da QdV conjugal. O presente estudo visa estudar as vivências do parceiro em relação ao tratamento clínico para endometriose em mulheres que já estão em tratamento clínico. Os tratamentos consistem em progestogênios de longa duração, sua utilização independe da paciente em “lembrar” de usá-lo, sem custo ao casal e sem abordagem cirúrgica.

#### Hipótese:

**PRESSUPOSTOS:** Os homens parceiros de mulheres que vivem com endometriose têm pouco conhecimento em relação a endometriose e ao seu tratamento. O cotidiano dos parceiros de mulheres com dor pélvica crônica associada a endometriose é impactado negativamente pela doença da parceira. Os parceiros de mulheres com dor crônica por endometriose têm pouco conhecimento e não compreendem os objetivos do tratamento e as consequências na vida cotidiana de sua parceira e do casal.

#### Metodologia Proposta:

Os participantes serão selecionados conforme lógica de amostragem intencional. A lógica subjacente a este tipo de amostragem está na seleção de casos ricos em informação para um estudo em profundidade. Os participantes serão escolhidos para participar do estudo seguindo os critérios de inclusão. (PATTON, 1991) (TURATO, 2003) Serão escolhidos seguindo a estratégia de critério de homogeneidade ampla, na qual todos os sujeitos que serão incluídos na amostra apresentarem uma somatória de características em comum. (PATTON, 1990). O tamanho da

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

amostra sera determinado conforme o criterio de saturacao de informacao, a partir das informacoes coletadas, quando as mesmas comecarem a se repetir, novas falas irao ter poucos acrescimos aos objetivos da pesquisa, o pesquisador ira, entao, encerrar a coleta (TURATO, 2003).A saturacao teorica da informacao e quando se verifica o momento de interromper a coleta de informacoes relacionadas a discussao de uma determinada categoria. As ferramentas para constatar a saturacao sao de ordem cognitiva, nas quais estao diretamente relacionadas a percepcao e conhecimento teorico do pesquisador. A categoria estara saturada quando ha uma combinacao dos dados com a sensibilidade teorica de quem os analisa.<sup>21</sup>(FONTANELLA; RICAS; TURATO, 2008)ConceitosO conceito central deste estudo e o conceito de vivencia.O conceito de vivencia refere-se ao fato de experimentar, de viver algo. E o significado que determinado fato da realidade tem para o individuo, tornando-a unica na sua experiencia psiquica. As vivencias sao consideradas como experiencias afetivas. A vivencia e algo efetivamente vivido. As vivencias podem ser particulares e subordinadas e podem interromper ao longo do tempo. Uma vivencia que se repete ao longo de uma vida, se incorporando de multiplos elementos, pode engrandecer-se e enriquecer-se (MORA, 1978).O termo vivencia e utilizado pela psicologia compreensiva para referir-se a fenomenos intrapsiquicos como experiencia, percepcao, aprendizagem, memoria, imaginacao. E atraves da vivencia que o individuo expoe sua realidade psiquica de seus valores. Dentro dessa area do conhecimento psicologico a vivencia e entendida como o fato de experimentar, de viver algo, de ter uma experiencia (MORA, 1978) .Nesse estudo, o conceito de vivencia sera utilizado para se referir em relacao ao que parceiros de mulheres com dor associada a endometriose em tratamento clinico hormonal, sentem, experimentam, percebem, pensam, fantasiam, sabem e imaginam em relacao a doenca da conjuge. Para os parceiros que aceitarem participar da pesquisa, porém que não tenham condições de vir ao Ambulatório de Planejamento Familiar nos dias e horarios estipulados, terão a possibilidade de fazer entrevista gravada via Skype, telefone. Para estes casos, o TCLE aplicado será lido e gravado a concordância em audio ou enviado assinado por email. As entrevistas serão realizadas pela pesquisadora responsável seguindo um roteiro de tópicos de entrevista semi estruturada (semi-dirigidas com roteiro temático), seguindo as recomendações de Kvale (KVALE,1998). As entrevistas serão gravadas na integra por dois gravadores simultaneamente, a fim de não haver perda de dados. Será desenvolvida uma ficha de identificação dos participantes com alguns de seus aspectos sócio demográficos (Anexo1). Todas as entrevistas serão em ambiente privativo para resguardar a privacidade do entrevistado.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

**Critério de Inclusão:**

**Critérios de inclusão:** Os participantes serão parceiros de mulheres com dor associada a endometriose, com diagnóstico por laparoscopia ou laparotomia e/ou por método de imagem (Ressonância Nuclear Magnética ou Ultrassonografia com preparo para pesquisa de endometriose), que apresentaram escore de dor (pela escala visual analógica de dor-EVA) maior ou igual a 4 ao receberem tratamento clínico com o SIU-LNG ou implante subdérmico liberador de ENG para melhora do quadro algico há pelo menos 24 meses. Os parceiros devem estar vivendo conjuntamente por pelo menos 36 meses. Ter mais de 18 anos. Aceitar em participar do estudo e assinar o termo de consentimento.

**Critério de Exclusão:**

**Critérios de exclusão:** Pessoas com diagnósticos referidos de distúrbios psiquiátricos. Pessoas referindo distúrbios cognitivos.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Estudar as vivências de parceiros de mulheres com dor pélvica associada a endometriose em tratamento clínico hormonal há 2 anos ou mais, em relação a endometriose e seu tratamento.

**Objetivo Secundário:**

Estudar o conhecimento e a perspectiva dos parceiros de mulheres com dor pélvica associada a endometriose em tratamento em relação a endometriose; Compreender o impacto da endometriose na vida cotidiana do parceiro de mulheres que apresentam esse diagnóstico; Compreender o conhecimento e a perspectiva do parceiro sobre o tratamento clínico da endometriose e como isso pode influenciar a sua vida.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Segundo informações do pesquisador: "Riscos: Desconfortos e riscos: Como não conseguiremos garantir que esta entrevista seja realizada num ambiente totalmente privado, deixamos claro que, com isso, pode haver quebra do sigilo, pois existe a possibilidade de outras pessoas ouvirem de alguma forma a entrevista nesta situação. Esta pesquisa não apresenta outros riscos previsíveis para as que aceitarem participar, porém pode provocar um algum desconforto pelo tempo despendido nas entrevistas (estima-se uma duração média de 45 minutos) e pela mobilização emocional ao falar de suas vivências em relação ao tratamento da dor associada a endometriose. Benefícios: Benefícios: Não haverá benefícios diretos aos participantes, porém estarão contribuindo

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

para o melhor conhecimento em relação às emoções que possam afligir os parceiros das mulheres que vivem com dor e endometriose. Deve-se ficar salientado que essas entrevistas não são um processo de tratamento psicoterapêutico."

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Este protocolo se refere a um Projeto de Pesquisa intitulado "VIVÊNCIAS DE PARCEIROS DE MULHERES COM DOR ASSOCIADA À ENDOMETRIOSE EM TRATAMENTO CLÍNICO: ESTUDO QUALITATIVO", cuja pesquisadora responsável é a aluna de doutorado Deborah Margatho Ramos Gonçalves, sob orientação do Prof. Dr. Luis Guillermo Bahamondes, e coorientação da Profa. Dra. María Yolanda Makuch.

Segundo informações da pesquisadora responsável pelo projeto, presentes no documento "Carta\_justificativa\_emenda.pdf": "A presente Emenda refere-se à uma alteração feita no Protocolo supracitado, pois estou encontrando dificuldades em realizar as entrevistas presenciais com os parceiros das participantes do estudo anterior (de dor associada a endometriose), devido principalmente ao horário de trabalho deles. Para os parceiros que aceitarem participar da pesquisa e que não tenham condições de vir ao Ambulatório de Planejamento Familiar nos dias e horários estipulados, terão a possibilidade de fazer entrevista gravada via Skype ou telefone. Para estes casos, o TCLE aplicado será lido e gravado a concordância em áudio ou enviado assinado por e-mail. As alterações foram modificadas na metodologia do estudo e no termo de consentimento lido e esclarecido."

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Para avaliação desta emenda, foram analisados os seguintes documentos anexados:

- 1- "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1462806\_E1.pdf" de 09/01/2020
- 2- "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1314194.pdf" de 01/08/2019
- 3- "PROJETO\_2020.pdf"
- 4- "Projeto\_quali\_01\_07\_19.pdf"
- 5- "TCLE\_versao\_Skype\_tel\_alterado\_Jan\_2020.pdf"
- 6- "TCLE\_alterado\_01\_08\_2019.pdf"
- 7- "Carta\_resposta\_pendencia\_CEP\_Jan2020.pdf"

**Recomendações:**

1. Quanto ao documento "TCLE\_versao\_Skype\_tel\_alterado\_Jan\_2020.pdf":
  - 1.1. Os campos de assinatura do participante e do pesquisador responsável deverão estar na

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

mesma página.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

As pendências foram devidamente respondidas, portanto a emenda foi aprovada. No entanto, ainda há uma alteração que deverá ser realizada no documento "TCLE\_versao\_Skype\_tel\_alterado\_Jan\_2020.pdf", que consta no item "Recomendações".

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

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

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

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

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

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

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

-O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                            | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1462806_E1.pdf         | 09/01/2020<br>11:57:21 |                                  | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_2020.pdf                              | 09/01/2020<br>11:55:59 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_resposta_pendencia CEP_Jan2020.pdf      | 09/01/2020<br>11:49:26 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_Skype_tel_alterado_Jan_2020.pdf   | 09/01/2020<br>11:47:50 | DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES | Aceito   |
| Cronograma                                                | Cronograma_atualizado_Jan_2020.pdf            | 09/01/2020<br>11:47:09 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_versao_Skype_tel_alterado_Dec_2019.pdf   | 05/12/2019<br>11:53:39 | DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_resposta_pendencia CEP_Dec2019.pdf      | 05/12/2019<br>11:51:08 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| Cronograma                                                | Cronograma_atualizado.pdf                     | 05/12/2019<br>11:50:58 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_justificativa_emenda.pdf                | 31/10/2019<br>11:46:48 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento /                           | TCLE_versao_Skype_tel_alterado_31_10_2019.pdf | 31/10/2019<br>11:46:24 | DEBORAH MARGATHO                 | Aceito   |

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

|                                                           |                                                                       |                     |                                  |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência                                 | TCLE_versao_Skype_tel_alterado_31_10_2019.pdf                         | 31/10/2019 11:46:24 | GONÇALVES                        | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_DE_PESQUISA_DE_DOUTORADO_METODOLOGIA_MODIFICADA_SKYPE_TEL.pdf | 31/10/2019 11:41:21 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_alterado_01_08_2019.pdf                                          | 01/08/2019 11:30:12 | DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES | Aceito |
| Outros                                                    | CARTA_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS_LISTA_DE_INADEQUACOES_01_08_2019.pdf     | 01/08/2019 11:29:19 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| Outros                                                    | Vinculo_com_instituicao.pdf                                           | 01/08/2019 10:59:48 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| Cronograma                                                | CRONOGRAMA.pdf                                                        | 01/08/2019 10:59:02 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| Outros                                                    | CARTA_RESPOSTA_AS_PENDENCIAS_LISTA_DE_INADEQUACOES.pdf                | 01/07/2019 23:03:05 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_alterado.pdf                                                     | 01/07/2019 23:00:33 | DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | Projeto_quali_01_07_19.pdf                                            | 01/07/2019 22:59:56 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | PARECER_COMISSAO_PESQ_CAISM.pdf                                       | 23/06/2019 16:09:14 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf                                                              | 23/06/2019 16:08:34 | DEBORAH MARGATHO RAMOS GONÇALVES | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_QUALITATIVO_APROV_COMISSAO_CAISM.pdf                          | 23/06/2019 16:08:19 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |
| Folha de Rosto                                            | FOLHA_DE_ROSTO.pdf                                                    | 18/04/2019 09:19:45 | DEBORAH MARGATHO RAMOS           | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.804.559

Não

CAMPINAS, 21 de Janeiro de 2020

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

### ANEXO 3: PARECER CONSUBSTANCIADO CEP (ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INÍCIO ATÉ 6 MESES)

|                                                                                                                                                              |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>COMITÊ DE ÉTICA EM<br/>PESQUISA DA UNICAMP -<br/>CAMPUS CAMPINAS</b> |  |
| <b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>                                                                                                                        |                                                                                    |

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Nelsilene Mota Carvalho Tavares

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 44827415.2.0000.5404

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

**Patrocinador Principal:** MERCK SHARP & DOHME FARMACEUTICA LTDA

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.783.749

#### Apresentação do Projeto:

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

|                                                      |                            |                                   |
|------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| <b>Endereço:</b> Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 |                            |                                   |
| <b>Bairro:</b> Barão Geraldo                         | <b>CEP:</b> 13.083-887     |                                   |
| <b>UF:</b> SP                                        | <b>Município:</b> CAMPINAS |                                   |
| <b>Telefone:</b> (19)3521-8936                       | <b>Fax:</b> (19)3521-7187  | <b>E-mail:</b> cep@fcm.unicamp.br |



Continuação do Parecer: 1.783.749

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

#### Objetivo da Pesquisa:

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

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

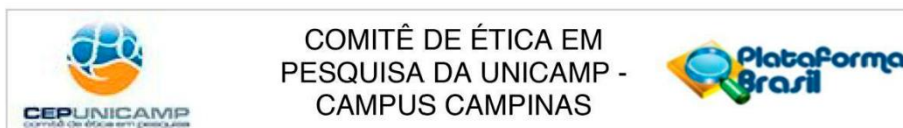
**Riscos:** Perfuração uterina por ocasião da inserção do SIU-LNG e formação de hematoma subdérmico durante a inserção do implante.

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

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

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

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

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

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Nesta versão apresentou os seguintes documentos:

- 1) PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_802744\_E1.pdf
- 2) TCLE\_Centro\_coparticipante\_out2016.pdf
- 3) Justificativa\_Emenda\_Outubro2016.pdf
- 4) Carta\_Anuencia\_Prof\_Dr\_Mauricio\_Simoes\_Abrao.pdf documento assinado pelo Prof. Dr. Mauricio Simões Abrão, responsável pelo setor de Endometriose do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

#### **Recomendações:**

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

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

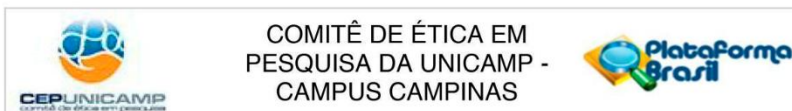
#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Emenda considerada aprovada.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

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

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                            | Postagem            | Autor                           | Situação |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_802744_E1.pdf               | 04/10/2016 14:52:18 |                                 | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Centro_coparticipante_out2016.pdf             | 04/10/2016 14:36:42 | Nelsilene Mota Carvalho Tavares | Aceito   |
| Outros                                                    | Justificativa_Emenda_Outubro2016.pdf               | 04/10/2016 14:36:31 | Nelsilene Mota Carvalho Tavares | Aceito   |
| Outros                                                    | Carta_Anuencia_Prof_Dr_Mauricio_Simoes_Abrao.pdf   | 04/10/2016 14:35:17 | Nelsilene Mota Carvalho Tavares | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Protocolo aprovação comissão de pesquisa.pdf       | 08/05/2015 12:53:31 |                                 | Aceito   |
| Parecer Anterior                                          | Parecer Consubstanciado experimental.pdf           | 08/05/2015 12:52:58 |                                 | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO DOUTORADO Nelsilene Tavares.pdf            | 07/05/2015 21:28:09 |                                 | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Termo de consentimento livre e esclarecido doc.pdf | 07/05/2015 21:27:35 |                                 | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | Folha de rosto.pdf                                 | 07/05/2015 21:01:58 |                                 | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

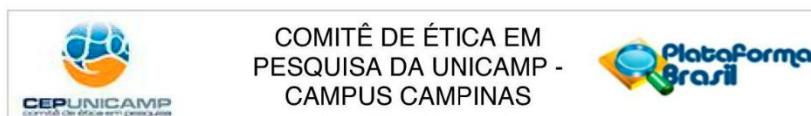
**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINAS, 20 de Outubro de 2016

Assinado por:  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
 (Coordenador)

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.783.749

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

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

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

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

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

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

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

#### ANEXO 4: AUTORIZAÇÃO DO USO DE AMOSTRAS SÉRICAS DO ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO INICIAIS E COM 6 MESES

---

Ilma. Senhora

Profa. Dra. RENATA MARIA DOS SANTOS CELEGHINI

DD. Coordenadora

Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP

Eu, Dr<sup>a</sup> Nelsilene M. C. Tavares, aluna de doutorado do Prof. Dr. Luis Bahamondes, responsável pelo projeto intitulado: "Estudo experimental randomizado do uso do sistema liberador de levonorgestrel versus implante subdérmico no controle da dor pélvica em mulheres com endometriose", assim como o da Dra Deborah Margatho Ramos Gonçalves, intitulado: Ensaio clínico randomizado da avaliação dos níveis séricos dos marcadores CA-125 e CD-23 e da densidade das fibras nervosas no endométrio de pacientes com dor associada à endometriose antes e aos 6 meses de uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel ou do implante subdérmico de etonogestrel, foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNICAMP com número do CAAE: 44827415.2.0000.5404 e 57797616.8.0000.5404, respectivamente.

Estes projetos contemplaram (e estão contemplando) a obtenção de amostras sanguíneas, coleta de biópsia endometrial e aplicação de questionário de qualidade de vida em mulheres vivendo com endometriose EHP-30, na admissão do estudo e após 6 meses do início. Ambas coletas sanguíneas serão e estão sendo, aliquotizadas em três amostras. A Dra. Deborah Margatho Ramos Gonçalves pretenderá realizar um projeto de doutoramento em que avaliará o seguimento destas participantes por mais 24 meses da admissão no estudo. Com isto, autorizo a utilização dos dados da minha pesquisa junto ao projeto de doutorado da Dra Deborah Margatho Ramos Gonçalves.

Agradeço e aproveito a oportunidade para apresentar-lhe meu protesto da mais elevada estima.

Atenciosamente,

Campinas, 07 de abril de 2017

  
Dra. Nelsilene M. C. Tavares

ANEXO 5: ESTADIAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1997

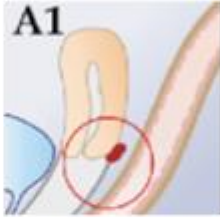
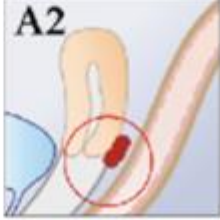
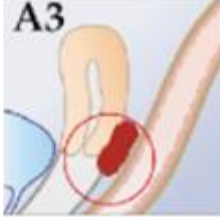
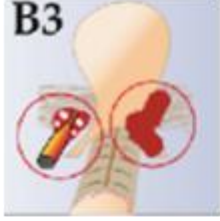
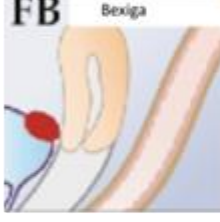
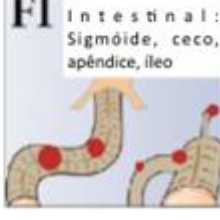
| ENDOMETRIOSE                           |                      | TAMANHO DA LESÃO |           |      |
|----------------------------------------|----------------------|------------------|-----------|------|
|                                        |                      | 1 cm             | 1-3 cm 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

\*Se fímbria completamente bloqueada, a pontuação será 16.  
Estádio I: Endometriose mínima, mulheres com escore total de 1-5 pontos.  
Estádio II: Endometriose leve, mulheres com escore total de 6-15 pontos.  
Estádio III: Endometriose moderada, mulheres com escore total de 16-40 pontos.  
Estádio IV: Endometriose severa, mulheres com escore total acima de 40 pontos.

Exemplo de estadiamento cirúrgico de endometriose pela ASRM 1997



# **ANEXO 6: CLASSIFICAÇÃO DE ENZIAN PARA ENDOMETRIOSE PROFUNDA (2012)**

|                                                                         |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Compartimentos<br>A, B OU C                                             | <b>A</b> Septo retovaginal<br>Vagina<br>                         | <b>B</b> Ligamentos uterossacros<br>Paramétrios<br>Fascia lateral endopélvica<br>Compressão extrínseca ureteral<br> | <b>C</b> Reto<br>                               |
| GRAU 1<br><1 CM                                                         | <b>A1</b><br>                                                    | <b>B1</b><br>                                                                                                       | <b>C1</b><br>                                   |
| GRAU 2<br>1-3 CM                                                        | <b>A2</b><br>                                                   | <b>B2</b><br>                                                                                                      | <b>C2</b><br>                                  |
| GRAU 3<br>>3 CM                                                         | <b>A3</b><br>                                                  | <b>B3</b><br>                                                                                                     | <b>C3</b><br>                                 |
| Outros tipos de<br>infiltração<br>profunda<br>extragenital e<br>uterina | <b>FA</b> Adenomiose<br>                                       | <b>FB</b> Bexiga<br>                                                                                              | <b>FU</b> Compressão intrínseca do ureter<br> |
|                                                                         | <b>FI</b> Intestinal:<br>Sigmóide, ceco,<br>apêndice, íleo<br> | <b>FO</b> Outras<br>localizações<br>                                                                              |                                                                                                                                    |

## OUTRAS PUBLICAÇÕES RELACIONADAS COM O ESTUDO

### ANEXO 7: ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN USING THE ENG CONTRACEPTIVE IMPLANT OR THE 52MG LNG-IUS: A NON-INFERIORITY RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

THE EUROPEAN JOURNAL OF CONTRACEPTION & REPRODUCTIVE HEALTH CARE  
<https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1531117>



ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



#### Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial

Deborah Margatho<sup>a</sup>, Nelsilene Mota Carvalho<sup>a</sup>, Larissa Eloy<sup>b</sup> and Luis Bahamondes<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Campinas, Brazil; <sup>b</sup>Department of Pathology, University of Campinas Medical School, Campinas, Brazil

##### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to assess the serum levels of the following biomarkers in women with endometriosis-associated pelvic pain before and after six months of using the etonogestrel (ENG) contraceptive implant or the 52mg levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS): cancer antigen (CA)-125, cluster of differentiation (CD) 23 and endometrial nerve fibre density.

**Methods:** The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Brazil. A total of 103 women with endometriosis-associated pain diagnosed by surgery, transvaginal ultrasound and/or magnetic resonance imaging were included. Endometrial nerve fibre density and serum levels of CA-125 and soluble CD23 were assessed before and after six months of using the allocated method and were correlated to 10cm visual analogue scale (VAS) scores for non-cyclical pelvic pain and dysmenorrhoea.

**Results:** Both contraceptive methods significantly reduced concentrations of serum soluble CD23 and endometrial nerve fibre density ( $p < .001$ ); however, CA-125 was significantly reduced only among users of the ENG implant ( $p < .05$ ). No correlation was observed between reduction of biomarkers and improvement of VAS pain and dysmenorrhoea scores. No differences were observed between the ENG implant and the LNG-IUS.

**Conclusion:** Both progestin-only contraceptives significantly reduced two out of the three biomarkers evaluated. These two biomarkers could, therefore, be used as surrogate markers to follow up medical treatment of endometriosis-associated pain.

##### ARTICLE HISTORY

Received 4 July 2018  
 Revised 31 August 2018  
 Accepted 27 September 2018  
 Published online 29 October 2018

##### KEYWORDS

Biomarkers; CA-125; CD23; endometrial nerve fibres; endometriosis; etonogestrel implant; levonorgestrel-releasing intrauterine system

#### Introduction

The current gold standard for diagnosing endometriosis is through surgical means, either by laparoscopy or laparotomy, with biopsy of the lesions [1,2]. For women with deep endometriosis, image-based diagnosis using magnetic resonance imaging (MRI) and/or transvaginal ultrasonography (TVUS) has also been introduced [3]. Due to the fact that surgery is an invasive diagnostic tool, several biomarkers have recently been proposed as non-invasive diagnostic tools for endometriosis [2,4,5]; however, none of the biomarkers proposed, thus far, have a high enough sensitivity and specificity to properly diagnose the disease [6].

The most investigated biomarker is cancer antigen (CA)-125, a well-established biomarker for ovarian cancer [7,8]. CA-125 is a glycoprotein and is increased in endometriosis by stimulation of the coelomic epithelium. Unfortunately, CA-125 is not useful for diagnosing endometriosis as a single test [2]. Another biomarker studied is a serum soluble cluster of differentiation (CD) 23, which exists both in membrane cells and in soluble form. The cytokines are activated through an inflammatory response to the endometriotic implant, which may activate B cells and increase soluble CD23 levels. These have been found to be significantly decreased during treatment in women with endometriosis [9]. Furthermore, it has been suggested that

aberrant molecular expression and increased invasion of nerve fibres in the eutopic endometrium could serve as biomarkers for the disease [5].

The goal of clinical treatment for endometriosis is to reduce the local inflammation associated with the disease and the consequent pain. Medical treatments for endometriosis could be indicated alone or be complementary to surgery [2,10]. In this regard, progestin-only compounds have been described as effective treatments for endometriosis [2]. These options have few side effects and some of them are long-acting contraceptive methods in which a stable serum hormone level is maintained during use.

This kind of hormone release may also contribute to neuromodulation of pain and perception, which could be beneficial for women with endometriosis [11]. Furthermore, androgens may have an important role in pain modulation and 19-nortestosterone derivative progestin-only contraceptives reduce pain sensibility in healthy women: etonogestrel (ENG) and levonorgestrel (LNG) have an important agonist effect on androgenic receptors and modulate pain perception compared with other progestins [11]. Biomarkers in endometriosis have been extensively studied and in many cases correlate well with the outcome of medical treatments; studies have shown a reduction of endometrial nerve fibres with hormonal contraceptive

**CONTACT** Luis Bahamondes [dr Luis Bahamondes@hotmail.com](mailto:dr Luis Bahamondes@hotmail.com) Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil

© 2018 The European Society of Contraception and Reproductive Health

treatment [12,13]. A reduction of serum CA-125 and soluble CD23 levels has been observed with the 52 mg LNG-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and with several other medical treatments [14,15].

The ENG contraceptive implant and the 52 mg LNG-IUS have been used with positive results by women with endometriosis-associated pain: they release a constant amount of drug and consequently may increase the pain threshold [16–18]; albeit use of the ENG implant is more restricted.

Due to scarce information about the effects of using the ENG implant and the LNG-IUS among women with endometriosis, the primary objectives of our study were to assess chronic pelvic pain, dysmenorrhoea and health-related quality of life (HRQoL) after 180 days of use of each contraceptive method. The results, in press elsewhere [19], showed that both treatments significantly improved endometriosis-associated pelvic pain and dysmenorrhoea and increased HRQoL. In this report, the objectives were to evaluate serum CA-125 and soluble CD23 levels and endometrial fibre nerve density in the same two groups of women with endometriosis-associated pain at baseline and up to six months after device placement.

## Methods

This was an open-label, parallel, randomised controlled trial with a 1:1 allocation ratio of the ENG implant and the LNG-IUS. The study was conducted in the Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas, Brazil. Ethics approval was granted by the ethics committee of the University of Campinas. Written informed consent was signed by all participants prior to their admission to the study. Recruitment was carried out between June 2016 and October 2017. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT02480647).

Admission criteria included a surgically and histologically confirmed diagnosis of stage I–IV endometriosis according to the revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis [1], or a diagnosis of deep endometriosis according to TVUS and MRI based on the Enzian classification [3,20,21]. All participants had endometriosis-associated pain, such as non-cyclical pelvic pain and/or dysmenorrhoea with a score  $\geq 4$  based on the 10 cm visual analogue scale (VAS) [22]. Inclusion criteria also included patients who were not pregnant, had no desire to conceive within the next 12 months, were aged  $\geq 18$  and  $\leq 45$  years and were willing to be randomly assigned to either the ENG implant or the LNG-IUS. Exclusion criteria for use of the ENG implant or the LNG-IUS were those established by the World Health Organization [23]. Another exclusion criterion was women who had undergone surgical treatment for endometriosis in the 2 months prior to enrolment in the study or women, who used any hormonal treatment during the study period. The ENG implant and the LNG-IUS were placed during the first 5 days of the menstrual cycle and blood and endometrial samples were collected. Follow-up visits were monthly for up to six months after insertion or until removal of the ENG implant or removal or expulsion of the LNG-IUS, whichever occurred first. At 180 days ( $\pm 5$  days) after device placement, a new blood sample and

endometrial biopsy were collected, independent of the uterine bleeding pattern.

Women were randomised to receive either an ENG implant (Implanon; Merck, Oss, the Netherlands) or a 52 mg LNG-IUS (Mirena; Bayer, Turku, Finland). Participants were allowed to keep the ENG implant or the LNG-IUS after completion of the study and are being followed for up to three years after study initiation. A computer program using a permuted block size of six randomly assigned 103 women by sealed envelope to receive either the ENG implant ( $n = 52$ ) or the LNG-IUS ( $n = 51$ ). The participants only knew which treatment was to be used after they had signed the informed consent form. The envelope was opened in front of the participant before device placement.

A baseline VAS pain and dysmenorrhoea score of at least four was required for inclusion in the study. VAS is a subjective evaluation of pain in a linear format, in which 0 represents no pain, 1–3 is mild pain, 4–7 is moderate pain and 8–10 is severe pain (10 being the worst pain possible). The participants had to mark a point somewhere along a 10 cm line prior to intervention and again up to six months later [24].

Serum samples were collected for each participant for evaluation of CA-125 and soluble CD23, and an endometrial biopsy using a Pipelle de Cornier (CooperSurgical, Trumbull, CT, USA) was performed before admission to the study and again 180 days after device placement. A menstrual calendar was provided to all participants. Bleeding patterns were analysed in two reference periods, each of 90 days' duration. Patterns were classified as amenorrhoea (no bleeding), infrequent bleeding (one to two episodes of bleeding and/or spotting), regular bleeding (3–5 episodes of bleeding and/or spotting), frequent bleeding (more than five episodes of bleeding and/or spotting), prolonged bleeding (more than 14 consecutive days of bleeding and spotting) or prolonged spotting (more than 14 consecutive days of spotting alone) [25].

## Serum analyses

Quantitative determination of CA-125 was performed by sandwich chemiluminescence immunoassay using the LIAISON CA 125 II kit (DiaSorin, Saluggia, Italy). Two different, highly specific monoclonal antibodies were used for solid phase and conjugate coating. The analyser calculated the CA-125 concentrations of samples; the reference limit was 35 U/ml (95th percentile). Soluble CD23 assay was analysed by the electrochemoluminometric enzyme immunoassay method according to the manufacturer's instructions using a commercial kit, eBioscience enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) human CD23 (Bender MedSystems, Vienna, Austria). A 620 nm ELISA test reader and spectrophotometer with a primary wavelength of 450 nm were employed for 32-well microplate reading. The concentration of the samples was determined based on the calibration curve of eight points and expressed in U/ml. A panel with the mean of eight randomised samples from healthy donors was used to detect serum CD23 levels, which ranged from 10 to 91 U/ml and were undetectable at  $< 5.0$  U/ml.

### Immunohistochemistry

Immunohistochemical reactions for the antibody to protein gene product (PGP) 9.5 (PGP9.5 Polyclonal Antibody 38–1000, 100 µg; Thermo Fisher Scientific, Rockford, IL, USA) were performed in the University of Campinas Department of Pathology. The specimens were fixed immediately after collection in 10% buffered formalin solution. They were processed and embedded in paraffin and subjected to histological sections of 4 µm thickness, which were allocated on silanised slides, then deparaffinised with three xylol baths at room temperature. Afterwards, the slides were bathed in three absolute alcohols, an 80% alcohol and a 50% alcohol for progressive hydration; washings lasted 30 s each, followed by washing under running water and distillation for another 3 min.

For inhibition of the endogenous peroxidase, specimens were incubated in baths for 5 min in a hydrogen peroxide solution at room temperature, followed again by washing in running water, and then distilled for a further 5 min. Antigen retrieval was performed by immersing the slides in 0.05 M Tris-EDTA buffer pH 8.9 for 30 min at about 95 °C, with subsequent cooling for 15 min for the PGP 9.5 antibody at a 1:1400 dilution [15,26], after which they were washed in distilled water.

The primary antibody was dripped on to the respective histological preparations at the above-mentioned dilutions and the slides were incubated at 37 °C for 30 min, after which they were incubated for 16–20 h (overnight) at 4 °C in a wet chamber. Subsequently, they were washed three times in phosphate-buffered saline (PBS; pH 7.4) at room temperature. The slides were then incubated for 1 h at 37 °C with a peroxidase-labelled polymer cocktail using the Dako Advance detection system (Dako, Carpinteria, CA, USA) and again immersed in PBS.

Staining was performed for 5 min at 37 °C using a diaminobenzidine brown chromogen kit (Dako). The material was washed in running water, counterstained with Mayer's haematoxylin and dehydrated (three ethyl alcohol and three xylol baths), and the coverslips bonded with Entellan resin (Merck, Darmstadt, Germany).

In addition to the cases selected for control of the immunohistochemical reaction to PGP 9.5 antibody [26,27], histological sections of nerve fibres were selected; reaction positivity was considered if there was a diffuse expression of this marker. Following staining by immunohistochemistry, the nerve fibres were counted. Initially, the evaluation was performed using an Eclipse E200 microscope (Nikon, Tokyo, Japan) in order to identify areas with higher concentrations of nerve fibres below the basal layer of the endometrial epithelium. Samples containing only mucus or red blood cells were excluded. After the high-magnification images were selected, the cells were photographed on each slide of the immunohistochemical reaction of PGP 9.5 between 1 and 10 fields using the image capture program cellSens Standard and DP72 camera software with a 13 MPa and TIF format (Olympus, Miami, FL, USA). The smallest number of technical artefacts was used and each contained the largest number of fibre nerve densities in the endometrial stroma per field. Fibre nerve density was counted individually by high magnification field ( $\times 400$ ). The score (density) for each participant was given by the mean

number of nerve fibre densities divided by the number of counted fields.

### Statistical analysis

The ENG implant was the experimental treatment in this study and the LNG-IUS was the active comparator. The sample size was calculated based on the non-inferiority hypothesis of the ENG implant with respect to the LNG-IUS. Several non-inferiority studies using VAS to measure pain have used a non-inferiority margin of 1.5 cm with a standard deviation (SD) of 2.5 cm [28]. A minimum sample size of 45 women per study arm was needed at the 0.05 significance level and power equal to 0.80 to achieve non-inferiority. Assuming a dropout level of 10%, 50 women were needed per study arm. The analyses were performed on an intention-to-treat basis, including all randomised women with at least one efficacy evaluation. The sociodemographic profile of the sample was described with absolute frequency and percentage values. Descriptive statistics of the numerical variables were described with mean values, SDs and 95% confidence intervals (CIs).

The  $\chi^2$  or Fisher's exact test was used (for expected values  $< 5$ ) to compare categorical variables between the two groups. The Mann-Whitney *U* test was used to compare the numerical variables between the two groups because of the absence of a normal distribution of the variables. Wilcoxon's signed-rank test for related samples was used to compare numerical variables between pre- and post-treatment, because of the absence of normal distribution of the variables. To compare the numerical variables between the two groups and the two evaluations simultaneously, the analysis of variance for repeated measurements was used, followed by Tukey's test (inter-group comparisons) and contrast profile (intra-group comparisons). The variables without a normal distribution were transformed into stations or ranks. Due to the fact that none of the numerical variables had a normal distribution, we used non-parametric tests for analysis. Spearman's correlation coefficient was used for each evaluation (initial and final) to correlate between the numerical variables in the total sample and those per group. Spearman's correlation coefficient was also used to correlate the VAS chronic pelvic pain score and dysmenorrhoea with serum levels of CA-125 and soluble CD23 and endometrial nerve fibre density at 180 days of treatment. The significance level adopted was 5%. SAS/STAT software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) was used.

### Results

A total of 103 women were randomly grouped: 52 were allocated to receive the ENG implant and 51 to receive the LNG-IUS. No adverse events occurred during insertion of either device. A flowchart of the study participants is shown in Figure 1. Table 1 displays the participants' socio-demographic characteristics and shows that the women from each group were similar in all variables. Almost 50% of the women were between the ages of 30 and 39 years and their mean ( $\pm$ SD) body mass index (BMI) was  $27.4 \pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>.

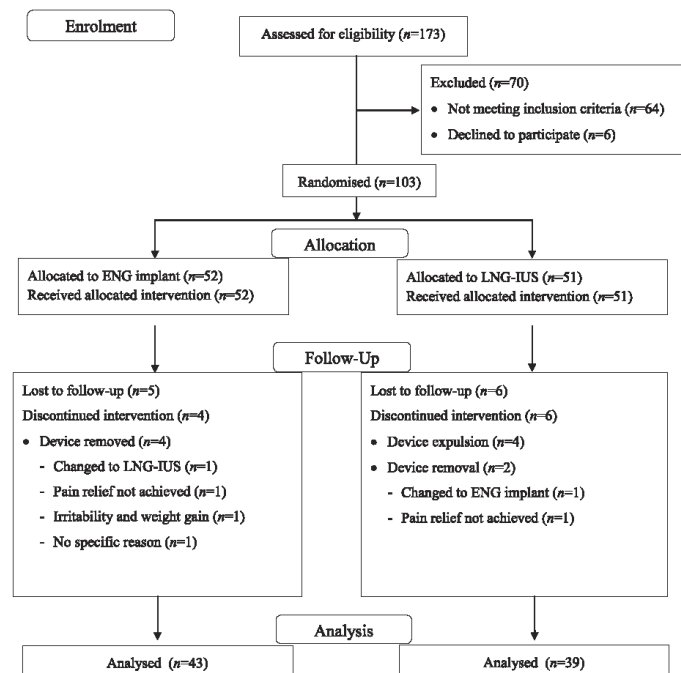


Figure 1. Flowchart.

Table 1. Selected baseline demographic and clinical characteristics of the study participants.

|                                              | Treatment group      |                  | p-Value |
|----------------------------------------------|----------------------|------------------|---------|
|                                              | ENG implant (n = 52) | LNG-IUS (n = 51) |         |
| Age, years                                   | 33.4 ± 0.892         | 34.7 ± 0.925     | .286    |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>                       | 27.1 ± 0.752         | 27.8 ± 0.710     | .546    |
| Ethnicity                                    |                      |                  | .595    |
| White                                        | 42 (80.8)            | 39 (76.5)        |         |
| Other                                        | 10 (19.2)            | 12 (23.5)        |         |
| Years of schooling                           |                      |                  | .602    |
| 0–8 years                                    | 5 (9.6)              | 3 (5.9)          |         |
| 9–11 years                                   | 28 (53.8)            | 32 (62.7)        |         |
| ≥12 years                                    | 19 (36.5)            | 16 (31.4)        |         |
| Parity                                       |                      |                  | .853    |
| 0                                            | 26 (50.0)            | 23 (45.1)        |         |
| 1                                            | 13 (25.0)            | 13 (25.5)        |         |
| ≥2                                           | 13 (25.0)            | 15 (29.4)        |         |
| ASRM classification                          |                      |                  | .654    |
| Stages I + II                                | 11 (21.2)            | 14 (27.5)        |         |
| Stages III + IV                              | 18 (34.6)            | 14 (27.5)        |         |
| Deep endometriosis diagnosed by TVUS and MRI | 23 (44.2)            | 23 (45.1)        |         |

Data are mean ± SD or n (%).

Table 2 shows a comparison of the three biomarkers under evaluation at baseline in each treatment group. There were no significant differences in CA-125 ( $p = .405$ ), CD23 ( $p = .657$ ) and endometrial fibre nerves ( $p = .986$ ).

The quality of endometrial biopsy fragments for immunohistochemical analysis was classified as satisfactory and non-satisfactory, characterised by the presence of mucus and absence of endometrial cells in the latter. At baseline, biopsies were 3.8% non-satisfactory and 96.2% satisfactory for analysis in the ENG group; in the LNG-IUS group, 15.7% of biopsies were non-satisfactory and 84.3% were satisfactory for analysis. After up to 180 days of observation, however, 20% of the biopsies were non-satisfactory and 80% were satisfactory for analysis in both groups.

Table 2 gives a comparison of serum levels of CA-125 and soluble CD23 and endometrial nerve fibre density between baseline and 180 days of evaluation. Among ENG implant users, the three biomarkers were significantly reduced, whereas, among LNG-IUS users, only CD23 and endometrial nerve fibre density were significantly reduced.

For ENG implant users, the observed bleeding patterns were infrequent bleeding (30.0%; less than two episodes of bleeding) and spotting (22.1%) at 90 days of follow-up, and amenorrhoea (28.8%) and infrequent bleeding (24.4%) at the end of follow-up. For LNG-IUS users, spotting (36.1%) and prolonged bleeding (21.6%) were observed at 90 days of follow-up and infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%) at the end of follow-up.

**Table 2.** Comparison of biomarkers and VAS non-cyclical pelvic pain and dysmenorrhoea scores before and at up to 180 days of follow-up, according to allocated treatment.

| Biomarker                                          | ENG implant (n = 52) |           |             |       |                      | LNG-IUS (n = 51) |            |            |       |                      |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------|-------------|-------|----------------------|------------------|------------|------------|-------|----------------------|
|                                                    | Mean $\pm$ SD        | Range     | 95% CI      | CV    | p-Value <sup>a</sup> | Mean $\pm$ SD    | Range      | 95% CI     | CV    | p-Value <sup>a</sup> |
| CA-125 at baseline, U/ml                           | 45.4 $\pm$ 63.8      | 3.1–269.7 | 24.1, 66.7  | 1.405 |                      | 25.5 $\pm$ 31.1  | 2.8–176.2  | 15.0, 36.0 | 1.219 |                      |
| CA-125 at 180 days, U/ml                           | 26.7 $\pm$ 41.6      | 2.2–227.0 | 12.9, 40.6  | 1.558 | <.001                | 22.7 $\pm$ 30.4  | 3.05–183.8 | 12.4, 33.0 | 1.339 | .142                 |
| CD23 at baseline, U/ml                             | 59.6 $\pm$ 124.2     | 0.0–604.8 | 18.7, 100.4 | 2.083 |                      | 35.6 $\pm$ 75.7  | 0.0–397.5  | 9.0, 61.9  | 2.126 |                      |
| CD23 at 180 days, U/ml                             | 6.5 $\pm$ 13.2       | 0.0–61.3  | 2.1, 10.8   | 2.030 | <.001                | 6.2 $\pm$ 14.5   | 0.0–84.3   | 1.2, 11.3  | 2.330 | <.001                |
| Nerve fibre density at baseline, n/mm <sup>2</sup> | 6.7 $\pm$ 8.4        | 0.0–38.5  | 3.5, 9.9    | 1.253 |                      | 7.4 $\pm$ 8.3    | 0.0–31.0   | 4.3, 10.5  | 1.121 |                      |
| Nerve fibre density at 180 days, n/mm <sup>2</sup> | 2.7 $\pm$ 4.1        | 0.0–19.2  | 1.2, 4.3    | 1.518 | <.001                | 2.1 $\pm$ 3.1    | 0.0–11.2   | 0.9, 3.3   | 1.476 | <.001                |
| VAS pain score at baseline                         | 7.6 $\pm$ 1.7        |           | 7.1, 8.0    |       |                      | 7.4 $\pm$ 1.7    |            | 6.9, 7.9   |       |                      |
| VAS pain score at 180 days                         | 2.0 $\pm$ 2.4        |           | 1.2, 2.7    |       | <.001                | 1.9 $\pm$ 1.7    |            | 1.3, 2.4   |       | <.001                |
| VAS dysmenorrhoea score at baseline                | 7.5 $\pm$ 1.7        |           | 6.9, 8.1    |       |                      | 7.3 $\pm$ 1.7    |            | 6.9, 7.9   |       |                      |
| VAS dysmenorrhoea score at 180 days                | 2.2 $\pm$ 3.2        |           | 1.1, 3.2    |       | <.001                | 1.9 $\pm$ 2.2    |            | 1.2, 2.7   |       | <.001                |

<sup>a</sup>p-value for Wilcoxon's signed-rank test for related samples for comparison of variables between onset and 180 days after device use.

CV: coefficient of variation.

## Discussion

### Findings and interpretation

These results showed that both the LNG-IUS and ENG implant significantly reduced serum levels of soluble CD23 and nerve fibre density. In addition, CA-125 was also significantly reduced among the ENG implant users.

Infertility and pain are the two main complaints of women who suffer from endometriosis. It is speculated that the monthly repeated tissue injury caused by reflux of menses to the pelvis explains increases in the local inflammatory response and may also explain epigenetic changes culminating in the onset of the disease and its progression to invasion [29]. Despite these advances in understanding, the pain mechanism is still poorly explained. Although current hypotheses may clarify more severe cases of endometriosis and distortion of the pelvic anatomy causing painful disorders, they do not explain painful symptoms in women with minimal endometriosis.

The introduction of several biomarkers was an interesting issue in the diagnosis and management of different treatments for women with endometriosis. The study did not find a reduction in CA-125 serum levels among users of the LNG-IUS, however, which is contrary to previous results [14,30,31]. One explanation for the lack of a significant reduction could be due to the lower baseline level compared with that of the ENG implant users. Although CA-125 has low sensitivity and specificity, it is still one of the most common biomarkers for managing women with endometriosis [4,7,32,33]. Nevertheless, a reduction in CA-125 serum levels up to 180 days after ENG implant placement was observed. In this group, the percentage of patients with fewer than two episodes of bleeding in the latter 90-day observation period (amenorrhoea and infrequent bleeding) was 53%. This may be associated with a reduction in uterine blood flow and reflow, likely in the endometriotic foci [32,33]. In the LNG-IUS group, however, in which there was no significant reduction in CA-125, only 37.5% of the participants presented with amenorrhoea or infrequent bleeding in the latter 90-day observation period.

In addition, it was observed that baseline soluble CD23 levels were significantly elevated compared with those of women without endometriosis. These values decreased significantly 180 days after device placement in both groups, suggesting that ovarian function influences immune response through modulation of  $\beta$  cell activation, as previously indicated [4–6,9,15].

Our findings confirmed previous results that endometrial nerve fibre density was higher in women with endometriosis [13,34] and the density was significantly reduced after six months of use of each contraceptive method [13,34]. Our findings suggested that nerve fibre density could be used as an indirect diagnostic tool or a less invasive surrogate marker [35–37]. Progestogen may inhibit the expression of estrogen and progesterone receptors on the endometrial surface, reducing inflammatory activity and nerve fibre density. The stimulus of regulation of neurotrophin and other molecules associated with the increase in endometrial nerve fibres explains the improvement of pelvic pain through reduction of these fibres.

### Strengths and limitations of the study

It has been described that endometrial specimens from women with pelvic pain and uterine fibroids have increased immunoreactivity of nerve fibres stained with PGP 9.5, indicating that the increase in nerve fibres in the endometrium may not be specific to women who suffer from endometriosis-associated pain [38]. Another limitation is that the three biomarkers are surrogate markers. Furthermore, the observation of 4/51 (7.8%) expulsions of the LNG-IUS was an unexpected finding, which we can only explain by the fact that some women had cervical stenosis requiring the use of dilators. Other limitations were that we did not exclude women with endometriomas and we included patients at different stages of endometriosis, which does not enable safe interpretation of the benefit of either progestin treatment for patients with the mild disease compared with those with severe disease. Nevertheless, it is important to take into account that disease severity is not always correlated with VAS pain score. The strength of our study lies in its randomisation to each treatment.

### Implications for healthcare personnel

The findings could be useful for healthcare professionals when counselling women with endometriosis-associated pain.

### Unanswered questions and future research

Although both contraceptive methods tested in our study improved non-cyclical pelvic pain and dysmenorrhoea VAS

scores and were associated with a reduction in the three biomarkers assessed, the exact mechanism of action of the ENG implant and LNG-IUS in endometriosis remains unknown. It may be speculated that the effect could be local or systemic or could modulate the endocrine and local endometrial immune system. This could reduce the estrogenic activity and the stimulus of regulation of neurotrophins and other molecules associated with increased endometrial nerve fibres, explaining the improvement in pelvic pain [39].

## Conclusion

Our results showed that women with endometriosis-associated pelvic pain may equally benefit from the use of the ENG implant and the 52 mg LNG-IUS because these methods provoked reductions in nerve fibre density in the endometrium, decreases in CA-125 (in ENG implant users) and CD23 biomarkers, and pain improvement, although with weak correlation. The most recent European Society of Human Reproduction and Embryology 2014 guidelines do not recommend the use of any biomarkers to diagnose endometriosis [2]. The biomarkers used in this study could, however, be a complementary, non-invasive diagnostic tool, especially for asymptomatic women, adolescents with suspected endometriosis and infertile women with suspected endometriosis but without pain. In addition, biomarkers are a good strategy for monitoring women undergoing endometriosis treatment [39].

## Acknowledgment

The LNG-IUS were donated by the ICA Foundation, Turku, Finland, under an unrestricted grant. The donors did not participate in the study protocol design, study conduct, analysis of data or writing of the manuscript.

## Disclosure statement

LB receives an honorarium as an advisory board member and has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer Healthcare Pharmaceuticals and Merck. He is also a non-remunerated member of the International Contraceptive Access (ICA) Foundation. No potential conflict of interest was reported by the authors.

## Funding

This study received partial financial support from the Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), awards 2015/20504-9 and 2015/10021 and from the National Research Council (CNPq), [grant 573747/2008-3]. Funds for the study were also provided by Merck, in addition to the ENG implants.

## References

- [1] American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997;67:817–821.
- [2] Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400–412.
- [3] Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, et al. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:3–7.
- [4] Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD012165.
- [5] Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017;107:523–532.
- [6] Fassbender A, Burney RO, O DF, et al. Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:130854.
- [7] Rosa e Silva ACJS, Rosa e Silva JC, Ferriani RA. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96:206–207.
- [8] Hirsch M, Duffy J, Davis C, et al. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123:1761–1768.
- [9] Odukoya O-A, Bansal A, Wilson P, et al. Soluble CD23 protein in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Hum Reprod*. 1996;11:2018–2021.
- [10] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101:927–935.
- [11] Máximo MM, Silva PS, Vieira CS, et al. Low-dose progestin-releasing contraceptives are associated with a higher pain threshold in healthy women. *Fertil Steril*. 2015;104:1182–1189.
- [12] Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009;24:3019–3024.
- [13] Tarjanne S, Ng CHM, Manconi F, et al. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:693–700.
- [14] de Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine device reduces CA-125 serum levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86:742–744.
- [15] Matalliotakis IM, Neonaki MA KYG, et al. A randomized comparison of danazol and leuprolide acetate suppression of serum-soluble CD23 levels in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95:810–813.
- [16] Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:1993–1998.
- [17] Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 1999;72:505–508.
- [18] Walch K, Unfried G, Huber J, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009;79:29–34.
- [19] Carvalho N, Margatho D, Cursino K, et al. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52 mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003
- [20] Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:318–332.
- [21] Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32:315–324.
- [22] Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, et al. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:138.
- [23] Department of Reproductive Health, World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
- [24] Howard F. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2003;101:594–611.

- [25] Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Contraception. 1986;34:253–260.
- [26] Newman TA, Bailey JL, Stocker LJ, et al. Expression of neuronal markers in the endometrium of women with and those without endometriosis. Hum Reprod. 2013;28:2502–2510.
- [27] Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. Fertil Steril. 2017;108:872–885.
- [28] Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010;25:633–641.
- [29] Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. Fertil Steril. 2012;98:564–571.
- [30] Yucel N, Baskent E, Karamustafaoglu Balci B, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58:560–563.
- [31] Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril. 1998;70:1101–1108.
- [32] Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, et al. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol. 1984;64:703–707.
- [33] Masahashi T, Matsuzawa K, Narita O, et al. Serum CA-125 levels in patients with endometriosis: changes in CA-125 levels during menstruation. Obstet Gynecol. 1988;72:328–331.
- [34] Tokushige N, Markham R, Russell P, et al. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. Fertil Steril. 2007;88:795–803.
- [35] Tokushige N, Markham R, Russell P, et al. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. Fertil Steril. 2009;92:1234–1239.
- [36] Zevallos HB, McKinnon B, Tokushige N, et al. Detection of the pan neuronal marker PGP9.5 by immuno-histochemistry and quantitative PCR in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2015;291:85–91.
- [37] Ellett L, Readman E, Newman M, et al. Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. Hum Reprod. 2015;30:2808–2815.
- [38] Fraser IS. Added health benefits of the levonorgestrel contraceptive intrauterine system and other hormonal contraceptive delivery systems. Contraception. 2013;87:273–279.
- [39] Nisenblatt V, Prentice L, Bossuyt PMM, et al. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:CD012281.

---

**RE: iejc20:Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial**

---

Academic UK Non Rightslink <permissionrequest@tandf.co.uk>  
 Para: DEBORAH MARGATHO <debmarginatho@gmail.com>

6 de outubro de 2021 05:57

Dear Deborah Margatho,

**Deborah Margatho, Nelsilene Mota Carvalho, Larissa Eloy & Luis Bahamondes (2018) Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52mg LNG-IUS: a non-inferiority randomised clinical trial, The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 23:5, 344-350, DOI: 10.1080/13625187.2018.1531117**

Thank you for your correspondence requesting permission to reproduce the above content from our Journal in your online Thesis / Dissertation and to be posted in the university's repository – UNICAMP.

We will be pleased to grant permission to reproduce your '**Accepted Manuscript**' on the sole condition that you acknowledge the original source of publication.

This is an '**Accepted Manuscript**' of an article published by Taylor & Francis Group in **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care** on **29 Oct 2018** available online: <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1531117>

**Please note:** This **does not allow** the use of the **Version of Record (VoR)** to be posted online, however you may include the VoR as an Appendix to the printed version of your thesis / dissertation. (The VoR is the final, definitive, citable version of your paper, which has been copyedited, typeset, had metadata applied, and has been allocated a DOI; the PDF version on Taylor & Francis Online)

**Using a DOI to link to the VoR on Taylor & Francis Online means that downloads, Altmetric data, and citations can be tracked and collated – data you can use to assess the impact of your work.**

This permission does not cover any third party copyrighted work which may appear in the material requested.

Sharing your work - <https://authorservices.taylorandfrancis.com/sharing-your-work/>

Thank you for your interest in our journals.

Yours Sincerely

Sue McCarthy

**Susan McCarthy** | Permissions Administrator

Journals, Taylor & Francis Group

**Permissions e-mail:** [permissionrequest@tandf.co.uk](mailto:permissionrequest@tandf.co.uk)

**Web:** [www.tandfonline.com](http://www.tandfonline.com)

@ 4 Park Square, Milton Park, Abingdon, OX14 4RN

if +44 (0) 20 80520600

## ANEXO 8: CONTROL OF ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN WITH ETONOGESTREL-RELEASING CONTRACEPTIVE IMPLANT AND 52-MG LEVONORGESTREL-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM: RANDOMIZED CLINICAL TRIAL.

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

Nelsilene Carvalho, M.D., Ph.D., Deborah Margatho, M.D., Kleber Cursino, M.D., Ph.D., Cristina L. Benetti-Pinto, M.D., Ph.D., and Luis Bahamondes, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil

**Objective:** To assess the efficacy of an etonogestrel (ENG)-releasing contraceptive implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the control of endometriosis-associated pelvic pain.

**Design:** Noninferiority randomized clinical trial in which women with endometriosis were assigned to use an ENG implant (experimental treatment) or an LNG-IUS (active comparator). Monthly follow-up visits were conducted up to 6 months.

**Setting:** University teaching hospital.

**Patient(s):** One hundred three women, with endometriosis-associated chronic pelvic pain, dysmenorrhea, or both for more than 6 months. In cases of deep endometriosis, vaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging were used as additional diagnostic tools.

**Intervention(s):** The ENG implant or the LNG-IUS were inserted within the first 5 days of the menstrual cycle.

**Main Outcome Measure(s):** Daily scores of noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea were evaluated using a daily visual analogue scale. Health-related quality of life was evaluated using the Endometriosis Health Profile-30 questionnaire at baseline and up to 6 months. Bleeding patterns were assessed daily from a menstrual calendar.

**Result(s):** Both contraceptives improved significantly the mean visual analogue scale endometriosis-associated pelvic pain and dysmenorrhea, without significant differences between treatment group profiles. Health-related quality of life improved significantly in all domains of the core and modular segments of the Endometriosis Health Profile-30 questionnaire, with no difference between both treatment groups. The most common bleeding patterns at 180 days of follow-up were amenorrhea and infrequent bleeding and infrequent bleeding and spotting among ENG implant and LNG-IUS users, respectively.

**Conclusion(s):** In this noninferiority study both contraceptives improved significantly pelvic pain, dysmenorrhea, and health-related quality of life in endometriosis.

**Clinical Trial Registration Number:** [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) under number NCT02480647. [Fertil Steril® 2018;110:1129–36. ©2018 by American Society for Reproductive Medicine.]

El resumen está disponible en Español al final del artículo.

**Key Words:** Endometriosis, etonogestrel-releasing contraceptive implant, levonorgestrel-releasing intrauterine system, pelvic pain

**Discuss:** You can discuss this article with its authors and other readers at <https://www.fertsterdialog.com/users/16110-fertility-and-sterility/posts/36139-25495>

Received December 20, 2017; revised July 5, 2018; accepted July 6, 2018.

L.B. received an honorarium to be a member of an advisory board and has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer Healthcare Pharmaceuticals and Merck, and is a member of the ICA Foundation without remuneration. C.L.B.-P. has been an invited speaker at scientific meetings for Bayer Healthcare Pharmaceuticals. N.C. has nothing to disclose. D.M. has nothing to disclose. K.C. has nothing to disclose.

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

Reprint requests: Luis Bahamondes, M.D., Ph.D., University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology, Caixa Postal 6181, 13084-971 Campinas, São Paulo, Brazil (E-mail: [bahamond@caism.unicamp.br](mailto:bahamond@caism.unicamp.br)).

Fertility and Sterility® Vol. 110, No. 6, November 2018 0015-0282/\$36.00  
Copyright ©2018 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.07.003>

## ORIGINAL ARTICLE: ENDOMETRIOSIS

**P**elvic pain is a major concern of women affected by endometriosis because it can be severe and exert a negative impact on health-related quality of life (HRQoL). Several surgical and medical treatments (1–3) have been proposed. Although several studies have reported an improvement in endometriosis-associated pelvic pain with the use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) (4, 5), few studies have evaluated the use of the etonogestrel (ENG) contraceptive subdermal implant for this purpose (6, 7).

Considering that one of the main objectives of the clinical treatment of endometriosis is pain control and not necessarily to achieve regression to a less severe stage of the disease or remission of its associated lesions, the efficacy of medical treatments depends on long-term therapeutic regimens with a minimum of side effects and good tolerability. In this respect, both the ENG implant and the LNG-IUS could play a significant role in the control of this disease. Therefore, the objective of this study was to compare the effectiveness of the ENG implant vs. the 52-mg LNG-IUS for the improvement of endometriosis-associated noncyclic pelvic pain, dysmenorrhea, and HRQoL in women with diagnosis of endometriosis.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

This was an open-label, parallel-group, noninferiority randomized clinical trial (RCT) conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, University of Campinas Faculty of Medical Sciences, Campinas, São Paulo, Brazil between June 2016 and August 2017. The ethics committee approved the study protocol, and all the women signed an informed consent form before their admission to the study. The trial was registered at [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) under number NCT02480647.

### Patients

Patients referred to the Department with a surgically and histologically confirmed diagnosis of stage I–IV endometriosis based on the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis (8) or women with a diagnosis of deep endometriosis according to transvaginal ultrasonography and magnetic resonance imaging (9, 10) and complaints of noncyclic chronic pelvic pain and dysmenorrhea or both for more than 6 months (11) were invited to participate in the study. Women who were clinically healthy, not pregnant, aged  $\geq 18$  and  $\leq 45$  years, able to keep a menstrual diary, willing to return to the clinic for follow-up visits, and willing to be randomized to the use of an ENG implant or an LNG-IUS, were included. Exclusion criteria for use of the ENG implant and for the LNG-IUS were those established by the World Health Organization (12). Additionally, women who had undergone surgical or hormonal treatments for endometriosis within 2 months of the enrollment in the study were excluded. All the insertions were performed within the first 5 days of the menstrual cycle. None of the women wished to conceive within the next 12 months.

### Treatments

Women were randomized (1:1) to receive either the ENG-releasing contraceptive implant (Implanon NXT; Merck) (experimental treatment) or the 52-mg 20- $\mu$ g/d LNG-IUS (Mirena; Bayer Oy) (active comparator). All women were followed up every  $30 \pm 3$  days after device insertion up to 6 months after insertion or until removal or expulsion of the implant/LNG-IUS, whichever occurred first. The participating women were allowed to keep the ENG implant or the LNG-IUS after completion of the study, and they are being followed for up to 3 years after study initiation.

### Randomization

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

### Procedures

All participants received a pain score diary based on the visual analogue scale (VAS) for the assessment of noncyclic chronic pelvic pain and dysmenorrhea. The VAS scale is standardized from 0 (no pain) to 10 (in centimeters) (the worst pain imaginable) (11, 13). Participants recorded a daily score during the month preceding randomization to either the ENG implant or the LNG-IUS and during each month of follow-up. The monthly score was calculated as the result of the sum of the daily scores divided by the number of days in each observations period. A baseline pain VAS of at least 4 was required for inclusion in the study and defined as moderate and severe symptoms. Because many women do not present regular uterine bleeding after the ENG implant or the LNG-IUS placement, dysmenorrhea was reported as the discomfort or pain felt during irregular uterine bleeding episodes (14).

Bleeding patterns were assessed from a menstrual calendar provided to all participants. Data were analysed in 90-day reference periods, and patterns were classified as amenorrhea (no bleeding), infrequent bleeding (1 to 2 episodes of bleeding and/or spotting), frequent bleeding ( $>5$  episodes of bleeding and/or spotting), regular bleeding (3–5 episodes of bleeding and/or spotting), prolonged bleeding ( $>14$  consecutive days of bleeding and spotting), and spotting ( $>14$  consecutive days of spotting alone) (15). Spotting was included as one of the bleeding patterns to acquire a better understanding of bleeding and spotting when prolonged.

Participants' HRQoL was evaluated using the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire (16, 17). This instrument is composed of two parts: a core questionnaire consisting of five scales with which to evaluate pain, lack of control or powerlessness, emotional well-being, social support, and self-image. This part includes 30 questions. A second part consists of a modular

questionnaire containing a total of 23 questions specifically related to the effect of endometriosis on the woman's work, sexual intercourse, and her relationship with her children, and her feelings about the medical profession, her endometriosis treatment, and infertility-related problems. Items within the scales are added together to reach a total score, and each scale is thus expressed as a score ranging from 0 to 100, with 0 reflecting the best possible QoL and 100 the worst.

### Outcomes

The primary outcome was change in endometriosis-associated noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea (18) evaluated by VAS (in centimeters) from baseline to the end of treatment. To evaluate the response to treatments, we assessed the changes in daily perception of pelvic pain, comparing the mean score recorded each month after device insertion with the mean score registered in the month before insertion.

Secondary outcomes were changes in the HRQoL that were evaluated using the EHP-30 questionnaire, which was administered at baseline and at 6 months after device placement. Furthermore, bleeding patterns were assessed from a menstrual calendar provided. Additionally, all participants recorded the intake of any pain medication, and all the adverse and serious adverse events were recorded and notified to the ethics committee, as required.

### Statistical Analysis

The sample size was calculated on the basis of the noninferiority hypothesis of the ENG implant with respect to LNG-IUS. Several noninferiority studies using a VAS to measure pain have used a noninferiority margin of 1.5 cm. Gerlinger et al. (19) suggested a 1-cm noninferiority margin in endometrial-associated pelvic pain studies, recognizing that more studies were needed to come to this conclusion. A 1.5-cm noninferiority margin is considered and an SD of 2.5 cm. A minimum sample size of 45 women per study arm was needed, at 0.05 significance level and power equal to 0.80, to achieve noninferiority. Taking into account a dropout rate of 10%, 50 women should be included per study arm. The efficacy analyses were performed for the modified intention to treat analysis population, including all randomized women who had at least one efficacy evaluation. Missing data imputation was performed using last observation carried forward. The primary efficacy variable was evaluated using a 95% confidence intervals (CI). A linear model for repeated measures, with unstructured covariance parameters estimated by REML, was used to evaluate treatments outcome profiles, including the factor treatment and month. The HRQoL was evaluated by an analysis of variance model taking into consideration the two treatment groups and the two moments at which the EHP-30 questionnaire was applied. The SAS/STAT software program, version 9.4 was used (SAS Institute) (20).

### RESULTS

A total of 103 women met the inclusion criteria and agreed to participate in the study. They were then allocated to use either

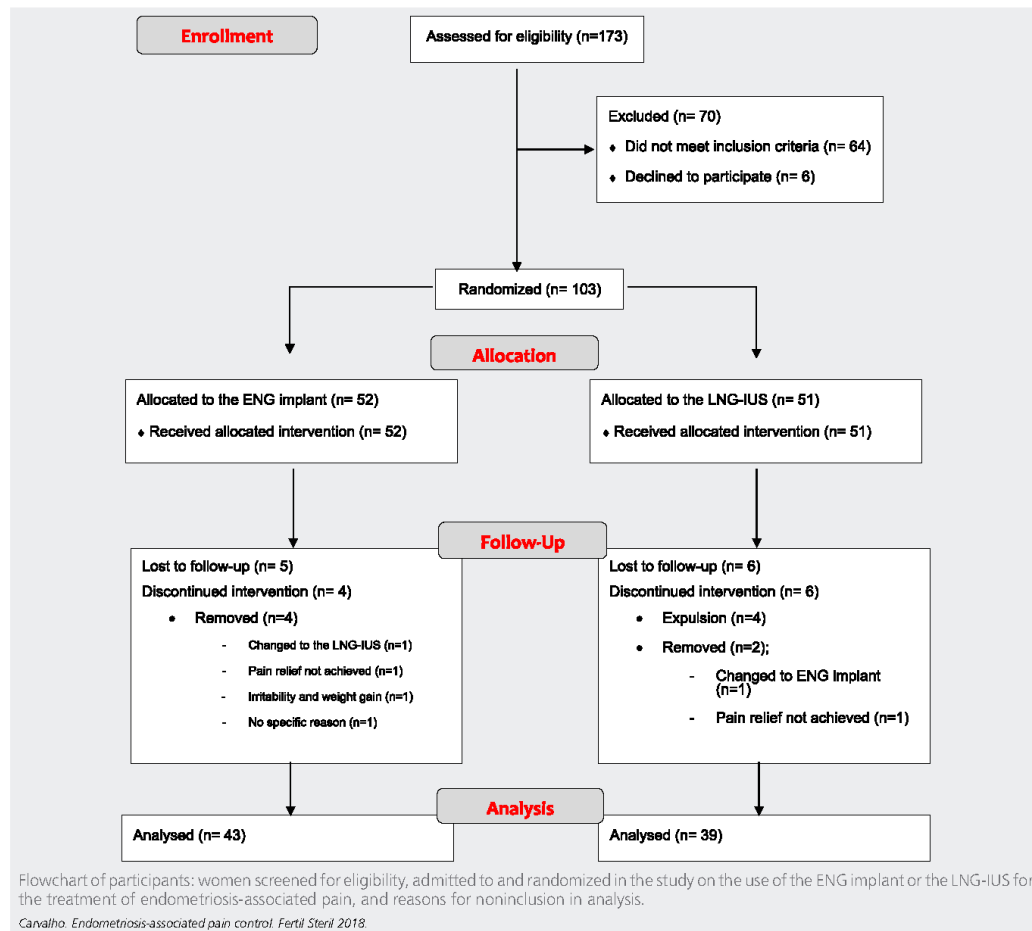
the ENG implant ( $n = 52$ ) or the LNG-IUS ( $n = 51$ ). A flowchart of the participants' admission to the study is shown in Figure 1. No adverse events occurred during insertion of the ENG implant or the LNG-IUS. The participants' sociodemographic characteristics are presented in Table 1. The two treatment groups were similar with respect to age, body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ethnicity, years of schooling, parity, and stage of endometriosis, as well as regarding the use of medications and drinking habits.

There was no significant difference between treatments for both endometriosis-associated noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea mean changes from baseline to treatment end:  $0.01 \pm 0.72$  (95% CI  $-1.10, 1.14$ ). At 180 days of observation, VAS treatment noncyclic pain and dysmenorrhea profiles did not significantly differ ( $P = .241$  and  $.431$ , respectively) when comparing ENG implant and LNG-IUS users. Furthermore, VAS noncyclic pelvic pain scores decreased significantly during the 180-day study period  $5.6 \pm 1.7$  in 180 treatment days, from  $7.6 \pm 1.7$  (95% CI  $7.1, 8.0$ ) to  $2.0 \pm 2.4$  (95% CI  $1.2, 2.7$ ), among users of the ENG implant (mean difference,  $5.6 \pm 1.7$ ; 95% CI  $-6.4, -4.7$ ); and  $5.5 \pm 1.6$  in 180 treatment days, from  $7.4 \pm 1.7$  (95% CI  $6.9, 7.9$ ) to  $1.9 \pm 1.7$  (95% CI  $1.3, 2.4$ ), among the LNG-IUS users (mean difference,  $5.5 \pm 1.6$ ; 95% CI  $-6.2, -4.4$ ) ( $P < .0001$  for both groups).

In addition, VAS dysmenorrhea scores decreased significantly during the 180-day study period  $5.3 \pm 1.4$  in 180 treatment days, from  $7.5 \pm 1.7$  (95% CI  $6.9, 8.1$ ) to  $2.2 \pm 3.2$  (95% CI  $1.1, 3.2$ ), among users of the ENG implant (mean difference,  $5.3 \pm 1.3$ ; 95% CI  $-6.6, -4.3$ ); and  $5.4 \pm 1.3$  in 180 treatment days, from  $7.3 \pm 1.7$  (95% CI  $6.9, 7.9$ ) to  $1.9 \pm 2.2$  (95% CI  $1.2, 2.7$ ), among the LNG-IUS users (mean difference,  $5.4 \pm 1.3$ ; 95% CI  $-6.3, -4.3$ ) ( $P < .0001$  for both groups). The most important reductions of noncyclic pelvic pain were observed at 30 and 60 days after device placement ( $-3.8$  and  $-5.2$  and  $-4.1$  and  $-4.8$  and among users of the ENG implant and the LNG-IUS, respectively). The main reductions of VAS score for dysmenorrhea were also observed at 30 and 60 days after device placement ( $-3.4$  and  $-5.5$  and  $-3.5$  and  $-4.8$  among users of the ENG implant and the LNG-IUS, respectively). After 60 days after placement of both devices VAS noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea scores changes did not differ significantly through visits. The proportion of women who used pain killers before and through the intervention was similar in both groups of treatment. The HRQoL evaluation showed significant improvement in all the domains of the core and modular segments of the EHP-30 questionnaire in both treatment groups, with no significant differences between them (Table 2).

The most common bleeding patterns in the ENG implant users were infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%) in the first 90-day period and amenorrhea (28.8%) and infrequent bleeding (24.4%) at 180 days of follow-up. Regarding the LNG-IUS group, the most common bleeding patterns were spotting (36.1%) and prolonged bleeding (21.6%) in the first 90-day evaluation period and infrequent bleeding (30.0%) and spotting (22.1%) at 180 days of follow-up (Fig. 2).

FIGURE 1



## DISCUSSION

Our findings indicated that the ENG implant is not inferior to the 52-mg LNG-IUS and that both devices are equally effective treatments for the control of endometriosis-associated noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea and for the improvement of HRQoL during the first 6 months of treatment in women with endometriosis-associated pelvic pain. To the best of our knowledge, this is the first head-to-head RCT in which these two treatments are compared and the largest study to evaluate the effectiveness of the ENG implant for control of endometriosis-associated pelvic pain [6, 7].

Pain and infertility are probably the two consequences of endometriosis that most affect women with the disease and may be the greatest contributing factors to reduction of women's HRQoL. Not only was HRQoL found to be

significantly lower in women with endometriosis, but pain intensity and the pain-cognition interaction were also identified as factors that affect HRQoL [21, 22].

Pain recurrence is common after conservative surgery for endometriosis, and the incidence of repeat surgery to resolve this symptom ranges from 13% to 40% [23]. This fact motivated us to evaluate these two progestin-only contraceptives for that purpose, because both can be used for long periods and can be replaced at the end of their approved duration of use with only one small intervention for insertion every 3 or 5 years. Furthermore, these forms of treatment do not result in hypoestrogenism, which can also have a negative effect on HRQoL and limit the duration of use, and they offer not only pain relief and improvement of HRQoL but also provide highly effective contraception for those women who want to avoid a pregnancy.

TABLE 1

Selected characteristics of the participants.

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

Note: Values are number (percentage) unless otherwise noted. ASRM = american society for reproductive medicine; MRI = magnetic resonance imaging; TVUS = transvaginal ultrasonography. Carvalho. Endometriosis-associated pain control. Fertil Steril 2018.

An RCT compared the efficacy of the ENG implant with depot medroxyprogesterone acetate injection (DMPA) in reducing endometriosis-associated pain (7). In the same direction of our results regarding ENG implant users, the authors reported a 68% mean decrease in the VAS pain score after the first 6 months of use in the ENG implant group and 53% in the DMPA group ( $P=.36$ ). At the beginning of the study, 18 of 21 and 20 of 20 women in the ENG implant group and the DMPA group, respectively, used analgesics; however, at the 12-month follow-up visit, the percentage of women using analgesics had decreased to almost 40%.

The ENG implant potentially represents a safe, new, effective, and convenient alternative treatment for

endometriosis-associated noncyclic pelvic pain and dysmenorrhea and constitutes a valid option, particularly for the few women in whom insertion of the LNG-IUS fails owing to cervical stenosis (24) or for those who refuse to use any intrauterine device.

Two studies have evaluated the long-term effectiveness of the LNG-IUS in patients with endometriosis-associated pelvic pain (25, 26). Other authors (25) assessed the LNG-IUS for up to 30 months after insertion following surgical excision of endometriotic lesions and endometriomas. There was a significant decrease in the recurrence rate of dysmenorrhea ( $P=.019$ ) and significant reduction in the mean dysmenorrhea VAS score when compared with

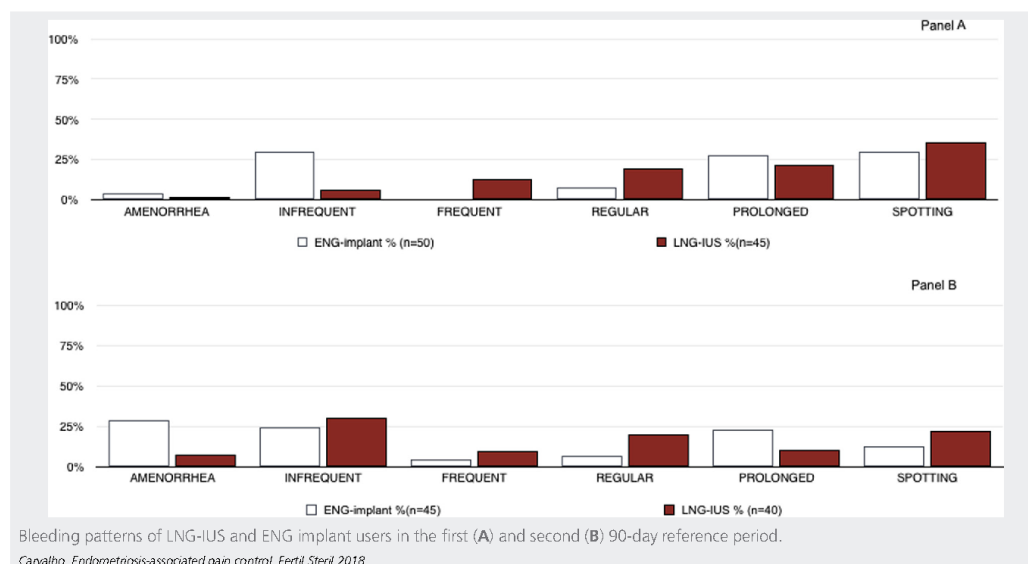
TABLE 2

EHP-30 results at baseline and at 180 d after device placement.

| Parameter                        | ENG implant                 |                          |            | LNG-IUS                     |                          |            |
|----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------|------------|
|                                  | Baseline<br>(mean $\pm$ SD) | 180 d<br>(mean $\pm$ SD) | P<br>value | Baseline<br>(mean $\pm$ SD) | 180 d<br>(mean $\pm$ SD) | P<br>value |
| Core questionnaire               |                             |                          |            |                             |                          |            |
| Pain                             | 68.7 $\pm$ 13.2             | 38.2 $\pm$ 19.3          | <.0001     | 65.2 $\pm$ 21.7             | 37.5 $\pm$ 17.7          | <.0001     |
| Lack of control or powerlessness | 74.7 $\pm$ 16.3             | 42.2 $\pm$ 22.1          | <.0001     | 66.9 $\pm$ 23.6             | 35.9 $\pm$ 19.1          | <.0001     |
| Emotional well being             | 71.6 $\pm$ 18.1             | 46.9 $\pm$ 20.0          | <.0001     | 58.1 $\pm$ 21.3             | 43.1 $\pm$ 17.2          | .0007      |
| Social support                   | 64.5 $\pm$ 23.9             | 42.9 $\pm$ 24.5          | <.0001     | 55.1 $\pm$ 24.6             | 44.5 $\pm$ 22.2          | .0284      |
| Self-image                       | 62.8 $\pm$ 24.4             | 41.9 $\pm$ 23.2          | <.0001     | 50.3 $\pm$ 27.5             | 41.0 $\pm$ 26.2          | .0462      |
| Modular questionnaire            |                             |                          |            |                             |                          |            |
| Effect of endometriosis on:      |                             |                          |            |                             |                          |            |
| Work                             | 41.2 $\pm$ 30.5             | 21.3 $\pm$ 19.9          | .0002      | 38.8 $\pm$ 31.5             | 22.7 $\pm$ 20.3          | .0012      |
| Sexual intercourse               | 63.1 $\pm$ 29.9             | 38.9 $\pm$ 29.6          | <.0001     | 63.5 $\pm$ 29.7             | 42.5 $\pm$ 23.6          | .0004      |
| Relationship with children       | 28.8 $\pm$ 34.7             | 18.1 $\pm$ 21.8          | .0040      | 35.4 $\pm$ 34.6             | 21.8 $\pm$ 21.3          | .0061      |
| Feelings about the:              |                             |                          |            |                             |                          |            |
| Medical profession               | 39.7 $\pm$ 29.8             | 26.6 $\pm$ 19.2          | .0082      | 43.1 $\pm$ 26.6             | 22.2 $\pm$ 14.7          | <.0001     |
| Treatment                        | 55.0 $\pm$ 31.4             | 31.9 $\pm$ 17.5          | <.0001     | 53.8 $\pm$ 28.0             | 30.3 $\pm$ 15.1          | <.0001     |
| Possibility of not conceiving    | 51.2 $\pm$ 35.7             | 31.7 $\pm$ 30.3          | <.0001     | 36.7 $\pm$ 34.9             | 29.0 $\pm$ 28.8          | .0837      |

Carvalho. Endometriosis-associated pain control. Fertil Steril 2018.

FIGURE 2



non-users. Additionally, a significant improvement in the VAS pain score (baseline 4.26 vs. 0.50,  $P < .0001$ ) was reported among 28 patients after laparoscopic surgery for endometriosis followed up for 3 years after placement of the LNG-IUS (26).

The bleeding patterns reported in our study for both contraceptive methods are those commonly associated with progestin-only contraceptive use. In our study, amenorrhea was recorded in approximately 28.8 % and 10% of the ENG implant and the LNG-IUS users, respectively. None of the enrolled women had the implant or LNG-IUS removed because of bleeding disturbances disorders (27), possibly because women with endometriosis-associated pain are more prone to accept eventual bleeding disturbances because their main focus is pain control and the improvement of HRQoL. Furthermore, the findings of our study confirmed previous reports that endometriosis-associated pelvic pain exerts an important negative effect on HRQoL (4, 22).

The strengths of the study are the RCT design and the fact that almost 80% of the participants had a diagnosis of severe endometriosis, including deep endometriosis, which suggested that both treatments evaluated here can be recommended (28). However, the principal limitation of the study is the 10% loss to follow-up and the short duration of follow-up; therefore, results probably cannot be extrapolated for long-term treatment. Additionally, the lack of blinding could have introduced some bias; however, owing to the characteristics of both contraceptives it was not possible to have a blind study. Furthermore, the lack of a control/placebo group is also a limitation, although it is unethical to maintain women with endometriosis-associated pelvic pain on a placebo.

In conclusion, the study found no significant differences between the ENG subdermal contraceptive implant and the 52-mg 20- $\mu$ g/d LNG-IUS in improving pelvic pain and dysmenorrhea and increasing HRQoL in women with endometriosis-associated pelvic pain and deep endometriosis. Both treatments are long-term feasible options for women with endometriosis-associated pelvic pain, with few side effects. Nevertheless, further studies are required, particularly with respect to the ENG implant, to enable the long-term effects of this treatment to be assessed in a larger sample.

## REFERENCES

1. Brown J, Farquhar C. An overview of treatment for endometriosis. *JAMA* 2015;313:296–7.
2. Casper RF. Introduction: a focus on the medical management of endometriosis. *Fertil Steril* 2017;107:521–2.
3. Zito G, Luppi S, Giolo E, Martimelli M, Venturini I, Di Lorenzo G, et al. Medical treatments for endometriosis-associated pelvic pain. *Biomed Res Int* 2014; 2014:191967.
4. Petta CA, Ferriani RA, Abiao MS, Hassan D, Rosa E, Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993–8.
5. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril* 2011;95:492–6.
6. Yisa SB, Okenwa AA, Husemeyer RP. Treatment of pelvic endometriosis with etonogestrel subdermal implant (Implanon). *J Fam Plann Reprod Health Care* 2005;31:67–70.
7. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pemickka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in

- patients with symptomatic endometriosis: a pilot study. *Contraception* 2009;79:29–34.
8. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817–21.
  9. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012;98:564–71.
  10. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on the current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552–68.
  11. Howard F. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol* 2003;101:594–611.
  12. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, Reproductive Health and Research. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
  13. Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain. *J Psychosom Res* 1972;16:173–8.
  14. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505–8.
  15. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34:253–60.
  16. Jenkinson C, Kennedy S, Jones G. Evaluation of the American version of the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30). *Qual Life Res* 2008;17:1147–52.
  17. Khong SY, Lam A, Luscombe G. Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP-30) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertil Steril* 2010;94:1928–32.
  18. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2010;93:62–7.
  19. Gerlinger C, Schumacher U, Faustmann T, Colligs A, Schmitz H, Seitz C. Defining a minimal clinically important difference for endometriosis-associated pelvic pain measured on a visual analog scale: analyses of two placebo-controlled, randomized trials. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:138.
  20. SAS Institute. The SAS System for Windows. Release 9.4. Cary, NC: SAS Institute; 2012.
  21. van Aken MAW, Oosterman JM, van Rijn CM, Ferdek MA, Ruigt GSF, Peeters BWMM, et al. Pain cognition versus pain intensity in patients with endometriosis: toward personalized treatment. *Fertil Steril* 2017;108:679–86.
  22. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96:366–73.
  23. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991;56:628–34.
  24. Bahamondes MV, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Effect of vaginal administration of misoprostol before intrauterine contraceptive insertion following previous insertion failure: a double blind RCT. *Hum Reprod* 2015;30:1861–6.
  25. Chen YJ, Hsu TF, Huang BS, Tsai HW, Chang YH, Wang PH. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:582.e1–9.
  26. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, Yun BH, Cho S, Choi YS, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometriotic cyst recurrence: a prospective observational study. *Reprod Sci* 2017;25:39–43.
  27. Mansour D, Bahamondes L, Critchley H, Damey P, Fraser IS. The management of unacceptable bleeding patterns in etonogestrel-releasing contraceptive implant users. *Contraception* 2011;83:202–10.
  28. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update* 2015;21:136–52.

**Case #01446791 - I would like permission to describe in my THESIS the study published Fertility & sterility volume 110, nº6, November 2018, in which I am one of the authors. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-**

---

customer@copyright.com <customer@copyright.com>  
Para: "debmarginho@gmail.com" <debmarginho@gmail.com>

21 de setembro de 2021 13:04

Dear Ms. Margatho:

I am sorry that we got disconnected from our chat.

I have good news for you. You do not have to formally ask for permission to use your own study for your thesis.

Please review Elsevier's copyright policy at <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright/permissions>. You can scroll down to the question, "Can I include/use my article in my thesis/dissertation."

I hope this helps you.

Good luck with your thesis.

Take care.

Kind regards,

Jeanne

Jeanne Brewster  
Customer Account Specialist  
Copyright Clearance Center  
[222 Rosewood Drive](#)  
Danvers, MA 01923  
[www.copyright.com](http://www.copyright.com)  
Toll Free US +1.855.239.3415  
International +1.978-646-2600  
[Facebook](#) - [Twitter](#) - [LinkedIn](#)

**ANEXO 9: CAPÍTULO DE LIVRO EM INGLÊS — "BIOMARKERS IN ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED PAIN" NO LIVRO "FEATURES AND ASSESSMENT OF PAIN, ANESTHESIA AND ANALGESIA - THE NEUROSCIENCE OF PAIN". PUBLICADO EM 2022. ISBN 978-0-12-818988-7.**

## Chapter 46

# Biomarkers in endometriosis-associated pain

Deborah Margatho and Luis Bahamondes

*Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Campinas Medical School, Campinas, SP, Brazil*

## Abbreviations

|                               |                                                                 |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>ASRM</b>                   | American Society for Reproductive Medicine                      |
| <b>CA</b>                     | cancer antigen                                                  |
| <b>CD</b>                     | cluster of differentiation                                      |
| <b>CRP</b>                    | C-reactive protein                                              |
| <b>CYP19</b>                  | cytochrome P450 family 19                                       |
| <b>DNA</b>                    | deoxyribonucleic acid                                           |
| <b>ER<math>\alpha</math></b>  | estrogen receptor alpha                                         |
| <b>ER<math>\beta</math></b>   | estrogen receptor beta                                          |
| <b>GnRH</b>                   | gonadotropin releasing hormone                                  |
| <b>hTERT</b>                  | human telomerase reverse transcriptase                          |
| <b>IL</b>                     | interleukin                                                     |
| <b>LN-1</b>                   | laminin-1                                                       |
| <b>MALDI-TOF-MS</b>           | matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass |
| <b>miRNAs</b>                 | microRNAs                                                       |
| <b>MRI</b>                    | magnetic resonance imaging                                      |
| <b>NK</b>                     | natural killer                                                  |
| <b>PGP</b>                    | protein gene product                                            |
| <b>PROK1</b>                  | prokineticin 1                                                  |
| <b>RNA</b>                    | ribonucleic acid                                                |
| <b>sICAM-1</b>                | soluble form of the intercellular adhesion molecule-1           |
| <b>TNF<math>\alpha</math></b> | tumor necrosis factor alpha                                     |
| <b>VDBP</b>                   | vitamin D-binding protein                                       |
| <b>VEGF</b>                   | vascular endothelial growth factor                              |

## Background

Endometriosis is defined as the presence of endometrial glandular or stromal cells outside the endometrial cavity, provoking a pathologic inflammatory response (Dunselman et al., 2014). The first description of the disease was published in 1860 (Nezhat, Nezhat, & Nezhat, 2012) and many theories have since been proposed to explain its pathogenesis. The most commonly accepted theories are that of retrograde menstruation proposed by Sampson in 1921 (Nisolle & Donnez, 1997) and the coelomic metaplasia theory in which the peritoneal mesothelium is transformed into endometrial glandular cells (Giudice & Kao, 2004; Zondervan Krina, Becker Christian, & Missmer, 2020). Genetic, environmental, immunological, proinflammatory, and hormonal factors have been linked to the disease and its progression (Ahn et al., 2015; Borghese, Zondervan, Abrao, Chapron, & Vaiman, 2017; Subramanian & Agarwal, 2010; Zondervan Krina et al., 2020). This benign estrogen-dependent disease may undergo malignant transformation, albeit in less than 1% of cases, with transformation occurring particularly when the pathology involves the ovary (Dunselman et al., 2014). The rare cases in which the disease has been described in men, in prepubertal girls and in postmenopausal women remain as yet unexplained. Early menarche, short menstrual cycles, and heavy menstrual bleeding may constitute risk factors for endometriosis (Zondervan Krina et al., 2020) (Fig. 1).

Features and Assessments of Pain, Anesthesia, and Analgesia. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818988-7.00036-4>  
Copyright © 2022 Elsevier Inc. All rights reserved.

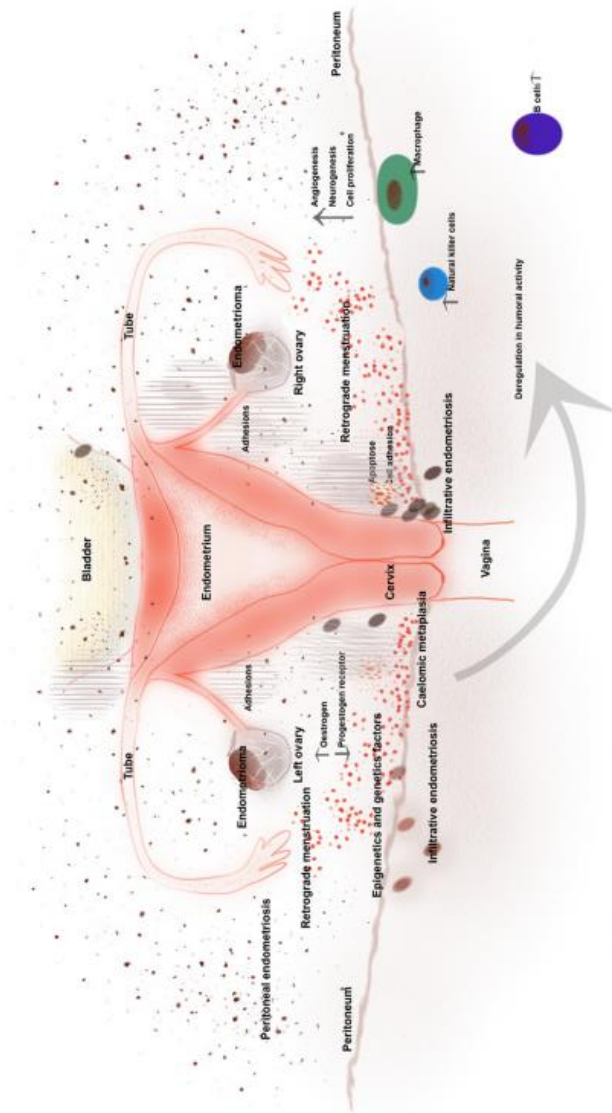


FIG. 1 The most widely accepted theories on the pathophysiology of endometriosis.

## Prevalence

The incidence of endometriosis is difficult to estimate due to the different phenotypic presentations associated with the disease, which include not only cases of chronic pelvic pain that may or may not be associated with infertility, but also asymptomatic cases. There are no specific or pathognomonic symptoms of endometriosis. The disease occurs in around 10% of women in the general population; however, prevalence may reach as high as 50% among infertile women with chronic pelvic pain (Buck Louis et al., 2011; Dunselman et al., 2014; Giudice & Kao, 2004; Subramanian & Agarwal, 2010).

## Diagnosis

Painstaking analysis of the patient's medical history together with meticulous clinical examination may not raise suspicion of endometriosis, since the association between the severity of the disease and the clinical symptoms can be weak. The main symptoms suggestive of endometriosis include dysmenorrhea; progressively frequent dysmenorrhea culminating in daily pelvic pain, chronic pelvic pain, dyspareunia, dysuria, fatigue, premenstrual abdominal distension, and infertility. These symptoms have a negative impact on both the quality of life and the emotional load of the women affected (Sundell, Milsom, & Andersch, 1990; Zondervan Krina et al., 2020). Symptoms may occur 6 to 12 years prior to surgical diagnosis of the disease (Matsuzaki et al., 2006; Petta et al., 2005) because many healthcare professionals often fail to associate these symptoms with the possibility of the disease.

Notwithstanding, early diagnosis with proper treatment represents the best strategy for the control of symptoms and to slow down progression of the disease, and surgery, including biopsy of the lesions, is the gold standard for reaching a definitive diagnosis (Dunselman et al., 2014). The benefit of surgery lies in the "see and treat" management strategy to reduce the symptoms of pain. Conversely, its drawback is that it may reduce ovarian reserve in cases in which coagulation is performed and/or ovarian endometriomas are removed (Singh & Suen, 2017). Other disadvantages of recommending surgery for patients with pain symptoms include the high associated costs, the inherent risks associated with anesthesia and surgery, and the risk of pelvic organ injuries (2%) and large vessel injuries (0.01%), in addition to the risk of the lesions recurring in around 40% to 50% of cases over a 5-year period (Kodaman, 2015). Therefore, the disproportionate delay in reaching diagnosis lies in the fact that surgery is an invasive diagnostic test, while physical examination alone does not permit a diagnosis of endometriosis to be reached (Eskenazi et al., 2001).

Imaging methods have been proposed as complementary tests to the initial investigation in order to assess the site and extent of endometriotic lesions and as a means of counteracting the high costs and risks associated with surgery. Transvaginal ultrasound and transabdominal ultrasound, with or without prior bowel preparation, can be used to investigate endometriomas and sites of deep endometriosis in the anterior and posterior compartments of the pelvis. In addition, these ultrasound techniques are useful when screening cases for further assessment with magnetic resonance imaging (MRI) (Haas, Shebl, Shamiyeh, & Oppelt, 2013; Johnson et al., 2017).

Endometriomas are more easily identified by imaging methods, although it can be difficult to distinguish between endometriomas and ovarian tumors. When located in the posterior pelvic compartment, deep endometriosis is generally multifocal (Kinkel, 1999). The principal regions affected by deep endometriosis are the uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vaginal wall, pouch of Douglas, and the rectosigmoid, all of which form part of the posterior compartment of the pelvis, the most common site of the deep form of the disease. Deep endometriosis involving the bladder, ureters, and/or the anterior compartment of the pelvis is much less common (Nisenblat et al., 2016) and it is even more unusual for the disease to affect the diaphragm or lungs (Gordts, Koninckx, & Brosens, 2017).

## Classification

The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) classifies endometriosis into four stages based on the appearance and depth of the lesions, whether they are present bilaterally, and whether adhesions are identified during surgery. These stages are: I/minimal disease; II/mild disease; III/moderate disease and IV/severe disease (American Society for Reproductive Medicine, 1996). From a histological viewpoint, ectopic endometrial lesions can be purely glandular, purely stromal, or mixed. With respect to the site and depth of the lesions, endometriosis can present in at least three different forms: peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis in which tissue infiltration exceeds 5 mm in depth (Koninckx, Ussia, Adamyan, Wattiez, & Donnez, 2012; Nisolle & Donnez, 1997).

## Treatment

Treatment should be individualized, taking into consideration the patient's age, the presence of pelvic pain, their quality of life, reproductive wishes, and the site of the disease (Dunselman et al., 2014; Singh & Suen, 2017). Treatment can be surgical and/or clinical, with both aimed at reducing the size of the lesions and the inflammatory process characteristic of the disease. The objective of clinical treatment is to reduce the proliferative action of estrogen on endometriotic lesions and suppress or reduce menstruation. Combined hormonal contraceptives, progestin-only methods, and GnRH agonists can be used for this purpose. With surgical treatment, the direct goal is cytoreduction (Dunselman et al., 2014).

## Biomarkers

Since endometriosis is a complex disease with heterogeneous phenotypic and clinical presentations, since the etiology of the disease remains unclear, and since it can affect women's quality of life and potentially impair their fertility, a great number of studies have focused on identifying a noninvasive biomarker or a panel of biomarkers that would be useful for early diagnosis. However, the main issue is to determine the relationship between the biomarker/panel and the clinical parameters of endometriosis, since it is impossible to determine the incidence of the disease. To identify a biomarker with high sensitivity, its positive predictive value has to be high. The Biomarkers Definitions Working Group of the United States National Institutes of Health defines a biomarker as "*a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention*" (Atkinson et al., 2001).

Noninvasive biomarkers have been evaluated in systematic reviews since 2010, involving studies on potential candidates in serum, urine, and in tissue samples from the eutopic and ectopic endometrium (Fassbender, Burney, Dorian, D'Hooghe, & Giudice, 2015; Gupta et al., 2016; Liu et al., 2015; May et al., 2010; Nisenblat et al., 2016). However, up to this moment, there is insufficient evidence that the sensitivity and specificity of any noninvasive biomarker or of any panel of noninvasive biomarkers are sufficiently high to enable them to be used as a diagnostic tool or for monitoring patients after treatment.

Cochrane reviews (Fassbender et al., 2015; Gupta et al., 2016; Liu et al., 2015; May et al., 2010; Nisenblat et al., 2016) have analyzed several studies on noninvasive biomarkers. These biomarkers are described here and listed in the attached tables, which include the number of the relevant studies and year of publication, as well as the sensitivity and specificity of the biomarker.

The following paragraphs provide a brief explanation of each biomarker investigated and its function, according to its category. The tables below list the studies included in the present review, with sample sizes, number of studies, year of publication, and whether the biomarker is clinically applicable, according to previous Cochrane reviews (Gupta et al., 2016; Liu et al., 2015; Nisenblat et al., 2016). In those systematic reviews, however, there were significant methodological differences in the studies evaluating the same biomarkers.

## Blood biomarkers

Because blood samples are simple to obtain and minimally invasive, requiring only peripheral intravenous access, attempts to identify biomarkers have been mostly conducted using serum and plasma samples. The most recent metaanalysis (Nisenblat et al., 2016) lists the blood biomarkers already evaluated for which differential expressions in women with endometriosis were identified (Fassbender et al., 2015; May et al., 2010; Nisenblat et al., 2016).

## Biomarkers of angiogenesis, growth factors, and growth factor receptors

Glycodelin-A is found in the endometrial glands in the secretory phase and may be associated with neovascularization and cell proliferation. It has an immunosuppressive effect and may inhibit natural killer (NK) cell activity (Kocbek, Vouk, Mueller, Rižner, & Bersinger, 2013; Nisenblat et al., 2016). Growth hormone is the main regulator of insulin-like growth factor-binding protein-3 (Nisenblat et al., 2016). The hormone leptin, which affects metabolism and plays a role in metabolic regulation and obesity, may also regulate angiogenesis and immune response (Nisenblat et al., 2016; Viganò et al., 2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) may be the major stimulus for angiogenesis and for the increased vascular permeability observed in endometrial tissue invasion (Mohamed, El Behery, & Mansour, 2013). The peptide urocortin can increase uterine contractility induced by endometrial prostaglandins (Wu, Yuan, Larauche, Wang, & Million, 2013).

### Apoptosis markers

Annexin-V is a cellular protein used to detect apoptotic cells. It binds to the cell plasma membrane by interacting with phosphatidylserine (Schutte, Nuydens, Geerts, & Ramaekers, 1998). Survivin is an essential protein for cell division can inhibit cell death and can be expressed only in cells undergoing active proliferation (Wheatley & Altieri, 2019) (Table 1).

### Cell adhesion molecules and other matrix-related proteins

The soluble form of the intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) is expressed on the surface of various types of cells including leukocytes and endothelial cells. This glycoprotein belongs to a superfamily involved in the adhesion of neutrophils to endothelial cells and in the extravascular migration of neutrophils (Lawson, Ainsworth, Yacoub, & Rose, 1999); however, the data available are as yet insufficient to enable it to be included as a biomarker. Laminin-1 (LN-1) is a protein that appears to be important in epithelial development and is limited to endometrial basal membranes, possibly playing a role in endometriosis (Ekblom, Lonai, & Talts, 2003); however, the data areas yet insufficient to confirm it as a biomarker.

### Cytoskeleton molecules

No differential expression was found for cytokeratin-19 in endometriosis.

### Molecules involved in DNA repair/telomere maintenance

Telomere length in peripheral blood cells has been reported to remain unchanged in endometriosis (Hapangama et al., 2008; Kuessel et al., 2014) (Table 1).

### High-throughput molecular markers

The metabolome is the quantitative measure of the metabolic response of a biological system after pathophysiological stimuli or genetic modifications (Nicholson, Lindon, & Holmes, 1999). Some studies on the proteome and metabolome serum profile of women with endometriosis have reported a high expression of various proteins with immunological characteristics or that are activated in inflammatory responses (Seeber et al., 2010).

### Hormonal markers

In relation to hormones, only prolactin has been reported as a potential inducer of angiogenesis, and it has been studied following the finding that prolactin levels are higher in women with endometriosis. However, the results are insufficient to allow any conclusions to be reached regarding the benefit of analyzing prolactin levels in the diagnosis of endometriosis or as a means of monitoring cases of the disease (Bilibio et al., 2014; Laganà et al., 2020) (Table 1).

### Immune system and inflammatory biomarkers

Some studies have detected an increase in autoantibodies, chemokine recruitment, monocytes, neutrophils, and lymphocytes in patients with endometriosis, through a proinflammatory response (Ozhan, Kokcu, Yanik, & Gunaydin, 2014). With respect to the immune cells, neutrophils, the neutrophil-lymphocyte ratio, and white blood cells, which are used to predict prognosis in some types of cancer, have also been evaluated in relation to endometriosis; however, there is no evidence of their clinical applicability in endometriosis (Yavuzcan et al., 2013). Interleukins (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, and IL-8) and other immune and inflammatory markers such as soluble CD23 (Margatho, Carvalho, & Bahamondes, 2020; Margatho, Mota Carvalho, Eloy, & Bahamondes, 2018) and copeptin, a surrogate marker of vasopressin, all of which participate in the regulation of the immune system, have also been found to be of limited value in endometriosis. C-reactive protein (CRP) increases in response to situations of acute inflammation, inflammatory diseases, and trauma; however, although studies have been conducted to investigate CRP in endometriosis using high-sensitivity CRP tests, no differences have been found in CRP expression levels in endometriosis (Akdis et al., 2016; Bedaiwy, 2002; Ozhan et al., 2014; Podgaec et al., 2007; Tuten et al., 2014).

**TABLE 1** Some blood biomarkers studied for diagnosis of endometriosis.

| Test                                                                                     | N of cases (Studies) | Year | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| 1. Angiogenesis and growth factors and their receptors                                   |                      |      |                      |                      |                                                 |
| Glycodelin-A cut-off threshold >2.07 ng/mL                                               | 99 (1)               | 2013 | 0.82                 | 0.79                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Glycodelin cut-off threshold >9.0 ng/mL                                                  | 45 (1)               | 2012 | 0.71                 | 0.35                 |                                                 |
| Glycodelin cut-off threshold >18 ng/mL                                                   | 99 (1)               | 2012 | 0.62                 | 0.44                 |                                                 |
| IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein-3) cut-off threshold >200 ng/mL      | 45 (1)               | 2012 | 0.71                 | 0.29                 |                                                 |
| IGFBP-3 cut-off threshold >210 ng/mL                                                     | 99 (1)               | 2012 | 0.55                 | 0.44                 |                                                 |
| VEGF (vascular endothelial growth factor) cut-off threshold >1.5 pg/mL                   | 99 (1)               | 2012 | 0.50                 | 0.61                 |                                                 |
| VEGF cut-off threshold >236 pg/mL                                                        | 95 (1)               | 2012 | 0.92                 | 0.77                 |                                                 |
| VEGF cut-off threshold >680 pg/mL                                                        | 60 (1)               | 2013 | 0.93                 | 0.97                 |                                                 |
| Urocorin cut-off threshold >29 pg/mL                                                     | 80 (1)               | 2007 | 0.97                 | 0.85                 |                                                 |
| Urocorin cut-off threshold >33 pg/mL                                                     | 80 (1)               | 2007 | 0.88                 | 0.90                 |                                                 |
| Urocorin cut-off threshold >41.6 pg/mL                                                   | 88 (1)               | 2011 | 0.88                 | 0.90                 |                                                 |
| 2. Apoptosis markers                                                                     |                      |      |                      |                      |                                                 |
| Survivin cut-off threshold not reported                                                  | 60 (1)               | 2012 | 0.07                 | 0.90                 | Without evidence for its potential clinical use |
| 3. Cell adhesion molecules and other matrix-related proteins                             |                      |      |                      |                      |                                                 |
| sICAM-1 (soluble form of intercellular adhesion molecule-1) cut-off threshold <243 ng/mL | 99 (1)               | 2012 | 0.55                 | 0.50                 | Without evidence for its potential clinical use |
| sICAM-1 cut-off threshold <254.6 ng/mL                                                   | 28 (1)               | 2012 | 0.73                 | 0.29                 |                                                 |
| sICAM-1 cut-off threshold >241.46 µg/mL                                                  | 60 (1)               | 2006 | 0.60                 | 0.87                 |                                                 |
| LN-1 (laminin-1) cut-off threshold >1110.0 pg/mL                                         | 73 (1)               | 2014 | 0.72                 | 0.70                 |                                                 |

| 4. High-throughput molecular markers                                                          |         |                              |      |      |  |  | Without evidence for its potential clinical use |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|------|------|--|--|-------------------------------------------------|
| Metabolome by ESIMS/MS (SMOH C16:1 + PCaa C36:2/ PCaa C34:2)                                  | 92 (1)  | 2012                         | 0.90 | 0.85 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF-MS (3 peaks with the MW 3956.00, 11,710.00 and 6986.00 Da)               | 31 (1)  | 2009                         | 0.88 | 0.80 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF MS (5 peaks with MW 4159.00, 5264.00, 5603.00, 9861.00 and 10,533.00 Da) | 90 (1)  | 2009                         | 0.78 | 0.59 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF MS (5 peaks with MW 9926.31, 10,072.2, 6753.04, 4302.67, 9328.49 Da)     | 67 (1)  | 2012                         | 0.40 | 0.82 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF MS (5 peaks with MW 2831.02, 7554.66, 4241.29, 2953.25, 9927.73 Da)      | 98 (1)  | 2012                         | 0.38 | 0.85 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF MS (5 peaks with MW 11,366.3, 5712.69, 10,070.7, 3017.68, 3824.44 Da)    | 88 (1)  | 2012                         | 0.53 | 0.82 |  |  |                                                 |
| Proteome by SELDITOF-MS (6 peaks with MW1629, 3047, 3526.3774, 5046 and 5068 Da)              | 139 (1) | 2010                         | 0.66 | 0.99 |  |  |                                                 |
| 5. Hormonal markers                                                                           |         |                              |      |      |  |  | Without evidence for its potential clinical use |
| Prolactin cut-off threshold > 14.8 ng/mL                                                      | 97 (1)  | 2014                         | 0.44 | 0.94 |  |  |                                                 |
| Prolactin cut-off threshold > 20 ng/mL                                                        | 97 (1)  | 2014                         | 0.21 | 1.00 |  |  |                                                 |
| 6. Immune system and inflammatory markers                                                     |         |                              |      |      |  |  | Without evidence for its potential clinical use |
| Anti-endometrial Abs                                                                          | 759 (4) | 1991<br>1994<br>1996<br>2007 | 0.81 | 0.75 |  |  |                                                 |
| Anti-endometrial Abs (MW of 26/ 34/ 42 kD)                                                    | 36 (1)  | 1993                         | 1.00 | 0.39 |  |  |                                                 |
| Anti-laminin auto Abs                                                                         | 68 (1)  | 2003                         | 0.40 | 0.88 |  |  |                                                 |

Continued

**TABLE 1** Some blood biomarkers studied for diagnosis of endometriosis—cont'd

| Test                                                                       | N of cases (Studies) | Year                 | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| sCD23 (soluble CD23)                                                       | 200 (3)              | 1996<br>2018<br>2020 | 0.25                 | 0.93                 |          |
| MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) cut-off threshold >100 pg/mL    | 101 (1)              | 1996                 | 0.65                 | 0.61                 |          |
| Copeptin cut-off threshold >251.2 pg/mL                                    | 87 (1)               | 2014                 | 0.65                 | 0.58                 |          |
| hs-CRP (high sensitive C-reactive protein) cut-off threshold >0.62 mg/L    | 295 (1)              | 2011                 | 0.62                 | 0.56                 |          |
| hs-CRP cut-off threshold >0.73 mg/L                                        | 60 (1)               | 2011                 | 0.68                 | 0.47                 |          |
| hs-CRP cut-off threshold >0.61 mg/L                                        | 119 (1)              | 2011                 | 0.54                 | 0.50                 |          |
| hs-CRP cut-off threshold >438 µg/mL                                        | 95 (1)               | 2012                 | 0.83                 | 0.87                 |          |
| hs-CRP cut-off threshold >0.70 mg/L                                        | 116 (1)              | 2011                 | 0.59                 | 0.64                 |          |
| hs-CRP                                                                     | 116 (1)              | 2010                 | 0.41                 | 0.71                 |          |
| IFN-γ (interferon gamma) cut-off threshold <76 pg/mL                       | 45 (1)               | 2012                 | 0.68                 | 0.65                 |          |
| MIF (macrophage migration inhibitory factor) cut-off threshold >0.57 ng/mL | 93 (1)               | 2005                 | 0.65                 | 0.66                 |          |
| TNF-α (tumor necrosis factor alpha) cut-off threshold >12.45 pg/mL         | 95 (1)               | 2012                 | 0.89                 | 0.87                 |          |
| TNF-α cut-off threshold <45.6 pg/mL                                        | 45 (1)               | 2012                 | 0.68                 | 0.35                 |          |
| TNF-α cut-off threshold not reported                                       | 116 (1)              | 2010                 | 0.79                 | 0.74                 |          |
| Neutrophils cut-off threshold >4058 cells/mL                               | 100 (1)              | 2013                 | 0.68                 | 0.60                 |          |
| NLR (neutrophil-to lymphocyte ratio) cut-off threshold >2.19               | 100 (1)              | 2013                 | 0.76                 | 0.82                 |          |
| WBC (white blood cells) cut-off threshold >6400 cells/mL                   | 100 (1)              | 2013                 | 0.64                 | 0.54                 |          |
| IL-1β (interleukin-1beta) cut-off threshold <0.9 pg/mL                     | 45 (1)               | 2012                 | 0.82                 | 0.35                 |          |
| IL-4 cut-off threshold ≥3 pg/mL                                            | 50 (1)               | 2012                 | 0.64                 | 0.65                 |          |
| IL-6 cut-off threshold >1.03 pg/mL                                         | 138 (1)              | 2008                 | 0.81                 | 0.51                 |          |
| IL-6 cut-off threshold >15.4 pg/mL                                         | 78 (1)               | 2013                 | 0.89                 | 0.82                 |          |
| IL-6 cut-off threshold >25.75 pg/mL                                        | 84 (1)               | 2007                 | 0.73                 | 0.83                 |          |
| IL-6 cut-off threshold not specified                                       | 116 (1)              | 2010                 | 0.59                 | 0.76                 |          |

|                                                                                                 |         |                              |      |      |                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|------|------|-------------------------------------------------|
| IL-8 cut-off threshold >24 pg/mL                                                                | 101 (1) | 2013                         | 0.76 | 0.73 |                                                 |
| IL-8 cut-off threshold >25 pg/mL                                                                | 91 (1)  | 2008                         | 0.71 | 0.81 |                                                 |
| IL-8 cut-off threshold not specified                                                            | 116 (1) | 2010                         | 0.49 | 0.71 |                                                 |
| IL-6 cut-off threshold > 15.4 pg/mL                                                             | 78 (1)  | 2013                         | 0.89 | 0.82 |                                                 |
| Anti-endometrial Abs                                                                            | 759 (4) | 1991<br>1994<br>1996<br>2007 | 0.81 | 0.75 |                                                 |
| Anti-endometrial Abs (MW of 26/ 34/ 42 kD)                                                      | 36 (1)  | 1993                         | 1.00 | 0.39 |                                                 |
| Anti-laminin auto Abs                                                                           | 68 (1)  | 2003                         | 0.40 | 0.88 |                                                 |
| sCD23 (soluble CD23)                                                                            | 200 (3) | 1996<br>2018<br>2020         | 0.25 | 0.93 |                                                 |
| MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) cut-off threshold > 100 pg/mL                            | 101 (1) | 1996                         | 0.65 | 0.61 |                                                 |
| <b>7. Other peptides and proteins shown to influence key events implicated in endometriosis</b> |         |                              |      |      |                                                 |
| Follistatin cut-off threshold >1433 pg/mL                                                       | 104 (1) | 2009                         | 0.92 | 0.92 | Without evidence for its potential clinical use |
| STX-5 (syntaxin-5) cut-off threshold >55 ng/mL                                                  | 80 (1)  | 2014                         | 0.78 | 0.70 |                                                 |
| PON-1 (paraoxonase-1) cut-off threshold <141.5 U/L                                              |         |                              |      |      |                                                 |
| Thiols cut off threshold <396 U/L                                                               | 108 (1) | 2014                         | 0.73 | 0.80 | Without evidence for its potential clinical use |
| Follistatin cut-off threshold >1433 pg/mL                                                       | 104 (1) | 2009                         | 0.92 | 0.92 |                                                 |
| STX-5 (syntaxin-5) cut-off threshold >55 ng/mL                                                  | 80 (1)  | 2014                         | 0.78 | 0.70 |                                                 |
| <b>8. Posttranscriptional regulators of gene expression (microRNAs)</b>                         |         |                              |      |      |                                                 |
| miR-9* cut-off threshold not specified                                                          | 85 (1)  | 2013                         | 0.68 | 0.96 | Without evidence for its potential clinical use |
| miR-17-5 cut-off threshold <0.9057                                                              | 40 (1)  | 2013                         | 0.70 | 0.70 |                                                 |
| miR-20* cut-off threshold <0.6879                                                               | 40 (1)  | 2013                         | 0.60 | 0.90 |                                                 |
| miR-22 cut-off threshold <0.5647                                                                | 40 (1)  | 2013                         | 0.90 | 0.80 |                                                 |

Continued

**TABLE 1** Some blood biomarkers studied for diagnosis of endometriosis — cont'd

| Test                                                        | N of cases (Studies) | Year                                 | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments                                        |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| miR-122 cut-off threshold not specified                     | 85 (1)               | 2013                                 | 0.80                 | 0.76                 |                                                 |
| miR-141* cut-off threshold not specified                    | 85 (1)               | 2013                                 | 0.72                 | 0.96                 |                                                 |
| miR-145* cut-off threshold not specified                    | 85 (1)               | 2013                                 | 0.70                 | 0.96                 |                                                 |
| miR-199* cut-off threshold not specified                    | 85 (1)               | 2013                                 | 0.78                 | 0.76                 |                                                 |
| miR-532-3p cut-off threshold not specified                  | 85 (1)               | 2013                                 | 0.80                 | 0.92                 |                                                 |
| <b>10. Tumor markers</b>                                    |                      |                                      |                      |                      |                                                 |
| CA-15.3 (cancer antigen-15.3) cut-off threshold >15.04 U/mL | 88 (1)               | 2014                                 | 0.65                 | 0.62                 | Without evidence for its potential clinical use |
| CA-15.3 cut-off threshold >30 U/mL                          | 119 (1)              | 1992                                 | 0.04                 | 0.92                 |                                                 |
| CA-19.9 (cancer antigen-19.9) cut-off threshold >7.5 IU/mL  | 76 (1)               | 2012                                 | 0.73                 | 0.56                 |                                                 |
| CA-19.9 cut-off threshold >9.5 IU/mL                        | 198 (1)              | 2012                                 | 0.55                 | 0.58                 |                                                 |
| CA-19.9 cut-off threshold >10.67 IU/mL                      | 88 (1)               | 2014                                 | 0.65                 | 0.62                 |                                                 |
| CA-19.9 cut-off threshold $\geq 12$ IU/mL                   | 119 (1)              | 1996                                 | 0.62                 | 0.70                 |                                                 |
| CA-19.9 cut-off threshold >37 IU/mL                         | 330 (3)              | 2002<br>2004<br>2009                 | 0.36                 | 0.87                 |                                                 |
| CA-19.9 cut-off threshold not specified                     | 60 (1)<br>116 (1)    | 2010<br>2012                         | 0.53<br>0.36         | 0.90<br>0.71         |                                                 |
| CA-72 (cancer antigen-72) cut-off threshold >4 U/mL         | 35 (1)               | 1994                                 | 0.05                 | 0.75                 |                                                 |
| CA-72 cut-off threshold >6 U/mL                             | 119 (1)              | 1992                                 | 0.09                 | 0.89                 |                                                 |
| CA-125 (cancer antigen-125) cut-off threshold >10–14.7 U/mL | 733 (5)              | 2003<br>2007<br>2012                 | 0.70                 | 0.64                 |                                                 |
| CA-125 cut-off threshold >11.5 U/mL                         | 45 (1)               | 2012                                 | 0.86                 | 0.65                 |                                                 |
| CA-125 (cancer antigen-125) cut-off threshold >13.5 U/mL    | 35 (1)               | 2012                                 | 0.79                 | 0.31                 |                                                 |
| CA-125 cut-off value >16–17.6 U/mL                          | 430 (5)              | 1989<br>1990<br>1991<br>1994<br>2012 | 0.56                 | 0.91                 |                                                 |

|                                                                                                                                                           |           |                                                                                                                              |      |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| CA-125 cut-off value >20 IU/mL                                                                                                                            | 1304 (6)  | 1994<br>1999<br>2005<br>2007<br>2011<br>2014                                                                                 | 0.67 | 0.69 |
| CA-125 cut-off value >25–26 U/mL                                                                                                                          | 963 (3)   | 1996<br>2005<br>2014                                                                                                         | 0.73 | 0.70 |
| CA-125 cut-off value >30–33 U/mL (1 study >33 U/mL)                                                                                                       | 1206 (6)  | 1989<br>1996<br>2005<br>2007<br>2013<br>2014                                                                                 | 0.62 | 0.76 |
| CA-125 cut-off value >35–36 U/mL (1 study >36 U/mL)                                                                                                       | 3550 (29) | 1986<br>1989<br>1991<br>1993<br>1994<br>1995<br>1996<br>1998<br>2002<br>2003<br>2005<br>2007<br>2009<br>2013<br>2018<br>2020 | 0.40 | 0.91 |
| CA-125 cut-off value >42 U/mL                                                                                                                             | 104 (1)   | 2009                                                                                                                         | 0.44 | 0.90 |
| CA-125 cut-off value >43 U/mL                                                                                                                             | 63 (1)    | 2014                                                                                                                         | 1.00 | 0.80 |
| CA-125 cut-off value not specified                                                                                                                        | 59 (1)    | 2010                                                                                                                         | 0.72 | 0.79 |
|                                                                                                                                                           | 119 (1)   | 2010                                                                                                                         | 0.65 | 0.72 |
|                                                                                                                                                           | 60 (1)    | 2012                                                                                                                         | 0.82 | 0.90 |
|                                                                                                                                                           | 116 (1)   | 2010                                                                                                                         | 0.68 | 0.71 |
| *Data obtained from "Blood biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Niesenfeldt et al., 2016). |           |                                                                                                                              |      |      |

### Oxidative stress markers

Carbonyls, paraoxonase-1, and thiols were evaluated in no more than one study each. There ported sensitivity and specificity for carbonyls were 94% and 51%, respectively. Further studies are required to determine the role of oxidative stress markers in endometriosis (Rosa e Silva et al., 2014) (Table 1).

### Posttranscriptional regulators of gene expression

MicroRNAs or miRNAs are the most widely studied class of small noncoding RNA. They are able to modulate up to 60% of the protein-encoding genes in the human genome at translational level. With a role in gene regulation, miRNAs are involved in physiological processes; however, their dysregulation has been associated with several pathological disorders. The evaluation of miRNAs may lead to the identification of a potentially highly accurate marker for the diagnosis of endometriosis; nevertheless, these markers need additional validation in a large and well-defined population of women, including women with all the different stages of endometriosis (Wang, Ya-Nan, Bo-Wei, & Hong Shun-Jia, 2013).

### Tumor markers

Tumor markers are glycoproteins usually produced by glandular cells. These markers have been widely studied in endometriosis, with different cut-off point shaving been established to evaluate the accuracy of diagnostic tests. However, no set of tumor markers has yet been identified with sensitivity and specificity that are high enough to constitute a sufficiently accurate test for the diagnosis of endometriosis. CA125 (cancer antigen 125) is the most widely studied biomarker in endometriosis. It is detected in the epithelium of normal and neoplastic coelomic origin such as the endometrial epithelium, the endocervical epithelium, the Fallopian tube epithelium, and the epithelial cells of ovarian cancer (Niloff, Knapp, Schaetzi, Reynolds, & Bast, 1984). Many studies have been carried out to assess the usefulness of CA125 for the diagnosis of endometriosis and to monitor patients during treatment, particularly in women with endometriomas (Abrão, Podgaec, Pinotti, & De Oliveira, 1999; May et al., 2010; Margatho et al., 2018, 2020). Other tumor markers evaluated include CA-15.3 (cancer antigen 15.3), which can be found in the breast epithelium, particularly in breast cancer, CA-19.9 (cancer antigen 19.9), the levels of which may be higher in pancreatic and rectal cancer, and CA-72 (cancer antigen-72), which may be present in cases of endometrial adenocarcinoma. As with CA125, these glycoproteins have also been studied in women with endometriosis; however, they cannot be considered promising biomarkers for diagnosis of the disease (Table 1).

### Urine biomarkers

Since urine is noninvasively accessible and less complex to analyze than blood, there has been an active search for biomarkers in this organic human waste material. For many years, the analysis of urinary biomarkers was limited to renal pathologies, and to bladder and prostate cancer. However, 70% of urinary peptides come from the kidney and 30% from circulation. In addition, plasma filtration may reflect the most abundant proteins in urine. Recent studies have shown that it may be possible to identify urine biomarkers for systemic diseases (Yun et al., 2014).

The following is a description of biomarkers that have already been evaluated in urine for endometriosis, according to the 2015 Cochrane review (Liu et al., 2015). However, there were no statistically significant differences between women with and without endometriosis. The urinary biomarkers evaluated in the studies included enolase 1, which is an enzyme associated with inflammation, vitamin D-binding protein (VDBP) (Cho et al., 2012) and proteomics analysis using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). Only a few studies have evaluated the performance of proteomics for the detection of endometriosis in its different clinical presentations; however, one study failed to find any conclusive evidence regarding the role of these techniques in endometriosis (El-Kasti et al., 2011). The evaluation of cytokeratin-19 fragments, VEGF, VEGF-A, and tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), even when studied individually, suggested that these markers are not reliable for use in a diagnostic test for endometriosis (Table 2).

### Endometrial biomarkers

The identification of endometrial biomarkers in biopsy specimens represents another alternative, although the process involved is more invasive compared to the use of peripheral blood or urine samples. On the other hand, the endometrium has a unique peculiarity in that it responds differently to sex hormones at the different stages of the menstrual cycle. In addition, biomarkers already studied in the endometrium have been found to exhibit differential expressions in women with endometriosis (Gupta et al., 2016).

**TABLE 2** Some urinary biomarkers studied for diagnosis of endometriosis.<sup>a</sup>

| Test                                                                                               | N of cases (Studies) | Year         | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| Enolase 1 (NNE) cut-off >0.96 ng/mgCr                                                              | 1(59)                | 2014         | 0.56                 | 0.70                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Vitamin D binding protein (VDBP) cut-off >87.83 ng/mgCr                                            | 1(95)                | 2012         | 0.58                 | 0.55                 | Without evidence for its potential clinical use |
| MALDI-TOF-MS proteomics<br>Proteome: peptide <i>m/z</i> 1824.3 Da cut-off $\geq 29.34$ au          | 1(28)                | 2011         | 0.77                 | 0.73                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Proteome: peptide <i>m/z</i> 1767.1 Da cut-off $\geq 35.22$ au                                     | 1(27)                | 2011         | 0.75                 | 0.87                 |                                                 |
| Proteome: peptide <i>m/z</i> 2052.3 Da cut-off not reported                                        | 1(122)               | 2014         | 0.83                 | 0.69                 |                                                 |
| Proteome: peptide <i>m/z</i> 3393.9 Da cut-off not reported                                        | 1(122)               | 2014         | 0.85                 | 0.71                 |                                                 |
| Proteome: peptide <i>m/z</i> 1579.2 Da [collagen alpha 6(IV) chain precursor] cut-off not reported | 1(122)               | 2014         | 0.83                 | 0.69                 |                                                 |
| Proteome: peptide <i>m/z</i> 891.6 Da [collagen alpha1 chain precursor] cut-off not reported       | 1(122)               | 2014         | 0.82                 | 0.65                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Proteome: 5 peptides <i>m/z</i> 1433.9 + 1599.4 + 2085.6 + 6798.0 + 3217.2 Da cut-off not reported | 1(25)                | 2014         | 0.91                 | 0.93                 |                                                 |
| Cytokeratin-19 fragments cut-off >5.3 ng/mL                                                        | 1(98)                | 2014         | 0.11                 | 0.94                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Vascular endothelial growth factor (VEGF) or vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)         | 1(62)<br>1(70)       | 2004<br>2007 |                      |                      | Without evidence for its potential clinical use |
| Tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ )                                                        | 1(70)                | 2007         |                      |                      | Without evidence for its potential clinical use |

<sup>a</sup>Data obtained from "Urinary biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Yun et al., 2014).

### Angiogenesis and growth factors/cell adhesion molecules/DNA repair molecules/endometrial and mitochondrial proteome/posttranscriptional regulators of gene expression

The endometrial biomarkers studied have involved angiogenesis and growth factors such as prokineticin 1 (PROK1), cell adhesion molecules such as  $\alpha 6$  integrin,  $\alpha 3\beta 1$  integrin,  $\alpha 4\beta 1$  integrin and  $\beta 1$  integrin, DNA repair and telomere maintenance molecules such as human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and high-throughput molecular markers (endometrial proteome). The expression of endometrial microRNAs may be different in women with endometriosis as well as in endometriomas when compared to the eutopic endometrium. However, further studies and validations need to be carried out in the different phases of the menstrual cycle before endometrial microRNAs can be considered useful for diagnosis (Kuokkanen et al., 2010).

### Hormonal markers

Hormonal markers such as estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and estrogen receptor beta (ER $\beta$ ) have also been evaluated in the endometrium of women with endometriosis. The study that evaluated these biomarkers failed, however, to yield any satisfactory results. The studies conducted to evaluate the performance of aromatase cytochrome P450 (CYP19) gene expression were heterogeneous, and, individually, failed to achieve sufficient sensitivity and specificity to enable this

marker to be used as a screening test for endometriosis (Gupta et al., 2016). Another study evaluated the role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 at different stages of the cycle; however, those authors failed to find any statistically significant differences.

### Inflammatory and myogenic markers

Interleukin-1 receptor type II and myogenic markers (caldesmon) have been analyzed as immune system and inflammatory markers in the endometrium. Although these markers are promising, evidence for diagnostic accuracy in a clinical setting remains insufficient.

### Neural markers

After the role of neuroangiogenesis in endometriosis was established, initial studies were conducted to evaluate neural biomarkers and some studies were performed based on the evaluation of neural biomarkers and dysmenorrhea in women with endometriosis (Tamburro et al., 2003). Protein gene product (PGP) 9.5 is a highly specific pan-neuronal marker, which was initially described in peritoneal endometriotic lesions. The density of this marker was analyzed in the eutopic endometrium, with results showing greater density in women with endometriosis compared to women without the disease (Tokushige, Markham, Russell, & Fraser, 2006). However, the increase in nerve fiber density may also occur in other uterine pathologies such as fibroids and adenomyosis (Ellett et al., 2015; Newman et al., 2013).

### Tumor markers

Only one study compared CA125 levels in menstrual fluid with serum CA125 levels in women with different stages of endometriosis, with reported sensitivity and specificity of 66% and 89%, respectively (Table 3).

**TABLE 3** Some endometrial biomarkers studied for diagnosis of endometriosis.<sup>a</sup>

| Test                                             | N of cases (Studies) | Year | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments                                        |
|--------------------------------------------------|----------------------|------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| 1. Angiogenesis and growth factors               |                      |      |                      |                      |                                                 |
| Prot-1 mRNA (prokineticin 1)                     | 1 (24)               | 2010 | 0.67                 | 0.83                 | Without evidence for its potential clinical use |
| 2. Cell adhesion molecules                       |                      |      |                      |                      |                                                 |
| depolarized α-6 integrin (glandular)             | 1(49)                | 2006 | 0.67                 | 0.84                 | Without evidence for its potential clinical use |
| α3β1 integrin (glandular)                        | 1(32)                | 2003 | 1.00                 | 0.27                 |                                                 |
| α3β1 integrin (stroma)                           | 1(32)                | 2003 | 0.53                 | 0.27                 |                                                 |
| α4β1 integrin (glandular)                        | 1(32)                | 2003 | 0.65                 | 0.40                 |                                                 |
| α4β1 integrin (stroma)                           | 1(32)                | 2003 | 0.59                 | 0.20                 |                                                 |
| β1 integrin (glandular)                          | 1(32)                | 2003 | 0.18                 | 0.87                 |                                                 |
| β1 integrin (stroma)                             | 1(32)                | 2003 | 0.76                 | 0.00                 |                                                 |
| 3. DNA repair and telomere maintenance molecules |                      |      |                      |                      |                                                 |
| hTERT mRNA                                       | 1(69)                | 2014 | 0.28                 | 0.80                 | Without evidence for its potential clinical use |
| 4. High-through put molecular markers            |                      |      |                      |                      |                                                 |
| Endometrial proteome                             | 1(27)                | 2012 | 0.88                 | 0.80                 | Without evidence for its potential clinical use |
|                                                  | 1(26)                | 2010 | 0.92                 | 0.92                 |                                                 |
| Mitochondrial proteome                           | 1(53)                | 2010 | 0.88                 | 0.86                 |                                                 |

**TABLE 3** Some endometrial biomarkers studied for diagnosis of endometriosis.[a](#)*</ce:cross-ref – cont'd*

| Test                                      | N of cases (Studies) | Year                                                 | Sensitivity (CI 95%) | Specificity (CI 95%) | Comments                                        |
|-------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------------------------|
| 5. Hormonal markers                       |                      |                                                      |                      |                      |                                                 |
| CYP19 (aromatase P450)                    | 8(444)               | 2002<br>2004<br>2005<br>2006<br>2007<br>2008<br>2011 | 0.77                 | 0.74                 | Without evidence for its potential clinical use |
| 17βHSD2 mRNA                              | 1(53)                | 2008                                                 | 0.53                 | 0.91                 |                                                 |
| Estrogen Receptor-α (glandular)           | 1(90)                |                                                      | 0.73                 | 0.43                 |                                                 |
| Estrogen Receptor-α (stroma)              | 1(90)                |                                                      | 0.77                 | 0.50                 |                                                 |
| Estrogen Receptor-β (glandular)           | 1(90)                |                                                      | 0.67                 | 0.63                 |                                                 |
| Estrogen Receptor-β (stroma)              | 1(90)                |                                                      | 0.63                 | 0.73                 |                                                 |
| 6. Immune System and inflammatory markers |                      |                                                      |                      |                      |                                                 |
| IL-1R2 mRNA (glandular)                   | 1(31)                | 2008                                                 | 1.00                 | 0.53                 | Without evidence for its potential clinical use |
| IL-1R2 mRNA (stroma)                      | 1(32)                | 2008                                                 | 0.93                 | 0.76                 |                                                 |
| IL-1R2 mRNA (glandular secretory)         | 1(19)                | 2008                                                 | 1.00                 | 0.67                 |                                                 |
| IL-1R2 mRNA (stroma secretory)            | 1(20)                | 2008                                                 | 0.90                 | 0.90                 |                                                 |
| 7. Myogenic markers                       |                      |                                                      |                      |                      |                                                 |
| Caldesmon (proliferative)                 | 1(35)                | 2013                                                 | 0.95                 | 1.00                 | Without evidence for its potential clinical use |
| Caldesmon (secretory)                     | 1(35)                | 2013                                                 | 0.90                 | 0.93                 |                                                 |
| CALD1 mRNA (proliferative)                | 1(35)                | 2013                                                 | 0.60                 | 0.87                 |                                                 |
| CALD1 mRNA (secretory)                    | 1(35)                | 2013                                                 | 0.75                 | 0.67                 |                                                 |
| 8. Nerve sheath and nerve growth markers  |                      |                                                      |                      |                      |                                                 |
| PGP 9.5                                   | 8(429)<br>7(361)     | 2007<br>2009<br>2011<br>2013                         | 0.96                 | 0.86                 | Without evidence for its potential clinical use |
| 9. Tumor markers                          |                      |                                                      |                      |                      |                                                 |
| CA 125 (menstrual fluid)                  | 1(104)               | 1990                                                 | 0.66                 | 0.89                 | Without evidence for its potential clinical use |

<sup>a</sup>Data obtained from *Endometrial biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews (Gupta *et al.*, 2016).

## Discussion

The expression of the noninvasive biomarkers evaluated may differ as a function of the different phenotypic presentations of endometriosis (peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis) and, consequently, findings may vary. The gold-standard techniques for the diagnosis of endometriosis are laparoscopy and biopsy of the lesions. A systematic review reported sensitivity and specificity of 94% and 79%, respectively, for the accuracy of laparoscopy as confirmed by histology of biopsy specimens (Wykes, Clark, & Khan, 2004). However, the potential of finding a noninvasive biomarker that would eliminate the need to perform surgery and that would have high sensitivity (a low rate of false positives) and high specificity (a low rate of false negatives) would increase accessibility to treatment and assist healthcare professionals in their decision regarding whether or not to indicate surgery.

A systematic review was conducted with a set of studies involving more than 100 biomarkers; however, none was found to have any clinical significance for potential use (May et al., 2010). There is immunological and inflammatory dysfunction at the site of endometriotic lesions and it is uncertain whether endometriosis develops in an environment in which the inflammatory response is exacerbated, promoted by the continuous presence of retrograde menstruation, or if the onset of the disease itself promotes an increase in local inflammatory response. Many studies have reported high levels of inflammatory cytokines, inflammatory response factors, both in peritoneal fluid and in serum, as well as in endometrial tissue in ectopic foci outside the uterus and in the eutopic endometrium. Endometriotic implants provoke a local inflammatory response and immune dysfunction, leading to an increase in the substances involved in this process (Giudice & Kao, 2004), including growth factors, hormones, proteolytic enzymes, autoantibodies, glycoproteins, and adhesion molecules. Moreover, some studies have shown that in the endometrium of women with endometriosis there is a pattern of molecular expression that can facilitate invasion and progression to its ectopic manifestation (Ahn, Singh, & Tayade, 2017; Burney et al., 2007). Many biological markers have been investigated in an attempt to identify correlations, improve the diagnosis of endometriosis and to monitor patients in treatment (Fassbender et al., 2015; May et al., 2010). Several of these biomarkers (inflammatory cytokines, angiogenesis factors) are the final or intermediate products of inflammatory response. Menstruation itself is an inflammatory process, as is endometriosis, and, based on Sampson's theory, the eutopic endometrium would be the source of ectopic implantation.

In 1984, Niloff et al. found that the levels of the glycoprotein CA125 may be high in 80% of women with ovarian tumors and in 16% of first-trimester pregnant women (Niloff et al., 1984). In 1988, CA125 levels were found to vary as a function of the phase of the menstrual cycle, with a possible increase in women with stage IV endometriosis, but not in women with mild or minimal endometriosis (Masahashi et al., 1988). Since then, CA125 has been the most widely studied serum biomarker (Mol et al., 1998; Margatho et al., 2018, 2020; Nisenblat et al., 2016; Rosa e Silva, Rosa e Silva, & Ferriani, 2007). Mainly cells originating from the normal epithelial cells of the coelomic epithelium during the period of embryonic development produce this high-molecular-weight glycoprotein. Increased CA125 levels have been associated with several gynecological pathologies.

Data from studies included in recent metaanalyses on biomarkers identified in blood, urine, and endometrial tissue samples showed poor specificity and sensitivity; therefore, they should not be used in clinical practice as biomarkers for endometriosis but must be restricted to a research setting (Fassbender et al., 2015; Gupta et al., 2016; Liu et al., 2015; May et al., 2010; Nisenblat et al., 2016).

Some studies have identified an aberrant pattern of molecular expression in the eutopic endometrium of women with endometriosis that may facilitate invasion and implantation. In addition, aberrant regulatory mechanisms may be present in the endometrium of women with endometriosis due to epigenetic changes in response to steroid hormones (Guo, 2009).

The fact that it may take as long as ten years after the onset of symptoms for a diagnosis of endometriosis to be reached (Hadfield, Mardon, Barlow, & Kennedy, 1996) has been widely reported and discussed. Considering that the disease occurs in approximately 10% of women of reproductive age and since endometriosis may affect mental health, with an impact on quality of life, identifying a noninvasive means of diagnosing the disease at an early stage is crucial. Identification of a biomarker or a panel of biomarkers could help when screening women with symptoms suggestive of the presence of endometriosis, thus providing support for the healthcare professional in his/her decision regarding whether or not to recommend surgery. Moreover, the availability of a biomarker could serve to guide clinical treatment, monitoring the success or failure of treatment interventions and of recurrence following surgery. Imaging methods such as MRI and ultrasound with prior bowel preparation (Dunselman et al., 2014; Zondervan Krina et al., 2020) can be useful in evaluating the site of lesions in the anterior and posterior compartments of the pelvis and in identifying endometriomas. However, these techniques are of no use in the diagnosis of peritoneal endometriosis.

### Mini-dictionary of terms

- **Biomarker** is a molecule that is measured and can be used to diagnose or monitor the disease.
- **Chronic pelvic pain** is a pain reported by the woman that lasts for more than six months, with involvement of the pelvic site.
- **Coelomic metaplasia** is one of the theories of the pathogenesis of endometriosis. Cells from peritoneum and endometrium derive from the coelomic cells.
- **Dysmenorrhea** is the term used to describe pain and cramps during menstrual bleeding days or some days before. Usually, menstrual cramps stop at the end of the menstrual flow.
- **Endometriosis** is benign estrogen-dependent pathology defined as the presence of endometrial glandular or stromal cells outside the endometrial cavity, provoking a pathologic inflammatory response.

### Key facts of endometriosis

- The ancient Egyptians (1855 BCE) represented, through symbols, the suffocation of the womb (allusion to the symptoms of dysmenorrhea and chronic pelvic pain)
- Karl von Rokitansky, a pathologist, was the first to describe microscopically the endometriosis in 1860.
- Jonh Sampson, in his article from 1927, introduced the most accepted theory of the pathogenesis of endometriosis “the retrograde menstruation theory”.
- Women with endometriosis were among the first women to use birth control pills (for treatment off label) when they were launched in 1957.
- Endometriosis can occur in around 10% of women in the general population; however, prevalence may reach as high as 50% among infertile women with chronic pelvic pain.

### Summary points

- This chapter focus on noninvasive biomarker in women with endometriosis- associated pelvic pain.
- The main symptoms that suggest endometriosis include dysmenorrhea; progressively frequent dysmenorrhea culminating in daily pelvic pain.
- The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) classifies endometriosis into four stages based on surgery findings.
- Treatment should be individualized. Hormonal contraceptives, GnRH-analog, and surgery are the most used.
- Noninvasive biomarkers have been evaluated in studies on potential candidates in serum, urine, and in tissue samples from the eutopic and ectopic endometrium.
- The availability of a biomarker could serve to guide clinical treatment, monitoring the success or failure of treatment interventions and of recurrence following surgery.

### Applications to other areas

In this chapter, we have reviewed the useful of different biomarkers in the diagnosis and follow-up of treatment of women with endometriosis-associate pelvic pain. We presented in detail many urinary, serum, and endometrial tissue biomarkers described to help clinicians in the identification of women with endometriosis. Unfortunately, up today all the biomarkers described in our chapter cannot achieve high sensibility and specificity to be incorporated in the diagnosis and follow-up of treatment of endometriosis.

### References

- Abrão, M. S., Podgaec, S., Pinotti, J. A., & De Oliveira, R. M. (1999). Tumor markers in endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 66(1), 19–22.
- Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Miller, C., Singh, S. S., Thomas, R., & Tayade, C. (2015). Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *BioMed Research International*, 1–12.
- Ahn, S. H., Singh, V., & Tayade, C. (2017). Biomarkers in endometriosis: Challenges and opportunities. *Fertility and Sterility*, 107(3), 523–532.

## 524 PART | IV Assessments, screening, and resources

- Akdis, M., Aab, A., Altunbulakli, C., Azkur, K., Costa, R. A., Cramer, R., et al. (2016). Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138(4), 984–1010.
- American Society for Reproductive Medicine. (1996). Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 67(5), 817–821.
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., et al. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89–95.
- Bedaiwy, M. A. (2002). Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: A prospective controlled trial. *Human Reproduction*, 17(2), 426–431.
- Bilibio, J. P., Souza, C. A. B., Rodini, G. P., Andreoli, C. G., Genro, V. K., De Conto, E., et al. (2014). Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 78(1), 45–52.
- Borghese, B., Zondervan, K. T., Abrao, M. S., Chapron, C., & Vaiman, D. (2017). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics*, 91(2), 254–264.
- Buck Louis, G. M., Hediger, M. L., Peterson, C. M., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., et al. (2011). Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: The ENDO study. *Fertility and Sterility*, 96(2), 360–365.
- Burney, R. O., Talbi, S., Hamilton, A. E., Kim, C. V., Nyegaard, M., Nezhat, C. R., et al. (2007). Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148(8), 3814–3826.
- Cho, S. H., Choi, Y. S., Yin, S. Y., Yang, H. L., Jeon, Y. E., Lee, K. E., et al. (2012). Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. *Human Reproduction*, 27(2), 515–522.
- Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., et al. (2014). ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29(3), 400–412.
- Eklom, P., Lonai, P., & Talts, J. F. (2003). Expression and biological role of laminin-1. *Matrix Biology*, 22, 35–47.
- El-Kasti, M. M., Wright, C., Fye, H. K. S., Roseman, F., Kessler, B. M., & Becker, C. M. (2011). Urinary peptide profiling identifies a panel of putative biomarkers for diagnosing and staging endometriosis. *Fertility and Sterility*, 95(4), 1261–1266.
- Ellett, L., Readman, E., Newman, M., McIlwaine, K., Villegas, R., Jagasia, N., et al. (2015). Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. *Human Reproduction*, 30(12), 2808–2815.
- Eskenazi, B., Warner, M., Bonsignore, L., Olive, D., Samuels, S., & Vercellini, P. (2001). Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 76(5), 929–935.
- Faohender, A., Burney, R. O., Dorian, F. O., D'Hooghe, T., & Giudice, L. (2015). Update on biomarkers for the detection of endometriosis. *BioMed Research International*, 2015, 1–14.
- Giudice, L. C., & Kao, L. C. (2004). Endometriosis. *The Lancet*, 364, 1789–1799.
- Gordts, S., Koninckx, P., & Brosens, I. (2017). Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertility and Sterility*, 108(6), 872–885.
- Guo, S. (2009). Epigenetics of endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, 15(10), 587–607.
- Gupta, D., Hull, M. L., Fraser, I., Miller, L., Bossuyt, P. M. M., Johnson, N., et al. (2016). Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, 1–231.
- Haas, D., Shebl, O., Shamiyeh, A., & Oppelt, P. (2013). The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: Their strengths and weaknesses. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92, 3–7.
- Hadfield, R., Mardon, H., Barlow, D., & Kennedy, S. (1996). Delay in the diagnosis of endometriosis: A survey of women from the USA and the UK. *Human Reproduction*, 11(4), 878–880.
- Hapangama, D. K., Turner, M. A., Drury, J. A., Quenby, S., Saretzki, G., Martin-Ruiz, C., et al. (2008). Endometriosis is associated with aberrant endometrial expression of telomerase and increased telomere length. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 63(11), 711–713.
- Johnson, N. P., Hummelshoj, L., Adamson, G. D., Keckstein, J., Taylor, H. S., Abrao, M. S., et al. (2017). World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Human Reproduction*, 1–10.
- Kinkel, K. (1999). Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Human Reproduction*, 14(4), 1080–1086.
- Kocbek, V., Vouk, K., Mueller, M. D., Ritzner, T. L., & Bersinger, N. A. (2013). Elevated glycidol-A concentrations in serum and peritoneal fluid of women with ovarian endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, 29(5), 455–459.
- Kodaman, P. H. (2015). Current strategies for endometriosis management. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 42, 87–101.
- Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., & Donnez, J. (2012). Deep endometriosis: Definition, diagnosis, and treatment. *Fertility and Sterility*, 98, 564–571.
- Kuessel, L., Jaeger-Lansky, A., Pateisky, P., Rossberg, N., Schulz, A., Schmitz, A. A. P., et al. (2014). Cytokeratin-19 as a biomarker in urine and in serum for the diagnosis of endometriosis—A prospective study. *Gynecological Endocrinology*, 30(1), 38–41.
- Kuokkanen, S., Chen, B., Ojalvo, L., Benard, L., Santoro, N., & Pollard, J. W. (2010). Genomic profiling of MicroRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in MicroRNA expression in human Endometrium I. *Biology of Reproduction*, 82(4), 791–801.
- Laganà, A. S., Garzon, S., Casarin, J., Raffaelli, R., Cromi, A., Franchi, M., et al. (2020). Know your enemy: Potential role of cabergoline to target neoplasia in endometriosis. *Journal of Investigative Surgery*, 1–2. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1725191>.
- Lawson, C., Ainsworth, M., Yacoub, M., & Rose, M. (1999). Ligation of ICAM-1 on endothelial cells leads to expression of VCAM-1 via a nuclear factor- $\kappa$ B-independent mechanism. *Journal of Immunology*, 162(5), 2990–2996.
- Liu, E., Nisenblatt, V., Farquhar, C., Fraser, I., Bossuyt, P. M. M., Johnson, N., et al. (2015). Urinary biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12.

- Margatho, D., Carvalho, N. M., & Bahamondes, L. (2020). Endometriosis-associated pain scores and biomarkers in users of the etonogestrel-releasing subdermal implant or the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system for up to 24 months. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 25(2), 133–140.
- Margatho, D., Mota Carvalho, N., Eloy, L., & Bahamondes, L. (2018). Assessment of biomarkers in women with endometriosis-associated pain using the ENG contraceptive implant or the 52 mg LNG-IUS: A non-inferiority randomised clinical trial. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 23(5), 344–350.
- Masahashi, T., Matsuzawa, K., Ohsawa, M., Narita, O., Asai, T., & Ishihara, M. (1988). Serum CA 125 levels in patients with endometriosis: Changes in CA 125 levels during menstruation. *Obstetrics and Gynecology*, 72(3), 328–331.
- Matsuzaki, S., Canis, M., Pouly, J. L., Rabischong, B., Botchorishvili, R., & Mage, G. (2006). Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertility and Sterility*, 86(5), 1314–1316.
- May, K. E., Conduin-Hulbert, S. A., Villar, J., Kirtley, S., Kennedy, S. H., & Becker, C. M. (2010). Peripheral biomarkers of endometriosis: A systematic review. *Human Reproduction Update*, 16(6), 651–671.
- Mohamed, M. L., El Behery, M. M., & Mansour, S. A. E. A. (2013). Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic surgery. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(1), 77–82.
- Mol, B. W. J., Bayram, N., Lijmer, J. G., Wiegierinck, M. A. H. M., Bongers, M. Y., Van Der Veen, F., et al. (1998). The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 70(6), 1101–1108.
- Newman, T. A., Bailey, J. L., Stocker, L. J., Woo, Y. L., MacKlon, N. S., & Cheong, Y. C. (2013). Expression of neuronal markers in the endometrium of women with and those without endometriosis. *Human Reproduction*, 28(9), 2502–2510.
- Nezhat, C., Nezhat, F., & Nezhat, C. (2012). Endometriosis: Ancient disease, ancient treatments. *Fertility and Sterility*, 98(6), S1–S62.
- Nicholson, J. K., Lindon, J. C., & Holmes, E. (1999). "Metabonomics": Understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 29(11), 1181–1189.
- Niloff, J. M., Knapp, R. C., Schaefer, E., Reynolds, C., & Bast, R. C. J. (1984). Ca 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstetrics & Gynecology*, 64(5), 703–707.
- Nisenblatt, V., Bossuyt, P. M. M., Shaikh, R., Farquhar, C., Jordan, V., Scheffers, C. S., et al. (2016). Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5.
- Nisolle, M., & Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertility and Sterility*, 68(4), 585–596.
- Orhan, E., Kokcu, A., Yanik, K., & Gunaydin, M. (2014). Investigation of diagnostic potentials of nine different biomarkers in endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 178, 128–133.
- Petta, C. A., Ferriani, R. A., Abrao, M. S., Hassan, D., Rosa e Silva, J. C., Podgaec, S., et al. (2005). 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. *Human Reproduction*, 20(7), 1993–1998.
- Podgaec, S., Abrao, M. S., Dias, J. A., Rizzo, L. V., de Oliveira, R. M., & Barakat, E. C. (2007). Endometriosis: An inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Human Reproduction*, 22(5), 1373–1379.
- Rosa e Silva, A. C. J. S., Rosa e Silva, J. C., & Ferriani, R. A. (2007). Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 96(3), 206–207.
- Rosa e Silva, J. C., do Amaral, V. F., Mendonça, J. L., Rosa e Silva, A. C., Nakao, L. S., Poli Neto, O. B., et al. (2014). Serum markers of oxidative stress and endometriosis. *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*, 4(41), 371–374.
- Schutte, B., Nuydens, R., Geerts, H., & Ramaekers, F. (1998). Annexin V binding assay as a tool to measure apoptosis in differentiated neuronal cells. *Journal of Neuroscience Methods*, 86(1), 63–69.
- Seeber, B., Sammel, M. D., Fan, X., Gerton, G. L., Shaunik, A., Chittams, J., et al. (2010). Proteomic analysis of serum yields six candidate proteins that are differentially regulated in a subset of women with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2137–2144.
- Singh, S. S., & Suen, M. W. H. (2017). Surgery for endometriosis: Beyond medical therapies. *Fertility and Sterility*, 107(3), 549–554.
- Subramanian, A., & Agarwal, N. (2010). Endometriosis—Morphology, clinical presentations and molecular pathology. *Journal of Laboratory Physicians*, 2(1), 1–9.
- Sundell, G., Milsom, I., & Andersch, B. (1990). Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhea in young women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 97(7), 588–594.
- Tamburro, S., Canis, M., Albuisson, E., Dechelotte, P., Darcha, C., & Mage, G. (2003). Expression of transforming growth factor  $\beta$ 1 in nerve fibers is related to dysmenorrhea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. *Fertility and Sterility*, 80(5), 1131–1136.
- Tokushige, N., Markham, R., Russell, P., & Fraser, I. S. (2006). High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Human Reproduction*, 21(3), 782–787.
- Tuten, A., Kucur, M., Imamoglu, M., Kaya, B., Acikgoz, A. S., Yilmaz, N., et al. (2014). Copeptin is associated with the severity of endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(1), 75–82.
- Viganò, P., Somigliana, E., Matrone, R., Dubini, A., Barron, C., Vignali, M., et al. (2002). Serum leptin concentrations in endometriosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(3), 1085–1087.
- Wang, W.-T., Ya-Nan, Z., Bo-Wei, H., & Hong Shun-Jia, C. Y.-Q. (2013). Circulating MicroRNAs identified in a genome-wide serum MicroRNA expression analysis as noninvasive biomarkers for endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1(98), 281–289.
- Wheatley, S. P., & Altieri, D. C. (2019). Survivin at a glance. *Journal of Cell Science*, 132(7), 1–8.
- Wu, V., Yuan, P. Q., Larauche, M., Wang, L., & Million, M. (2013). Chapter 183 – Urocorins. In A. J. Kastin (Ed.), *Handbook of biologically active peptides* (2th ed., pp. 1346–1353). Boston: Academic Press.

526 **PART | IV** Assessments, screening, and resources

- Wykes, C. B., Clark, T. J., & Khan, K. S. (2004). Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: A systematic quantitative review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 111(11), 1204–1212.
- Yavuzcan, A., Çağlar, M., Üstün, Y., Dilbaz, S., Özdemir, I., Yıldız, E., et al. (2013). Evaluation of mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in advanced stage endometriosis with endometrioma. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 14(4), 210–215.
- Yun, B. H., Lee, Y. S., Chen, S. J., Jung, Y. S., Yim, S. Y., Kim, H. Y., et al. (2014). Evaluation of elevated urinary enolase i levels in patients with endometriosis. *Biomarkers*, 19(1), 16–21.
- Zondervan Krina, T., Becker Christian, M., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 382, 1244–1256.

**ANEXO 10: CAPÍTULO DE LIVRO EM PORTUGUÊS – "AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE E DOR USUÁRIAS DO IMPLANTE LIBERADOR DE ETONOGESTREL OU SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO" NO LIVRO "AVANÇOS CIENTÍFICOS EM MEDICINA – VOL, 2". SUBMETIDO NO DIA 28 DE SETEMBRO DE 2021.**

---

**Convite para publicação - "Avanços Científicos em Medicina - Vol. 2"**

14 mensagens

**Bookerfield Editora** <nao-responder@bookerfield.com>  
 Responder a: Bookerfield Editora <capitulo@bookerfield.com>  
 Para: debmargatho@gmail.com

25 de agosto de 2021 02:23

Prezada Pesquisadora Deborah Margatho Ramos Gonçalves.

Após seleção de teses e dissertações de qualidade por nosso Conselho Editorial, a **Bookerfield Editora** te convida para publicar o trabalho "AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE E DOR USUÁRIAS DO IMPLANTE LIBERADOR DE ETONOGESTREL OU SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO" em livro.

Oferecemos duas opções:

1. Subdividir o trabalho, parcial ou integralmente, em um ou mais capítulos de até 15 páginas, a fazer parte do livro intitulado "Avanços Científicos em Medicina - Vol. 2", que será publicado em Dezembro de 2021.; ou
2. Torná-lo livro individual, recebendo nossa Assessoria Editorial.

Nossos e-books são de acesso aberto por meio de nosso site [www.bookerfield.com](http://www.bookerfield.com) e nas plataformas Google Books, Slideshare, GoodReads do Grupo Amazon e em breve na SciELO Livros.

O valor único da taxa de custeio (APC) por artigo é de R\$ 395,00.

O valor para publicação de teses e dissertações como livros individuais deve ser obtido por meio de orçamento, que pode ser elaborado de imediato na página <https://bookerfield.com.br/orcamento>.

Aguardamos seu retorno respondendo a este e-mail até o dia **1 de Setembro**.

Cordialmente,



Marcia Arantes Marques  
 Editora chefe



Bookerfield  
 Editora  
 Avenida  
 Doutor  
 Chucri  
 Zaidan,  
 296, 23º  
 andar São  
 Paulo, São  
 Paulo,  
 Brasil CEP  
 04583-110

**Parabéns! Seu artigo foi submetido!**

1 mensagem

**Bookerfield Editora** <nao-responder@bookerfield.com>

28 de setembro de 2021 08:31

Responder a: Bookerfield Editora &lt;aprovado@bookerfield.com&gt;

Para: debmargatho@gmail.com, carvalho.nelsi@gmail.com, drluisbahamondes@hotmail.com

Prezada Dra. Deborah Margatho

É com grande satisfação que informamos que o artigo intitulado: **AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES EM MULHERES COM ENDOMETRIOSE E DOR USUÁRIAS DO IMPLANTE COM ETONOGESTREL OU SISTEMA INTRAUTERINO COM LEVONORGESTREL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO** foi submetido em nosso sistema para avaliação. Após confirmação do pagamento da taxa APC, o artigo já iniciará o trâmite editorial.

Caso o pagamento já tenha sido realizado, favor anexar o comprovante em nosso sistema na área "Pagamentos" ou enviá-lo para o e-mail [financeiro@bookerfield.com](mailto:financeiro@bookerfield.com).

Em caso de dúvidas, envie-nos um WhatsApp ou e-mail para [contato@bookerfield.com](mailto:contato@bookerfield.com).

Agradeço pela escolha da **Bookerfield Editora**.

Atenciosamente,



Marcia Arantes Marques  
Editora chefe



Bookerfield Editora  
Avenida Doutor  
Zaidan, 296,  
São Paulo, SP  
Brasil CEP 05401-000  
E-Mail:  
[aprovado@bookerfield.com](mailto:aprovado@bookerfield.com)  
[www.bookerfield.com](http://www.bookerfield.com)