MARIA VALERIA BAHAMONDES MAKUCH

DIFERENTES ASPECTOS CLÍNICOS DO USO DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

Tese de Doutorado

ORIENTADORA: Profª. Dra. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

Unicamp
2012

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

DIFERENTES ASPECTOS CLÍNICOS DO USO DO SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL

MARIA VALERIA BAHAMONDES MAKUCH

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutora em Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica, sob a orientação da Profª. Dra. Ilza Maria Urbano Monteiro.

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

M289d

Makuch, Maria Valeria Bahamondes, 1976 -
Diferentes aspectos clínicos do uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel / Maria Valeria Bahamondes Makuch. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador: Ilza Maria Urbano Monteiro.
Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Inserção. 2. Menorragia. 3. Histerectomia. 4. Paridade. I. Monteiro, Ilza Maria Urbano. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital
Título em inglês: Different clinical aspects of the use of the levonorgestrel releasing intrauterine system.

Palavras-chave em inglês:
Insertion
Heavy menstrual bleeding
Hysterectomy
Parity

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Doutor em Ciências da Saúde

Banca examinadora:
Ilza Maria Urbano Monteiro [Orientador]
Cristina Aparecida Falbo Guazzelli
Nilson Roberto de Melo
Jose Guilherme Cecatti
Cristina Laguna Benetti Pinto

Data da defesa: 04-04-2012

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

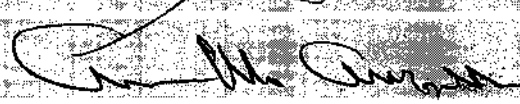
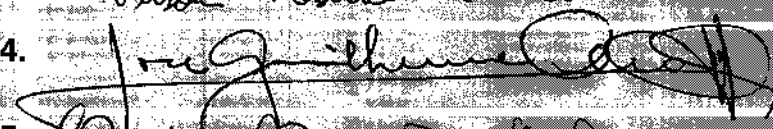
Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: MARIA VALERIA BAHAMONDES MAKUCH

Orientadora: Profª. Dra. ILZA MARIA URBANO MONTEIRO

Membros:

1.
2. 
3.
4. 
5.

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

Data:04/ 04 /2012

Dedico este trabalho...

...ao meu marido Jorge
e ao meu filho Leonardo, que está a caminho,

à minha família, meus pais Luis e Mariola,

meus irmãos Gabriela e Emiliano,
aos meus sobrinhos Luis Fernando, Ana Raquel e Júlia,
e à família Corso, pelo apoio a distância.

Agradecimentos

Ao meu marido Jorge, pelo apoio incondicional e amor que sempre me deu.

Ao meu filho Leonardo, que está a caminho e me acompanha neste momento.

À minha família, por sempre estar presente e apoiando o meu trabalho.

Ao meu pai, por ter sido a minha inspiração para seguir esta carreira, vendo a dedicação e amor que sempre dedicou ao trabalho; assim como foi ele quem me ensinou a gostar de pesquisa e a querer continuar estudando e pesquisando em prol da saúde da mulher.

À minha orientadora, Dra. Ilza Monteiro, pelo seu apoio, amizade, companhia e ajuda durante todos estes anos.

À Dra. Arlete pela participação nas discussões da tese e artigos, assim como pela colaboração na coleta de dados.

À secretária da pós-graduação, Denise, por toda sua disponibilidade e eficiência.

À equipe do ambulatório de Planejamento Familiar, pela ajuda e apoio para realizar este trabalho.

Ao CEMICAMP, por disponibilizar um espaço para a realização da minha tese, e pelo apoio de toda sua equipe, em especial à Adriana e à Lusia por sempre estarem presentes e por me ajudarem com tudo sempre.

Ao Departamento de Tocoginecologia pelo apoio na realização da pesquisa.

E às mulheres voluntárias, sem as quais não seria possível realizar este trabalho.

Agradecimentos Institucionais

Este estudo foi parcialmente financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (fundo 573747/2008-3).

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas viii

Resumo ix

Summary xii

1. Introdução 15

2. Objetivos 33

    2.1. Objetivo Geral 33

    2.2. Objetivos Específicos 33

3. Publicações 35

    3.1. Artigo 1 36

    3.2. Artigo 2 42

    3.3. Artigo 3 46

4. Discussão 53

5. Conclusões 65

6. Referências Bibliográficas 67

7. Anexos 79

    7.1. Anexo 1 – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa Unicamp 79

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACO – Anticoncepcional combinado oral

CIDs – Classificação Internacional de Doenças

DIP – Doença inflamatória pélvica

DIU – Dispositivo intrauterino

DIU TCu 380A – Dispositivo intrauterino TCu 380 A

DST – Doença sexualmente transmissível

GnRH – Hormônio liberador de gonadotrofinas

LES – Lúpus eritematoso sistêmico

LNG – Levonorgestrel

MAC – Método anticoncepcional

OMS – Organização Mundial da Saúde

PF – Planejamento Familiar

SIU-LNG – Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

SUS – Sistema Único de Saúde

UTI – Unidade de terapia intensiva

‘

Resumo

Introdução: O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) é um contraceptivo altamente efetivo com benefícios não contraceptivos, entre eles o tratamento da menorragia. Restam dúvidas sobre o uso do SIU-LNG em mulheres nuligestas, especialmente no tocante à taxa de expulsão e o custo-beneficio para o tratamento da menorragia quando se compara com tratamentos cirúrgicos. Os objetivos deste estudo foram avaliar a facilidade de inserção e o desempenho clínico do SIU-LNG em mulheres nuligestas durante um ano de seguimento; verificar a correlação entre o comprimento da cavidade uterina e as taxas de expulsão em usuárias de dispositivo intrauterino com cobre (DIU TCu380A) e de SIU-LNG, e avaliar os recursos e procedimentos envolvidos na inserção do SIU-LNG quando comparado à realização da histerectomia em mulheres com menorragia atendidas em um hospital público do Brasil. **Métodos:** Foi feito o seguimento de duas coortes de mulheres que inseriram o SIU-LNG no mesmo dia, 159 nuligestas e 477 mulheres com filhos, pareadas na razão1:3. A inserção foi classificada em fácil ou difícil, e quando foi difícil avaliou-se o uso de velas de Hegar ou misoprostol, e as falhas de inserção foram registradas separadamente. O segundo estudo admitiu 235 mulheres nuligestas e mulheres com filhos que inseriram o DIU TCu380A

ou o SIU-LNG, com o seguimento de um ano. O comprimento da cavidade uterina foi medido por histerometria e por ultrassom, e a taxa de expulsão foi correlacionada com o tamanho uterino. O terceiro estudo teve duas coortes de mulheres com menorragia, mulheres que inseriram o SIU-LNG (n=124) pareadas com mulheres que realizaram uma histerectomia (n=122). Avaliamos o número de procedimentos realizados em cada grupo antes de escolherem o tratamento, os que foram realizados para a inserção do SIU-LNG e/ou histerectomia, e os procedimentos decorrentes das complicações registradas após um ano de seguimento. **Resultados**: Em quase 80% dos casos não foi encontrada dificuldade na inserção do SIU-LNG e o uso de dilatadores e misoprostol não foi frequente; entretanto, o uso de dilatadores foi três vezes maior no grupo das nuligestas. Houve uma falha da inserção no grupo de nuligestas e duas no grupo de mulheres com filhos. Não houve uma única gravidez, a taxa de expulsão foi de aproximadamente 4/100 mulheres/ano e a taxa de continuação do método foi superior a 90%, em ambos os grupos, após um ano de seguimento. A medida do comprimento da cavidade uterina foi menor que 3,2cm em 2 usuárias e de pelo menos 3,2cm de comprimento em 87 usuárias de SIU-LNG, com taxas de expulsão de 0 (0,0%) e 2 (2,3%), respectivamente ($p>0,999$). A média de comprimento da cavidade uterina foi de 3,9cm ± 0,3cm por ultrassom entre as 10 mulheres que expulsaram o dispositivo, comparada com a média de comprimento de 3,9 ± 0,0cm naquelas que não expulsaram o dispositivo ($p=0,799$). No terceiro estudo, a idade e duração da menorragia foram significativamente menores no grupo de usuárias de SIU-LNG do que no grupo de mulheres que realizaram histerectomia. Os números de consultas ginecológicas e de coleta de citologia oncológica foram

levemente maiores no grupo do SIU-LNG, mas as mulheres que realizaram histerectomia realizaram testes mais complexos, como exames de laboratório, ultrassom, radiografia de tórax e eletrocardiograma. No grupo da histerectomia as principais complicações foram: hemorragia (6), perfuração de bexiga/intestino (4), complicações anestésicas (1), reimplantação ureteral (1) e dor abdominal (2). Aos 12 meses de seguimento, a menorragia foi controlada em 83,1% das mulheres no grupo do SIU-LNG e 106 mulheres continuaram usando o dispositivo. **Conclusões**: O SIU-LNG mostrou-se um método seguro para uso em mulheres nuligestas. A inserção é um procedimento simples e o desempenho clínico foi bom em mulheres com e sem filhos. O comprimento da cavidade uterina não foi associado a maior risco de expulsão do SIU-LNG. Ambos os tratamentos, SIU-LNG e histerectomia, foram efetivos para controlar a menorragia. O grupo de usuárias de SIU-LNG usou menos recursos e teve menos complicações que o grupo da histerectomia. O SIU-LNG mostrou-se um bom método para reduzir o número de histerectomias e de recursos usados no tratamento de mulheres com menorragia.

Palavras-chave: Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; inserção; nuligestas; multigestas; comprimento endometrial; taxa de expulsão; dispositivo intrauterino; farmacoeconomia, menorragia, histerectomia.

Summary

Background: Despite the high contraceptive efficacy and the additional non-contraceptive benefits such as treatment of heavy menstrual bleeding (HMB) of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), concerns persist with respect to its use in nulligravidas, the expulsion rate in this group and the cost-effectiveness when compare to surgical treatments in the treatment of HMB. The objectives of this study were to evaluate the ease of insertion and clinical performance of the LNG-IUS in nulligravida women up to one year after insertion; the correlation between endometrial cavity length and expulsion rate in acceptors of the TCu380A intrauterine device (IUD) or LNG-IUS; and to evaluate the resources and procedures involved in the placement of an LNG-IUS compared to performing hysterectomy in women with HMB in a public sector hospital in Brazil. **Methods:** Two cohorts were formed following LNG-IUS insertion, one consisting of 159 nulligravidas and the other of 477 parous women. Each nulligravida women was paired with 3 parous women who had an LNG-IUS inserted on the same day. Insertion was classified as easy or difficult and when classified as difficult, the use of Hegar dilators and/or misoprostol, and insertion failure were also recorded. The second study included 235 nulligravida and parous women who received a TCu380A IUD or

LNG-IUS and who were followed up to 1 year. The length of the uterine cavity was measured by uterine sounding and ultrasonography, and the expulsion rate was correlated to uterine size. The third study had two cohorts of women: women who accepted an LNG-IUS (n=124) and a matched woman who underwent hysterectomy on the same day (n=122), due to HMB. We evaluate the number of procedures carried out in each group of women, including those performed before the decision was made to insert an LNG-IUS or to perform hysterectomy, the insertion of the device itself and the surgical procedure and the procedures and complications registered up to one year after LNG-IUS insertion or hysterectomy. **Results**: In almost 80% of cases, no difficulty was encountered during insertion, and dilators and misoprostol were seldom required; however, when necessary, dilator use was almost three-fold higher in nulligravida women. Insertion failed in one nulligravida women and in two parous women. The clinical performance of the device showed zero pregnancy rate, expulsion rates of ~4/100 women/year and one-year continuation rate of over 90% in both groups. When we measured the endometrial cavity, we showed that it was shorter than 3.2 cm in 2 LNG-IUS users and at least 3.2 cm long in 87 LNG-IUS users, with expulsions occurring in 0 (0.0%) and 2 (2.3%) of these women, respectively ($p>0.999$). The mean length of the endometrial cavity evaluated by ultrasonography among the 10 women whose devices were expelled was 3.9 ± 0.3 cm, compared with 3.9 ± 0.0 cm in those who retained their devices ($P=0.799$). On the third study, age and the duration of HMB were significantly lower in the LNG-IUS acceptors than women at the hysterectomy group. The number of gynecological consultations and Pap smears were similar in both groups; however, women in the hysterectomy group also

underwent laboratory tests, ultrasonography, chest X-ray and electrocardiogram. In the hysterectomy group, the main complications were: hemorrhage (6), bladder/bowel perforation (4), complications with anesthesia (1), ureteral reimplantation required (1) and abdominal pain (2). At one year, HMB was controlled in 83.1% of women in the LNG-IUS group and 106 women continued with the device. **Conclusions**: The LNG-IUS was suitable for use by nulligravidas. It is simple to insert and its clinical performance in nulligravidas was similar to that found in parous women. The length of the endometrial cavity do not support the hypothesis of an association between uterine length and risk of LNG-IUS expulsion. Both treatments were effective in HMB control. Fewer resources and complications were observed in LNG-IUS acceptors when compared to hysterectomy. The LNG-IUS represents a good strategy for reducing the number of hysterectomies and the resources required for women with HMB.

Key-words: Levonorgestrel-releasing intrauterine system; insertion; nulligravida women; parous women; endometrial length; expulsion rate; Intrauterine contraceptive device; pharmacoeconomics, heavy menstrual bleeding, hysterectomy.

1. Introdução

O Planejamento Familiar (PF) é um tema estratégico para todas as nações. No Brasil, o Departamento de Ações Programáticas Estratégicas do Ministério da Saúde trabalha para o cumprimento à Lei Constitucional N° 9.263, de 12 de janeiro de 2006, que regulamenta o PF, o qual deve ser garantido pelo governo (1).

Apesar de assegurado constitucionalmente, a população nem sempre tem acesso às variedades de métodos contraceptivos que viabilizam o PF. É necessário profundo conhecimento do profissional de saúde e experiência para explicar, de maneira compreensível, à população que procura por métodos contraceptivos, especialmente nas unidades básicas de saúde (UBS). A avaliação dos riscos e benefícios de cada método contraceptivo deve ser considerada para cada casal.

Tais riscos, denominados Critérios de Elegibilidade (antes chamados de contraindicações), envolvem, por exemplo, a avaliação de risco de doenças sexualmente transmissíveis (DST), tabagismo e diabetes (2). A paridade, embora seja um fator relevante no momento da escolha de um método contraceptivo por parte da mulher, não constitui uma contraindicação para o uso da maioria dos métodos contraceptivos.

Para facilitar a escolha do método contraceptivo mais adequado para um casal, recorre-se à sua classificação. Uma das formas de classificar os métodos contraceptivos é quanto à sua eficácia, e dentre os mais eficazes está o dispositivo intrauterino (DIU) com cobre ou o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

O DIU TCu380A é uma estrutura de polietileno em forma de T, que mede 3,6cm de comprimento e 3,2cm de largura e contém cobre (380mm^2) em sua haste vertical e em ambos os braços de sua haste horizontal (Figura 1).

Figura 1. *DIU TCu380A*

Dentre as características do DIU com cobre estão sua longa duração, reversibilidade, poucos efeitos colaterais e facilidade na inserção e remoção. Como efeitos adversos, as usuárias de DIU podem apresentar alterações no padrão de sangramento, dor e infecção (3).

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel também é uma estrutura de polietileno em forma de T, que possui 3,2cm de comprimento e 3,2cm de largura, sendo um pouco menor que o DIU TCu380A. Entretanto, é ligeiramente maior em sua espessura devido ao cilindro que contém LNG em sua haste vertical. Este cilindro é feito de uma mistura de polidimetilsiloxano que contém 52mg de LNG que regula uma liberação diária de 20µg de LNG (Figura 2) (4).

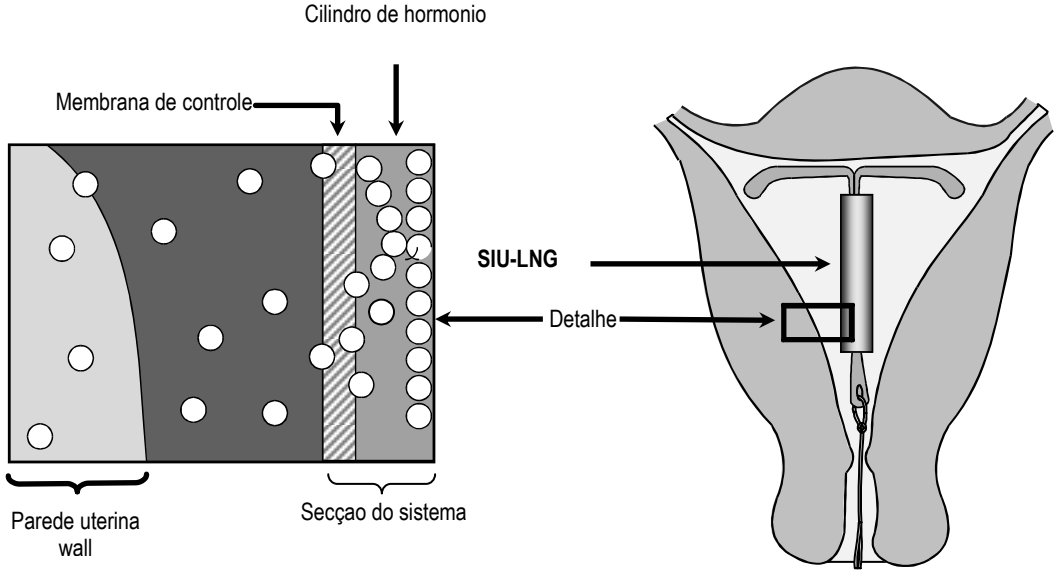


Figura 2. *Detalhe do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).*

O SIU-LNG está amplamente difundido e foi aprovado seu uso em 122 países (5). É um método contraceptivo eficaz, com taxas de gravidez acumulada aos sete anos de uso entre 0,0 e 0,1 por 100 mulheres/ano (6). Também tem sido utilizado para outros benefícios além da contracepção. Em cerca de 100 países foi aprovado também como tratamento do sangramento uterino aumentado

(menorragia) e na mesma proporção de países como protetor endometrial durante a terapia estrogênica contínua na pós-menopausa. Especificamente no Brasil, o método foi aprovado para os três usos.

Atualmente, a procura por métodos anticoncepcionais (MAC) tem crescido e a idade das mulheres que procuram por serviços de planejamento familiar (PF) tem diminuído ao longo dos anos. A anticoncepção em adolescentes, em muitos lugares, ainda é um tabu; entretanto, o início das relações sexuais em idades mais precoces tem aumentado a demanda por contracepção nesta fase. Por outro lado, muitas mulheres têm postergado a primeira gravidez e continua existindo um número alto de gravidezes não desejadas e não planejadas (7). Assim, o número de mulheres nuligestas que procuram os serviços de PF tem crescido independentemente da idade.

Apesar do DIU ser um dos métodos mais difundidos para anticoncepção, o seu uso em mulheres nuligestas ainda é restrito por muitos profissionais e em muitos serviços (8), e o número de publicações sobre a inserção do DIU e do SIU-LNG em mulheres nuligestas é escasso.

Ainda mais, existe uma confusão na nomenclatura em inglês entre "*nulligravida women*" e "*nulliparous women*", sendo que alguns trabalhos utilizam os termos indistintamente para mulheres que nunca engravidaram e/ou para mulheres que engravidaram previamente, mas que não tiveram partos (9). Embora existam poucos estudos que avaliaram o desempenho clínico do uso do SIU-LNG em mulheres nuligestas e nulíparas (10-14), em geral os resultados não mostraram diferenças no desempenho clínico.

Na literatura há apenas um estudo que avaliou o grau de dificuldade na inserção do SIU-LNG em mulheres nuligestas (10), porém as informações foram obtidas a partir de questionários enviados aos médicos que inseriram os SIU-LNG. Foi avaliado o grau de dificuldade de inserção do SIU-LNG em 315 mulheres nuligestas do total de 3.517 inserções, incluindo 3.202 em mulheres que tinham ao menos uma gravidez prévia. Os dados foram obtidos de questionários enviados a 480 médicos na Nova Zelândia que inseriram os SIU-LNG. A maior parte deles, 380 (79%), inseriu menos de 10 SIU-LNG durante o período avaliado, e foi observado um efeito inverso entre facilidade de inserção e número de dispositivos inseridos por médico (10).

O estudo mostrou que, entre as nuligestas, houve maior dificuldade de inserção em relação às mulheres com filhos [risco relativo (RR) de 2,0; intervalo de confiança (IC) 95% 1,2-3,2]. As anormalidades da cérvix estiveram relacionadas com a dificuldade de inserção (RR 55,9; IC 95% 41,8-74,1). A idade e o momento da inserção não tiveram relação com problemas na inserção (10).

Outro estudo realizado na Finlândia (11) avaliou 98 mulheres, incluindo 67 mulheres nuligestas que inseriram um SIU-LNG e comparou com outro grupo similar que usava anticoncepcional combinado oral (ACO). Em dois casos não foi possível inserir o SIU-LNG, um devido à retroversão do útero e um devido à dor na inserção. Por outro lado, os resultados mostraram inserção fácil em 85% das mulheres, sendo que bloqueio paracervical e/ou dilatação com velas de Hegar foram necessários em apenas 12 casos. A dor foi referida por 21,3% das mulheres como intensa. Entretanto, o estudo não faz distinção entre mulheres nuligestas e mulheres com filhos.

Para o grupo de mulheres nuligestas, o uso de DIU não era aconselhado quando o mesmo começou a ser fabricado em larga escala, nas décadas de 1960 e 1970. Em uma revisão dos estudos publicados naquela época, o uso do DIU não foi recomendado em nuligestas e em mulheres com menos de 25 anos, pois as taxas de gravidez, expulsão, remoção por razões médicas e outros eventos mostraram-se maiores neste grupo de mulheres (15). Outro estudo publicado em 1976 mostrou que todo DIU com projeção dentro do canal cervical estava mais propenso à expulsão. Os autores concluíram que os instrumentos disponíveis na época não permitiam avaliar as dimensões internas da cavidade uterina, dificultando a escolha do melhor formato e tamanho do DIU para mulheres com útero menor que a média ou úteros de mulheres nuligestas (16). Estas evidências corroboraram as primeiras instruções de uso do DIU que não recomendavam sua aplicação em nuligestas ou em mulheres com histerometria menor que 6cm. Naquele período a maioria dos DIUs comercializados não continha uma substância ativa (cobre ou hormônio), de forma que existia a ideia de que a eficácia contraceptiva do mesmo estava relacionada, principalmente, à ocupação da cavidade endometrial pelo dispositivo inerte.

Além disso, também há pouca informação sobre a taxa de expulsão dos dispositivos em geral, e especialmente do SIU-LNG em mulheres nuligestas (10, 11, 14). Outro trabalho da Nova Zelândia (14) avaliou 175 adolescentes, sendo 114 nuligestas e 61 com filhos que inseriram um SIU-LNG. Os autores mostraram que apenas 11 (8,3%) mulheres expulsaram (IC 95% 4,2 -14,3), sendo 5 expulsões em nuligestas, o que corresponde à taxa acumulada de 4,4 (IC 95% 1,4-9,9) em até

um ano de uso. Entretanto, a crítica possível de ser feita é que estes resultados foram obtidos por questionários encaminhados aos médicos, que, por sua vez, tinham de enviá-los às pacientes.

Em um estudo de casos e controles envolvendo 216 casos e 657 controles, a paridade não foi associada à taxa de expulsão, mas sim o histórico de expulsão anterior, causado por condições uterinas desfavoráveis como pequeno tamanho uterino, má-formação uterina ou mau posicionamento do DIU. Tais ocorrências foram associadas também a maior taxa de falha no DIU (17).

Entretanto, ao avaliar 471 nulíparas usuárias do DIU TCu200B (com 200mm^2 de cobre), os pesquisadores observaram taxa de expulsão, ao final do primeiro ano, de 5,4 por 100 mulheres/ano, comparável às taxas já conhecidas para este DIU em mulheres multíparas. Os demais resultados, como taxa de gravidez e remoções por sangramento ou dor, também foram semelhantes entre os dois grupos de mulheres para este estudo (18).

O acompanhamento por 12 anos do uso do DIU Nova T com cobre em nulíparas e mulheres com filhos constatou uma taxa de expulsão menor em nulíparas que em multíparas (1,6 *versus* 5,1/100 mulheres/ano, respectivamente). Os autores sugeriram que tais índices podem ser decorrentes da melhor escolha do formato do DIU e de cuidados tomados durante a inserção dos mesmos e concluíram que a nuliparidade não era uma contraindicação ao uso do DIU (19).

A primeira avaliação do desempenho do modelo DIU TCu 380A em nuligestas apontou uma taxa de expulsão de 3,8 por 100 mulheres ao término

do primeiro ano, menor do que as taxas observadas para os modelos TCu200 e TCu300, de 5,4 e 6,1 por 100 mulheres/ano, respectivamente, ao término do primeiro ano (20). No mesmo ano, estudo com 208 mulheres nulíparas na Suécia descreveu uma taxa de apenas 0,5 expulsão por 100 mulheres ao término do primeiro ano para o DIU TCu200, e recomendou o mesmo como método contraceptivo seguro para nulíparas (21).

Em um estudo de coorte prospectivo, foi avaliado o desempenho clínico do DIU TCu200B (com 3,6cm de comprimento) em adolescentes com filhos, as quais foram pareadas com mulheres de controle (que usavam o mesmo modelo de DIU) que tinham 10 anos a mais de idade e cada uma com a mesma paridade da adolescente. Os resultados mostraram que a taxa de expulsão em adolescentes foi maior que nas adultas, apesar de cada uma apresentar a mesma paridade que seu controle (22).

A análise do uso do DIU em 116 adolescentes, das quais 81% eram nuligestas, considerou o método vantajoso para este grupo de mulheres, pois os custos foram comparáveis ou até mais baixos que o uso de ACO, e os controles tiveram o mesmo número de visitas ao médico. Também mostrou que o DIU é um método reversível e seu uso não interfere no coito. Além disso, as taxas de continuação foram de 70% após um ano de acompanhamento, e que os efeitos colaterais poderiam ter sido menores quando comparados aos do ACO nas adolescentes. A necessidade de interferência do médico para remoção do DIU foi considerada pelos autores outra vantagem da aplicação,

pois durante a consulta médica há a possibilidade de aconselhamento e encorajamento para manutenção do DIU (23).

Os resultados obtidos com estudos em nulíparas levaram a que Morgan em 2006 (24) apontasse nos Estados Unidos a necessidade de disponibilizar, para a população, informações atualizadas sobre a eficácia dos DIU modernos. Este estudo apontou benefícios do uso do DIU como a redução na incidência de câncer do endométrio, confirmado por Hill em 1997 (25), e sugeriu este método para nulíparas e mulheres solteiras expostas a baixo risco de infecção por DST.

Dentre os estudos mais recentes, um deles apresentou revisão sistemática e metanálise de 20 publicações que compararam a taxa de expulsão de diversos modelos de DIU em mulheres nulíparas e multíparas. Houve diferença nos resultados com diferentes modelos de DIU e foi concluído que as mulheres nulíparas apresentavam maior taxa de expulsão que as multíparas, fato este constatado em 13 das 20 publicações analisadas. Considerando especificamente os resultados com o DIU TCu380A, esta revisão bibliográfica identificou três artigos com taxas de expulsão em nuligestas de 3,3 a 6,2 por 100 mulheres/ano (26).

Dentre os autores citados na revisão de Hubacker (26), Otero-Flores e colaboradores (27) compararam as taxas de expulsão do DIU TCu380A (largura 3,16cm e comprimento 3,62cm), do TCu380 Nul (largura 2,32cm e comprimento 2,95cm) e do ML Cu 375 SL (largura 2,05cm e comprimento 2,89cm) e descreveram em nulíparas uma menor taxa de expulsão dos 2 modelos de DIU menores. Entretanto, a taxa de continuação no fim do primeiro ano para o DIU TCu380A foi inferior a 30 por 100 mulheres/ano, com apenas 141 mulheres do

total de 390 completando um ano de estudo, enquanto para os demais modelos a taxa de continuação foi de aproximadamente 85 por 100 mulheres/ano. Esses resultados podem ser interpretados como a ocorrência de um viés na seleção das mulheres ou de dados analisados incorretamente (28).

Além da interferência da paridade da mulher no desempenho do DIU, o comprimento da cavidade uterina foi estudado e associado ao desempenho do DIU Copper 7 (29). Este estudo apontou um maior risco de expulsão para mulheres com comprimento uterino inferior a 6,5cm, e também afirmou que o grupo de mulheres nuligestas e primíparas expulsou o DIU com maior frequência que as multíparas. Os autores concluíram que o comprimento da cavidade uterina e a paridade contribuíram independentemente para a expulsão do DIU (29).

O comprimento do canal cervical e da cavidade uterina e a largura da cavidade uterina foram medidos por Kurz em 1981 (30) através do uso de um protótipo de equipamento fabricado pelo próprio autor, nomeado “Cavímetro”. A escolha do formato do DIU foi feita com base nessas dimensões. Foram inseridos diversos modelos de DIU: TCu200 modificado, com os braços transversais reduzidos; 7-Cu 200, Multiload ML Cu 250 ou Progestasert. Os resultados mostraram que o DIU TCu200 modificado apresentou menor taxa de expulsão (30).

Contrariamente, Petersen e colaboradores (31) analisaram o comprimento axial da cavidade uterina e o comprimento dos DIU inseridos, não encontrando relação entre a taxa de expulsão ou remoção do DIU e o comprimento do DIU menor que o da cavidade uterina. Outro autor sugeriu ainda que o comprimento da haste vertical do DIU de 3,5cm ou 3,6cm é vantajoso, pois previne não só a

gravidez uterina como também a gravidez cervical, considerando que muitos úteros têm cavidade uterina de comprimento menor que 3,5cm (30).

O comprimento da cavidade uterina foi avaliado novamente por Kurz (32) em 795 mulheres e os resultados foram analisados de acordo com a paridade. Destas, 493 (62%) eram nuligestas e apresentaram comprimento médio da cavidade uterina de 3,18cm. Mulheres nulíparas, mas com um aborto (16%), apresentaram comprimento médio da cavidade uterina de 3,23cm. Mulheres com 1, 2 e 3 ou mais partos representaram 12,9%, 7,8% e 1,6%, respectivamente. As médias do comprimento uterino foram de 3,30cm; 3,52cm e 3,69cm, nos três grupos, respectivamente (32). Entretanto, a diferença das medidas poderia induzir o leitor a pensar que a avaliação do comprimento uterino é um tema fora de discussão. Porém, os dados de Kurz (32) devem ser considerados com cautela, dado que o número de mulheres com dois ou três filhos incluídas no estudo foi pequeno, prejudicando os resultados.

Além do histerômetro e do cavímetro, outra ferramenta para diagnóstico da cavidade uterina é o ultrassom. Entretanto, foi localizado apenas um estudo que utilizou esta ferramenta para avaliar o útero não grávido. Wittmann e Chow (33) avaliaram 74 mulheres usuárias do DIU Copper 7 e DIU TCu200 e não consideraram o ultrassom uma ferramenta adequada para mensuração da cavidade uterina e canal cervical, porque os autores não consideraram possível diferenciar o comprimento das duas estruturas com o aparelho empregado (Echoview E.D.C. Display module 8601-18). No entanto, afirmaram que mulheres com comprimento

da cavidade uterina inferior a 4,0cm e comprimento uterino total inferior a 6,5cm, além de úteros com flexão aguda, têm chance aumentada de expulsão.

Os resultados ainda controversos a respeito da segurança no uso dos DIU modernos com 3,6cm de comprimento em nuligestas, principalmente no que refere às taxas de expulsão, contribuíram para que em alguns países fosse adotado DIU com comprimento menor que este padrão. Estes DIU seriam aparentemente indicados para nuligestas, admitindo que o comprimento uterino destas usuárias seja menor que o de multíparas.

Como já foi mencionado anteriormente, o SIU-LNG também é utilizado no tratamento do sangramento uterino aumentado. Menorragia é definida como uma perda sanguínea maior que 80ml durante o período menstrual (34, 35). Representa um agravo de saúde frequente entre mulheres e que interfere negativamente na qualidade de vida, limita as atividades da vida diária e causa anemia. Os impactos na qualidade de vida das pacientes com sangramento menstrual excessivo resultam de seu caráter crônico, cíclico, com desdobramentos em aspectos físicos, emocionais e sociais, comprometimento da capacidade de conduzir atividades da vida diária, incluindo relacionamentos pessoais, vida sexual e atividades de lazer.

A quantificação objetiva da perda sanguínea pode ser feita pela técnica de alcalinização das hemácias (36), método difícil, prolongado e pouco utilizado. Julgamentos subjetivos realizados pelas pacientes, aliados a avaliações clínicas, podem predizer uma perda maior que 80ml por ciclo (37,38). Existem ainda instrumentos que auxiliam a quantificação da perda sanguínea, como o *Pictorial blood loss assessment chart* (PBAC) (39). Para fins clínicos, a menorragia pode

ser definida como um fluxo menstrual excessivo, que interfere de forma física, emocional, social ou material na qualidade de vida da mulher, ocorrendo de forma isolada ou em conjunto com outros sintomas (40). Trata-se de um distúrbio frequente que ocorre em qualquer época do período reprodutivo feminino, concentrando-se principalmente em seus extremos, ou seja, logo após a menarca e no período que antecede a menopausa.

O fluxo menstrual médio apresenta duração de 3 a 8 dias, com uma perda sanguínea que varia entre 30ml e 80ml. O ciclo médio varia entre 24 e 34 dias. Alterações em um destes três parâmetros, ou seja, um sangramento excessivo em duração, frequência ou quantidade, podem ser suficientes para interferir nas atividades diárias da paciente (41), e levá-la ao desenvolvimento de anemia ferropriva (39, 42).

O termo menorragia é abrangente e possui múltiplas etiologias. Dentre as causas encontram-se disfunção hormonal, miomas, pólipos, adenomiose e doenças malignas (41). Desta forma, o termo menorragia benigna é utilizado quando se quer excluir as causas malignas de sangramento uterino excessivo.

A abordagem terapêutica da menorragia benigna é um dos problemas mais frequentemente encontrados pelos ginecologistas. Um estudo britânico indicou que cerca de 20% dos encaminhamentos para serviços especializados em ginecologia devem-se a desordens menstruais (43).

A menorragia pode também impedir a mulher de exercer suas atividades profissionais (44). Um estudo identificou que, entre as mulheres com evidência

objetiva de menorragia, 20% informaram faltas ao trabalho em decorrência do sangramento durante os 6 meses anteriores ao estudo (45). Dados relativos à realidade norte-americana estimam que mulheres com sangramento excessivo trabalhavam 3,6 semanas a menos por ano do que mulheres com sangramento normal, e que a perda de produtividade em razão da menorragia era de cerca de 1.692 dólares por mulher anualmente (46).

Mais de 10 milhões de mulheres norte-americanas apresentam menorragia a cada ano, representando, desta forma, um dos problemas mais comuns na clínica ginecológica (47). Anualmente, uma em cada 20 mulheres inglesas, com idade entre 30 e 49 anos, consulta o seu médico devido à perda menstrual excessiva (48).

Em 2004, uma revisão sistemática estimou a prevalência da menorragia em países em desenvolvimento (49), com variação entre 8% e 27%, sendo a maior prevalência entre mulheres com idade mais avançada. As variações nos resultados podem refletir critérios subjetivos na definição de menorragia e também diferenças socioculturais que poderiam interferir na maneira como a menstruação é percebida e aceita pelas mulheres.

Em um inquérito realizado na Escócia com 4.610 mulheres, 30% a 35% delas relataram menorragia (50). A incidência de dismenorreia (dor pélvica pré-menstrual, associada ou não a sintomas sistêmicos) (51) mostrou ser 1,92 vez maior nas mulheres com menorragia, quando comparadas às sem menorragia (52). Não há dados específicos sobre a prevalência da menorragia no Brasil.

Abordagens farmacológicas e cirúrgicas podem ser utilizadas para o tratamento da menorragia. O tratamento farmacológico deve ser individualizado, considerando-se a idade da paciente, a presença de comorbidades, os antecedentes familiares, o desejo de fertilidade, os custos do tratamento e os possíveis eventos adversos. Tratamentos não-hormonais incluem o ácido tranexâmico, anti-inflamatórios não hormonais e etansilato. Há diversas opções para o tratamento hormonal, como contraceptivos orais combinados, progestágenos orais, esteróides androgênicos sintéticos, progestágenos injetáveis, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG).

O SIU-LNG representa a segunda geração de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos. O SIU-LNG libera 20µg de LNG por dia, levando à redução do fluxo menstrual ou à amenorreia. Sua utilização em mulheres com menorragia benigna obteve sucesso na redução ou interrupção do fluxo menstrual. Em 2001, uma revisão sistemática mostrou redução no fluxo menstrual em 71% a 96% das pacientes com menorragia (53). Outra revisão sistemática realizada em 2005 identificou ensaios clínicos controlados comparando o SIU-LNG com o tratamento cirúrgico ou com outros tratamentos farmacológicos (54). O SIU-LNG mostrou ser mais efetivo do que os outros tratamentos farmacológicos. As pacientes relataram satisfação com o método e intenção de continuar o tratamento.

No Brasil, um estudo observacional acompanhou, durante um ano, 44 mulheres na pré-menopausa submetidas à colocação do SIU-LNG. Todas aguardavam por histerectomia para controle da menorragia benigna, após falha do tratamento medicamentoso, e receberam SIU-LNG como mais uma opção antes do

tratamento cirúrgico (55). Após 6, 9 e 12 meses, a maioria das mulheres estavam em amenorreia ou oligomenorreia. Os níveis de hemoglobina aumentaram de 10,2g/l para 12,3 e 12,8g/l aos 3 e 12 meses, respectivamente, após a inserção do SIU-LNG. Aos 12 meses, 79,5% das pacientes continuavam utilizando o SIU-LNG.

Um ensaio clínico na Finlândia envolvendo 236 mulheres com menorragia comparou a utilização de SIU-LNG com histerectomia e acompanhou as pacientes por 5 anos. Não houve diferença significativa nos parâmetros de qualidade de vida entre os dois grupos após 5 anos de acompanhamento e os níveis de satisfação foram semelhantes. Os custos diretos e indiretos envolvidos com a utilização de SIU-LNG (US$ 2.817) foram inferiores aos custos envolvidos com a histerectomia (US$4.660) (56).

O tratamento cirúrgico deveria ser indicado após falha do tratamento farmacológico. As principais intervenções cirúrgicas incluem ablação ou ressecção endometrial, curetagem e histerectomia.

O tratamento vigente no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro oferece apenas tratamentos farmacológicos orais ou injetáveis, sendo os únicos disponíveis. O SIU-LNG não está disponivel e pacientes com menorragia benigna que apresentam falha ao tratamento farmacológico têm a curetagem, a ablação histeroscópica e a histerectomia como únicas opções de tratamento.

A curetagem uterina tem um efeito temporário sobre a menorragia e o tratamento precisaria ser repetido várias vezes, além de seu efeito terapêutico estar limitado aos primeiros ciclos menstruais após o procedimento. Já a

ablação histeroscópica, quando comparada à histerectomia, é um método menos invasivo, porém muito pouco realizado no SUS devido à necessidade de equipamentos caros e médicos treinados, além de nem sempre ser efetivo.

Ainda hoje, no Brasil, a histerectomia representa um procedimento frequentemente adotado para controlar a menorragia resistente ao tratamento farmacológico, com 100% de eficácia. No ano de 2007, 111.745 histerectomias foram realizadas no SUS para todos os CID (Classificação Internacional de Doenças), excluindo aqueles com indicação oncológica (histerectomia total ampliada e de Wertheim-Meigs). A histerectomia é uma cirurgia maior associada a complicações e custos significativos, maior tempo de afastamento das atividades normais, além de potencialmente ter impactos emocionais na vida das mulheres devido à perda definitiva da fertilidade e pela possibilidade da vivência da menopausa cirúrgica, nos casos em que está indicada também a ooforectomia (57).

Em síntese, os estudos têm mostrado controvérsias com relação ao uso de contracepção intrauterina em nuligestas e nulíparas e às taxas de expulsão. Existe uma tendência a pensar-se no desenvolvimento de DIUs menores de 36mm de comprimento para estas mulheres; entretanto, ainda não há clara defesa para esta prática.

Um dos objetivos deste estudo foi contribuir para a avaliação do comprimento da cavidade uterina em mulheres nuligestas, nulíparas e multíparas, com o intuito de avaliar se há justificativa para disponibilizar o DIU com comprimento menor que o padrão atual de 36mm.

Outro dos objetivos foi avaliar o tratamento da menorragia de causas benignas, porém ainda há uma lacuna no arsenal terapêutico para mulheres que não respondem satisfatoriamente ao tratamento farmacológico disponível no SUS. O SIU-LNG constitui mais uma alternativa segura e eficaz para o tratamento farmacológico, já recomendado em diretrizes de tratamento para a condição em diversos lugares do mundo, antecedendo a indicação de procedimento cirúrgico. Estimar o perfil de custos associados ao tratamento da menorragia benigna com o SIU-LNG é importante, uma vez que disponibiliza informações fundamentais para os tomadores de decisão no sistema de saúde.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Avaliar alguns aspectos clínicos do uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel como contraceptivo em mulheres nuligestas e sua taxa de expulsão, além da comparação farmacoeconômica com histerectomia no tratamento do sangramento menstrual abundante em doenças ginecológicas benignas no contexto do SUS.

2.2. Objetivos Específicos

- Avaliar e comparar o grau de dificuldade de inserção do SIU-LNG em mulheres nuligestas e mulheres que já tiveram uma ou mais gestações.

- Avaliar e comparar a taxa acumulada de remoções, no final do primeiro ano, por expulsão e infecção do SIU-LNG em mulheres nuligestas e mulheres que já tiveram uma ou mais gestações.

- Avaliar e comparar a taxa de continuação, no final do primeiro ano, do SIU-LNG em mulheres nuligestas e mulheres que já tiveram uma ou mais gestações.

- Avaliar e comparar o comprimento da cavidade uterina de mulheres nuligestas, nulíparas e com filhos, através da histerometria e do ultrassom.

- Comparar os resultados do comprimento da cavidade uterina obtida através da histerometria *versus* ultrassom, com a taxa de expulsão do SIU-LNG.

- Avaliar o número de mulheres com menorragia que inseriram o SIU-LNG para tratamento e que continuaram seu uso por até um ano.

- Comparar a utilização de recursos relacionados ao tratamento da menorragia de causa benigna entre as mulheres que usaram o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e as que realizaram histerectomia, no cenário do SUS.

3. Publicações

Artigo 1 – Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas

Artigo 2 – Length of the endometrial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion

Artigo 3 – Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil

3.1. Artigo 1

ELSEVIER

Contraception

Contraception 84 (2011) e11 – e16

Original research article

Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas

M. Valeria Bahamondes*, M. Margarete Hidalgo, Luis Bahamondes, Ilza Monteiro

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Campinas, (UNICAMP) and National Institute of Hormones and Women's Health, Campinas 13084-971, Brazil

Received 6 January 2011; revised 8 April 2011; accepted 19 May 2011

Abstract

Background: Despite the high contraceptive efficacy and the additional noncontraceptive benefits of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), concerns persist with respect to its use in nulligravidas. The objective of this study was to evaluate the ease of insertion and clinical performance of the LNG-IUS in nulligravida women up to 1 year after insertion.

Methods: Two cohorts were formed after LNG-IUS insertion, one consisting of 159 nulligravidas and the other of 477 parous women. Each nulligravida women was paired with three parous women who had an LNG-IUS inserted on the same day. Insertion was classified as easy or difficult, and when classified as difficult, the use of Hegar dilators and/or misoprostol and insertion failure were additional factors recorded.

Results: In almost 80% of cases, no difficulty was encountered during insertion, and dilators and misoprostol were seldom required; however, when necessary, dilator use was almost threefold higher in nulligravida women. Insertion failed in one nulligravida women and in two parous women. Contraception was the most common reason for insertion, although some of the women received the LNG-IUS for both contraceptive and therapeutic purposes, including heavy menstrual bleeding, hematologic diseases, warfarin use, endometriosis-associated pain and following kidney or liver transplantation. The clinical performance of the device showed zero pregnancy rate, expulsion rates of ~4/100 women-year and 1-year continuation rate of over 90% in both groups.

Conclusions: The LNG-IUS is suitable for use by nulligravidas. It is simple to insert, and its clinical performance in nulligravidas is similar to that found in parous women.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Levonorgestrel-releasing intrauterine system; Mirena; Insertion; Nulligravida women; Parous women

1. Introduction

Intrauterine contraceptives (IUC) constitute the most prevalent contraceptive method worldwide, the most common devices in use being the TCu380A intrauterine device (IUD) and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) [1]. Despite the high contraceptive efficacy and low complication rate with both devices [2,3], many concerns persist regarding the use of copper IUDs, particularly in the United States [4].

One reason for the low rate of use in the United States and UK is a common belief among physicians that age [5] and parity constitute eligibility criteria for IUC. A recent survey conducted with 400 fellows of the American College of Obstetrics and Gynecology showed that 68% would not recommend copper-IUDs to nulliparous women, although 95% had a positive attitude toward the IUD and 95% acknowledged the efficacy and safety of the method [6]. In addition, another survey conducted in Australia with 701 fellows of the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists showed that only 39.1% and 69.4% of respondents stated that the copper-IUD and the LNG-IUS, respectively, are suitable for nulliparous women [7].

Nevertheless, the copper-IUD and the LNG-IUS are excellent contraceptive methods and have been defined as "forgettable contraceptives" [8] since they provide contraception for at least 5 years following a single intervention. The TCu380A IUD was approved for 10 years' use, but 15

* Corresponding author. Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil. Tel.: +55 19 3289 2856; fax: +55 19 3289 2440.

E-mail address: vbahamondes@cemicamp.org.br (M.V. Bahamondes).

0010-7824/$ – see front matter © 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.contraception.2011.05.012

and 20 years of use of the device have been reported [9,10]. The LNG-IUS is approved for up to 5 years of use [3] with a wide window of time for replacement [11].

Another reason for restricting use in nulligravidas may be the fact that when the TCu380A IUD was launched on the market in the United States in 1988, one of the recommendations regarding patient profile was that eligible woman should have a history of childbearing; however, this recommendation was removed in a new 2005 version, and use of the device by nulliparous women is no longer discouraged [12]. Nevertheless, the information contained in the LNG-IUS package insert still recommends use in parous women [13] despite the statement of the World Health Organization (WHO) that nulligravidas are classified as category 2 for the use of any IUC [14].

Furthermore, there is no consensus in the scientific literature regarding the evaluation of IUC, since in many studies, the term *nulliparous* was considered synonymous with *nulligravida women* [15,16] even when the women have a history of abortion. In view of the scarcity of information regarding use of the LNG-IUS in nulligravidas [17], the aim of the present study was to evaluate ease of insertion and performance of the LNG-IUS in nulligravidas compared to a cohort of parous women.

2. Subjects and methods

This retrospective study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil. The Institutional Review Board of the School of Medicine approved the study protocol and authorized the review of the medical records. Informed consent was not required because the data were retrospectively collected from the medical records, and all insertions and follow-up visits were performed during routine clinical practice. Two cohorts were formed, consisting of women requesting insertion of an LNG-IUS (Mirena®; Bayer Oy, Turku, Finland) between 2007 and 2009, the first composed of all nulligravidas and the second of parous women. Each nulligravida was paired with the first three parous women who had an LNG-IUS inserted on the same day as the nulligravida or on the next working day (in cases in which three women were not available on the same day) to avoid selection bias. The exclusion criteria followed the recommendations of the WHO: a malformed or distorted uterine cavity, current purulent cervicitis and cervical or breast cancer [14].

All the LNG-IUS were inserted within the first 5 days of the menstrual cycle, by trained gynecologists, residents in Obstetrics and Gynecology or Family Medicine, medical students (interns) and trained nurses. Follow-up visits were conducted at 45±7 days and 1 year ±30 days after insertion according to the routine at our clinic. The information about insertion was recorded in the medical chart as routine in the clinic. The uterus position was evaluated based on clinical judgment and uterine sounding. Insertion was classified as easy or difficult. Difficult was recorded at four levels: (1) only difficult when the professional described any difficulty at insertion; however, those insertions were successful only with the use of uterine sound; (2) difficult, with the use of Hegar dilators (4–6 mm in diameter); (3) difficult even with the use of dilators and insertion performed at 1-day delay to allow misoprostol to be used (200 mcg intravaginally 12 and 4 h before insertion (Prostokos, Hebron, Caruaru, Pernambuco, Brazil) and (4) insertion failure when the professional failed to insert the device even after these two procedures.

Calculation of the sample size was estimated based on a hypothesis that nulligravida women presented more failed insertions than parous women with a type I (alpha) error of 5% and a type II error of 20%, resulting in a sample size of 137 women in each group. The study was retrospective, and women were not prospectively enrolled. To estimate the sample size, it was used the Proc Power procedure from the SAS software, version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2002-2003).

The sociodemographic and anthropometric variables and ease of insertion were compared between the groups using Pearson χ^2 test. Life table analysis [18] was used to evaluate clinical performance and included only those women in whom the device was actually inserted. The statistical significance of the differences between groups was tested using the Wilcoxon–Gehan test. Significance was established at $p<.05$. The cutoff date for analysis was September 30, 2010.

3. Results

A total of 159 nulligravidas and 477 parous women were included in the study. The nulligravidas were significantly younger than the parous women (mean 29.9 vs 33.3 years), had a lower body mass index (kg/m^2) and were more likely to report previous hormonal contraceptive use. The group of parous women had had a mean of just under two previous pregnancies and deliveries, and 310 (64.9%) of 477 parous women had a history of one or more cesarean sections. The majority of women in both groups had an anteverted uterus, and the mean total uterine length of the participants of the study as a whole was ~7 cm (Table 1).

There was no difficulty in inserting the LNG-IUS in 80.8% and 82.2% of the nulligravidas and parous women, respectively, without significance. Nevertheless, in the difficult cases, the use of dilators was 7.7% in nulligravidas and 3.1% in parous women, while the use of misoprostol for priming the cervix was 0.6% in nulligravidas and 2.5% in parous women. In one nulligravida (0.6%) and two parous women (0.4%), insertion proved impossible even after the use of dilators and misoprostol due to the narrow internal os of the cervix. No anesthetic of any kind was used (Table 2). In 60 (73%) of the 82 parous women in whom insertion was difficult, the patient had an obstetrical history of one or more

Table 1
Selected characteristics of the women in the two groups

Variables	Nulligravidas (*n*=159)	Parous women (*n*= 477)	p[a]
Age (years)[b]	29.9±6.9	33.3±7.3	<.001
Number of pregnancies[b]	0	1.9±1.1	
Number of births[b]	0	1.75±0.9	
BMI (kg/m^2)[b]	25.3±5.0	26.8±6.0	.018
Position of the uterus			.147
Anteverted	79 (49.7%)	294 (61.6%)	
Midposition	11 (6.9%)	41 (8.6%)	
Retroverted	34 (21.4%)	81 (16.9%)	
Data missing	35 (22.0%)	61 (12.8%)	
Uterus sounding (cm)[a]	7.4±0.7	7.9±0.8	
Data missing	38	64	
Previous contraceptive			<.001
Hormonal	83 (52.2%)	204 (42.8%)	
Nonhormonal	47 (29.6%)	243 (50.9%)	
None	6 (3.7%)	3 (0.6%)	
Data missing	23 (14.5%)	27 (5.7%)	

[a] Pearson χ^2 test.
[b] Mean±SD.

caesarean sections (data not shown). Pain at the time of insertion was not recorded.

The most common reason for insertion of the device in the parous women was contraception (65.3%), whereas in the group of nulligravidas, around half requested insertion for contraceptive purposes and the remainder for contraceptive and therapeutic purposes (p<.001). For one in every five women, the reason for insertion was idiopathic heavy menstrual bleeding (HMB) or HMB induced by uterine fibroids, hematological diseases or the use of anticoagulant therapy. In other cases, patients had pathologies such as endometriosis, dysmenorrhea or systemic lupus erythematosus (SLE) or had undergone kidney or liver transplantation (Table 3).

One year after insertion, the clinical performance of the device was evaluated in the 158 nulligravidas and 475 parous women in whom the LNG-IUS had been successfully inserted. No pregnancies occurred. The main reason for discontinuation was expulsion of the device, which occurred in almost 4 cases per 100 women at 1 year without significant differences between the groups. There were few other reasons for discontinuation, and although removals for planned pregnancy were higher in the group of nulligravidas, all the reasons were similar in both groups without a significant difference. The continuation rate at 1 year was ~90/100 women-year in both groups (Table 4). The expulsions did not show any relationship to the difficulty of insertion (data not shown).

Table 2
Ease of insertion of the LNG-IUS in the two groups of women

Difficulty at insertion*	Nulligravidas (*n*=159)	Parous women (*n*=477)
No	126 (80.8%)	392 (82.2%)
Yes	31 (19.7%)	82 (17.3%)
Yes, but no use of dilators or misoprostol	16 (19.5%)	53 (17.8%)
Use of dilators	12 (7.7%)	15 (3.1%)
Use of misoprostol	1 (0.6%)	12 (2.5%)
Use of dilators and misoprostol	1 (0.6%)	
Insertion failure	1 (0.6%)	2 (0.4%)
Data missing	2 (1.2%)	3 (0.6%)

* p value=.171, Pearson χ^2 test.

Table 3
Reasons for insertion in the two groups of women

Reasons	Nulligravidas (*n*=158)	Parous (*n*=475)
Contraception	75 (47.5%)	310 (65.3%)
Contraception and associated pathology	83 (52.5%)	165 (34.7%)
Gynecological	61 (38.6%)	131 (27.6%)
HMB[a]	10 (6.3%)	35 (7.4%)
HMB[a] postbariatric surgery	10 (6.3%)	14 (2.9%)
HMB[a] due to uterine fibroids	7 (4.4%)	22 (4.6%)
HMB[a] due to hematological diseases or use of anticoagulants	5 (3.2%)[b]	30 (6.3%)[c]
Pain-associated endometriosis	26 (16.4%)	28 (5.9%)
Dysmenorrhea	3 (1.9%)	2 (0.4%)
Nongynecological	22 (13.9%)	34 (7.1%)
Systemic lupus erythematosus	6 (3.8%)	11 (2.3%)
Following solid organ transplantation	6 (3.8%)[d]	6 (1.3%)[e]
Neurological disease	6 (3.8%)	11 (2.3%)
Liver disease	4 (2.5%)	6 (1.3%)

[a] HMB indicates heavy menstrual bleeding.
[b] Includes 4 women on warfarin or acetylsalicylic acid therapy.
[c] Includes 10 cases on warfarin or acetylsalicylic acid therapy.
[d] Four cases of kidney transplantation, one case of liver transplantation and one case in hemodialysis.
[e] Three cases of kidney transplantation and three cases of hemodialysis.

4. Discussion

These findings show that insertion of the LNG-IUS in nulligravidas is a safe and simple procedure comparable with insertion in parous women of reproductive age. In the vast

Table 4
Cumulative gross discontinuation rates and standard error (in parentheses) according to reason for discontinuation, and continuation rate after 1 year of use of the LNG-IUS

Reasons	Nulligravidas	Parous women	p[a]
Pregnancy	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	
Bleeding/pain	1.5 (1.0)	2.1 (0.7)	.864
Infection	0.0 (0.0)	0.2 (0.2)	.587
Expulsion	3.7 (1.6)	4.6 (1.0)	.639
Other medical	0.8 (0.8)	1.5 (0.6)	.509
Planning pregnancy	1.6 (1.1)	0.3 (0.3)	.092
Other personal	0.8 (0.7)	1.0 (0.5)	.709
Continuation rate	92.0 (2.3)	90.7 (1.4)	.648
Lost to follow-up	1.6 (1.1)	0.8 (0.4)	.406
Number of women at the beginning of the period	158	475	

[a] Wilcoxon–Gehan test.

majority of women in both groups, no difficulty was encountered in inserting the device and in those women in whom insertion was difficult, no statistically significant differences were found between nulligravidas and parous women. Three insertion failures occurred, representing ~0.5% of the attempted insertions in the two groups. These results are similar to those published in a previous report [19] and lower than reported in another two studies [15,20].

A previous study [19] with 315 questionnaires completed by physicians who had inserted the LNG-IUS in nulligravidas reported a relative risk of 2.0 (95% confidence interval, 1.2–3.2) for a difficult insertion compared to inserting the device in parous women. However, the level of difficulty was inversely related to the number of insertions performed by each professional, with doctors who had performed fewer than 10 insertions having a greater likelihood of encountering difficulty (relative risk, 2.2; 95% confidence interval, 1.6–3.1).

Seventy percent of the parous women in whom insertion of the LNG-IUS was difficult reported a history of one or more cesarean sections, and this issue had not been extensively discussed prior to IUC insertion. Nevertheless, neither dilators nor misoprostol was required in any of these women to facilitate insertion. An explanation for the difficulty found in inserting the LNG-IUS may be that the cesarean section scar was situated very close to the internal os of the cervix. One of the reasons for failure of a mifepristone/misoprostol-induced abortion was found to be a history of previous cesarean section [21], possibly because the scar close to the internal os may impair cervical ripening [22]. Nevertheless, a history of cesarean section cannot be considered a major obstacle to the insertion of an LNG-IUS because in the present study, 250 of 475 parous women in whom insertion of an LNG-IUS was successful had a history of at least one cesarean section and insertion was easy.

In addition, vaginal misoprostol was used in 17 cases in which insertion of the device remained difficult even after the use of dilators, and successful insertion was then achieved in 82% of these cases. In the three women in whom insertion failed, both dilators and misoprostol had been used. Misoprostol, a prostaglandin E_1 analog, has been used for cervical dilatation prior to surgical abortion [23,24]. Also, misoprostol or placebo was administered sublingually at a dose of 400 mcg 1 h prior to insertion of an IUD in nulliparous women. The insertions were significantly easier with misoprostol compared to placebo, although pain was similar in the two groups [25].

On the other hand, when a single sublingual 400-mcg dose of misoprostol or placebo was administered 3 h prior to a second consecutive LNG-IUS insertion, ease of insertion was found to be similar in both groups. However, since more than 90% of the insertions were considered easy [26], it was not possible to evaluate the real advantage of misoprostol in facilitating difficult LNG-IUS insertions. In our study misoprostol was used only in 17 cases, and consequently, the real value of the drug for LNG-IUS insertion was not possible to evaluate due to the small number of cases. Vaginal misoprostol was used in the present study because it is available in Brazil for early pregnancy termination, and vaginal use has been described as being more effective than oral administration [27].

Fewer than half the nulligravidas requested the LNG-IUS only for contraceptive purposes compared to more than 60% of the parous women. This fact may reflect the myth that nulligravidas cannot use IUC for contraception because it would be detrimental to their health. Likewise, physicians may refer fewer nulligravidas for an LNG-IUS due to their own concerns on the subject. The prevalence of IUC use in Brazil is very low [28], and although the principal reasons have not been evaluated, the inadequate training received by medical students and residents in obstetrics and gynecology in many centers may result in physicians having the same misgivings described previously in other countries with respect to age and parity as constituting eligibility criteria [5–7].

The most common associated pathology in the nulligravidas was HMB, which is probably the most extensively studied pathology in LNG-IUS users. Various reports have shown that LNG-IUS insertion in women with HMB leads to a reduction in the amount of bleeding, the number of bleeding days and episodes [3,29,30]. Furthermore, other indications for LNG-IUS insertion in the two groups were underlying causes of HMB such as uterine fibroids, hematological diseases and anticoagulant use, as well as pain-associated endometriosis and dysmenorrhea, all well-documented in the literature [3,30–32].

Twenty-four women presented with HMB following weight loss resulting from bariatric surgery. Obesity is one of the principal causes of menstrual disturbances, and weight loss following surgery improves menstrual patterns and may restore fertility [33]. Although HMB after bariatric surgery is less commonly reported in the literature, it may occur when ovulatory cycles are restored. In this case, the LNG-IUS may prevent the subsequent development of iron deficiency anemia induced by HMB [34].

In addition, 56 women from both groups required an LNG-IUS for other pathologies such as SLE and neurological and liver diseases. The information available on SLE is limited and mainly deals with combined contraceptives. However, data indicate that SLE is not a contraindication for hormonal contraceptive use in most women, although women with positive antiphospholipid antibodies should avoid using contraceptives containing estrogen due to their elevated risk of thrombosis [14,35]. Liver diseases with active hepatitis or decompensated cirrhosis are classified as WHO category 3 [14] for use of the LNG-IUS; however, there were no such cases in this sample. Eight women were given an LNG-IUS following kidney or liver transplantation, and four were in hemodialysis [14]. Information on the use of hormonal contraceptives after solid organ transplantation is very limited and almost entirely restricted to combined

oral contraceptives and the transdermal contraceptive patch [36]. Excluding case reports, no information is available on LNG-IUS use [36].

No pregnancies occurred in the 633 women in the first year of use, and this rate was expected and it is in agreement with previous clinical trials and postmarketing studies [37]. Expulsion rates in both groups were similar to those previously reported in acceptors of the device for contraception, and in women with HMB and similar than the rates commonly found in our clinic, albeit several of the insertions were performed by personnel undergoing training [37]. As expected, removals due to a desire to conceive were higher in nulligravidas, since these women were younger and childless. The most important findings were that more than 90% of the women were still using the LNG-IUS at the end of the first year, reflecting the good acceptability of the method and the low complication rate, even in nulligravidas. This finding may indicate good user-satisfaction following adequate counseling [38].

The principal strength of the study lies in the number of women in the sample. However, there are some limitations. The fact that the study was retrospective, with lack of some essential data, poses a limitation in our results. In addition, all the insertions were performed in one single center; hence, it could be argued that the ease of insertion could be explained by the experience of the professionals at the clinic in performing IUC insertions. Nevertheless, personnel undergoing training performed several of the insertions, albeit under supervision; therefore, the ease of insertion of the device in nulligravidas can be confirmed.

Information on LNG-IUS insertion in nulligravidas is limited, and many health professionals discourage use of the device in this group of women. Also, the data in the scientific literature are sparse. The present study adds to available information and leads us to conclude that the LNG-IUS is suitable for nulligravidas. It is simple to insert, and its clinical performance is similar in nulligravidas and parous women when the correct insertion procedure is followed or when personnel undergoing training are adequately supervised.

Acknowledgments

The study was partially funded (Grant 573747/2008-3) by the Brazilian National Research Council (CNPq). M.V. Bahamondes is fellow from the Coordenadoria de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior, Ministry of Education, Brazil.

References

[1] d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. Contraception 2007;75(6 Suppl):S2–7.

[2] World Health Organization. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: task force on the safety and efficacy of fertility regulating methods. The TCu380A, TCu220C, Multiload 250 and Nova T IUDS at 3, 5 and 7 years of use–results from three randomized multicenter trials. Contraception 1990;42:141–58.

[3] Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine IUD as a method of contraception with therapeutic properties. Contraception 1995;52:269–76.

[4] The Guttmacher Institute. Facts on contraceptive use Jan 2008. Available at: http://www.guttmacher.org/pubs/fb_contr_use.pdf. (Accessed September 2010).

[5] Wellings K, Zhihong Z, Krentel A, Barretta G, Glasier A. Attitudes towards long-acting reversible methods of contraception in general practice in the UK. Contraception 2007;76:208–14.

[6] Stanwood NL, Garrett JM, Konrad TR. Obstetrician–gynecologists and the intrauterine device: a survey of attitudes and practice. Obstet Gynecol 2002;99:275–80.

[7] Black KI, Sakhaei T, Garland SM. A study investigating obstetricians' and gynaecologists' management of women requesting an intrauterine device. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2010;50:184–8.

[8] Grimes DA. Forgettable contraception. Contraception 2009;80:497–9.

[9] Bahamondes L, Faundes A, Sobreira-Lima B, Lui-Filho JF, Pecci P, Matera S. TCu 380A IUD: a reversible permanent contraceptive method in women over 35 years of age. Contraception 2005;72:337–41.

[10] Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. Contraception 2007;75(6 Suppl):S70–5.

[11] Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L. Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 2009;80:84–9.

[12] Paragard intrauterine copper contraceptive. Prescribing information. http://www.paragard.com/health_care_professional/global/pdf/Prescribing-Info.pdf. Accessed on September 2010.

[13] Mirena® highlights of prescribing information. http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Mirena_PI.pdf. Accessed on September 2010.

[14] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/. Accessed on September 2010.

[15] Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. Contraception 2004;69:407–12.

[16] Brockmeyer A, Kishen M, Webb A. Experience of IUD/IUS insertions and clinical performance in nulliparous women — a pilot study. Eur J Contracept Reprod Health Care 2008;13:248–54.

[17] Lyus R, Lohr P, Prager S, Board of the Society of Family Planning. Use of the Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women. Contraception 2010;81:367–71.

[18] Tietze C, Lewit S. Recommended procedures for the statistical evaluation of intrauterine contraception. Stud Fam Plann 1973;4:35–42.

[19] Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12:371–7.

[20] Sivin I, el Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-year randomized study. Contraception 1990;42:361–78 [Erratum in: Contraception 1991;43:100].

[21] Chien LW, Liu WM, Tzeng CR, Au HK. Effect of previous live birth and prior route of delivery on the outcome of early medical abortion. Obstet Gynecol 2009;113:669–74.

[22] Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, et al. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:72–7.

[23] Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for preoperative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. Hum Reprod 1999;14:2139–42.

[24] Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. Hum Reprod 2000;15:2205–8.
[25] Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2007;22:2647–52.
[26] Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 2010;81:481–6.
[27] El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. N Engl J Med 1995;332:983–7.
[28] Measure DHS. Demographic and health surveys. www.measuredhs.com/pubs/pub details.cfm?ID=119&srchTp=. Accessed on September 2010.
[29] Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:625–32 [Erratum in: Obstet Gynecol 2010;116:999].
[30] Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. Contraception 2010;82:396–403.
[31] Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;143:128–9.
[32] Wong AYK, Tang LCH, Chin RKH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) and depot medroxyprogesterone acetate (DepoProvera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2010;50:273–9.
[33] Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. Obes Surg 2006;16:1457–63.
[34] Avgerinos DV, Llaguna OH, Seigerman M, Lefkowitz AJ, Leitman IM. Incidence and risk factors for the development of anemia following gastric bypass surgery. World J Gastroenterol 2010;16:1867–70.
[35] Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. Obstet Gynecol 2009;114:341–53.
[36] Paulen ME, Folger SG, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review. Contraception 2010;82:102–12.
[37] Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hildalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. Contraception 2000;62:59–61.
[38] Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. Obstet Gynecol 2002;99:608–13.

3.2. Artigo 2

International Journal of Gynecology and Obstetrics 113 (2011) 50–53

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Gynecology and Obstetrics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo

www.figo.org

CLINICAL ARTICLE

Length of the endometrial cavity and intrauterine contraceptive device expulsion

M. Valeria Bahamondes *, Ilza Monteiro, Renata Canteiro, Arlete dos Santos Fernandes, Luis Bahamondes

Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences and National Institute of Hormones and Women's Health, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 July 2010
Received in revised form 22 October 2010
Accepted 14 December 2010

Keywords:
Endometrial length
Expulsion rate
Intrauterine contraceptive device
Levonorgestrel-releasing intrauterine system

ABSTRACT

Objective: To evaluate the correlation between endometrial cavity length and expulsion rate in acceptors of the TCu380A intrauterine device (IUD) or the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). *Methods:* The study included 235 nulligravida and parous women who received a TCu380A IUD or LNG-IUS and who were observed for up to 1 year. The length of the uterine cavity was measured by uterine sounding and ultrasonography. *Results:* The endometrial cavity was shorter than 3.2 cm in 2 LNG-IUS users and at least 3.2 cm long in 87 LNG-IUS users, with expulsions occurring in 0 (0.0%) and 2 (2.3%) of these women, respectively ($P>0.999$). Among the TCu380A IUD users, the endometrial cavity was shorter than 3.6 cm in 63 women and at least 3.6 cm long in 83 women, with expulsions occurring in 3 (4.8%) and 5 (6.0%) of these women, respectively ($P>0.999$). The mean length of the endometrial cavity—evaluated via ultrasonography—among the 10 women whose devices were expelled was 3.9 ± 0.3 cm, compared with 3.9 ± 0.0 cm in those who retained their devices ($P=0.799$). *Conclusion:* The present results do not support the hypothesis of an association between uterine length and risk of intrauterine contraceptive expulsion.
© 2011 International Federation of Gynecology and Obstetrics. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Intrauterine contraceptives (IUC), including the TCu380A intrauterine device (IUD) and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS), are highly effective and safe, with few adverse effects. The TCu380A IUD and LNG-IUS devices are both long-acting (up to 20 years and at least 5 years, respectively) [1–4]. However, expulsion is a concern because an unnoticed expulsion can result in an unplanned pregnancy. It is not clear in which women expulsions are most likely to occur. According to Hubacher [5], the expulsion rate of the TCu380A IUD is higher in nulliparous women than in parous women, but other authors [6,7] have reported minimal differences.

In a multicenter study conducted by the WHO [8], the TCu380A IUD expulsion rates ranged from 2.5% during the 1st year after insertion to 6.1% during the 8th year; the rates were found to be associated with the experience level of the professional who inserted the device. A higher expulsion rate was reported among women who had a second T-shaped IUD inserted immediately following expulsion of the first one—the expulsion rate 1 year after re-insertion of the device was 31.4% [9]. Similar findings were reported after re-insertion of copper or LNG-IUS devices [10].

One of the hypotheses to explain IUC expulsion involves the length of the uterine cavity. For this reason, many physicians do not recommend inserting an IUC in women whose total uterine length (from the external os to the distal end of the fundus) is 6.0 cm or less and in those whose length is more than 9.5 cm [11]. However, Petersen et al. [12] failed to find an association between the length of the uterine cavity, the length of the inserted IUD, and the expulsion rate.

The reason for the possible association between the length of the uterine cavity and the risk of IUC expulsion remains unclear. In addition, because the TCu380A IUD is 3.6 cm in length and the LNG-IUS is 3.2 cm, the association between expulsion and endometrial cavity length may be different for these 2 IUC models. The purpose of the present study was to analyze the association between the endometrial cavity/total uterine length and the expulsion rates of the TCu380A IUD and LNG-IUS among nulligravida and parous women.

2. Materials and methods

The present study was conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil. The Institutional Review Board of the School of Medical Sciences approved the study, and all participants signed an informed consent form prior to admission.

The study sample consisted of nulligravida and parous women who were 19–46 years of age and who had participated in a previous study in which the length of the endometrial cavity was measured by uterine sounding and ultrasonography [13]. In that study [13], the endometrial cavity length was evaluated in 570 women, 235 of whom requested insertion of an IUC. Overall, 146 women obtained a TCu380A IUD (Optima, Injeflex, São Paulo, Brazil) and 89 obtained an LNG-IUS

* Corresponding author. Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences and National Institute of Hormones and Women's Health, University of Campinas (UNICAMP), Caixa Postal 6181, 13084-971, Campinas, SP, Brazil. Tel.: +55 19 3289 2856; fax: +55 19 3289 2440.
E-mail address: vbahamondes@cemicamp.org.br (M.V. Bahamondes).

0020-7292/$ – see front matter © 2011 International Federation of Gynecology and Obstetrics. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ijgo.2010.10.013

(Mirena, Bayer Schering Pharma Oy, Turku, Finland). All insertions were uneventful. The women were evaluated at 2 and 12 months after insertion; those who failed to return were contacted by telephone. No losses to follow-up occurred in the cohort.

The criteria for inclusion in the present study have been described previously [13]. The last delivery or abortion of parous women had to have occurred more than 3 months prior to IUC insertion. Exclusion criteria consisted of a malformed uterus, uterine fibroids, uterine synechiae, and having had prior surgery involving the uterine cervix (loop electrosurgical excision procedure or cone biopsy).

All insertions and measurements were performed within the first 5 days of the menstrual cycle. Following enrollment, each woman underwent a pelvic examination followed by uterine sounding to determine the lengths of the cervical canal and the endometrial cavity to a precision of 0.5 cm. Subsequently, the length of the endometrial cavity was measured by ultrasonography using a 6.0-MHz vaginal probe (Justavision 400, Toshiba, Toshigi-Ken, Japan) as described previously [14]; this probe permits measurement from the distal end of the fundus to the internal cervical os to a precision of 0.1 cm. The IUC was inserted immediately thereafter. All measurements and IUC insertions were performed by the same team composed of 3 professionals.

The calculation of the sample size has been described previously [13] and was based on a type I (alpha) error of 5% and a type II error of 20%, resulting in a sample size of 253 nulligravida and 253 parous women in the original study [13]. The present analysis included only those women who requested an IUC insertion after evaluation of the endometrial length. In the group of TCu380A acceptors, the expulsion rates were compared between women with an endometrial cavity length of less than 3.6 cm and women with a uterine length of 3.6 cm or more. In the group of LNG-IUS acceptors, the comparisons were made between women with an endometrial cavity length of less than 3.2 cm and women with a length of 3.2 cm or more. The Fisher exact test was used to evaluate these comparisons. The cut-off date for expulsions was 12 months after insertion of the device. The Mann–Whitney nonparametric test for non-normal distributions was used to compare the mean endometrial cavity lengths between women whose devices were expelled and women who retained their devices. The results are presented as mean ± standard error of the mean. $P<0.05$ was considered statistically significant. SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) was used for analysis.

3. Results

The mean age of the 146 TCu380A acceptors and the 89 LNG-IUS acceptors was 30.4 ± 0.5 and 30.6 ± 0.7 years, respectively (range 19–46 years in both groups). Similar proportions of women (55.5% and 55.1%, respectively) were between 25 and 34 years of age (Table 1). The majority of women (69.2% and 70.8%, respectively) had had 1 or 2 pregnancies, with only 31 (13.2%) women overall being nulligravida (Table 1).

Table 1
Selected demographic characteristics of the participants.

	TCu380A IUD (n = 146)	LNG-IUS (n = 89)	*P* value
Age, y			0.893
≤19	5 (3.4)	2 (2.2)	
20–24	27 (18.5)	17 (19.1)	
25–29	43 (29.5)	22 (24.7)	
30–34	38 (26.0)	27 (30.3)	
≥35	33 (22.6)	21 (23.6)	
Number of pregnancies			0.405
0	23 (15.8)	8 (9.0)	
1	55 (37.7)	36 (40.4)	
2	46 (31.5)	27 (30.3)	
≥3	22 (15.1)	18 (20.2)	

Abbreviations: IUC, intrauterine contraceptive; LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system.
[a]Values are given as number (percentage) unless otherwise indicated.

Table 2
Endometrial cavity length of the 10 women whose IUC were expelled.

Participant number	Type of IUC	Number of pregnancies	Endometrial length by uterine sounding, cm	Endometrial length by ultrasonography, cm
1	LNG-IUS	1	4.0	3.7
2	LNG-IUS	2	5.0	4.0
3	TCu380A	0	3.4	3.6
4	TCu380A	0	3.5	3.5
5	TCu380A	0	5.0	5.3
6	TCu380A	1	4.0	3.7
7	TCu380A	1	4.7	5.4
8	TCu380A	2	3.0	3.9
9	TCu380A	2	4.0	3.0
10	TCu380A	4	3.0	3.3

Abbreviations: IUC, intrauterine contraceptives; LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system.

Of the women who had an LNG-IUS inserted, 2 women had an endometrial cavity length of less than 3.2 cm and 87 women had a length of 3.2 cm or more. Expulsion of the LNG-IUS occurred in 0 (0.0%) and 2 (2.3%) of these women, respectively ($P>0.999$). No expulsions occurred in the 8 nulligravida women using an LNG-IUS. The mean total uterine length evaluated by uterine sounding was 8.0 ± 0.0 cm in women whose devices were expelled and 8.5 ± 0.1 cm in women whose devices were not expelled ($P=0.922$).

In the group of women who received a TCu380A IUD, the endometrial cavity length—as determined by ultrasonography—was less than 3.6 cm in 63 women and 3.6 cm or more in the remaining 83 women. Expulsions occurred in 3 (4.8%) and 5 (6.0%) women, respectively ($P>0.999$). Three (13.0%) expulsions occurred among the 23 nulligravida women and 5 (4.1%) in the 123 parous women. The mean total uterine length evaluated by uterine sounding was 7.5 ± 0.3 cm in women whose devices were expelled and 7.5 ± 0.1 cm in those whose devices were not expelled ($P=0.701$).

The endometrial cavity length measurements for the 10 women whose devices were expelled are presented in Table 2. The mean endometrial cavity length—as determined by ultrasonography—in the 8 women with an expelled TCu380 IUD was 4.0 ± 0.3 cm, compared with a mean length of 3.7 ± 0.0 cm in the 138 TCu380 IUD users whose devices were not expelled ($P=0.626$). The corresponding values for the LNG-IUS users were 3.9 ± 0.2 cm and 4.2 ± 0.1 cm, respectively ($P=0.345$). The mean endometrial cavity length of all 10 users whose IUC were expelled was 3.9 ± 0.3 cm compared with 3.9 ± 0.0 cm in those who retained their IUC ($P=0.799$).

The mean length of the total uterine cavity (as measured by uterine sounding) in the present study population was 7.5 ± 0.1 cm (range 6.0–9.5 cm); the corresponding values were 7.5 ± 0.3 cm (range 7.0–9.0 cm) for the 10 women whose IUC were expelled and 8.0 ± 0.1 cm (range 6.0–9.5 cm) for the 225 women who retained their IUC ($P=0.594$). There was no correlation between the total uterine length and the expulsion rate.

4. Discussion

The present results do not support the hypothesis of an association between the endometrial cavity/total uterine length and the risk of expulsion of the TCu380A IUD or the LNG-IUS. Several studies [15,16] have evaluated the performance of these 2 IUC models and have reported expulsion rates between 1.0% and 3.0% per year [15–17]. However, scarce information is available with respect to the factors associated with expulsion and rarely is an explanation given for this complication [18–20].

Previously [18], young age, heavy menstrual bleeding, and dysmenorrhea before insertion of a copper IUD were reported to constitute risk factors for expulsion. Adolescents were much more likely than adult

women to experience expulsion of the device (odds ratio 5.5), and women with heavy menstrual bleeding or dysmenorrhea were also found to have a greater risk of expulsion (odds ratio 2.4 each). Higher expulsion rates were also observed in parous adolescents using a copper T-IUD [21] and in adolescent and adult users of the LNG-IUS [22].

Expulsion is most likely to occur in the first 12 months following insertion of an IUC [18]; however, expulsions have also been described in the 15th year after insertion of a TCu380A IUD [23]. In addition, being nulligravida has been associated with expulsion [18]; however, this remains a subject for debate. One of the limitations of the present study was that nulligravida women constituted only approximately 13% of the cohort and only 3 of the 10 expulsions occurred in this group of women. However, it is important to note that the expulsion rate among nulligravida was 13.0% (3/23) for the TCu380A IUD, whereas it was 0.0% (0/8) for the LNG-IUS. Owing to the small number of cases, this difference must be considered with caution.

Two previous studies [6,7] failed to find differences in the expulsion rate between nulliparous and parous women, but other studies [13,24] confirmed that the uterine cavity of nulligravida women is shorter than that of parous women. However, this difference is minimal (0.28 cm) [13] and probably clinically insignificant. The likelihood of TCu380A expulsion decreases as a function of the skill of the professional inserting the device, with lack of professional skill being the main factor involved in the early expulsion of copper-containing IUD [8,9,25]. The same holds true for the LNG-IUS [26].

The clinic in which the present study was conducted is one of the largest family planning clinics in Brazil. It is also a training clinic for medical students and residents in Obstetrics and Gynecology and Family Medicine. Although most insertions in routine clinical practice are performed by personnel undergoing training or by nurses, all insertions in the present study were performed by highly trained professionals and this fact may provide further evidence in support of the hypothesis that uterine length might not be the principal factor responsible for IUC expulsion.

Expulsion is not a health risk to the women who experience this event; however, when unnoticed, IUC expulsion may lead a woman to believe she is protected from pregnancy when in fact she is not. Indeed, many of the accidental pregnancies occurring with an IUC in situ may be explained by unnoticed partial expulsions, although the possibility cannot be excluded that the pregnancy itself may have provoked partial displacement of the IUC [27].

The present study was a secondary data analysis, so the specific sample size required for the present study to achieve adequate statistical power was not calculated. However, given the actual number of TCu380A IUD users (63 users with an endometrial cavity length of less than 3.6 cm and 83 users with an endometrial cavity length of 3.6 cm or more) and assuming a power ($1-\beta$) of 80%, the present analyses were able to detect differences of at least 2.8% between the 2 groups. Furthermore, based on the actual expulsion rate findings among the TCu380A IUD users (4.8% in women with endometrial cavity lengths of less than 3.6 cm and 6.0% in women with lengths of 3.6 cm or more), 5735 users per TCu380A IUD subgroup would have been required to achieve a type I error of 5% and a type II error of 20%. This means that the differences between the expulsion rates may not be important enough to justify another comparative study. Similarly, if the actual expulsion rates found among users of the LNG-IUS are taken into account (0% among women with endometrial cavity lengths below 3.2 cm and 2.3% among women with endometrial cavity lengths of 3.2 cm or more), the sample size required to identify significant differences using the error rates mentioned previously would be 419 in each group.

In conclusion, the present results do not support the hypothesis of an association between the length of the endometrial cavity and the risk of expulsion of either the TCu380A IUD or the LNG-IUS, as evaluated mainly in parous women. However, the low number of women with expulsions limits the value of the present findings and excludes the possibility to control for confounding variables. Nevertheless, the endometrial cavity length is probably not the main factor leading to an IUC expulsion; other potential mechanisms such as erroneous placement of the IUC within the uterine cavity (as opposed to within the fundus) and difficulty with the insertion technique should be taken into account. The level of experience of the professional inserting the device [26] and rigorous compliance with the manufacturer's instructions may very well be the most important issues in this context.

Acknowledgments

The present study was partially funded (grant 573747/2008-3) by the Brazilian National Research Council (CNPq).

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

References

[1] Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. Contraception 1995;52(5):269–76.
[2] Sivin I. Utility and drawbacks of continuous use of a copper T IUD for 20 years. Contraception 2007;75(6 Suppl):S70–5.
[3] Bahamondes L, Faundes A, Sobreira-Lima B, Lui-Filho JF, Pecci P, Matera S. TCu 380A IUD: a reversible permanent contraceptive method in women over 35 years of age. Contraception 2005;72(5):337–41.
[4] Hidalgo MM, Hidalgo-Regina C, Bahamondes MV, Monteiro I, Petta CA, Bahamondes L. Serum levonorgestrel levels and endometrial thickness during extended use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception 2009;80(1):84–9.
[5] Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. Contraception 2007;75(6 Suppl):S8–S11.
[6] Sivin I, Stern J. Long-acting, more effective copper T IUDs: a summary of U.S. experience, 1970-75. Stud Fam Plann 1979;10(10):263–81.
[7] Mishell Jr DR, Israel R, Freid N. A study of the copper T intrauterine contraceptive device (TCu 200) in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol 1973;116(8):1092–6.
[8] Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, Piaggio G. IUD Research Group at the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The frameless copper IUD (GyneFix) and the TCu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. Contraception 2009;80(2):133–41.
[9] Bahamondes L, Díaz J, Marchi NM, Petta CA, Cristofoletti ML, Gomez G. Performance of copper intrauterine devices when inserted after an expulsion. Hum Reprod 1995;10(11):2917–8.
[10] Merki-Feld GS, Schwarz D, Imthurn B, Keller PJ. Partial and complete expulsion of the Multiload 375 IUD and the levonorgestrel-releasing IUD after correct insertion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;137(1):92–6.
[11] Johnson BA. Insertion and Removal of Intrauterine Devices. Am Fam Physician 2005;71(1):95–102.
[12] Petersen KR, Brooks L, Jacobsen N, Skoby SO. Clinical performance of intrauterine devices in nulligravidae: is the length of the endometrial cavity of significance? Acta Eur Fertil 1991;22(4):225–8.
[13] Canteiro R, Bahamondes MV, Fernandes AS, Espejo-Arce X, Marchi NM, Bahamondes L. Length of the endometrial cavity as measured by uterine sounding and ultrasonography in women of different parities. Contraception 2010;81(6):515–9.
[14] Petta CA, Faúndes D, Pimentel E, Diaz J, Bahamondes L. The use of vaginal ultrasound to identify copper T IUDs at high risk of expulsion. Contraception 1996;54(5):287–9.
[15] Kulier R, Helmerhorst FM, O'Brien P, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Database Syst Rev 2006;3: CD005347.
[16] O'Brien PA, Kulier R, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper-containing, framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. Contraception 2008;77(5):318–27.
[17] Faúndes A, Alvarez F, Díaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. Ann Med 1993;25(2):149–53.
[18] Zhang J, Feldblum PJ, Chi IC, Farr MG. Risk factors for copper T IUD expulsion: an epidemiologic analysis. Contraception 1992;46(5):427–33.
[19] Bahamondes L, Díaz J, Petta C, Monteiro I, Monteiro CD, Regina CH. Comparison of the performances of TCu380A and TCu380S IUDs up to five years. Adv Contracept 1999;15(4):275–81.
[20] Haugan T, Skjeldestad FE, Halvorsen LE, Kahn H. A randomized trial on the clinical performance of Nova T380 and Gyne T380 Slimline copper IUDs. Contraception 2007;75(3):171–6.

[21] Diaz J, Pinto Neto AM, Bahamondes L, Diaz M, Arce XE, Castro S. Performance of the copper T 200 in parous adolescents: are copper IUDs suitable for these women? Contraception 1993;48(1):23–8.
[22] Sivin I, Stern J, Coutinho E, et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs. Contraception 1991;44(5):473–80.
[23] Bahamondes L, Faundes A, Sobreira-Lima B, Lui-Filho JF, Pecci P, Matera S. TCu 380A IUD: a reversible permanent contraceptive method in women over 35 years of age. Contraception 2005;72(5):337–41.
[24] Kurz KH, Tadesse E, Haspels AA. In vivo measurements of uterine cavities in 795 women of fertile age. Contraception 1984;29(6):495–510.
[25] Wu S, Hu J, Wildemeersch D. Performance of the frameless GyneFix and the TCu380A IUDs in a 3-year multicenter, randomized, comparative trial in parous women. Contraception 2000;61(2):91–8.
[26] Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intra-uterine device (Mirena). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;12(5):371–7.
[27] Anteby E, Revel A, Ben-Chetrit A, Rosen B, Tadmor O, Yagel S. Intrauterine device failure: relation to its location within the uterine cavity. Obstet Gynecol 1993;81(1):112–4.

3.3. Artigo 3

ELSEVIER

Contraception xx (2011) xxx – xxx

Contraception

Original research article

Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil☆

M. Valeria Bahamondes[a,*], Yuri de Lima[a], Vanessa Teich[b], Luis Bahamondes[a], Ilza Monteiro[a]

[a]*Department of Obstetrics and Gynecology, Human Reproduction Unit, School of Medical Sciences, University of Campinas, (UNICAMP) and National Institute of Hormones and Women's Health, 13084-971 Campinas, SP, Brazil*

[b]*MedInsight, 04564-040 São Paulo, Brazil*

Received 24 June 2011; revised 6 December 2011; accepted 8 December 2011

Abstract

Background: Heavy menstrual bleeding (HMB) is the most common complaint of women seeking gynecological care. Treatments included surgical or medical options including hysterectomy and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) due to the profound suppression of endometrial growth that intrauterine LNG exerts which results in amenorrhea or in a reduction of blood loss.

Objective: The study was conducted to evaluate the resources and procedures involved in inserting an LNG-IUS compared to performing hysterectomy in women with HMB in a public sector hospital in Brazil.

Study design: Two cohorts of women were studied: women who accepted an LNG-IUS (n=124) and matched women who underwent hysterectomy on the same day (n=122). We evaluate the number of procedures carried out in each group of women, including those performed before the decision was made to insert an LNG-IUS or to perform hysterectomy, the insertion of the device itself and the surgical procedure, in addition to the procedures and complications registered up to 1 year after LNG-IUS insertion or hysterectomy.

Results: Age and the duration of HMB were significantly lower in the LNG-IUS acceptors than women at the hysterectomy group. The numbers of gynecological consultations and Pap smears were similar in both groups; however, women in the hysterectomy group also underwent laboratory tests, ultrasonography, chest X-ray and electrocardiogram. In the hysterectomy group, the main complications were hemorrhage (six), bladder/bowel perforation (four), complications with anesthesia (one), ureteral reimplantation required (one) and abdominal pain (two). At 1 year, HMB was controlled in 83.1% of women in the LNG-IUS group, and 106 women continued with the device.

Conclusions: Both treatments were effective in HMB control. Fewer resources and complications were observed in LNG-IUS acceptors when compared to hysterectomy. The LNG-IUS represents a good strategy for reducing the number of hysterectomies and the resources required for women with HMB.

© 2011 Published by Elsevier Inc.

Keywords: Pharmacoeconomics; Levonorgestrel-releasing intrauterine system; Mirena; Heavy menstrual bleeding; Hysterectomy

1. Introduction

Heavy menstrual bleeding (HMB) is the most common complaint of women seeking gynecological care [1] in view of the effect the condition exerts on their personal and professional activities [2,3]. Medical treatments include the use of oral and injectable medroxyprogesterone acetate, mefenamic acid, tranexamic acid, combined oral contraceptives (COCs) and the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS). Surgical treatments include different forms of endometrial ablation and hysterectomy [4,5].

Following the development of the LNG-IUS as a contraceptive method [6], one of the first observations was the effect that the intrauterine LNG exerts on the development of the endometrium, strongly suppressing endometrial growth while maintaining normal estrogen

☆ This study received partial financial support from the Brazilian National Research Council (CNPq) grant 573747/2008-3.

* Corresponding author. Tel.: +55 19 3289 2856; fax: +55 19 3289 2440.
E-mail address: vbahamondes@cemicamp.org.br (M.V. Bahamondes).

0010-7824/$ – see front matter © 2011 Published by Elsevier Inc.
doi:10.1016/j.contraception.2011.12.005

levels [7]. In a large proportion of users of the device, this effect on the endometrium results in amenorrhea or in a reduction in the number of bleeding days, in the amount of bleeding or in the number of bleeding episodes per year [8–10].

Only certain medical and surgical treatments are available within the public sector health care network in Brazil, and the LNG-IUS is unavailable or nonreimbursable. The remaining options for patients with HMB in whom pharmacological treatments have failed are surgical treatments: endometrial ablation (only available in certain services) or hysterectomy. Although hysterectomy is the most effective treatment for HMB, the significant costs involved with this procedure, the longer time away from the patient's routine activities and the surgical complications cannot be ignored. Other aspects that have to be taken into consideration include postoperative complications such as permanent loss of fertility, the possibility of experiencing postmenopausal symptoms, infection, pain, and sometimes death [11,12].

Several studies [13–19] have compared the economic outcome of LNG-IUS use and hysterectomy in patients suffering from HMB in developed countries and confirm the cost-effectiveness of the LNG-IUS; however, these findings cannot be generalized to developing countries. Data from a developing country such as Brazil would be more appropriate for use in other countries with similar socioeconomic conditions. Consequently, the objective of the present study was to compare the resources and procedures associated with the treatment of women with HMB either by insertion of an LNG-IUS or by hysterectomy within the Brazilian public health care system and to evaluate these women for 1 year after those events.

2. Subjects and methods

This was an observational, retrospective, descriptive study conducted at the Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil. The institution's internal review board approved the study protocol and authorized a review of the medical records.

Two cohorts were studied: one consisting of all the women who requested insertion of an LNG-IUS (Mirena®, Bayer Oy, Turku, Finland) because of HMB (subjectively diagnosed) and the other of women having submitted to hysterectomy for HMB. The decision to perform hysterectomy or to insert an LNG-IUS was based on the woman's choice and physician indication. To avoid a selection bias, each LNG-IUS acceptor was paired with the first woman undergoing hysterectomy for HMB on the same day as the LNG-IUS insertion or on the next working day (in cases in which no suitable women were available). The inclusion criteria consisted of age ≥18 years, uterine volume normal or only slightly enlarged (uterine sounding 6.0–9.5 cm) and a diagnosis of HMB. HMB was defined in accordance with the guidelines published by the National Institute for Health and Clinical Excellence [15]: "HMB is defined as excessive menstrual blood loss which interferes with a woman's physical, social, emotional and/or material quality of life. It can occur alone or in combination with other symptoms."

The exclusion criteria for LNG-IUS insertion consisted of the eligibility criteria established by the World Health Organization: malformed or distorted uterine cavity, current purulent cervicitis and breast cancer [20]. Fibroids over 6 cm in size or submucous fibroids constituted exclusion criteria for enrolling a woman to either group. In addition, women with adenomyosis, endometrial polyps and hyperplasia, cervical or endometrial cancer and a prolapsed uterus were excluded from the hysterectomy group. The medical records of women in the hysterectomy group were obtained from the database at the same hospital and were carefully evaluated by two of the investigators, particularly with respect to the pathology reports, to ensure that no cases were included in which any of the exclusion criteria were present.

In all the women who agreed to use an LNG-IUS, the insertions were performed immediately following menstruation, and women exposed to the risk of pregnancy were instructed to use a barrier method of contraception up to the LNG-IUS insertion. The devices were inserted by trained physicians and residents undergoing training in Obstetrics and Gynecology. The follow-up control visits were at 45±7 days and 1 year (±1 month) following insertion.

2.1. Economic analysis

Due to the fact that the costs of procedures differ from one country to another and also between the public sector, health maintenance organizations (HMO) and the private sector, in the present study, it was decided to evaluate the number of procedures carried out in each group of women, including those performed before the decision was made to insert an LNG-IUS or to perform hysterectomy, the insertion of the device itself and the surgical procedure, in addition to the procedures and complications registered up to 1 year after LNG-IUS insertion or hysterectomy.

2.2. Statistical analysis

The outcome measured was the control of HMB following LNG-IUS insertion (recorded as a dichotomous variable reported by the patients). Hysterectomy was always considered 100% effective. Sociodemographic variables were compared using Student's t test. In the group of LNG-IUS acceptors, the following factors were also taken into account: early discontinuations [expulsions, uterine perforation, pelvic inflammatory disease (PID) or other medical or personal reasons], continuation rate up to 1 year, and medical procedures and hysterectomies performed during the first year of follow-up. In the hysterectomy group, the following factors were taken into consideration in the descriptive analysis: complications during surgery (hemorrhage, bladder or bowel perforation, anesthetic complications), number of

days in hospital and complications during one year of follow-up (pelvic infection, urinary retention, abdominal pain). Significance was established at $p<.05$.

3. Results

A total of 267 women were initially selected to comprise the two study groups. However, 14 women in the LNG-IUS group were excluded due to kidney failure or less than 1 year of follow-up. In the hysterectomy group, seven women were excluded because they had previously used an LNG-IUS (Fig. 1). Consequently, 124 women in the LNG-IUS group and 122 women in the hysterectomy group were included in the analysis.

The mean (±SEM) age of participants was 39.7±0.7 years and 47.9±0.6 years for the women in the LNG-IUS and hysterectomy groups, respectively ($p<.01$). The women in the LNG-IUS group had had a mean (±SEM) of 2.2±0.2 pregnancies, while those in the hysterectomy group had had a mean of 3.2±0.3 pregnancies ($p<.01$). The mean (±SEM) duration of HMB was 1.5±0.3 years and 3.2±0.3 years for women in the LNG-IUS and hysterectomy groups, respectively ($p<.01$). The presence of comorbidities such as arterial hypertension, diabetes and pelvic endometriosis was significantly higher in the hysterectomy group (86.1% versus 74.0%; $p<.01$); however, the rate of anemia was similar in both groups (13.9% versus 13.8%; $p=.99$) (data not shown). All women having a hysterectomy were suitable for LNG-IUS insertion.

Thirty (24.2%) and 65 patients (53.3%) in the LNG-IUS and hysterectomy group, respectively, had undergone some type of medical treatment prior to LNG-IUS insertion or prior to surgery. In the LNG-IUS group, 18.6% of patients were given nonhormonal treatment compared to 45.9% in the hysterectomy group ($p<.01$), while 12.9% had hormonal treatment compared to 19.7% in the hysterectomy group. In addition, 14 and 36 patients in the LNG-IUS and hysterectomy groups, respectively, reported having been hospitalized because of HMB or having undergone ultrasonography scans and blood tests, with some having surgical procedures such as dilation and curettage (D&C) or endometrial ablation prior to LNG-IUS insertion or hysterectomy (Table 1).

Table 2 shows the resources and procedures associated with LNG-IUS insertion or hysterectomy. In the group of women who received an LNG-IUS, resources included gynecological consultations, the device itself, the insertion procedure, Pap smear testing and the use of misoprostol to prepare the cervix when cervical stenosis hampered insertion. In 117 cases (94.3%), the LNG-IUS was inserted in the outpatient clinic; however, seven patients (5.7%) required the use of the outpatient surgical theater to enable the device to be inserted with the patient under anesthesia or sedation due to cervical stenosis. The numbers of gynecological consultations and Pap smears were similar in both groups of women; however, the women who had a hysterectomy had laboratory exams, ultrasonography, chest X-ray and electrocardiogram. Hysterectomy was performed abdominally in 106 of the patients (86.9%). The number of days of hospitalization and the number of days in the intensive care unit (ICU) were also calculated: a total of 546 days of hospitalization (mean 4.5 days) and a total of 10 days in the ICU.

The procedures performed in the week following LNG-IUS insertion or hysterectomy and the procedures performed between the first week and the end of the first year are shown in Table 3. In the LNG-IUS group, two women expelled the device, and two patients returned with signs of PID and were treated with antibiotics. Complications that occurred during surgery in the women submitted to hysterectomy consisted of hemorrhage (six patients), bladder or bowel perforation (four), ureteral reimplantation (one), complication with anesthesia (one) and severe abdominal pain (two). After 1 week, the women in the LNG-IUS group had attended more gynecological consultations and had more ultrasound scans and Pap smears compared to those in the hysterectomy group. In addition, five women who expelled the LNG-IUS required insertion of a new device. On the other hand, the women having hysterectomy attended fewer gynecological consultations and had fewer ultrasound scans.

Fig. 2 shows the procedures and events which the LNG-IUS acceptors had performed between the day of insertion of the device and the end of the first year of follow-up. Of the original 124 women, 106 (85.5%) continued to use the device, including the five women who had expelled the

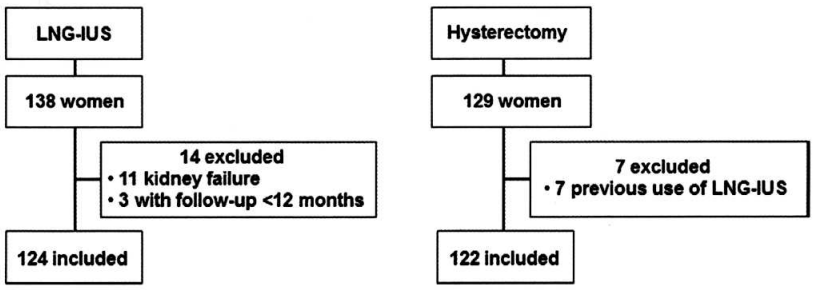


Fig. 1. Flowchart of the patients admitted to the two study groups.

Table 1
Procedures carried out in patients prior to LNG-IUS insertion or hysterectomy

Procedures	LNG-IUS (n=124)	Hysterectomy (n=122)
	Number (%)	Number (%)
Nonhormonal treatments	23 (18.5)	56 (45.9)
Hormonal treatments	16 (12.9)	24 (19.7)
D&C	5 (4.0)	12 (9.8)
Endometrial ablation	3 (2.4)	1 (0.8)
Hospital admission due to HMB	3 (2.4)	0
Ultrasound scan	5 (4.0)	0
Blood tests and other laboratory exams	0	54 (44.3)

device and had a new one inserted; however, only 103 of these women (83.1%) reported that HMB had been controlled. Of the group of 14 women who discontinued use of the LNG-IUS, seven women expelled the device, and in another seven, it was removed because it failed to control bleeding, for personal reasons or for other causes. Furthermore, of the women who had the LNG-IUS removed, six had hysterectomy, six underwent hysteroscopy, one had an endometrial ablation, and one received medical therapy. Of the women who were initially scheduled for hysterectomy, the procedures recorded after that date consisted of gynecological consultations and medical treatments. Four women were lost to follow-up.

4. Discussion

A total of 246 women having HMB were successfully included, compared and followed up. Both forms of treatment were shown to be highly effective for HMB control, with, as expected, 100% control in the hysterectomy group and 83.1% control in the women using an LNG-IUS. These data are in agreement with several previous studies [13–19] showing that insertion of an LNG-IUS represents a safe and effective treatment for women with HMB and a cost-effective method when compared to hysterectomy, to different techniques of endometrial ablation or to other medical treatments over varying follow-up periods of up to 5 years [13–19].

Table 2
Procedures performed immediately prior to LNG-IUS insertion or hysterectomy and during the procedure itself

Procedures	LNG-IUS (n=124)	Hysterectomy (n=122)
	Number (%)	Number (%)
Gynecological consultation	124 (100)	122 (100)
Second gynecological consultation	0	122 (100)
Cervical smear	124 (100)	122 (100)
Insertion procedure	124 (100)	0
Device (LNG-IUS)	124 (100)	0
Use of misoprostol	2 (1.6)	0
Hematological exams	0	122 (100)
Biochemical exams	0	122 (100)
Urinary exams	0	122 (100)
Electrocardiogram	0	79 (64.7)
Chest X-ray	0	24 (19.7)
Ultrasonography	0	122 (100)
Hysterectomy	0	122 (100)
Use of surgical theater	7 (5.6)	122 (100)
Anesthesia or sedation	7 (5.6)	122 (100)
Total number of days in hospital	7	546
Total number of days in the ICU	0	10

Table 3
Complications and procedures carried out in the first year

	LNG-IUS (n=124)	Hysterectomy (n=122)
	Number (%)	Number (%)
Complications occurring in the first week following the procedure		
Expulsion	2 (1.6)	0
Treatment for PID	2 (1.6)	0
Hemorrhage	0	6 (4.9)
Bladder or bowel perforation	0	4 (3.3)
Complications with anesthesia	0	1 (0.8)
Ureteral reimplantation	0	1 (0.8)
Abdominal pain	0	2 (1.6)
Procedures/events occurring between 1 week and 1 year		
Gynecological consultations	115 (92.7)	110 (90.2)
Follow-up gynecological consultations	54 (43.5)	0
Ultrasound scan	53 (42.7)	8 (6.5)
Cervical smear	58 (46.7)	0
Expulsion of the LNG-IUS	5 (4.0)	0
Device (LNG-IUS)	5 (4.0)	0
Insertion procedure	5 (4.0)	0
Removals due to other causes	7 (5.6)	0
Hysterectomy	6 (4.8)	0
Hysteroscopy	6 (4.8)	0
Endometrial ablation	1 (0.8)	0
Laboratory exams	6 (4.8)	4 (3.3)
Medical treatments	4 (3.2)	15 (12.3)
Hospital admission	0	4 (3.3)

It could be speculated that the differences between the two groups constitute a limitation to our study and that the conclusions may have been different if the two groups had been similar. However, the objective of this study was to evaluate the resources and procedures involved in the two types of treatment for HMB, and this aim was achieved. The women who had an LNG-IUS insertion were younger, had fewer children and had had symptoms of HMB for around half the time experienced by the women having a hysterectomy. These differences may reflect the fact that older women, who are closer to the menopause, have more children and experienced HMB for longer periods of time, are more likely to request a hysterectomy than to opt for medical treatment in which their fertility would be preserved. On the other hand, younger women preferred medical treatment to avoid having to undergo major surgery, as has been described previously [21]. In addition, the decision regarding which type of treatment to undertake may also be associated with the woman's desire to preserve her fertility and with her contraceptive needs; hence, the final decision of each woman must be respected.

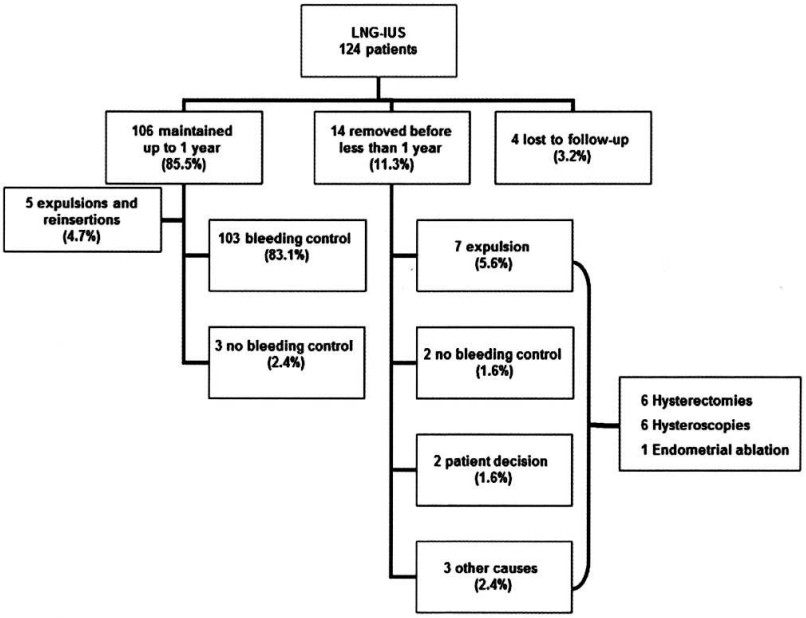


Fig. 2. One-year follow-up of the patients who had an LNG-IUS inserted.

Prior to undergoing hysterectomy or LNG-IUS insertion, the women in the two groups required a similar number of medical resources that included hormonal and nonhormonal treatments, and surgical procedures such as D&C and endometrial ablation; some were also admitted to hospital because of HMB. These findings appear to indicate that, before a decision is taken to perform hysterectomy or to insert an LNG-IUS, physicians may indicate other therapeutic approaches, some of which, such as COCs or D&C, show sparse evidence of effectiveness for the treatment of HMB [22,23].

There is no doubt that hysterectomy is the nonhormonal gold standard treatment for the control of HMB. However, in addition to the economic costs of surgery, there are other factors that have to be taken into account such as the risks involved in major surgery, the burden on women of having to be separated from their families during hospitalization, the psychological onus and the recovery time after the procedure. Women, principally those who wish to preserve their fertility, should be encouraged to opt for a less radical form of treatment [16,24].

The Finish randomized clinical trial [13] in which women with HMB were allocated to hysterectomy or LNG-IUS insertion is, in our opinion, the best study on the cost-effectiveness of the LNG-IUS for the treatment of HMB. However, it should be taken into account that replication of this study is very difficult. The results showed that women from both groups were equally satisfied with treatment. In addition, health status, health-related quality of life and psychosocial well-being improved in both groups; however, pain was significantly more common in the hysterectomy group. The costs involved with hysterectomy were almost double than with the LNG-IUS even taking into account that during the 5 years of follow-up, 42% of the women assigned to an LNG-IUS subsequently had a hysterectomy. Also, the women having hysterectomy had short- and long-term complications such as bladder and bowel perforations and urinary and menopausal symptoms [12,25,26]. The complications during surgery observed in our study such as bladder or bowel perforation as well as ureteral reimpantation procedure were a little higher (4.1% versus 3.7%) than described in a previous Finish study [13] and could be due to the fact that the study was performed at a teaching hospital and almost all the surgeries were done by residents in training.

Other studies have been conducted to evaluate the cost-effectiveness of the LNG-IUS and other medical and surgical treatments for HMB, and all have shown similar results [5,26]. However, most of the studies were based on Markov models or other analytical models, and although they were conducted in different countries, they originated principally from developed settings such as Finland, Hong Kong, New Zealand, Spain, the United Kingdom and the United States [5,13–19]. These studies used specific data from each country, and it is difficult to extrapolate these costs to other settings, particularly to developing countries. An example is the study from Spain [18] in which the LNG-IUS was compared to the use of COCs or progestogens for the treatment of women with HMB. LNG-IUS represents a cost saving that ranges from €174 to €577 compared to COCs

and progestogens, considering periods of use of 6 months to 5 years.

In our study, if all the procedures involved in inserting an LNG-IUS or performing hysterectomy are taken into consideration, including all those performed in the first year of follow-up, the number of resources and procedures was higher in the women using the LNG-IUS compared to those having hysterectomy. However, these procedures were simple, consisting principally of gynecological consultations, Pap smear or ultrasound scans, whereas the women who underwent hysterectomy required laboratory exams, ultrasound, X-ray and electrocardiogram. All were admitted to hospital and some even to ICU. Some major complications of surgery were also recorded, as reported in the study conducted in Finland [13]. Therefore, it is not only the quantity of resources and procedures that needs to be taken into account, but principally the complexity of these procedures. However, a main question could be how onerous, costly or burdensome are the procedures with the LNG-IUS use for patients and the system. Nevertheless, it is necessary to take into account that 87% of the hysterectomies were abdominal, and this could increase the costs. This figure was significantly higher than the previous Finish study [13]. However, in the Brazilian public sector, the reimbursement for hysterectomy is the same independently if the surgery is vaginal, laparoscopic or abdominal. Additionally, 86% of the women presented comorbidities such as endometriosis or previous surgery which are causes that had probably influenced the surgeons at the time of the decision regarding the type of hysterectomy.

Even taking into consideration that almost 10% of the women who had an LNG-IUS inserted discontinued use of the device within the first year of use and a similar proportion underwent a surgical procedure, the fact that around 85% of the women were still using the device at 1 year reflects its excellent performance in the management of HMB. However, it should also be taken into account that over the 5-year life span of the LNG-IUS, other procedures may be required and some women may even need surgery.

Due to the difficulty in comparing the costs of the two procedures in different countries and settings, particularly in developing countries, we opted to present data on factors such as the amount of resources and the number of procedures, complications and days of hospitalization, among others, used to treat women with HMB by hysterectomy or by LNG-IUS insertion. It is our belief that this system, rather than translating procedures into costs in each setting, may help other policy makers and stakeholders not only in the public health care sector but also in HMOs to make informed decisions on the treatment of women with HMB.

In Brazil, the federal constitution guarantees the right to health for all citizens [27]. Furthermore, the government is obliged to provide all health-related requirements at no charge to the patients. The health care services are organized within the national health system [*Sistema Único de Saúde* (SUS) or Unified Health System] [27], which provides services to around 140 of the 190 million inhabitants (72.5%) of this country [28]. In this public health care system, hysterectomy is still the principal option for the treatment of patients with HMB. Other than the option of hysterectomy, the SUS covers only certain medical treatments for women with HMB, and LNG-IUS insertion is not included, with the exception of a very few teaching hospitals linked to public universities. Patients who do not respond to pharmacological treatment may also have a D&C or endometrial ablation by hysteroscopy, although the latter is not available at all services. Consequently, we were unable to compare the Brazilian costs for both procedures because the reimbursement for hysterectomy according to the norms established by the public service is lower than the cost of the LNG-IUS insertion in the private sector and the latter is scarcely available at the public sector.

It is important to consider that HMB is probably a chronic condition that will require long-term treatment. Furthermore, it is now time to offer new medical and nonradical therapies to women who have HMB, such as the LNG-IUS, which, in addition to HMB control, offers contraceptive protection. In conclusion, the results of our study show that LNG-IUS insertion involved less complex procedures, compared to those required when hysterectomy was performed, in women having HMB receiving care in a Brazilian public health care sector teaching hospital.

Although some women in the LNG-IUS group received surgical procedures, ~85% of the women were still using an LNG-IUS at 1 year, and this procedure is extremely cost-effective, either in the public sector or in HMOs. However, it is important that the health care system evaluates the dichotomy to perform a hysterectomy or to insert an LNG-IUS. The fact that evaluation was performed by counting the amount of resources and the number of procedures used instead of calculating the cost and expenditure with the two forms of treatment may encourage other services in Brazil or in other developing world settings to conduct a similar analysis and to implement this approach. This study could be useful as a demonstration project to advocate for increased coverage of the LNG-IUS for HMB in selected patient populations in developing areas.

References

[1] Hallberg L, Hogdahl A, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss — a population study. Acta Obstet Gynecol Scand 1966;45:320–51.
[2] Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. J Womens Health (Larchmt) 2003;12:911–9.
[3] Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. Obstet Gynecol 2002;100:683–7.
[4] Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. BMJ 2010; c3929:341.
[5] Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women

using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Int J Gynecol Obstet 2011;112:171–8.
[6] Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lähteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. Hum Reprod 1995;10:2390–4.
[7] Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. Contraception 1995;52:269–76.
[8] Andersson K, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:614–6.
[9] Fraser I. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. Contraception 2010;82:396–403.
[10] Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;116:625–32 Erratum in: 2010;116:999.
[11] Dicker R, Greenspan J, Straus L, et al. Complications of vaginal and abdominal hysterectomy among women in reproductive age in the United States. Am J Obstet Gynecol 1982;144:897–901.
[12] Halmesmäki K, Hurskainen R, Tiitinen A, et al. A randomized controlled trial of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia effect on FSH levels and menopausal symptoms. Hum Reprod 2004;19:378–82.
[13] Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA 2004;291:1456–63.
[14] Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. Curr Med Res Opin 2007;23:1637–48.
[15] National Institute for Clinical Excellence. National collaborating centre for women's and children health. Heavy menstrual bleeding. Available at, Published January 2007 http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf.
[16] You J, Sahota D, MoYuen P. A cost–utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. Hum Reprod 2006;21:1878–83.
[17] Blumenthal PD, Trussell J, Singh RH, et al. Cost-effectiveness of treatment for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. Contraception 2006;74:249–58.
[18] Lete I, Cristobal I, Febrer L, et al. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;154:71–80.
[19] Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, Sadler LC, Johnson NP. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel-releasing intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. BJOG 2006;113:797–803.
[20] World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Available at http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/. (Accessed September 2010).
[21] Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2009;7:CD000154.
[22] Bourdrez P, Bongers MY, Mol BWJ. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. Fertil Steril 2004;82:160–6.
[23] Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1989;3:315–27.
[24] New Zealand: National Health Committee and National Health Committee Working Party. Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding. www.nzgg.org.nzwww.nzgg.org.nz/guidelines/0032/HMB_fulltext.pdf. published May 1998.
[25] Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. Lancet 2007;370:1494–9.
[26] Heliovaara-Peippo S, Halmesmaki K, Hurskainen R, et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on lower urinary tract symptoms: a 10-year follow-up study of a randomised trial. BJOG 2010;117:602–9.
[27] Brasil. Republica Federativa, Constituição. Brasília (DF): Senado Federal; 1988.
[28] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica. Available at http://www.ibge.gov.br/series_estatisticas/exibedados.php?idnivel=BR&idserie=POP327. Accessed on February 20, 2010.

4. Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que o uso do SIU-LNG é um método anticoncepcional seguro, eficiente e possui benefícios não contraceptivos. No tocante à facilidade de inserção, não mostrou diferenças quando foram comparadas mulheres nuligestas e mulheres com filhos. Além disso, as taxas de expulsão que alguns especularam que seriam maiores entre mulheres nuligestas, foram similares em ambos os grupos de usuárias. Por outro lado, as taxas de expulsão não tiveram relação com o tamanho da cavidade uterina, seja nas mulheres que inseriram um SIU-LNG ou um DIU TCu380A, e não tiveram relação com a paridade. Finalmente, pôde-se observar que o uso do SIU-LNG foi eficaz no controle da menorragia, e, do ponto de vista farmaeconômico, apesar do número de procedimentos ter sido um pouco maior no grupo do SIU-LNG, a complexidade e custos dos procedimentos foram maiores no grupo da histerectomia.

Quanto à facilidade de inserção do SIU-LNG em mulheres nuligestas, quando comparadas com mulheres com filhos, a possibilidade de falha na inserção foi um evento raro, ao menos entre profissionais de saúde capacitados ou entre aqueles em treinamento, mas sob supervisão adequada. Além disso, os resultados deste estudo foram similares quanto à facilidade de inserção do DIU TCU nos grupos de

mulheres nulíparas e com filhos. Naquelas mulheres cuja inserção foi difícil, não houve diferença estatisticamente significante entre nuligestas e aquelas com filhos. Houve 3 falhas de inserção, que representaram aproximadamente 0,5% do total das inserções acumuladas ao final do primeiro ano nos dois grupos.Os resultados obtidos neste estudo foram semelhantes aos mostrados por Lete e cols (19) na Nova Zelândia e menores do que os encontrados por Graham e cols (15) e Roy e cols (20).

Foram enviados 315 questionarios a médicos que tinham experiência com a inserção do SIU-LNG na Nova Zelandia (10). Os seus resultados mostraram um risco relativo (RR) de 2,0 (IC 95%: 1,2-3,2) para dificuldade na inserção em nuligestas quando comparado com a inserção em mulheres que já tiveram filhos. Porém, o nível de dificuldade foi inversamente proporcional ao número de inserções realizadas por cada profissional. Aqueles médicos que realizaram menos de 10 inserções de SIU-LNG tiveram maior probabilidade de encontrar dificuldades durante a inserção (RR 2,2; IC 95%: 1,6-3,1).

Na amostra deste estudo, 70% das mulheres com filhos, nas quais foi difícil inserir o SIU-LNG, tinham como antecedente uma ou mais cesáreas. Mesmo assim, em nenhum destes casos foram usados dilatadores ou misoprostol para ajudar na inserção. A cesárea pode ser considerada uma das possíveis causas para esta dificuldade, já que a cicatriz da mesma está muito próxima do orifício cervical interno, levando à estenose do mesmo (58). Este mesmo fato pode ser a explicação da maior falha de indução de abortos quando se usa mifepristone ou misoprostol em mulheres com cesárea anterior (59). É possível que isto seja mais frequente em mulheres que realizaram cesárea programada, sem entrar em

trabalho de parto, na qual o segmento inferior ainda não está totalmente formado. Mesmo assim, ter o antecedente de uma cesárea não deve ser considerado fator de exclusão para a inserção do SIU-LNG ou do DIU TCU. Neste estudo, 250 das 475 mulheres com filhos tinham como antecedente obstétrico uma ou mais cesáreas, e nelas não houve qualquer dificuldade na inserção dos dispositivos.

Quando houve dificuldade na inserção, o misoprostol foi administrado via vaginal, forma mais frequentemente utilizada no Brasil (60). Nesse estudo houve 17 casos em que a inserção foi difícil mesmo com o uso de dilatadores, sendo então administrado misoprostol, com sucesso de inserção posterior ao seu uso, de 82% dos casos. A maior facilidade da inserção do SIU-LNG posterior ao uso de misoprostol foi comprovada em um estudo que avaliou a inserção de DIU TCu380A (61), porém outro estudo randomizado que comparou placebo com misoprostol para a inserção do SIU-LNG não mostrou diferença entre ambos para grau de dor e dificuldade à inserção (62). Entretanto, em nosso estudo, devido ao pequeno número de casos que usaram misoprostol, não foi possível avaliar o efeito real da droga. Nos três casos em que houve falha da inserção, foram usados tanto os dilatadores quanto o misoprostol, sem sucesso.

O uso de anticoncepção intrauterina em mulheres nuligestas tem sido tema de debate. Por um lado, argumenta-se que as inserções são mais dificultosas, as expulsões são mais frequentes e o uso poderia colocar as mulheres em risco de infecção pélvica e, consequentemente, de infertilidade futura. Esta restrição claramente também tem sido vista em nosso meio, já que menos da metade das mulheres nuligestas inseriram o SIU-LNG para contracepção. Já no caso

das mulheres com filhos, em 60% a inserção foi para contracepção. Os dados deste estudo também confirmaram que a taxa de expulsão não se modifica pelo fato de a mulher ter ou não ter filhos.

No tocante ao risco de doença pélvica inflamatória (DIP) entre as usuárias de anticoncepção intrauterina, o trabalho de Hubacher e cols (63) mostrou claramente que o uso de DIU com cobre não aumentou o risco de DIP entre mulheres nuligestas, não as colocou em risco de infertilidade futura, e que o verdadeiro fator de risco foi a presença de anticorpos para Clamídia. Outro fato que deve ser levado em conta para o risco de DIP não é o tipo de contracepção usada e sim o comportamento sexual de risco da usuária.

O motivo mais comum para a inserção entre mulheres nuligestas foi a menorragia, que é a patologia mais frequentemente tratada com sucesso com o SIU-LNG (64,65,66). Porém, em ambos os grupos também houve outras causas para o aumento do sangramento, como miomas uterinos, doenças hematológicas e uso de anticoagulantes. Outra aplicação para o uso do SIU-LNG tem sido o tratamento de dor associada à endometriose e à dismenorreia, doenças tratadas com sucesso como bem documentado na literatura (64,66-68), embora ainda sem indicação aprovada.

Dentre as doenças não ginecológicas, houve 24 mulheres que inseriram o SIU-LNG após realizar cirurgia bariátrica. A obesidade é uma doença endócrina que cursa com ciclos anovulatórios e menorragia; quando estas mulheres perdem peso após a cirurgia seus ciclos ovulatórios retornam (69), podendo ocorrer novamente alterações do padrão menstrual. Assim, a inserção do SIU-LNG

previne a menorragia e o desenvolvimento da anemia comum entre mulheres submetidas à cirurgia bariátrica (70).

Em ambos os grupos do presente estudo houve 56 mulheres que inseriram o SIU-LNG por patologias não ginecológicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), doenças neurológicas e hepáticas. Há pouca informação sobre LES e contraceptivos, embora exista contraindicação absoluta para contraceptivos hormonais. Em mulheres com anticorpos anticardiolipinas positivos, os contraceptivos contendo estrogênios devem ser evitados pelo risco elevado de eventos tromboembólicos (71,72). No caso de doenças hepáticas graves ou descompensadas, o uso de SIU-LNG é classificado como categoria 3 dentre os critérios de elegibilidade da OMS (71). Não foram encontradas mulheres portadoras dessas patologias nesta amostra. Houve 8 mulheres transplantadas de rim e fígado e 4 em hemodiálise (71). Há informação limitada sobre contracepção nestes casos, com uso de contraceptivos orais e adesivo subdérmico (71). No caso do uso de SIU-LNG, somente há relato de série de casos (73).

Não ocorreu uma única gravidez entre as 633 mulheres durante o primeiro ano de uso, taxa similar à encontrada em estudos anteriores (74). As remoções por desejo de gravidez, como esperado, foram maiores no grupo das nuligrávidas, já que estas mulheres são mais jovens e não têm filhos. O achado mais importante foi que mais de 90% das mulheres estavam usando o dispositivo no final do primeiro ano, o que reflete a boa aceitabilidade do método e a baixa taxa de complicações, mesmo em mulheres nuligestas. A satisfação com o uso do método também tem sido associada a um bom aconselhamento prévio à inserção (75),

assim como a baixa taxa de expulsões está associada ao bom treinamento dos profissionais que os inserem (76, 77, 78).

O ponto forte do presente estudo foi o número de mulheres nuligestas avaliado (159), já que somente os estudos realizados na Nova Zelândia (10,14) tiveram um tamanho de amostra semelhante ou maior que o deste estudo, com 114 (14) e 315 nuligestas (10). Entretanto, ambos os artigos foram realizados mediante questionários enviados a médicos. Porém, também houve algumas limitações, como ser retrospectivo e todas as inserções terem sido realizadas no mesmo centro. Assim, é possível que a facilidade de inserção deveu-se à experiência dos profissionais deste centro. Por outro lado, muitas destas inserções foram feitas por profissionais em treinamento, sob supervisão de pessoal treinado.

Assim, este estudo mostrou que o SIU-LNG pode ser inserido em mulheres nuligestas e que a sua inserção é um procedimento simples e com boa aceitação, comparável ao grupo de mulheres com filhos.

Os resultados deste estudo também mostraram que não houve associação entre comprimento da cavidade uterina e maior risco de expulsão, para ambos os DIU. Alguns estudos (79, 80) avaliaram dois modelos de DIU e reportaram taxas de expulsão de 1,0% a 3,0% ao ano (79- 81). Porém há pouca informação sobre quais seriam os fatores associados à expulsão (82-84).

Antes, dizia-se que a menor idade (OR 5,5), menorragia (OR 2,4) e dismenorreia (OR 2,4) prévias à inserção do DIU TCu eram fatores de risco para expulsão do dispositivo (82). Maiores taxas de expulsão também foram

observadas em adolescentes que já tiveram filhos, usuárias de DIU TCu (85) e em mulheres jovens usuárias de SIU-LNG (86).

A expulsão tem sido observada mais frequentemente no primeiro ano de uso do dispositivo (18); porém também há relato de expulsões após 15 anos da inserção em usuárias de DIU TCu380A (87). Ser nuligesta também foi associado a maior taxa de expulsão (82), mas este é um tema que se mantém controverso. Neste estudo, 13% da amostra foi constituída por mulheres nuligestas e somente 3 das 10 expulsões ocorreram neste grupo de mulheres. Porém, destacamos que 13% (3/23) das expulsões, neste grupo de mulheres, ocorreram em usuárias de DIUTCu. Já no grupo das usuárias de SIU-LNG não houve um único caso de expulsão (0/8). Apesar do pequeno número de casos, este fato é importante e deve ser observado. Novos estudos deveriam ser realizados com um número maior de mulheres para determinar se o LNG do SIU atua como um fator protetor para a expulsão.

Dois estudos realizados previamente (88, 89) não mostraram diferença nas taxas de expulsão entre mulheres nuligestas e mulheres com filhos; porém outros estudos (90, 32) mostraram que a cavidade uterina de mulheres nuligestas é 0,28cm menor do que a cavidade uterina de mulheres que já tiveram filhos, mas esta diferença não é clinicamente significativa (90).

A expulsão do dispositivo intrauterino não representa um risco para a saúde das mulheres, porém quando não é diagnosticado pode aumentar o risco de uma gravidez não planejada. Assim, algumas das gravidezes com os dispositivos intrauterinos podem acontecer por expulsões parciais não diagnosticadas, mas também pode ser que a gravidez seja a causa da expulsão parcial (91).

A avaliação do comprimento da cavidade uterina foi uma análise secundária de um estudo anterior que comparou um grupo de mulheres nuligestas com mulheres multíparas (90), e mostrou que não houve associação entre o tamanho da cavidade uterina e o risco de expulsão, tanto do DIU TCu como do SIU-LNG. Entretanto, o número limitado de expulsões da amostra deste estudo limitou a possibilidade de avaliar outras variaveis confundidoras.

Em nosso último estudo foram incluídas 246 mulheres com menorragia nos dois grupos de tratamento. Ambos os tratamentos mostraram-se muito eficazes, sendo 100% de sucesso no grupo da histerectomia e 83,1% no grupo que inseriu o SIU-LNG. Os dados obtidos neste estudo foram semelhantes aos encontrados em outros (56, 92, 93, 94), os quais mostram que a inserção do SIU-LNG é um método seguro e efetivo para o tratamento de menorragia, com melhor custo-beneficio quando comparado com o método cirúrgico, seja ele a histerectomia ou a ablação endometrial, com um seguimento de 5 anos.

No presente estudo, podemos assumir que existiram poucas diferenças em ambos os grupos e isso poderia limitar as nossas conclusões. Porém, o objetivo principal deste foi avaliar os recursos e número de procedimentos realizados em cada tipo de tratamento. No grupo que inseriu o SIU-LNG, as mulheres eram mais jovens, tinham menos filhos e apresentaram sintomas associados à menorragia durante cerca de metade do tempo do que as mulheres do grupo da histerectomia. Esta diferença nas características das mulheres poderia refletir a escolha de um tratamento definitivo pelas mulheres com maior idade, com maior número de filhos e que sofreram os sintomas da menorragia por períodos maiores de tempo. Por outro

lado, mulheres mais jovens preferiram evitar uma cirurgia maior e preservar a sua fertilidade, como descrito anteriormente (95). Não se deve esquecer que a decisão final de preservar a fertilidade e a escolha do tratamento foram da mulher.

Antes da histerectomia ou inserção do SIU-LNG, ambos os grupos usaram um número similar de recursos médicos para o tratamento da menorragia, incluindo tratamentos médicos (hormonais e não hormonais) e cirúrgicos (curetagem uterina e ablação endometrial). Algumas mulheres, inclusive, foram hospitalizadas pela menorragia. Isto mostra que muitos médicos usam como primeira linha tratamentos como ACO e curetagem, mesmo que sejam menos efetivos (96,97).

Não há dúvida de que entre as terapêuticas não hormonais a histerectomia é o padrão-ouro para o tratamento da menorragia. Porém, não se deve esquecer que possui custos maiores, riscos cirúrgicos próprios de uma cirurgia maior, além de a mulher ficar afastada da sua familia durante a hospitalização, o que poderia trazer consequências psicossociais e maior tempo para a recuperação. Por isso, aquelas mulheres que desejam preservar a sua fertilidade deveriam ser encorajadas a optar por tratamentos conservadores (98, 99).

Foi realizado um estudo clínico na Finlândia (56), no qual as mulheres foram randomizadas tanto para histerectomia como para a inserção do SIU-LNG, e atualmente constitui-se no melhor estudo sobre custo-beneficio do tratamento da menorragia. Os resultados mostraram que as mulheres de ambos os grupos estavam igualmente satisfeitas com o tratamento recebido, tiveram melhora na qualidade de vida e saúde, porém, as mulheres do grupo de histerectomia tiveram mais dor que as do grupo SIU-LNG. Os custos relacionados com a histerectomia

foram quase o dobro do que os usados com o SIU-LNG, em um período de seguimento de 5 anos, mesmo levando-se em conta que 42% das mulhers que inseriram o SIU-LNG necessitaram realizar uma histerectomia. As mulheres que realizaram histerectomia tiveram complicações a curto e longo prazos, como perfurações de bexiga e intestino, sintomas urinários e de menopausa precoce (100-102). No presente estudo observamos complicações intraoperatórias, como perfuração intestinal e de bexiga, e houve necessidade de uma reimplatação ureteral. A taxa de complicações foi um pouco mais elevada que a observada no estudo finlandês (4,1% *versus* 3,7%) (56), possivelmente devido ao fato de que o presente estudo foi realizado em um hospital universitário, onde todas as cirurgias são realizadas por médicos residentes em treinamento.

Outros estudos avaliaram o custo-efetividade entre o SIU-LNG e tratamentos cirúrgicos para a menorragia (102,103), porém, a maioria deles usa o modelo de Markov e foi realizado em países desenvolvidos como Finlândia, Hong Kong, Nova Zelândia, Espanha, Inglaterra e Estados Unidos (56, 94,103). Todos os estudos usaram dados próprios de cada país, o que dificulta a sua aplicação, principalmente nos países em desenvolvimento. Um exemplo é o realizado na Espanha (94), que comparou o uso de SIU-LNG com ACO ou progestogênios para o tratamento da menorragia. O uso do SIU-LNG economizou entre €174 a €577, quando comparado ao uso de ACO e progestogênios, em um periodo de 6 meses a 5 anos de seguimento.

Neste estudo, se levarmos em consideração todos os procedimentos no grupo do SIU-LNG e da histerectomia, desde a inserção até um ano de

seguimento; houve mais procedimentos realizados no grupo do SIU-LNG. Porém, estes procedimentos foram simples, como consulta médica, coleta de citologia oncológica ou ultrassom. Já no grupo da histerectomia os procedimentos incluíram exames laboratoriais, ultrassom, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Todas as mulheres do grupo de histerectomia foram hospitalizadas e inclusive algumas necessitaram algum período de tempo na unidade de terapia intensiva (UTI) por complicações cirúrgicas. Não se deve somente levar em conta a quantidade de recursos utilizados, mas a complexidade e o custo de cada um deles. Na amostra deste estudo, 87% das histerectomias foram realizadas por via abdominal, o que poderia incrementar ainda mais os custos neste grupo de tratamento. Mas, no setor publico de saúde do Brasil, o reembolso por histerectomia é igual, independentemente da via de acesso - abdominal, vaginal ou laparoscópica. Além do mais, 86% destas mulheres apresentavam comorbidades como endometriose ou cirurgias prévias, o que também pode ter influenciado a decisão pela histerectomia e não pelo SIU-LNG.

Mesmo observando que quase 10% das mulheres que inseriram o SIU-LNG descontinuaram o uso no primeiro ano, e que uma proporção similar foi submetida a tratamento cirúrgico, o fato de que 85% das mulheres ainda usavam o SIU-LNG após um ano de seguimento mostrou que o método é muito efetivo para o tratamento da menorragia. Mas não se deve esquecer, entretanto, que se considerarmos 5 anos de seguimento, como nos estudos mencionados, outros procedimentos serão necessários e talvez mais mulheres tenham necessidade do tratamento cirúrgico.

Devido à grande dificuldade em comparar os custos destes dois tratamentos em países com diferentes graus de desenvolvimento, optamos por mostrar o

número de procedimentos realizados para os tratamentos, assim como os dias de hospitalização e complicações associadas. Com isto, acreditamos que os diferentes sistemas de saúde poderão traduzir estes procedimentos em custos de acordo com cada país, e assim ajudar a tomar decisões pelos governos e/ou sistemas privados quanto ao tratamento a ser instituído em caso de menorragia.

No Brasil, o SUS garante o direito à saúde para todos os cidadãos de forma gratuita (104). O SUS oferece atendimento para aproximadamente 140 dos 190 milhões de habitantes (72,5%) do país (105). No setor de saúde pública, a histerectomia ainda constitui o principal tratamento dado às mulheres que sofrem de menorragia. Além da histerectomia, o SUS somente prevê cobertura para alguns tratamentos médicos e a inserção do SIU-LNG não está incluída nestas opções. Assim, aquelas pacientes que não respondem ao tratamento clínico serão submetidas à curetagem ou ablação endometrial.

É importante lembrar que a menorragia é uma condição crônica que requer tratamento a longo prazo. Assim, deve-se oferecer às mulheres novas opções de tratamento conservador, como o SIU-LNG, que, além de controlar a menorragia, oferece proteção contraceptiva preservando a fertilidade. Em conclusão, os resultados deste estudo mostram que a inserção do SIU-LNG requer procedimentos e recursos mais simples que a histerectomia para o tratamento da menorragia no setor público brasileiro.

O uso do SIU-LNG mostrou muitas vantagens nos diferentes aspectos clinicos analisados neste estudo, e deveria ser o método disponível para as mulheres nuligestas e para a maior parte das mulheres que sofrem de menorragia benigna.

5. Conclusões

- Os graus de dificuldade de inserção do SIU-LNG em mulheres nuligestas e mulheres com filhos não mostraram diferença significativa.

- Não houve diferença significativa nas taxas de expulsão e infecção no final do primeiro ano de uso em mulheres nuligestas e mulheres com filhos.

- As taxas de continuação no final do primeiro ano de uso do SIU-LNG em mulheres nuligestas e mulheres com filhos foram semelhantes.

- Não houve diferença significativa nos comprimentos da cavidade uterina de mulheres nuligestas, nulíparas e com filhos, obtidos através da histerometria e do ultrassom.

- Não houve diferença significativa entre os comprimentos da cavidade uterina de mulheres nuligestas e mulheres com filhos obtidos através da histerometria e ultrassom em relação à taxa de expulsão do SIU-LNG.

- Das mulheres que inseriram o SIU-LNG por menorragia, 80% continuaram a usá-lo até um ano.

- A utilização de recursos relacionados ao tratamento da menorragia de causa benigna foi maior no grupo de mulheres que usaram o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) quando comparadas com as que realizaram histerectomia no cenário do SUS, porém estes recursos e procedimentos foram de menor complexidade dos que aqueles usados no grupo de mulheres com histerectomia.

6. Referências Bibliográficas

1. Serra ASL, Abreu IPH, Lucas MCV, Benevides MAS. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Direitos sexuais, direitos reprodutivos e métodos anticoncepcionais. Brasília: Editora MS; 2006. 4-6. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos.

2. World Health Organization. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 1996.

3. Fortney JA, Feldblum PJ, Raymond EG. Intrauterine devices the optimal long-term contraceptive method? J Reprod Med. 1999; 44:269-74.

4. Bahamondes L, Bahamondes MV, Monteiro I. Levonorgestrel-releasing intrauterine system: uses and controversies. Expert Rev Med Devices. 2008;5: 437-45.

5. Sitruk-Ware R, Inki P. The levonorgestrel intrauterine system-long-term contraception and therapeutic effects. Women's Health. 2005;1:171-81.

6. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Díaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. Contraception. 2002;65:129-32.

7. Peterson HB, Curtis KM. Long-Acting Methods of Contraception. N Engl J Med. 2005; 353:2169-75.

8. Society of Familiy Planning. Use of Mirena LNG-IUS and Paragard CuT380A intrauterine devices in nulliparous women. Contraception. 2010;81:367-71.

9. Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. Contraception. 2007;75(6 Suppl):S12-S15.

10. Zhou L, Harrison-Woolrych M, Coulter DM. Use of the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme to study the levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:371-77.

11. Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. Contraception. 2004;69:407-12.

12. Brockmeyer A, Kishen M, Webb A. Experience of IUD/IUS insertions and clinical performance in nulliparous women--a pilot study. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2008;13:248-54.

13. Pillai M, O'Brien K, Hill E. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for the treatment of menstrual problems in adolescents with medical disorders, or physical or learning disabilities. Br J Obst Gynecol. 2010;117:216-21.

14. Paterson H, Ashton J, Harrison-Woolrych M. A nationwide cohort study of the use of the levonorgestrel intrauterine device in New Zealand adolescents. Contraception. 2009;79:433-8.

15. Graham S, Simcock BW. A review of the use of intrauterine devices in nulliparous women. Contraception. 1982; 26:323-46.

16. Hasson HM, Berger GS, Edelmann DA. Factors affecting intrauterine contraception performance. 1. Endometrial cavity length. Am J Obstet Gynecol. 1976; 126:973-80.

17. Thonneau P, Almont T, La Rochebrochard E, Maria B. Risk factors for IUD failure: results of a large multicentre case-control study. Hum Reprod. 2006; 21:2612-6.

18. Mishell Jr. DR, Israel J, Freid N. A study of the copper T intrauterine contraceptive device (TCu 200) in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol. 1973; 116:1092-6.

19. Lete I, Morales P, de Pablo JL. Use of intrauterine contraceptive devices in nulliparous women: personal experience over a 12-year period. Eur J Contracep Reprod Health Care. 1998; 3:190-3.

20. Roy S, Cooper D, Mishell Jr DR. Experience with three different models of the Copper T intrauterine contraceptive device in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol. 1974; 15:414-7.

21. Liedholm P, Sjöberg NO. Two years experience with copper T-200 in a Swedish population–a comparison between nulliparous and parous women. Contraception. 1974; 10:55-61.

22. Días J, Pinto Neto AM, Bahamondes L, Días M, Arce XE, Castro S. Performance of the Copper T 200 in parous adolescents: Are copper IUDs suitable for these women? Contraception. 1993; 48:23-8.

23. Kulig JW, Rauh JL, Burket RL, Cabot HM, Brookman RR. Experience with the copper 7 intrauterine device in an adolescent population. In: Annual meeting of the society for adolescent medicine, San Francisco. 1980; 96:746-550.

24. Morgan KW. The intrauterine device: rethinking old paradigms. J Midwifery Womens Health. 2006; 51:464-70.

25. Hill DA, Weiss NS, Voigt L, Beresford SA. Endometrial cancer in relation to intra-uterine device use. Int J Cancer. 1997; 70:278-81.

26. Hubacker, D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. Contraception. 2007; 75(6 Suppl):S8-11. Review.

27. Otero-Flores JB, Guerrero-Carreno FJ, Vazquez-Estrada LA. A comparative randomized study of three different IUDs in nulliparous Mexican women. Contraception. 2003; 67:273-6.

28. Sivin I. Problems in the conduct and analysis of “A comparative randomized study of three different IUDs in nulliparous Mexican women”. Contraception. 2004; 69:259-60.

29. Gibor Y, Deysach L, Nissen CH. Intrauterine length: A prognostic indicator for the successful use on the Copper-7 intrauterine device. J Report Med. 1973:205-8.

30. Kurz KH. Avoidance of the dimensional incompatibility as the main reason for side effects in intrauterine contraception. Contraception. 1981; 2:21-9.

31. Petersen KR, Brooks N, Jacobsen N, Skoby SO. Clinical performance of intrauterine devices in nulligravidae: is the length of the endometrial cavity of significance? Acta Europaea Fertilitatis. 1991; 22:225-8.

32. Kurz KH, Tadesse E, Haspels AA. In vivo measurements of uterine cavities in 795 women of fertile age. Contraception. 1984; 29:495-510.

33. Wittmann, BK; Show TTS. Diagnostic ultrasound in the management of patients using intrauterine contraceptive devices. Br J Obstet Gynaecol. 1976; 83:802-8.

34. Hallberg L, Hogdahl AM, Nilsson L, Rybo G. Menstrual blood loss – a population study. Variation at different ages and attempts to define normality. Acta Obstet Gynecol Scand. 1966;45:320-51.

35. Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. Semin Reprod Med. 2011;29(5):383-90.

36. Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. Scand J Clin Lab Invest1964;16:244-8.

37. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia I: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. Am J Obstet Gynecol. 2004 May;190(5):1216-23.

38. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray GD. Menorrhagia II: is the 80-mL blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? Am J Obstet Gynecol .2004 May;190(5):1224-9.

39. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol. 1990 Aug;97(8):734-9.

40. NICE. Heavy Menstrual Bleeding2007: Disponível em http://guidance.nice.org.uk/CG44/Guidance/pdf/English.

41. Machado L. Sangramento Uterino Disfuncional. Arq Bras Endocrinol Metabol2001;45(4):375-82.

42. Cohen BJ, Gibor Y. Anemia and menstrual blood loss. Obstet Gynecol Surv.1980 Oct;35(10):597-618.

43. Coulter A, Bradlow J, Agass M, Martin-Bates C, Tulloch A. Outcomes of referrals to gynaecology outpatient clinics for menstrual problems: an audit of general practice records. Br J Obstet Gynaecol. 1991 Aug;98(8):789-96.

44. Barnard K, Frayne SM, Skinner KM, Sullivan LM. Health status among women with menstrual symptoms. J Womens Health (Larchmt). 2003 Nov;12(9):911-9.

45. Hurskainen R, Aalto AM, Teperi J, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E et al. Psychosocial and other characteristics of women complaining of menorrhagia, with and without actual increased menstrual blood loss. BJOG. 2001 Mar;108(3):281-5.

46. Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. Obstet Gynecol. 2002 Oct;100(4):683-7.

47. London R, Holzman M, Rubin D, Moffitt B. Payer cost savings with endometrial ablation therapy. Am J Manag Care.1999 Jul;5(7):889-97.

48. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, McPherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: findings in a large cohort study. Br J Obstet Gynaecol.1992 May;99(5):402-7.

49. Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. BJOG. 2004 Jan;111(1):6-16.

50. Santer M, Warner P, Wyke S. A Scottish postal survey suggested that the prevailing clinical preoccupation with heavy periods does not reflect the epidemiology of reported symptoms and problems. J Clin Epidemiol. 2005 Nov;58(11):1206-10.

51. Dismenorreia. Projeto Diretrizes. [database on the Internet] 2002. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/novas_diretrizes.php.

52. Patel V, Tanksale V, Sahasrabhojanee M, Gupte S, Nevrekar P. The burden and determinants of dysmenorrhoea: a population-based survey of 2262 women in Goa, India. BJOG. 2006 Apr;113(4):453-63.

53. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. BJOG. 2001 Jan;108(1):74-86.

54. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):CD002126.

55. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). Contraception. 2002 May;65(5):325-8.

56. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA. 2004 Mar 24;291(12):1456-63.

57. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD000329.

58. Ofili-Yebovi D, Ben-Nagi J, Sawyer E, Yazbek J, Lee C, Gonzalez J, Jurkovic D. Deficient lower-segment Cesarean section scars: prevalence and risk factors. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:72-7.

59. Chien LW, Liu WM, Tzeng CR, Au HK. Effect of previous live birth and prior route of delivery on the outcome of early medical abortion. Obstet Gynecol. 2009;113:669-74.

60. El-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. N Engl J Med. 1995;332:983-7.

61. Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, Parmhed S, Anttila AM, Olsson SE et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Contraception. 2010;81(6):481-6.

62. Sääv I, Aronsson A, Marions L, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K. Cervical priming with sublingual misoprostol prior to insertion of an intrauterine device in nulliparous women: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2007;22:2647-52.

63. Hubacher D, Lara-Ricalde R, Taylor DJ, Guerra-Infante F, Guzmán-Rodríguez R. Use of copper intrauterine devices and the risk of tubal infertility among nulligravid women. N Engl J Med. 2001;345(8):561-7.

64. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine IUD as a method of contraception with therapeutic properties. Contraception. 1995;52:269-76.

65. Kaunitz AM, Bissonnette F, Monteiro I, Lukkari-Lax E, Muysers C, Jensen JT. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or medroxyprogesterone for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;116:625-32. Erratum in: Obstet Gynecol. 2010;116:999.

66. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. Contraception. 2010;82:396-403.

67. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009;143:128-9.

68. Wong AYK, Tang LCH, Chin RKH. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) and depot medroxyprogesterone acetate (DepoProvera) as long-term maintenance therapy for patients with moderate and severe endometriosis: A randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2010;50:273-9.

69. Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. Obes Surg. 2006;16:1457-63.

70. Avgerinos DV, Llaguna OH, Seigerman M, Lefkowitz AJ, Leitman IM. Incidence and risk factors for the development of anemia following gastric bypass surgery. World J Gastroenterol. 2010;16:1867-70.

71. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Avaliable at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/. Accessed on September 2010.

72. Culwell KR, Curtis KM, del Carmen Cravioto M. Safety of contraceptive method use among women with systemic lupus erythematosus: a systematic review. Obstet Gynecol. 2009;114:341-53.

73. Paulen ME, Folger SG, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review. Contraception. 2010;82:102-12.

74. Diaz J, Bahamondes L, Monteiro I, Petta C, Hildalgo MM, Arce XE. Acceptability and performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) in Campinas, Brazil. Contraception. 2000;62:59-61.

75. Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. Obstet Gynecol. 2002;99:608-13.

76. Meirik O, Rowe PJ, Peregoudov A, Piaggio G, Petzold M; IUD Research Group at the UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The frameless copper IUD (GyneFix) and the TCu380A IUD: results of an 8-year multicenter randomized comparative trial. Contraception. 2009;80(2):133–41.

77. Bahamondes L, Díaz J, Marchi NM, Petta CA, Cristofoletti ML, Gomez G. Performance of copper intrauterine devices when inserted after an expulsion. Hum Reprod. 1995;10(11):2917–8.

78. Wu S, Hu J, Wildemeersch D. Performance of the frameless GyneFix and the TCu380A IUDs in a 3-year multicenter, randomized, comparative trial in parous women. Contraception. 2000;61(2):91–8.

79. Kulier R, Helmerhorst FM, O'Brien P, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD005347.

80. O'Brien PA, Kulier R, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, d'Arcangues C. Copper-containing, framed intrauterine devices for contraception: a systematic review of randomized controlled trials. Contraception. 2008;77(5):318–27.

81. Faúndes A, Alvarez F, Díaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. Ann Med. 1993;25(2):149–53.

82. Zhang J, Feldblum PJ, Chi IC, Farr MG. Risk factors for copper T IUD expulsion: an epidemiologic analysis. Contraception. 1992;46(5):427–33.

83. Bahamondes L, Díaz J, Petta C, Monteiro I, Monteiro CD, Regina CH. Comparison of the performances of TCu380A and TCu380S IUDs up to five years. Adv Contracept. 1999;15(4):275–81.

84. Haugan T, Skjeldestad FE, Halvorsen LE, Kahn H. A randomized trial on the clinical performance of Nova T380 and Gyne T380 Slimline copper IUDs. Contraception. 2007;75(3):171–6.

85. Diaz J, Pinto Neto AM, Bahamondes L, Diaz M, Arce XE, Castro S. Performance of the copper T 200 in parous adolescents: are copper IUDs suitable for these women? Contraception. 1993;48(1):23–8.

86. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S et al. Prolonged intrauterine contraception: a seven-year randomized study of the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T380 Ag IUDs. Contraception. 1991;44(5):473–80.

87. Bahamondes L, Faundes A, Sobreira-Lima B, Lui-Filho JF, Pecci P, Matera S. TCu 380A IUD: a reversible permanent contraceptive method in women over 35 years of age. Contraception. 2005;72(5):337-41.

88. Sivin I, Stern J. Long-acting, more effective copper T IUDs: a summary of U.S. experience, 1970-75. Stud Fam Plann. 1979;10(10):263–81.

89. Mishell DR Jr, Israel R, Freid N. A study of the copper T intrauterine contraceptive device (TCu 200) in nulliparous women. Am J Obstet Gynecol.1973;116(8):1092–6.

90. Canteiro R, Bahamondes MV, Fernandes AS, Espejo-Arce X, Marchi NM, Bahamondes L. Length of the endometrial cavity as measured by uterine sounding and ultrasonography in women of different parities. Contraception. 2010;81(6):515–9.

91. Anteby E, Revel A, Ben-Chetrit A, Rosen B, Tadmor O, Yagel S. Intrauterine device failure: relation to its location within the uterine cavity. Obstet Gynecol. 1993;81(1):112–4.

92. Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. Curr Med Res Opin. 2007;23:1637-48.

93. National Institute for Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Women's and Children Health. Heavy menstrual bleeding. Available at: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44FullGuideline.pdf. Published January 2007.

94. Lete I, Cristóbal I, Febrer L, Crespo C, Arbat A, Hernández FJ et al. Economic evaluation of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in Spain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;154:71-80.

95. Farquhar C, Brown J. Oral contraceptive pill for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2009;7:CD000154.

96. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BWJ. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: Patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. Fertil Steril. 2004;82:160–6.

97. Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1989;3:315-27.

98. You J, Sahota D, MoYuen P. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. Hum Reprod. 2006;21:1878-83.

99. New Zeland: National Health Committee and National Health Committee Working Party, Guidelines for the management of heavy menstrual bleeding. Avaliabe at: ww.nzgg.org.nz/guidelines/0032/HMB_fulltext.pdf, published May 1998.

100. . Halmesmäki K, Hurskainen R, Tiitinen A, Teperi J, Grenman S, Kivelä A et al.. A randomized controlled trial of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of menorrhagia effect on FSH levels and menopausal symptoms. Hum Reprod. 2004;19:378-82.

101. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. Lancet. 2007;370:1494–9.

102. Heliovaara-Peippo S, Halmesmaki K, Hurskainen R, Teperi J, Grenman S, Kivelä A et al. The effect of hysterectomy or levonorgestrel-releasing intrauterine system on lower urinary tract symptoms: a 10-year follow-up study of a randomised trial. BJOG. 2010;117:602–9.

103. Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. Int J Gynecol Obstet. 2011;112:171-8.

104. Brasil. República Federativa. Constituição. Brasília (DF): Senado Federal, 1988.

105. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica. Acesso em 20/02/2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/series_estatisticas/exibedados.php?idnivel=BR&idserie=POP327.

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa Unicamp

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 27/07/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 628/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0468.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"AVALIAÇÃO DA FACILIDADE DE INSERÇÃO DO SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL EM MULHERES NULIGESTAS".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Maria Valeria Bahamondes Makuch
INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 08/07/2010
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 27/07/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Avaliar o grau de dificuldade durante a inserção do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) em mulheres nuligestas e a taxa de expulsão acumulada até os 12 meses de uso.

III - SUMÁRIO

Estudo descritivo retrospectivo. Serão incluídas todas as pacientes nuligestas registradas no serviço (estimado entre 140 e 150). O tamanho da amostra não foi calculado, já que não há dados prospectivos prévios na literatura, sendo um estudo piloto. Portanto, optou-se por incluir todas as mulheres nuligestas do nosso serviço que solicitaram a inserção do SIU-LNG e compara-las com mulheres que já tiveram uma ou mais gestações que também inseriram um SIU-LNG. Para evitar viés de seleção, cada nuligesta será comparada com as três primeiras mulheres que já tiveram uma ou mais gestações e que inseriram (ou tentaram) o SIU-LNG no mesmo dia que a nuligesta, ou em caso de não ter três mulheres nesse dia, será selecionada a primeira do primeiro dia útil posterior. Para avaliar a taxa de expulsão acumulada serão levadas em conta todas as mulheres, independentemente do tempo de uso do SIU-LNG.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de projeto de Doutorado que aborda assunto de relevância para obtenção de novos conhecimentos acerca de métodos contraceptivos de longa duração como o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) em mulheres nuligestas. O projeto está bem redigido, o desenho do estudo é adequado, apresenta critérios de inclusão e exclusão definidos adequadamente. Os procedimentos para identificação dos casos estão descritos adequadamente. A metodologia a ser empregada está bem descrita assim como a análise estatística proposta. Os aspectos éticos estão adequadamente abordados. Por se tratar de uma análise baseada em informações de prontuários solicita dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, consideramos pertinente.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de julho de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

CEP, 22/04/08.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 180/2008 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0135.0.146.000-08

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"AVALIAÇÃO DO COMPRIMENTO DA CAVIDADE UTERINA EM MULHERES COM DIFERENTES PARIDADES POR MEIO DA HISTEROMETRIA E ULTRA-SOM".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Renata Canteiro
INSTITUIÇÃO: CAISM / UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/04/2008
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/04/09 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Avaliar o comprimento do útero de mulheres com diferente número de gestações e paridades através da histerometria e ultra-som.

III - SUMÁRIO

Serão avaliadas 506 mulheres em idade reprodutiva e não grávidas atendidas no período de agosto de 2007 a abril de 2008 no Ambulatório de Planejamento Familiar, do Departamento de Tocoginecologia, CAISM, UNICAMP. A medida da cavidade uterina será avaliada pela histerometria e pelo ultrason transvaginal. A comparação entre as medidas da cavidade uterina de mulheres nuligestas, com aborto e com as diferentes paridades será avaliada pelo teste de Wilcoxon. Será utilizada a regressão linear para avaliar a medida entre a histerometria e o ultra-som quando a mesma for avaliada por um único observador. A variabilidade interobservador será avaliada pelo teste de ANOVA para amostras emparelhadas..

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se introdução que problematisa a pergunta elaborado no projeto com literatura atualizada. Apresenta metodologia adequada. Os critérios de inclusão, exclusão e descontinuação dos sujeitos estão bem definidos com cálculo do tamanho amostral e análise estatistica adequada ao tipo de estudo que permitem resposder às hipoteses formuladas no projetoas. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto e o TCLE é claro e adequado às recomendações. O orçamento é detalhado e prevê ressarcimento de custos com alimentação para as voluntárias.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de abril de 2008.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

CEP, 24/11/09.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 1095/2009 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0852.0.146.000-09

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO DA MENORRAGIA DE CAUSAS BENIGNA COM O SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Luis Bahamondes
INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/11/2009
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 24/11/10 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Descrever a utilização de recursos e os custos relacionados ao tratamento da menorragia de causas benignas com o sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), no cenário do SUS, a partir de dados de prontuários de pacientes da Unidade de Reprodução Humana e do Ambulatório de Sangramento Anormal, do Departamento de Tocoginecologia, CAISM/FCM/UNICAMP.

III - SUMÁRIO

Trata-se de um estudo descritivo retrospectivo de avaliação de custos. Serão revisados os pruntuários de pacientes acompanhadas no Ambulatório de Reprodução Humana e no Ambulatório de Sangramento Anormal do CAISM que inseriram o SIU-LNG por menorragia sem causa orgânica aparente. Todas as pacientes que inseriram o SIU-LNG há pelo menos 12 meses (a contar da data de aprovação do protocolo de pesquisa) serão incluídas com base nos critérios de inclusão:Idade > 18 anos e diagnóstico de menorragia sem causa orgânica aparente de acordo com o estabelecido pelo médico assistente no prontuário da paciente. Três passos básicos serão necessários para construir a estimativa de custos (microcosting): identificação, quantificação e valoração. O primeiro passo consistirá na construção de um padrão de uso de recursos, através da determinação dos serviços de saúde relevantes para o tratamento da menorragia de causa benigna e suas complicações. O passo seguinte (quantificação) será alcançado pela identificação da freqüência de uso e da proporção de pacientes do serviço de saúde relativo ao padrão analisado. O último passo será obtido pela aplicação de uma unidade de custo para cada recurso usado (valoração). Serão considerados os custos diretos relacionados à menorragia de causa benigna e suas complicações. O método para estimativa do custo direto será o bottom-up approach (abordagem de baixo para cima). Avaliando os custos de unidades individuais, multiplicação do custo médio do serviço prestado pelo número total de procedimentos realizados atribuídos à população em questão. O impacto ambulatorial e intra-

hospitalar da menorragia de causa benigna será avaliado sob o ponto de vista do SUS. A valoração dos procedimentos médicos, exames complementares e internações hospitalares será feita pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP).Aos recursos utilizados serão atribuídos custos em reais (R$) baseando-se em valores do ano de 2009O desfecho primário da análise será o custo total de tratamento da menorragia de causa benigna com o SIU-LNG.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Os critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos estão bem definidos. Os aspectos éticos estão bem discutidos no corpo do projeto. Os pesquisadores estão solicitando dispensa do Termo de Consentimento Livre Esclarecido já que se trata de estudo de revisão de prontuários. Existe orçamento.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

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 (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). 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. Em caso de projeto 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 (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de novembro de 2009.

Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

CEP, 22/06/10.
(PARECER CEP: N° 1095/2009)

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CUSTOS ASSOCIADOS AO TRATAMENTO DA MENORRAGIA DE CAUSAS BENIGNA COM O SISTEMA INTRA-UTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE".**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Luis Bahamondes

II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou a emenda que altera o critério de inclusão e exclusão, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de junho de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP