

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

RAYANA ROLLA CAMPOS

AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM
LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM DOENÇA
HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA.

BELO HORIZONTE

2019

RAYANA ROLLA CAMPOS

AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM
LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM DOENÇA
HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação
em saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da UFMG
para obtenção de Título de Mestre em Saúde da Mulher.
Linha de Pesquisa: Tecnologia aplicada a Saúde da
Mulher.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Ana Luiza Lunardi Rocha Baroni

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Suely Meireles Rezende

BELO HORIZONTE

2019

C198a Campos, Rayana Rolla.
Avaliação do uso do dispositivo intrauterino com liberação de Levonorgestrel no controle do sangramento uterino anormal em pacientes com Doença Hemorrágica Hereditária [manuscrito]. / Rayana Rolla Campos. - - Belo Horizonte: 2019.
68f.: il.
Orientador (a): Ana Luiza Lunardi Rocha Baroni.
Coorientador (a): Suely Meireles Rezende.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Menorragia. 2. Hemorragia Uterina. 3. Transtornos da Coagulação Sanguínea. 4. Hemofilia A. 5. Dispositivos Intrauterinos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Baroni, Ana Luiza Lunardi Rocha. II. Rezende, Suely Meireles. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 325

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho ao meu maior tesouro: minha família! Aquela que tenho orgulho sempre de dizer que é minha e que está ao meu lado em todos os momentos, sejam eles de alegria ou de tristeza, e que me fizeram ser quem sou hoje. Sem vocês eu não seria nada! E com isso não poderia deixar de agradecer a Deus por ter me colocado no mundo exatamente aqui, no meio de tanto amor!

À minha mãe, que sempre foi meu maior exemplo de perseverança e de dedicação, e sempre me deu seu amor incondicional.

Minha irmã Maíra, minha melhor metade. Minha dupla, companheira, amiga, parceira sempre. Meu irmão Ravi, que sempre acreditou que eu posso tudo aquilo que quiser, e sempre me apoiou em tudo!

Vovô João e Vovó Cibele que confiaram, acreditaram e investiram pra que eu fosse o que sou hoje, e Vovô Guido e Vovó Ana que me acolheram como filha.

Meus tios e tias queridos, primos e primas, e minhas afilhadas que amo: Mari, Manu e Bia.

E, finalmente, à minha estrela guia, meu pai, que está sempre me iluminando de onde quer que esteja. Sinto seu apoio e seu incentivo aqui dentro do meu coração e sei que você está vibrando por cada uma das minhas conquistas!

Banzai!

AGRADECIMENTOS

Às minhas queridas pacientes, que participaram como voluntárias e que por motivos éticos não posso agradecer nominalmente, mas que foram imprescindíveis para o desenvolvimento desse projeto. Obrigada pela confiança e pela inestimável contribuição!

À minha orientadora Ana Luiza Lunardi Rocha Baroni. Muito obrigada por acreditar em mim, por comprar sempre minhas ideias mesmo que inicialmente pareçam um pouco malucas e pelo apoio sempre! Não tenho dúvidas que você é a melhor orientadora que eu poderia encontrar e escolher!

À minha co-orientadora Suely Meireles Rezende, pela enorme contribuição e pelo grande enriquecimento que trouxe ao meu aprendizado e ao nosso trabalho.

Ao professor Agnaldo Lopes da Silva Filho, por acreditar em minha capacidade e pela ajuda imprescindível nesse projeto.

À Bayer, pela confiança e financiamento, personificados pela pessoa do Léo e Múcio.

À enorme contribuição da equipe do ambulatório de Planejamento Familiar do Hospital das Clínicas da UFMG, Elaine e Ana Paula, que além da Ana Luiza sempre me ajudaram tanto na captação das pacientes quanto nas inserções dos DIUs. À professora Myrian pelos inúmeros ultrassons realizados, pela confiança sempre e pelos ensinamentos e apoio. Aos residentes que me auxiliaram e à equipe do Ambulatório Jenny Faria, em especial a Tássia e a Kátia, sem o apoio de vocês não seria possível desenvolver esse projeto.

À Maria Sueli Namen, por ter plantado a sementinha desse trabalho e da Hematologia em minha vida.

À equipe da Fundação HEMOMINAS pelo encaminhamento das pacientes em especial a Ana Virgínia pelo apoio e ajuda.

À toda a equipe do Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Fernando Camargos e da Life Search pela contribuição em minha formação e por auxiliarem em meu crescimento.

Ao meu mestre e professor Henrique Vitor Leite, meu grande exemplo, pelo apoio e confiança, e por me fazer acreditar que sempre é possível.

À CAPES pelo apoio financeiro.

A equipe de estatística e a todos que contribuíram para a realização dessa pesquisa, direta ou indiretamente.

Aos colegas do Hospital Risoleta Tolentino Neves, Santa Casa de Misericórdia e da Maternidade Neocenter, pela torcida, apoio e pelas trocas de plantões tantas vezes necessárias!

Aos meus amigos e companheiros de vida, que já se tornaram irmãos e que sempre tiveram uma palavra de apoio e de carinho, além do incentivo ou dos puxões de orelha quando fosse preciso. Obrigada, sempre obrigada! Amo muito vocês!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
1. Menorragia: definição e tratamento na população geral.....	16
2. DHH como causa de menorragia e suas formas de tratamento	19
OBJETIVOS.....	24
Objetivo geral:.....	24
Objetivos específicos:.....	24
MÉTODOS.....	25
1. Desenho do estudo	25
2. Seleção de sujeitos, coleta de amostras e dados clínicos ou situacionais	25
3. Acompanhamento	26
4. Desfechos	27
5. Análise estatística	27
6. Aspectos éticos	28
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	47

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

DDAVP: acetato de desmopressina

DHH: Doença Hemorrágica Hereditária

DvW: Doença de von Willebrand

DIU: Dispositivo intrauterino

DIU-LNG: Dispositivo intrauterino de levonorgestrel

FvW: Fator de von Willebrand

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

PBAC: Pictograma para avaliação de sangramento vaginal

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

RESUMO

Introdução: Sangramento menstrual aumentado ou menorragia é definido como perda de sangue menstrual excessiva que interfere na vida das mulheres fisicamente, emocionalmente e socialmente. Em termos quantitativos, é definido como sangramento por mais de sete dias ou perda superior a 80 mL de sangue em um ciclo menstrual. A avaliação quantitativa desse sangramento, porém, é difícil de ser realizada. Assim, considera-se indícios de sangramento aumentado aquele que extravasa do absorvente ou tampão em uma hora após uso ou suja as roupas da paciente, presença de anemia ferropriva e ferritina baixa. Outra ferramenta que auxilia o diagnóstico é a realização do pictograma, método semiquantitativo já validado para avaliação de sangramento no qual uma pontuação acima de 100 indica volume aumentado. Uma das mais importantes manifestações hemorrágicas em mulheres com doenças hemorrágicas hereditárias (DHH) é a menorragia. **Objetivo:** Avaliar a eficiência do uso do dispositivo intrauterino com liberação de levonorgestrel (DIU-LNG) na redução do sangramento uterino em pacientes com DHH e seus efeitos na qualidade de vida. **Métodos:** Estudo de coorte prospectivo. Foram incluídas pacientes diagnosticadas com DHH que apresentavam menorragia. Foram realizados exames para avaliação de índices hematimétricos e cinética do ferro e aplicado o questionário SF-36. As pacientes foram acompanhadas através de visita médica 1, 3 e 6 meses após a inserção do DIU-LNG (Mirena®, Bayer HealthCare Farmacêutica Inc., Wayne, NJ, EUA). Foi realizado ultrassonografia endovaginal 1 mês após inserção; aos 3 meses o pictograma foi coletado novamente; aos 6 meses, foi aplicado o questionário SF-36 e repetidos os exames laboratoriais e coletado novo pictograma. **Resultados:** Foram incluídas 22 pacientes com diagnóstico de DHH e menorragia, nas quais foi inserido o DIU-LNG. Dessas, tivemos duas perdas (uma paciente não retornou e uma o DIU foi expulso). Após 6 meses, houve redução significativa no volume de sangramento menstrual, com redução da pontuação média no pictograma de 407,0 para 8,3 ($p < 0,001$) com amenorreia em 75% dos casos. Não houve diferença estatística nos valores de hemoglobina e ferritina sérica, mas houve aumento significativo no valor do ferro sérico (média de 73,7 pré-tratamento e 101,3 após 6 meses; $p = 0,003$). Em relação a avaliação da qualidade de vida, houve melhora significativa em todos os parâmetros do questionário SF-36. **Conclusões:** O DIU-LNG se mostrou um método seguro e eficaz para ser usado em pacientes com DHH, com resultados satisfatórios na redução do sangramento e na melhora da qualidade de vida.

PALAVRAS CHAVE: Menorragia, sangramento uterino anormal, coagulopatia, Doença Hemorrágica Hereditária, dispositivo intrauterino de levonorgestrel

ABSTRACT

Menorrhagia is defined as increased menstrual blood loss that interferes in women's physical, emotional and social life. Quantitatively, it is defined as a blood loss which lasts more than seven days or which causes loss of more than 80ml of blood in a menstrual cycle. However, a quantitative evaluation of this bleeding is difficult to be assessed, although there are some evidences, such as blood that is not completely absorbed by a menstrual pad or a tampon, which leaked within one hour of use; and colored patient's clothes, history of iron-deficiency anemia, and low ferritin levels. Another way to diagnose is to perform the pictogram, a semi-quantitative method validated for evaluation of menorrhagia in which a score above 100 indicates an increased blood loss. Menorrhagia is one of the most important clinical manifestation of bleeding in women with hereditary hemorrhagic disorders (HHD). **Purpose:** To evaluate the efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) in reducing uterine bleeding in patients with HHD, its effect in quality of life. **Methods:** Prospective clinical study. The study included patients diagnosed with HHD that had menorrhagia according to the pictogram for evaluation of bleeding. Tests for evaluation of hematimetric levels and iron kinetics and the Short Form 36 (SF-36) were applied. The patients were observed and had medical consultations one, three and six months after the LNG-IUD insertion (Mirena®, Bayer HealthCare pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ, EUA). An endovaginal ultrasonography was performed 1 month after the insertion; the pictogram was collected again 3 months after the insertion; 6 months after the insertion, the SF-36 questionnaire, the laboratory tests and the pictogram were re-applied. **Results:** Twenty-two patients with HHD were included with LNG-IUD inserted. Of these number, there were two lost to follow-up (one patient did not return and another had the IUD expelled). Six months later, a significant reduction in the volume of menstrual bleeding was observed, with a reduction of the pictogram's punctuation from 407 in the pretreatment to 8.3 six months later ($p < 0.001$) with 75% of the cases with amenorrhea. There was no significant statistical difference in hemoglobin and serum ferritin levels, but there was a significant increase in serum iron levels (the mean was 73.7 in the pre-treatment and 101.3 six months later; $p = 0.003$). Regarding the evaluation of the quality of life, there was a significant improvement in all parameters of the SF-36 questionnaire. **Conclusion:** The LNG-IUD is a safe and effective method to reduce menorrhagia in patients with HHD and in the improvement of quality of life.

Keywords: Menorrhagia, abnormal uterine bleeding, coagulopathy, Hereditary Hemorrhagic Disease, levonorgestrel intrauterine device.

INTRODUÇÃO

1. Menorragia: definição e tratamento na população geral

Sangramento menstrual aumentado ou menorragia é definido como perda de sangue menstrual excessiva que interfere com a vida das mulheres fisicamente, emocionalmente e socialmente, afetando também a qualidade de vida material, podendo ocorrer isoladamente, ou associado a outros sintomas [1]. Em termos quantitativos, é definido como menstruação por mais de sete dias ou a perda sanguínea superior a 80 mL de sangue em um ciclo menstrual. A avaliação quantitativa desse sangramento, porém, é difícil de ser realizada. Dessa forma, a definição do sangramento uterino aumentado associado à qualidade de vida substituiu a avaliação objetiva da perda de sangue menstrual como critério diagnóstico para o sangramento uterino anormal [2]. Podem ser vistos como indícios de menorragia: sangramento que extravasa o absorvente ou tampão dentro de uma hora após colocação ou que suja as roupas da paciente, ocorrência de anemia ferropriva e ferritina baixa. [2,3] Outra forma utilizada para se estimar o sangramento uterino anormal como maior que 80 mL é a realização do pictograma. Este método semiquantitativo para avaliação de perda sanguínea foi introduzido por Higham *et. al* em 1990. É um gráfico pictórico auto-administrado que registra o número de absorventes higiênicos e tampões utilizados, o grau de itens individuais sujos de sangue, a perda de coágulos e episódios de “transbordamento”. Para cada absorvente higiênico trocado com conteúdo de sangue pequeno, moderado ou grande são acrescentados um, cinco e 20 pontos respectivamente. Para cada tampão com pequena, moderada ou grande quantidade de sangue, um, cinco e 10 pontos respectivamente. Para cada episódio em que um item individual é sujo de sangue se atribui um ponto. Presença de coágulos ou episódios de transbordamento correspondem a cinco pontos. Valores superiores a 100 pontos correspondem a sangramento maior ou igual a 80 mL no ciclo menstrual.[4,5, 6, 7, 8]

O sangramento menstrual excessivo faz com que uma em cada 20 mulheres em idade reprodutiva procure cuidados médicos, sendo responsável por 20% de todos os encaminhamentos para atendimento especializado com ginecologista. Além disso, é a causa mais comum de anemia ferropriva em mulheres em idade fértil. [1]

Outro problema associado ao sangramento uterino excessivo é o impacto negativo na qualidade de vida das mulheres, causando com frequência abstenção da escola e do trabalho e alterando sua vida social. O questionário SF-36 (Short Form Health Survey 36-item) é um questionário genérico de avaliação da qualidade de vida, sendo o mais utilizado para avaliar a

qualidade de vida das pacientes. Possui 36 questões que são divididas em 8 escalas ou domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A pontuação é o resultado de uma escala de 0 a 100 para cada domínio; quanto mais próximo a pontuação de 100, melhor é a condição de saúde e qualidade de vida da paciente. Este instrumento já foi validado e adaptado para o uso no Brasil, e pode ser utilizado também para avaliar a qualidade de vida no caso de mulheres com sangramento uterino anormal. [9,10,11, 12]

O DIU-LNG, originalmente concebido como dispositivo para contracepção, vem sendo usado para reduzir sangramento em pacientes com menorragia por inibir o crescimento do endométrio [14].

O DIU-LNG tem um cilindro hormonal impregnado com levonorgestrel e que libera uma taxa aproximada de 20 µg do hormônio na cavidade uterina por dia após a inserção, valor que diminui gradualmente, chegando a 10 µg em cinco anos após a inserção. Um estudo de revisão que avaliou a redução do sangramento menstrual com uso do DIU-LNG contou com 17 estudos randomizados envolvendo 712 pacientes e 10 ensaios clínicos não randomizados envolvendo 380 pacientes e mostrou que a redução média relatada no PBAC para essas pacientes durante os primeiros 3 meses de uso do dispositivo foi superior a 70%, com novas reduções durante o primeiro ano de tratamento, que foram sustentadas ao longo do período de uso. [17] O DIU-LNG é comercializado com o nome de MIRENA, produzido pela Bayer (Mirena®, Bayer HealthCare Farmacêutica Inc., Wayne, NJ, EUA) (Figura 1).



Figura 1. DIU de levonorgestrel. Fonte: <https://www.fpns.org.au/health-information/individuals/contraception/hormone-releasing-iud-mirena>

Diversos estudos realizados comprovam a eficácia do uso do DIU-LNG para reduzir a menorragia, mostrando inclusive superioridade em relação a outras formas de tratamento, como uso de contraceptivos orais ou injetáveis, fazendo com que seu uso para esse fim seja cada vez mais indicado [23, 24, 26, 27].

Em estudos que compararam a redução da menorragia com o uso do DIU-LNG com outras formas de tratamento, como o uso de contraceptivos orais e injetáveis, pode-se notar melhor resultado com o uso do DIU [23,24]. Um estudo Canadense realizado por Endrikat *et al* [26] que comparou o uso do DIU-LNG com o uso de contraceptivos orais para redução do sangramento em pacientes com menorragia idiopática, mostrou redução na pontuação do pictograma em 83% nas pacientes que usaram DIU em comparação com 68% nas pacientes em uso de contraceptivo oral ($P = 0.002$). Estudo realizado em 63 centros do Reino Unido em 2013 [27] reuniu 571 mulheres com menorragia, das quais cerca de 50% receberam tratamento médico usual (ácido mefenâmico, ácido tranexâmico, noretisterona, contraceptivo oral ou injetável) e as outras 50% utilizaram o DIU-LNG. Houve melhora da pontuação em questionários que avaliaram qualidade de vida das pacientes após tratamento nos dois grupos, sendo, porém, significativamente maior no grupo que usou DIU-LNG ($P < 0,001$). Além disso, das 163 mulheres que descontinuaram o tratamento médico habitual, 80 (49%) passaram a usar o DIU-LNG e se disseram mais satisfeitas. A razão mais comum para a interrupção da terapêutica médica habitual foi falta de eficácia (53%). Outro estudo realizado por Koh e Singh [23] com 41 mulheres mostrou redução da menorragia em 63% no primeiro mês após a inserção do DIU-LNG, 88% após 3 meses e após 6 meses houve redução da menorragia em todas as 41 mulheres. Houve evolução para amenorreia em 16 das 41 pacientes (39%). Além disso, a média inicial da hemoglobina nessas pacientes era de 11,7 mg/dL, havendo aumento significativo da hemoglobina e do hematócrito após seis meses da inserção do DIU-LNG, atingindo níveis normais de referência.

Outra observação importante é a de que o uso do DIU-LNG pode ser uma alternativa a realização de histerectomia nessas pacientes. [28,29] Estudo realizado por Lähteenmäki *et al* [30] mostrou que o uso do DIU-LNG associou-se à redução do número de mulheres que pretendia realizar histerectomia devido a menorragia. Nesse estudo, 63% das pacientes que estavam em uso do DIU-LNG cancelaram a realização da histerectomia com apenas seis meses de uso, reduzindo assim as morbidades relacionadas à realização da cirurgia.

2. Doença Hemorrágica Hereditária como causa de menorragia e suas formas de tratamento

Dentre as causas de sangramento menstrual aumentado, pode-se citar a ocorrência de distúrbios hemorrágicos, embora estes venham sendo historicamente subdiagnosticados em mulheres com menorragia. Pode-se dizer que a menorragia é o sintoma mais comum nas pacientes com distúrbios hemorrágicos em idade reprodutiva, sendo importante causa de redução da qualidade de vida nessas pacientes. [2,13] A DHH mais comum em mulheres é a doença de von Willebrand (DvW), com prevalência estimada de 0.1% a 1% na população geral, frequência que aumenta substancialmente em mulheres com menorragia, podendo chegar a 13%. [3,14] Em mulheres com diagnóstico conhecido de DvW, a grande maioria (78% – 93%) relata menorragia e, na maioria dos casos, o sangramento uterino anormal é relatado antes que a doença seja diagnosticada. [15]

No Brasil, em 2016, haviam 24.228 pacientes cadastradas com DHH, a maioria (46%) concentrada na região sudeste. Em relação aos distúrbios diagnosticados, 10.123 (41,78%) correspondem à hemofilia A; 1.996 (8,24%) à hemofilia B; 7.811 (32,24%) à doença de von Willebrand; 1.828 (7,54%) às coagulopatias raras; e 2.470 (10,19%) a outras coagulopatias hereditárias e aos demais transtornos hemorrágicos. Considerando-se todos os tipos de coagulopatias hereditárias, 67,41% dos pacientes são do sexo masculino e 32,59% do sexo feminino. Como esperado, com relação às hemofilias A e B, 98,39% e 97,34% dos pacientes são do sexo masculino; na doença de von Willebrand, a maioria dos pacientes (66,27%) é do sexo feminino; nas coagulopatias hereditárias raras 50,03% são do sexo feminino e nas outras coagulopatias e demais transtornos hemorrágicos a maioria (63,98%) também é do sexo feminino. Assim, exceto pelas hemofilias, a maioria das coagulopatias é mais prevalente na população de sexo feminino. [54]

A DvW é um distúrbio autossômico causado pela deficiência ou disfunção do fator de von Willebrand (FvW), uma glicoproteína multimérica plasmática que medeia a adesão inicial de plaquetas nos locais de lesão vascular e se liga ao fator VIII da coagulação, estabilizando-o e evitando sua degradação. Existem três tipos de DvW: deficiência parcial quantitativa (tipo 1, autossômica dominante); deficiência qualitativa (tipo 2, com quatro variantes); e deficiência total (tipo 3, autossômica recessiva, rara e associada a hemorragia grave). Há pouca informação sobre o manejo da menorragia em mulheres com DvW. Dentre os tratamentos disponíveis podemos citar o uso de contraceptivos orais combinados, progestágenos isolados,

antifibrinolíticos, desmopressina e concentrados de FvW/fator VIII de coagulação, além de opções cirúrgicas como ablação endometrial e histerectomia.

Assim como a DvW, outros distúrbios hereditários da coagulação podem cursar com sangramento uterino anormal, levando a morbidades e prejuízos na qualidade de vida da mulher. Dentre essas doenças podemos citar, por exemplo, as mulheres portadoras de hemofilias A e B, as DHH raras (afibrinogenemia, hipofibrinogenemia, deficiência de fatores II, V, VII, X e XIII, da coagulação) as trombotopatias hereditárias (mais comumente, Trombastenia de Glanzmann e Síndrome de Bernard-Soulier), dentre outras.

As hemofilias são coagulopatias hereditárias de herança ligada ao sexo decorrentes de mutações nos genes que codificam os fatores VIII (*F8*, hemofilia A) e IX (*F9*, hemofilia B) presentes no braço longo do cromossomo X. São, assim, quase exclusivas do sexo masculino. O defeito ocasiona atividade reduzida do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). A hemofilia A é a mais frequente, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos. As hemofilias podem ser classificadas em formas grave, moderada e leve, de acordo com o nível de fator deficiente presente no plasma. As manifestações clínicas são semelhantes para ambos os tipos de hemofilia sendo os sintomas mais frequentes a hemartrose, hematomas subcutâneos e musculares, hemorragias através de lesões mucosas ou por ferimentos cutâneos. As mulheres são, em geral, portadoras da doença, mas, ainda assim, podem cursar com baixos níveis de fator VIII ou IX, devido ao fenômeno de lionização do cromossoma X. Quando esses níveis são inferiores a 30% as portadoras podem cursar com sangramento, dentre os quais sangramento uterino anormal é um dos mais frequentes. O tratamento dos sangramentos é, em geral, realizado com administração de acetato de desmopressina ou antifibrinolíticos. Entretanto, quando os níveis de fator deficiente são muito baixos ou mediante hemorragia grave pode ser necessário administrar concentrados de fator VIII nos casos de portadoras de hemofilia A e fator IX para portadoras de hemofilia B.[18, 19]

A Trombastenia de Glanzmann é uma condição autossômica recessiva que se caracteriza por agregação plaquetária defeituosa devido a anomalias quantitativa e qualitativa das glicoproteínas GPIIb – CD41 e GPIIIa – CD61, que formam o complexo GPIIb/IIIa, o qual serve de receptor para o fibrinogênio. As plaquetas são funcionalmente deficientes, embora o número e a forma sejam normais. Pode ser classificada em dois tipos dependendo do defeito presente nas plaquetas. No tipo I, o complexo IIB/IIIa corresponde à taxa de até 5% do normal, e no tipo II a deficiência é de 5% a 20%. Há formas denominadas variantes que dependem de

alterações qualitativas de IIb e IIIa. Essas alterações são determinadas por mutações no cromossomo 17. O tempo de sangramento e tempo de retração do coágulo são prolongados, com agregação plaquetária *in vitro* deficiente a vários agonistas. A doença se manifesta em crianças com menos de cinco anos, como diátese hemorrágica moderada a grave. O tratamento baseia-se no uso de transfusões plaquetárias mediante hemorragia e administração de concentrado de fator VII ativado recombinante quando há refratariedade à transfusão de plaquetas. [18, 19]

A deficiência dos fatores de coagulação I, II, V, VII, X, XI e XIII são consideradas coagulopatias raras. Dentre estas as mais comuns são as deficiências de fator VII e XI. A deficiência de fator XI, anteriormente denominada hemofilia C, é doença de herança autossômica recessiva com prevalência aproximada de 1/1.000.000 de habitantes na população geral. É mais prevalente em indivíduos de origem judaica. O gene que controla a produção plasmática de FXI encontra-se na parte distal do braço longo do cromossomo 4. A deficiência de FXI cursa com quadro clínico heterogêneo, com sangramento que ocorre com mais frequência após trauma ou procedimentos cirúrgicos. Apesar de incomuns, pode haver sangramentos espontâneos, o principal deles sendo a menorragia. [20, 21]

A deficiência do fator VII de coagulação é uma coagulopatia rara, autossômica recessiva, sem predileção racial ou étnica. Caracteriza-se por uma grande diversidade genética e uma pobre correlação entre o nível de atividade coagulante do FVII e os sintomas hemorrágicos. Entre as coagulopatias hereditárias raras, a deficiência de FVII é a mais prevalente (1: 500.000). [20] A manifestação clínica da deficiência de FVII varia de paciente para paciente, sendo na maioria dos casos, leve. Quadro clínico com apresentação exuberante, caracterizado por menorragia, epistaxes e, raramente, hematomas, hemartroses e hemorragia intracraniana pode ser visto quando os níveis de fator VII são inferiores a 1.0 U/dl. [20,21]

As alterações hereditárias do fibrinogênio podem ser a afibrinogenemia, hipofibrinogenemia ou disfibrinogenemia. A afibrinogenemia é herdada como caráter autossômico recessivo. Sua sintomatologia clínica varia e as hemorragias podem ser de intensidade leve a grave. Os episódios hemorrágicos, embora precoces, são geralmente pós-traumáticos, podendo os indivíduos acometidos permanecer assintomáticos por longos períodos. As hemorragias mais frequentes são menorragia, sangramentos gengivais e epistaxes. As hipofibrinogenemias (fibrinogênio < 100 mg/dl) geralmente apresentam manifestação clínica quando associadas a trauma ou quando a concentração de fibrinogênio é inferior a 50 mg/dl. As manifestações também são variáveis, mas a menorragia pode ser um sintoma importante

associado. As disfibrinogenemias são caracterizadas pela síntese de moléculas com estrutura anômala com função alterada (defeito qualitativo). A maioria dos pacientes é assintomática, podendo, entretanto, haver história de hemorragia ou trombose. [20]

Apesar das DHH serem uma causa conhecida de sangramento uterino aumentado e DvW ser o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum em mulheres, os médicos ainda subestimam a sua prevalência e há falta de conscientização entre os médicos, particularmente ginecologistas e obstetras, sobre o impacto da DvW na saúde das mulheres [13]. Outras DHH, embora menos frequentes, também são causas potenciais de sangramento anormal e devem ser levadas em consideração. Distúrbios hemorrágicos são raramente considerados por ginecologistas como causa de menorragia e apenas 3% destes profissionais referenciam essas pacientes a outros especialistas para avaliação. [13] Revisão sistemática conduzida por Shankar *et al.* [22] identificou 11 estudos envolvendo um total de 988 mulheres com menorragia, nas quais a prevalência de DvW variou de 5% a 24%, sendo evidente a importância dessa doença e do seu conhecimento na condução e controle da menorragia em mulheres em fase reprodutiva.

Os métodos de tratamento comumente utilizados nas mulheres acometidas por estas doenças são os contraceptivos orais combinados, ácido tranexâmico e desmopressina (no caso de DvW e hemofilia A). Todos, isoladamente ou em conjunto, têm mostrado alguma eficácia no controle da menorragia nessas pacientes, porém o sucesso depende da adesão da paciente ao tratamento e pode haver efeitos colaterais sistêmicos. O DIU-LNG tem se mostrado promissor, pois reduz a perda de sangue menstrual com mínimos efeitos sistêmicos [23]. Porém, os estudos ainda são escassos e com um número pequeno de participantes. Kingman *et al* realizaram estudo com 16 pacientes com coagulopatias nas quais foi inserido DIU-LNG. Dessas, nove evoluíram para amenorreia (56%) e as demais tiveram redução significativa na pontuação no sistema pictorial de avaliação do sangramento, mostrando redução do mesmo. [16]

Em estudo de série de casos retrospectivo realizado por Lukes *et al* [15], foram acompanhadas 7 mulheres com distúrbios hemostáticos em uso de DIU-LNG, das quais 71% apresentaram redução do sangramento, com dias de sangramento reduzidos de 9 para 3. Houve também melhora documentada na qualidade de vida dessas pacientes. No estudo realizado por Pisoni *et al* [24], que avaliou o uso do DIU-LNG em pacientes usuárias de anticoagulante, foram incluídas 17 pacientes das quais 59% apresentaram redução do sangramento e 24% entraram em amenorreia.

O estudo mais recente realizado por Oluyemisi *et al*, acompanhou 13 adolescentes (com idade menor que 21 anos) com diagnóstico de doença hemorrágica e sangramento uterino anormal, nas quais foi inserido o DIU-LNG. Todas as pacientes relataram melhora significativa no sangramento após a inserção do dispositivo, com tempo médio para melhora de 94 dias. Oito pacientes (61,5%) atingiram amenorreia ou tiveram apenas pequenos sangramentos de escape ocasionais. Houve também aumento significativo da hemoglobina e ferritina sérica das pacientes. [25]

Apesar dos bons resultados nos trabalhos citados em relação ao uso do DIU-LNG em pacientes com DHH, há ainda poucos estudos disponíveis na literatura e todos com pequeno número de pacientes, o que acaba limitando o uso do dispositivo na prática clínica nessas pacientes, justificando assim nosso estudo. O amplo e comprovado uso do DIU-LNG em pacientes com sangramento uterino anormal idiopático ou por outras causas que não DHH para redução do sangramento uterino, inclusive com alguns estudos mostrando superioridade do DIU-LNG em relação a outras opções de tratamento, justifica estudos de avaliação de resultados do uso do DIU-LNG em pacientes com DHH.

O controle adequado do sangramento menstrual excessivo em pacientes com coagulopatias hereditárias é de suma importância, já que estas pacientes apresentam risco aumentado de menorragia e anemia, levando ao comprometimento da saúde física e mental, com diminuição da qualidade de vida. O DIU-LNG é tratamento seguro e tem se mostrado tão ou mais eficaz que os tratamentos médicos habitualmente usados nos casos de menorragia, tornando-o uma opção factível e benéfica para as pacientes portadoras de DHH. Além disso, há a possibilidade de reduzir indicações de histerectomia nessas pacientes, que têm uma morbidade aumentada para a cirurgia devido ao aumento do risco de sangramento intra-operatório. Essa redução, portanto, é de extrema importância clínica.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Avaliar a eficiência do uso do DIU-LNG no controle do sangramento menstrual aumentado em pacientes com DHH.

Objetivos específicos:

1. Comparar, através do uso do pictograma, o volume de sangramento dessas pacientes antes e 3 e 6 meses após a inserção do dispositivo.
2. Avaliar a proporção dessas pacientes que evoluíram para amenorreia.
3. Comparar o nível de hemoglobina, ferro sérico e ferritina sérica das pacientes antes e 6 meses após inserção do DIU-LNG.
4. Avaliar a melhoria da qualidade de vida das pacientes após a inserção do dispositivo através da aplicação do questionário SF-36, que foi aplicado antes da inserção e 6 meses após.

MÉTODOS

1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo que acompanhou pacientes com diagnóstico de DHH e menorragia após a inserção do DIU-LNG para avaliar sua eficácia e seus efeitos. O seguimento das pacientes foi realizado durante 6 meses após sua inclusão no estudo e inserção dos dispositivos.

2. Seleção de sujeitos, coleta de amostras e variáveis

Foram incluídas no estudo pacientes com diagnóstico de DHH que apresentavam menorragia. A captação das pacientes se deu de duas formas. A primeira constou no encaminhamento das pacientes pelos ambulatórios de Hematologia do Hospital das Clínicas e da Fundação HEMOMINAS. Foi também realizada busca direta, sendo feito contato telefônico com as pacientes cadastradas na Fundação HEMOMINAS com DHH. Neste contato foi explicada a pesquisa e ofertada consulta para avaliação e tratamento da menorragia. O período de inclusão ocorreu entre 01/03/17 e 30/06/18.

A avaliação da menorragia foi realizada através de consulta ginecológica com a pesquisadora e aplicação do questionário do sistema pictorial de avaliação do sangramento menstrual (Anexo 1). Antes da inserção do DIU, foi aplicado o questionário SF-36 (Anexo 2) para avaliação da qualidade de vida das pacientes.

As variáveis coletadas foram: idade, paridade, tamanho do útero e presença de outras comorbidades ginecológicas e clínicas, informações a respeito de tratamentos prévios da menorragia tais como uso de contraceptivos, desmopressina (DDAVP), ácido tranexâmico, transfusão de hemocomponentes e hemoderivados. Estas informações foram colhidas antes da inclusão (relativa aos 6 meses antes da inserção do DIU) e durante acompanhamento aos 6 meses após a inserção do dispositivo. Foram coletados também dados retrospectivos de prontuário e/ou por informação das pacientes a respeito do sangramento uterino e das intervenções já realizadas relacionadas a esse sangramento, para posterior comparação no seguimento das pacientes. Os dados foram coletados em formulário próprio, que também foi utilizado para seguimento das pacientes e encontra-se em anexo (Anexo 3).

Foram realizados os seguintes exames complementares: hemograma, dosagem de ferro sérico, índice de saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e

reticulócitos e ultrassonografia endovaginal, com o objetivo de diagnosticar possíveis anormalidades ginecológicas que pudessem contribuir para o aumento do sangramento vaginal, tais como miomas e adenomiose. A ultrassonografia também visou identificar pacientes que tivessem alguma alteração ou anomalia que contraindicasse a inserção do dispositivo, se enquadrando na categoria 4 dos critérios de elegibilidade da OMS, a saber: gravidez confirmada ou suspeita; infecção pós-parto ou pós-aborto; doença inflamatória pélvica (DIP) atual ou recente (nos últimos três meses); cervicite purulenta; sangramento genital de natureza desconhecida; tuberculose pélvica; antecedente de episódios de DIP repetidos; câncer genital ou pélvico e alterações anatômicas do útero que possam comprometer o correto posicionamento do DIU. [31]

O médico hematologista foi consultado e foi obtida sua anuência previamente a inserção do dispositivo, tendo sido realizado preparo antes da inserção caso fosse indicado. O DIU-LNG foi inserido em qualquer dia do ciclo, excluindo-se gestação. O procedimento foi realizado ambulatorialmente, sem anestesia. Normalmente há um desconforto pélvico no momento da inserção do DIU, bem tolerado pela maioria das pacientes. Em caso de pacientes no qual a inserção ambulatorial não foi possível devido à intolerância da paciente ou dificuldade técnica na inserção, foi realizado o procedimento em centro cirúrgico sob sedação. As pacientes foram observadas por uma hora após a inserção para avaliar a presença de sangramento aumentado e, se presente, este foi tratado de acordo com protocolo hematológico para a doença hemorrágica específica da paciente.

3. Acompanhamento

O seguimento das pacientes ocorreu no Ambulatório de Ginecologia da UFMG e foi realizado pela pesquisadora. Após um mês da inserção do dispositivo, as pacientes retornaram ao ambulatório com ultrassonografia endovaginal (solicitada no momento da inserção do dispositivo) para avaliar o posicionamento do DIU-LNG e avaliar a adaptação da paciente ao dispositivo, sua satisfação e possíveis efeitos adversos. Houveram outros dois retornos, com repetição do questionário do sistema de avaliação pictorial de sangramento, após 3 e 6 meses de inserção do dispositivo. Além disso, foram repetidos os exames de sangue após 6 meses de inserção do dispositivo para avaliar alterações nesses parâmetros (hemograma, ferro sérico, índice de saturação de transferrina, capacidade total de ligação do ferro, ferritina e reticulócitos). O questionário SF-36 foi repetido após 6 meses da inserção do dispositivo para avaliar a melhoria da qualidade de vida das pacientes após início do uso do método, assim como

o questionamento a respeito da necessidade de outras medicações para tratamento da menorragia tais como associação do uso de contraceptivos, DDAVP, ácido tranexâmico, transfusão de hemocomponentes e hemoderivados. Foram acompanhados também possíveis efeitos adversos da inserção do dispositivo e suas implicações para as pacientes, além da satisfação da paciente em relação ao seu uso.

4. Desfechos

Foram avaliados durante o seguimento das pacientes os seguintes desfechos: as alterações no sangramento uterino da paciente após a inserção do dispositivo; alterações em índices hematimétricos e cinética do ferro; mudança na qualidade de vida das mulheres. Os desfechos esperados seriam a redução do sangramento uterino, melhora do padrão dos exames laboratoriais, assim como a melhora dos parâmetros do questionário de avaliação da qualidade de vida.

5. Análise estatística

Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas Mínimo, Máximo, Percentis (P_{10} e P_{90}), Mediana, Quartis (Q_1 e Q_3), Média, Desvio-padrão (d.p.) e intervalo de 95% de confiança para a média, além de percentuais como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas. As comparações entre três períodos (antes da inserção do dispositivo, 3 e 6 após) em relação a uma variável de interesse do tipo no mínimo ordinal, foram realizadas utilizando-se o teste não-paramétrico de *Friedman*. Quando o teste mostrou a existência de diferença significativa entre os tempos, foi utilizado o método de comparações múltiplas do próprio teste para identificar entre quais tempos as medidas foram realmente estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre si. As comparações entre dois períodos de tempo em relação a uma variável de interesse (antes da inserção do dispositivo e após 6 meses) foram realizadas utilizando-se o teste de *Wilcoxon*. Ressalta-se que devido ao não atendimento dos pressupostos do teste t de student para duas amostras dependentes / pareadas (teste paramétrico) o teste não-paramétrico de *Wilcoxon* foi aplicado. Foi utilizado o gráfico do BOXPLOT como uma medida para avaliar a variabilidade de uma variável entre grupos de interesse. Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas. [32,33, 34]

Não foi possível realizar um cálculo amostral para o estudo pelos seguintes motivos: os estudos já publicados similares ao realizado são escassos e com um pequeno número de

pacientes, não nos servindo como base de cálculo. Além disso, o estudo avalia mais de uma variável e estas variáveis não são categóricas, o que torna o padrão de análise um padrão não paramétrico, e também inviabiliza um cálculo amostral. Optamos por tentar captar o máximo possível de pacientes e realizar a análise por meio dos métodos não paramétricos já citados que são adequados a essas variáveis e a pequenas amostras, possibilitando uma análise satisfatória.

6. Aspectos éticos

O DIU-LNG é um método seguro, indicado mundialmente para uso como contracepção e como controle de menorragia. Nosso estudo proporcionará melhor conhecimento sobre os efeitos do uso do DIU-LNG em pacientes com diagnóstico de DHH, levando a melhores indicações e a melhor entendimento do seu uso nesse subgrupo de pacientes. Ressaltamos que o dispositivo já vem sendo usado para esse fim, com bons resultados em todos os estudos existentes. Existe o risco teórico de algumas complicações raras na inserção do DIU-LNG como perfuração uterina (1-2 em cada 1000 inserções) e doença inflamatória pélvica no primeiro mês após a inserção. Outros efeitos adversos que podem estar relacionados ao uso do dispositivo podem ser: dor abdominal ou cólicas, edema, aumento do peso corpóreo, labilidade emocional, cefaleia, acne, náuseas, mastalgia, aumento da secreção vaginal e lombalgia, e menos frequentemente ainda, alopecia, infecção vaginal, redução da libido e a expulsão do dispositivo devido a contrações uterinas. [35, 36, 37]

No caso das pacientes com diagnóstico de DHH, há risco também de sangramento aumentado durante e após a inserção do dispositivo. Esse risco foi considerado no estudo. As pacientes foram liberadas pelo hematologista para serem submetidas a inserção do dispositivo, e foi realizado preparo antes da inserção de acordo com a indicação hematológica. As pacientes foram observadas após 1 hora de inserção para avaliar sangramento aumentado, e nos casos em que isso ocorreu, foram realizados os tratamentos indicados.

Todas as pacientes foram informadas dos riscos teóricos associados ao método e sobre os objetivos da pesquisa e seu seguimento. As pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 4). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Hospital das Clínicas da UFMG. Os pareceres de aprovação e a folha de rosto de cadastro do projeto na Plataforma Brasil estão em anexo (Anexos 5, 6 e 7).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas 202 mulheres em idade reprodutiva com cadastro de DHH na Fundação HEMOMINAS. As tentativas de recrutamento dessas pacientes foram feitas de duas formas: encaminhamentos dos próprios hematologistas e contato direto por telefone. Foram encontradas dificuldades nessa fase do projeto devido aos seguintes fatores: algumas pacientes agendadas optaram por não realizar a inserção do DIU-LNG após a consulta inicial na qual foram explicados os procedimentos e o seguimento necessário para a pesquisa. Dentre os fatores de justificativa para optarem pela não inserção do dispositivo lista-se o medo das pacientes em relação a dor e algumas crenças de que o DIU-LNG pode levar a infertilidade e infecções. Além disso, não foi possível fazer contato com pacientes cadastradas na Fundação HEMOMINAS com DHH devido a erro de número telefônico no cadastro ou mudança de endereço. Houve também pacientes que agendaram a consulta mas não compareceram, mesmo após novo contato para reagendamento.

Das 202 pacientes encontradas inicialmente, não foi possível fazer contato com 76/202 (37,6%) devido a número de telefone incorreto ou não atendimento da chamada. Das pacientes com as quais foi possível contato, 39/126 (31%) não tinham menorrágia ou não tinham interesse em inserir o DIU-LNG; 6/126 (4,8%) estavam grávidas; 4/126 (3,2%) já possuíam o DIU-LNG; 3/126 (2,4%) já haviam realizado histerectomia. Foram agendadas consultas para 74/126 pacientes (58,6%), das quais, 33/74 (44,6%) não compareceram para a consulta agendada, mesmo após tentativa de reagendamento; 19/74 (25,7%) optaram por não inserir o DIU-LNG após as explicações iniciais e 22/74 (29,7%) tiveram o DIU-LNG inserido, sendo incluídas na pesquisa. Esses dados podem ser melhor visualizados no Fluxograma 1.

As pacientes incluídas no estudo apresentaram as seguintes DHH: 14 (63,7%) tinham o diagnóstico de doença de von Willebrand (DvW), uma (4,5%) era portadora de hemofilia A, três (13,7%) tinham diagnóstico de deficiência de fator VII de coagulação, uma (4,5%) tinha deficiência de fator XI de coagulação, uma (4,5%) com Trombastenia de Glanzmann, e duas (9,1%) com diagnóstico de hipofibrinogenemia (Gráfico 1).

Fluxograma 1. Distribuição das pacientes no estudo

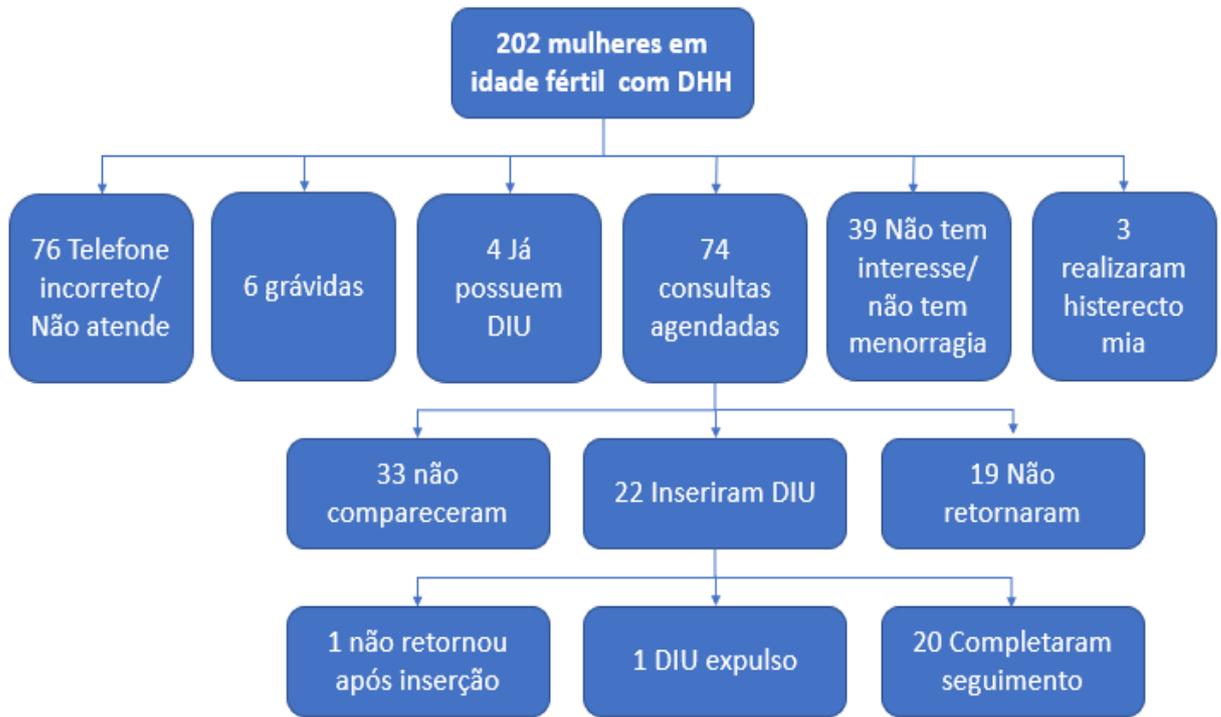
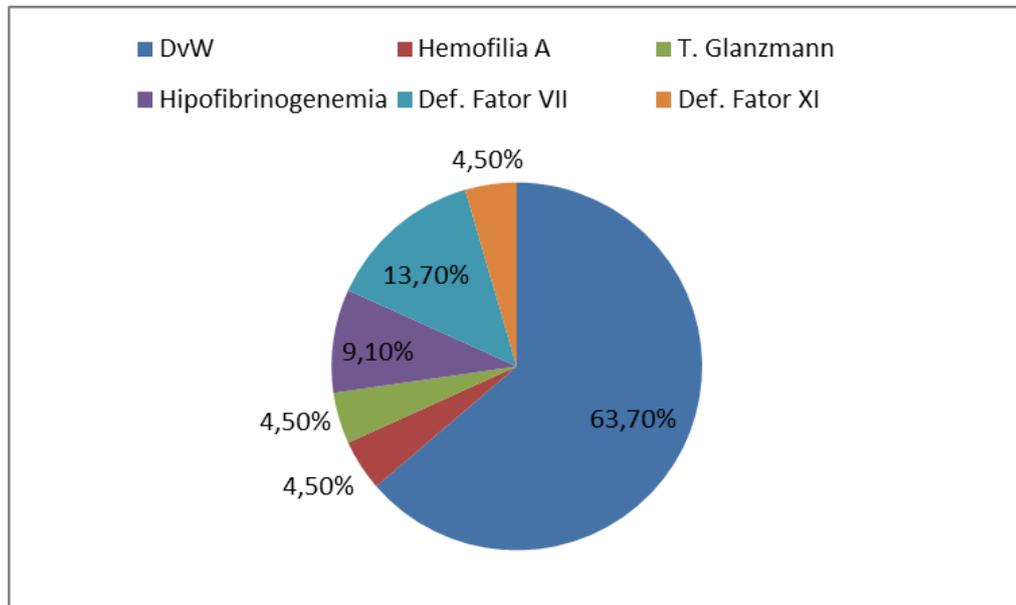


Gráfico 1. Prevalência das DHH na amostra estudada



Quanto à inserção do dispositivo, apenas uma paciente teve inserção em centro cirúrgico com sedação venosa, pois a mesma não tolerou a inserção ambulatorial. As outras 21 pacientes tiveram a inserção em ambulatório, sem anestesia. Todas as inserções foram realizadas pela

mesma profissional (pesquisadora RRC), treinada em inserção de DIU. Em relação à dificuldade na inserção, houve dificuldade em apenas uma das pacientes, sendo optado por realizar o procedimento guiado por ultrassonografia no próprio ambulatório. Três pacientes apresentaram sangramento aumentado após a inserção do dispositivo, duas foram tratadas com DDAVP e uma necessitou receber fator VII de coagulação. A paciente portadora de Trombastenia de Glanzmann realizou preparo com DDAVP no dia anterior ao procedimento de inserção do dispositivo.

A Tabela 1 mostra as características demográficas das pacientes incluídas na pesquisa.

Tabela 1. características demográficas das pacientes

Características demográficas das pacientes	Frequência	
	n	%
Idade (anos)	(n = 22)	
<i>Média ± d.p</i>	32,9 ± 9,5	
<i>Mínimo - Máximo</i>	17,0 – 54,0	
Peso (Kg)	(n = 22)	
<i>Média ± d.p</i>	64,5 ± 15,7	
<i>Mínimo - Máximo</i>	45,0 – 111,5	
Estatura (m)	(n = 22)	
<i>Média ± d.p</i>	1,61 ± 0,05	
<i>Mínimo - Máximo</i>	1,54 – 1,72	
IMC	(n = 22)	
<i>Média ± d.p</i>	24,7 ± 5,7	
<i>Mínimo - Máximo</i>	18,4 – 43,6	
Raça		
<i>Branca</i>	5	22,7
<i>Parda</i>	10	45,5
<i>Negra</i>	6	27,3
<i>Amarela</i>	1	4,5
Paridade		
<i>Nulípara</i>	8	36,4
<i>Múltípara</i>	14	63,6

Apenas uma paciente das que tiveram o DIU-LNG inserido apresentou alteração na ultrassonografia endovaginal prévia que pudesse contribuir para o sangramento uterino anormal, sendo esta a miomatose uterina. Quanto à presença de comorbidades: 12 pacientes não apresentavam nenhuma comorbidade, uma era portadora de diabetes mellitus tipo II, quatro apresentaram hipertensão arterial sistêmica (HAS), duas hipotireoidismo, uma endometriose, uma enxaqueca e labirintite, uma intolerância a lactose e uma havia apresentado um disgerminoma ovariano prévio, que já havia sido abordado cirurgicamente.

Das 22 pacientes inseridas inicialmente na pesquisa, houve uma perda de seguimento de duas pacientes. Uma das pacientes não retornou após a inserção do DIU-LNG, mesmo após inúmeras tentativas de contato. A outra perda se deu devido à expulsão espontânea do DIU após quatro meses de inserção. A paciente optou por não inserir novo dispositivo, e iniciou uso de acetato de medroxiprogesterona 150 mg em injeções trimestrais.

As taxas de expulsão do DIU-LNG entre as mulheres sem um distúrbio de sangramento hereditário foram relatadas como sendo aproximadamente 5-10%. Em um estudo de mulheres com distúrbios hemorrágicos, a taxa de expulsão relatada foi de 8% (2/26) e ambas as expulsões ocorreram durante a menstruação. [39]. Há a recomendação por alguns especialistas de que a terapia prolongada com ácido tranexâmico pode ser benéfica na prevenção da expulsão em pacientes com DHH, no entanto, a eficácia clínica desta estratégia não foi estudada. [40] Em estudo realizado por Rimmer *et al* foram acompanhadas 20 pacientes com DHH que tiveram o DIU-LNG inseridos entre 2005 e 2012. Durante o período do estudo, houveram três expulsões de DIU-LNG e dois episódios de mau posicionamento do dispositivo resultando em remoção [5 /20 (25,0%), IC 95% 11,2-46,9%]. [41] Em nosso estudo a taxa de expulsão foi de 4,5%.

Ao final de seis meses de seguimento, foi realizada análise comparativa em relação à pontuação no pictograma para avaliação do sangramento, nas dosagens de hemoglobina, ferritina e ferro séricos e na pontuação no questionário SF-36, que serão apresentadas a seguir.

Pontuação no Pictograma para Avaliação do Sangramento

Foi observada redução significativa no valor da pontuação do Pictograma pré-inserção do DIU-LNG e após três e seis meses, o que mostra que o dispositivo foi eficaz em reduzir o sangramento nas pacientes estudadas. As Tabelas 2 e 3 mostram, respectivamente, a variação

da pontuação do pictograma em valor absoluto e por intervalos. No gráfico 2 pode-se visualizar melhor essa variação.

Gráfico 2: BOXPLOT das medidas da pontuação em Pictograma, por período

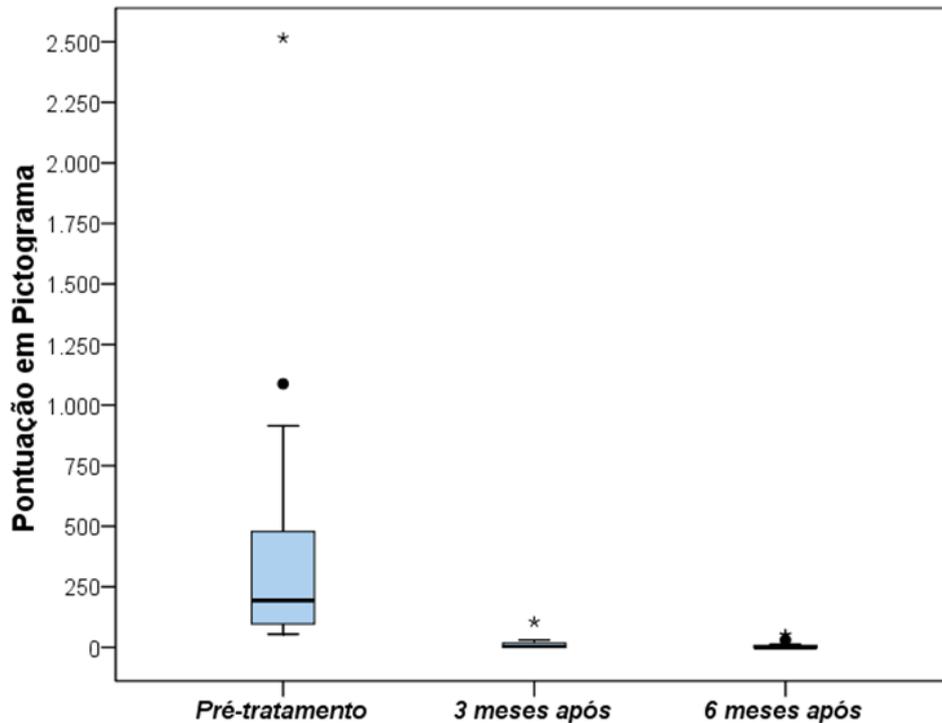


Tabela 2. Análise comparativas entre os 3 períodos de avaliação quanto às medidas da pontuação em Pictograma

Período	Medidas descritivas				
	Média	d.p.	Q ₁	Mediana	Q ₃
<i>Pré</i>	407,0	585,4	93,8	193,5	586,8
<i>3 meses após</i>	12,3	24,0	0,0	3,0	19,5
<i>6 meses após</i>	8,3	16,4	0,0	0,0	10,0

p < 0,001 → Pré > (3 meses após = 6 meses após)

NOTA: d.p. → Desvio-padrão I.C. da média → Intervalo de confiança de 95% da média.

Tabela 3. Análise comparativa entre os 3 períodos de avaliação quanto às medidas da pontuação em Pictograma (em Faixa)

Período	Distribuição da pontuação em pictograma (em Faixa)					
	< 100		De 100 a 200		> 200	
	n	%	n	%	n	%
<i>Pré</i>	5	25,0	6	30,0	9	45,0
<i>3 meses após</i>	19	95,0	1	5,0	0	0,0
<i>6 meses após</i>	20	100,0	0	0,0	0	0,0

p < 0,001 → Pré > (3 meses após = 6 meses após)

Na análise comparativa do valor da pontuação do pictograma após três meses e após seis meses de inserção do dispositivo, não houve diferença estatística. Isso pode ser explicado devido à queda acentuada nos valores já após apenas três meses de inserção do dispositivo, mostrando uma resposta satisfatória e rápida de redução do sangramento. Como os valores de pontuação no pictograma já eram muito baixos após três meses de inserção, não foi observada diferença em relação à seis meses. Em relação à amenorreia, após três meses de inserção nove pacientes (42,85%) já apresentavam ausência de sangramento. Após seis meses de seguimento, 15 pacientes (75%) evoluíram para amenorreia. Esses resultados vão de encontro aos evidenciados nos estudos realizados por Kingman *et al* [16], no qual foram acompanhadas 16 pacientes das quais 56% entraram em amenorreia após a inserção do DIU-LNG e o realizado por Oluyemisi *et al* [25], no qual 61,5% das pacientes atingiram amenorreia ou tiveram apenas pequenos sangramentos de escape ocasionais. Nosso estudo mostrou, inclusive, uma porcentagem superior de pacientes em amenorreia.

Valores de Hemoglobina, Ferritina e Ferro sérico

Foram dosados os valores de hemoglobina, ferritina e ferro sérico antes da inserção do dispositivo e após seis meses do uso, para avaliar mudanças nesses parâmetros. No que diz respeito às medidas de hemoglobina e ferritina sérica, houve um aumento numérico discreto na média e mediana dos valores, mas este não foi estatisticamente significativo. Essa ausência de aumento significativo da hemoglobina e ferritina apesar de haver importante redução no sangramento uterino, pode se dever a alguns fatores. O primeiro fator é que, apesar de todas as pacientes relatarem e documentarem sangramento vaginal importante através do pictograma, o valor de hemoglobina e ferritina iniciais para essas pacientes não era baixo, (média de 12,8 mg/dL e 45,3 ng/mL e mediana de 13,9 mg/dL e 60,2 ng/mL), respectivamente. Outro fator

importante é que na maioria dessas pacientes, apesar da redução do sangramento menstrual ou da amenorreia, estas continuaram apresentando outros tipos de sangramento, principalmente epistaxes muitas vezes volumosas, o que contribuiu para não haver um aumento considerável na hemoglobina e ferritina séricas. Entretanto, no que tange ao ferro sérico, o resultado mostrou que houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas dos dois períodos avaliados, sendo o ferro sérico antes do tratamento significativamente menor que o dosado após seis meses. A Tabela 4 e os gráficos 3, 4 e 5 explicitam esses resultados.

Tabela 4. Análise comparativa entre os períodos inicial e final de avaliação quanto às medidas de parâmetros hematimétricos de interesse

Período	Medidas descritivas				
	Média	d.p.	Q ₁	Mediana	Q ₃
• Hb					
Pré	12,8	1,7	12,0	13,0	13,9
6 meses após	13,1	1,7	12,4	13,5	14,2
p = 0,131 → Pré = 6 meses após					
• Ferritina sérica					
Pré	45,3	45,0	12,7	32,3	60,2
6 meses após	49,6	30,9	29,5	45,3	61,5
p = 0,295 → Pré = 6 meses após					
• Ferro sérico					
Pré	73,7	39,2	41,5	77,0	104,4
6 meses após	101,3	41,8	82,3	101,5	126,0
p = 0,003 → Pré < 6 meses após					

NOTA: d.p. → Desvio-padrão I.C. da média → Intervalo de confiança de 95% da média.

Hb: hemoglobina. O valor de **p** na tabela refere-se à probabilidade de significância do teste de *Wilcoxon*.

Gráfico 3. BOXPLOT das medidas da Hb (mg/dL), por período

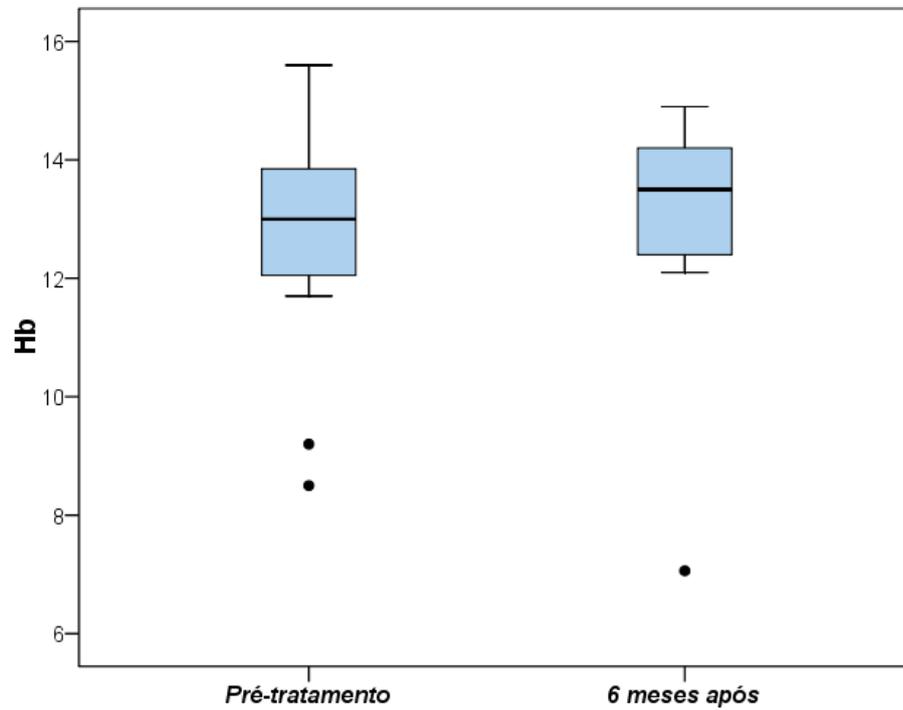


Gráfico 4. BOXPLOT das medidas de ferritina sérica (ng/mL), por período

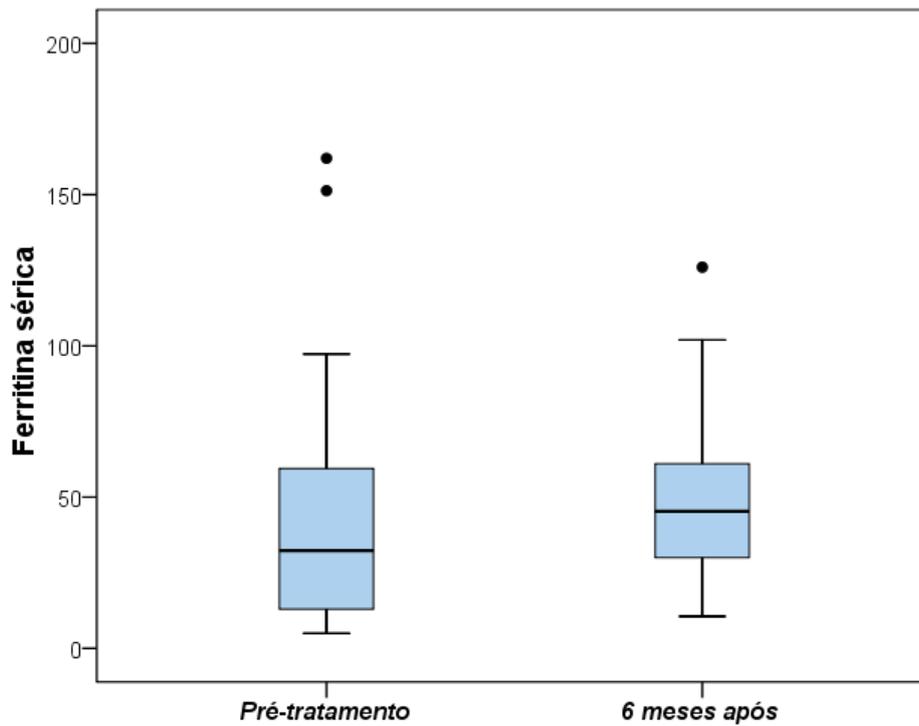
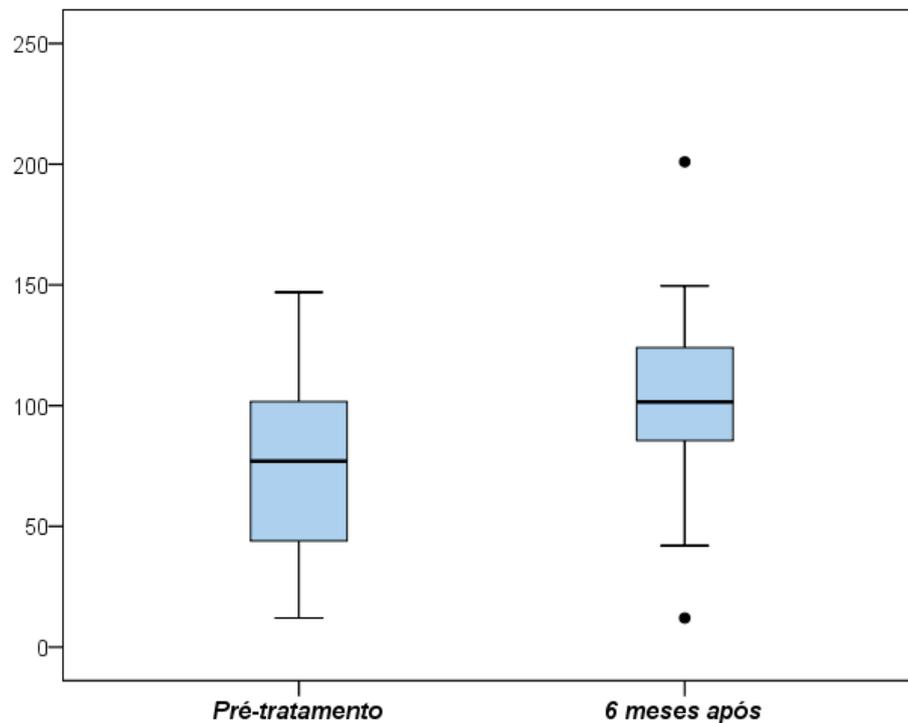


Gráfico 5. BOXPLOT das medidas de ferro sérico, por período



No estudo realizado por Oluyemisi *et al*, houve um aumento da hemoglobina média de 11,1 mg/dL para 13,4 mg/dL, que foi estatisticamente significativa. Nesse mesmo estudo, houve também um aumento estatisticamente significativo da ferritina, que variou de 16,2 ng/mL para 34,1 ng/mL. [25] Outros estudos realizados não avaliaram esses parâmetros. [15,16].

Avaliação da Qualidade de Vida – Questionário SF-36

Sabe-se que o sangramento uterino anormal impacta negativamente a qualidade de vida das mulheres, sendo a vida social e os relacionamentos afetados em quase 2/3 delas. [45, 46, 47]. No período menstrual, essas mulheres mudam o tipo e a cor das roupas, modificam as relações com seus parceiros, sentem-se inseguras, menos atraentes e evitam eventos sociais. [46]. Além disso, há impacto no desempenho esportivo, escolar, profissional e em atividades diárias, o que pode gerar inclusive impacto econômico. [45] Em decorrência disso, foi aplicado o questionário SF-36 para avaliação da qualidade de vida dessas mulheres antes da inserção do dispositivo e seis meses após.

O questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study 36 – Item Short – Form Health Survey*) é um instrumento genérico de avaliação da qualidade de vida, de fácil administração e

compreensão. É dividido em domínios, sendo eles capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. A pontuação nos domínios varia de zero a 100, onde zero é pior e 100 é melhor. Por exemplo, quanto mais perto do 100 melhor está a qualidade de vida da pessoa naquele domínio e quanto mais próximo do zero pior. [9,10,11, 12]

As análises realizadas com as pacientes do nosso estudo mostraram que houve diferença estatística entre os valores no pré-tratamento e seis meses após para cada um dos 8 escores relacionados. Em todos os casos, as medidas dos escores no pré-tratamento foram significativamente menores do que aquelas realizadas seis meses após a inserção, mostrando uma melhora importante na qualidade de vida da paciente em todos os aspectos. A Tabela 5 e o Gráfico 6 ilustram esses resultados.

Gráfico 6. BOXPLOT das medidas dos escores relacionados ao Questionário SF-36, por período

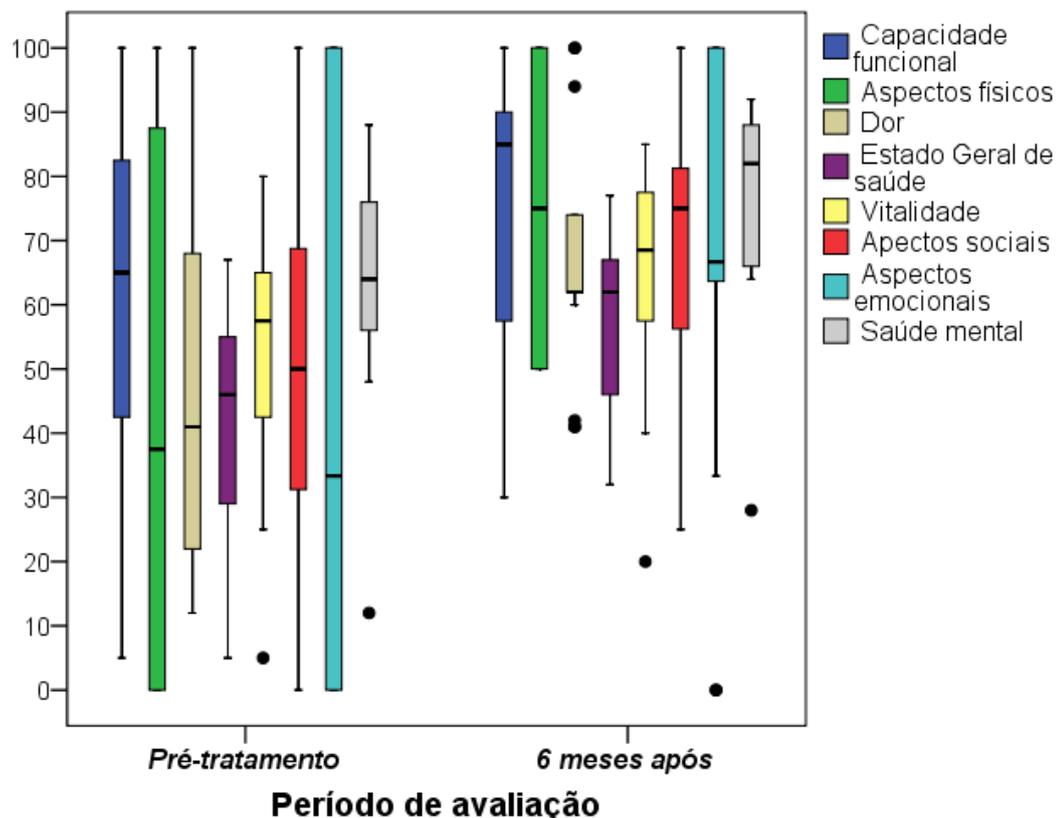


Tabela 5. Análise comparativa entre os períodos inicial e final de avaliação quanto às medidas dos escores relacionados ao Questionário SF-36

Período	Medidas descritivas				
	Média	d.p.	Q ₁	Mediana	Q ₃
• Capacidade funcional					
Pré	61,5	27,8	38,8	65,0	83,8
6 meses após	75,5	21,0	53,8	85,0	90,0
	p < 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Aspectos físicos					
Pré	42,5	42,2	0,0	37,5	93,8
6 meses após	73,8	23,6	50,0	75,0	100,0
	p = 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Dor					
Pré	46,7	24,7	22,0	41,0	71,0
6 meses após	66,0	16,7	62,0	62,0	74,0
	p < 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Estado Geral de Saúde					
Pré	42,8	16,1	28,5	46,0	55,0
6 meses após	56,6	12,8	44,0	62,0	67,0
	p < 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Vitalidade					
Pré	51,6	18,1	41,3	57,5	65,0
6 meses após	65,4	16,4	56,3	68,5	78,8
	p < 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Aspectos sociais					
Pré	49,3	27,2	28,1	50,0	71,9
6 meses após	70,6	22,3	53,1	75,0	84,4
	p = 0,001 → Pré < 6 meses após				
• Aspectos emocionais					
Pré	45,5	45,8	0,0	33,3	100,0
6 meses após	71,4	33,0	62,2	66,7	100,0
	p = 0,004 → Pré < 6 meses após				
• Saúde mental					
Pré	65,0	17,7	56,0	64,0	76,0
6 meses após	76,9	15,5	65,0	82,0	88,0
	p < 0,001 → Pré < 6 meses após				

Esse resultado é de grande relevância, pois revela o quanto o controle adequado do sangramento é importante para essas mulheres. A medida que houve um melhor controle, com redução do sangramento uterino anormal, chegando a 75% de amenorreia, houve também melhora da qualidade de vida das pacientes, em todos os quesitos dessa avaliação.

CONCLUSÕES

Devido a sua elevada incidência e forte impacto negativo na vida das mulheres, o sangramento uterino aumentado é um problema que deve ser tratado com cuidado e suas formas de controle e tratamento devem ser otimizadas, visando melhoria não só em parâmetros clínicos, mas também na qualidade de vida e produtividade das pacientes. Estima-se que o sangramento uterino aumentado seja uma condição que afeta até 40% das mulheres no mundo, o que já justifica nossa atenção especial para esse problema. [45,51,52]

Sabe-se que a menorragia é o sintoma hemorrágico mais comum em mulheres com DHH em idade reprodutiva. [3, 13, 53] e que a DvW é a causa de menorragia em aproximadamente 13% das mulheres com esta queixa [3, 14]. O DIU-LNG é um dispositivo que já é amplamente utilizado para controle de sangramento uterino na população geral feminina, mas apesar disso os estudos avaliando seu uso em pacientes com DHH ainda são escassos e com um número pequeno de pacientes incluídos.

O pequeno número de pacientes foi uma das principais limitações encontradas pelo nosso estudo. Apesar do grande número de pacientes cadastradas com DHH na Fundação HEMOMINAS, a captação dessas pacientes para o estudo foi difícil, muitas não tinham interesse no uso do dispositivo pois já estavam adaptadas a outros métodos, como contraceptivos orais combinados, e não queriam arriscar uma mudança. Outras já haviam realizado histerectomia devido ao sangramento. Outras apresentavam receio quanto a inserção do dispositivo devido a mitos e crenças que existem na população geral. Além disso, houve problemas nos contatos das pacientes, com números incorretos ou mudança de endereços.

Apesar do pequeno número de pacientes, porém, os resultados apresentados são importantes e animadores. A redução no padrão de sangramento dessas pacientes foi bem documentada, inclusive atingindo a 75% de amenorreia, com uma taxa de expulsão pequena (em apenas uma das pacientes estudadas). Além disso, demonstramos que o controle da menorragia tem um impacto positivo na qualidade de vida dessas pacientes, com a melhora em todos os parâmetros do questionário de qualidade de vida SF-36.

Assim, pode-se concluir que o DIU-LNG se apresenta como uma opção importante para o tratamento da menorragia em pacientes com DHH e deve ser mais amplamente considerado para esse fim, inclusive entre hematologistas e ginecologistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva-Filho, AL; Pereira, FAN; Souza, SS; Loures, LF; Rocha, APC; Valadares, CN; Carneiro, MM; Tavares, RLC; Camargos, AF. Five-year follow-up of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Contraception* 87 (2013) 409–415.
2. James, AH; Kouides, PA; Abdul-Kadir, R;Edlund,M; Federici, AB; Halimeh, S; Kamphuisen, PW; Konkle, BA; Martínez-Perez, O;McLintock, C; Peyvandi, F; Winikoff, R. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *J ObstetGynecol* 2009;201:12.e1-8.
3. Schorge; Schaffer; Halvorson; Hoffman; Bradshaw; Cunningham. *Ginecologia de Willians*. AMGH Editora Ltda. 2011.
4. Schumacher, U; Schumacher, J; Mellinger, U; Gerlinger, C; Wienke, A; Endrikat, A. Estimation of menstrual blood loss volume based on menstrual diary and laboratory data. *BMC Women's Health* 2012, 12:24. <http://www.biomedcentral.com/1472-6874/12/24>.
5. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:734–9.
6. Hald, K; Lieng, M. Assessment of Periodic Blood Loss: Interindividual and Intraindividual Variations of Pictorial Blood Loss Assessment Chart Registrations. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2014) 21, 662–668_ 2014 AAGL. All rights reserved.
7. Reid, PC;Coker, A; Coltart, R. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart: a validation study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. March 2000, Vol107, pp. 320-322.
8. Magnay, JL; Nevatte, TM; O'Brien, S;Gerlinger, C; Seitz, C. Validation of a new menstrual pictogram (superabsorbent polymer-c version) for use with ultraslim towels that contain superabsorbent polymers. *FertilSteril*_ 2014;101:515–22. _2014 by American Society for Reproductive Medicine.
9. Rocha, LF. Adaptação cultural e validação da versão brasileira do questionário de avaliação de saúde em esclerodermia. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2013.

10. Stwert, M. The Medical Outcomes Study 36-item short-form health survey (SF-36). *Australian Journal of Physiotherapy*. Volume 53, Issue3, 2007, Pages 208
11. Ciconelli, RM; Ferraz, MB; Santos, W;Meinão, I; Quaresma, MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Revista Brasileira de Reumatologia* 1999;39:143-150.
12. Campolina, AG; Ciconelli, RM. O SF-36 e o desenvolvimento de novas medidas de avaliação de qualidade de vida. *Acta Reumatol Port*. 2008 Apr-Jun;33(2):127-33.
13. James, AH. Von Willebrand disease in women: awareness and diagnosis. *Women's Hemostasis and Thrombosis Clinic, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina 27710, USA Thrombosis Research* 124 Suppl. 1 (2009) S7–S10.
14. Silva, CD; Geraldés, F; Silva , IS. Levonorgestrel intrauterine system as a treatment option for severe menorrhagia in adolescent with type III von Willebrand disease. *MJ Case Reports* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-008833.
15. Lukes, AS; Reardon, B; Arepally, G. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with hemostatic disorders. *FertilSteril_* 2008;90:673–7. _2008 by American Society for Reproductive Medicine.
16. Kingman, CE; Kadir, RA; Lee, CA; Economides, DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG*. 2004 Dec;111(12):1425-8.
17. Bitzer J, et al. Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2015;70(2):115–30.
18. Lorenzi, T. F. *Manual de Hematologia – Propedêutica e Clínica*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
19. Hoffbrand, A.V.; Moss, P.A.H.; Pettit, J.E. *Fundamentos em Hematologia*. 5ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
20. Rezende, SM. Distúrbios da hemostasia: Doenças Hemorrágicas. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(4): 534-553.
21. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. *Manual das coagulopatias hereditárias raras / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 68 p. : il. ISBN 978-85-334-2303-9
22. Shankar, M; Lee, CA; Sabin, CA; Economides, DL; Kadir, RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG*. 2004 Jul;111(7):734-40.

23. Koh, SCL; Singh, K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the hemostatic, fibrinolytic/inhibitor systems in women with menorrhagia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 133–138.
24. Pisoni, CN; Cuadrado, MJ; Khamashta, MA; Hunt, BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus* 2006;15:877–80.
25. Oluyemisi, FA; Santos, XM; Dietrich, JE; Srivaths, L. Levonorgestrel-Releasing Intra-Uterine Device Use in Adolescent Females with Heavy Menstrual Bleeding and Bleeding Disorders: Single Institution Review. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 2016. DOI: 10.1016/j.jpag.2016.04.001.
26. Endrikat, J; Shapiro, H; Lukkari-Lax, E; Kunz, M; Schmidt, W; Fortier, M.A Canadian, Multicentre Study Comparing the Efficacy of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System to an Oral Contraceptive in Women With Idiopathic Menorrhagia. *AprilJOGC AVRIL* 2009.
27. Gupta, J; Kai, J; Middleton, L; Pattison, H; Gray, R; Daniels, J. Levonorgestrel Intrauterine System versus Medical Therapy for Menorrhagia. ECLIPSE Trial Collaborative Group. *N Engl J Med* 2013; 368:128-137 January 10, 2013 DOI: 10.1056/NEJMoal204724.
28. Matteson, KA; Abed, H; Wheeler, TL; Sung, VW; Rahn, DD; Schaffer, JI; Balk, EM. A Systematic Review Comparing Hysterectomy with Less-Invasive Treatments for Abnormal Uterine Bleeding. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Vol 19, No 1, January/February 2012, 13–28.
29. Billow, MR; El-Nashar, SA. Management of Abnormal Uterine Bleeding with Emphasis on Alternatives to Hysterectomy. *ObstetGynecolClin N Am* 43 (2016) 415–430.
30. Lähteenmäki, P; Haukkamaa, M; Puolakka, J; Riikonen, U; Sainio, S; Suvisaari, J; Nilsson, CG. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. *BMJ*. 1998 Apr 11; 316(7138): 1122–1126.
31. Critérios Médicos de Elegibilidade para o uso de Métodos Anticoncepcionais. Departamento de Saúde Reprodutiva e Pesquisa. 3a .ed. Organização Mundial de Saúde, Genebra.
32. Johnson. R; Bhattacharyya. G. *Statistics Principles and Methods*. New York: John Wiley & Sons. 1986. 578p.
33. Conover WJ, *Practical Nonparametric Statistics*, New York: John Wiley & Sons, 1980,

- 493 p.
34. SPSS 17.0 for Windows (*Software Estatístico*).
 35. Kaneshiro B, Aeby T. Long-term safety efficacy and patient acceptability of the intrauterine Copper T 380A contraceptive device. *Int J Women's Health*. 2010;2:211-20.
 36. Meirik O. Intrauterine devices-upper and lower genital tract infections. *Contraception*. 2007;75:S41-7.
 37. Holanda AAR, Barreto CFB, Holanda JCP, Mota KB, Medeiros RD, Maranhão TMO. Controvérsias acerca do dispositivo intrauterino: uma revisão. *FEMIN*, Maio/Junho 2013, vol 41, nº 3, P 141-146.
 38. Marret, H; Fauconnier, A; Chabbert-Buffet, N; Cravello, L; Golfier, F; Gondry, J; Agostini, A; Bazot, M; Brailly-Tabard, S; Brun, JL; Raucourt, E; Gervaise, A; Gompel, A; Graesslin, O; Huchon, C; Lucot, JP; Plu-Bureau, G; Roman, H; Fernandez, H. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 152 (2010) 133–137.
 39. Chi C, Huq FY, Kadir RA. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for the management of heavy menstrual bleeding in women with inherited bleeding disorders: long-term follow-up. *Contraception* 2011; 83: 242–7.
 40. Kadir RA, Chi C. Levonorgestrel intrauterine system: bleeding disorders and anticoagulant therapy. *Contraception* 2007; 75: S123–9.
 41. Rimmer, E; Jamieson, MA; James, P. Malposition and expulsion of the levonorgestrel intrauterine system among women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* (2013), 19, 933–938.
 42. Braga, GC; Brito, MB; Ferriani, RA; Oliveira, LC; Garcia, AA; Pintão, MC; Vieira, CS. Oral anticoagulant therapy does not modify the bleeding pattern associated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with thrombophilia and/or a history of thrombosis. *Contraception* 89 (2014) 48–53.
 43. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy Menstrual Bleeding Clinical Guideline. 2007, RCOG Press: London.
 44. Obstetrics S.S.o.G.a., Heavy menstrual bleeding (HMB) (updated 2013). *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2013;56(10):535-46.
 45. Silva-Filho, A; Rocha, ALL; Ferreira, MCF; Celani, M; Lamaita, R; Cândido,EB; Carneiro, MM. Sangramento uterino anormal: proposta de abordagem do Grupo Heavy

- Menstrual Bleeding: Evidence-Based Learning for Best Practice (HELP). In press. Femina, 2015.
46. Bitzer J, Serrani M, Lahav A. Women's attitudes towards heavy menstrual bleeding, and their impact on quality of life. *Open Access J Contraception*, 2013;4:21-8
 47. Fraser IS, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. Health-related quality of life and economic burden of abnormal uterine bleeding. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2009;4(2):179-89
 48. Bahamondes, L; Brache, V; Meirik, O; Ali, M; Habib, N; Landoulsi, S. A 3-year multicentre randomized controlled trial of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants, with non-randomized matched copper-intrauterine device controls. *Human Reproduction*, Vol.30, No.11 pp. 2527–2538, 2015.
 49. Telner, DE; Jacobovicz, D. Approach to diagnosis and management of abnormal uterine bleeding. *Can Fam Physician* 2007;53:58-64.
 50. Munro, MG; Critchley, HOD; Broder, MS; Fraser, IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113 (2011) 3–13.
 51. Sweet, MG; Schmidt-Dalton, TA; Weiss, PM. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. Downloaded from the American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp. Copyright © 2011.
 52. Petracco, A; Badalotti, M; Arent, A. Sangramento uterino anormal. *FEMINA*, Julho 2009, vol 37, nº 7, 389-394.
 53. Whitaker, L; Critchley, HOD. Abnormal uterine bleeding. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 34 (2016) 54-65.
 54. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Perfil das coagulopatias hereditárias : 2016 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 57 p. : il.

Cada linha representa um dia do mês. Você deverá contar o número de absorventes e/ou tampões internos que você usa todos os dias (24 horas). Calcular uma pontuação para cada dia, em seguida, adicione a pontuação no final do mês.

Sangramento fora do período menstrual - Se você também apresentou sangramento fora do período menstrual e que foi necessário uso de protetores, registrar no dia correspondente.

Coágulos - se você eliminar coágulos, indique isso nos dias relevantes e o tamanho aproximado (isto é, se pequenos, mais próximos do tamanho de uma moeda de 10 centavos, ou se grandes, do tamanho de uma moeda de 1 real).

Inundações - se você sentir quaisquer episódios de 'inundação'/transbordamento/ manchar a roupa, indicar o número de episódios nos dias relevantes.

Dupla proteção - se você estiver usando simultaneamente um absorvente e um tampão e ambos os artigos sanitários estiverem manchados de sangue não se esqueça de incluir os dois artigos sanitários no PBAC.

SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE PBAC

ABSORVENTES		
1 ponto	Por cada absorvente levemente manchado	
5 pontos	Por cada absorvente moderadamente manchado	
20 pontos	Por cada absorvente manchado em excesso	
TAMPÕES INTERNOS		
1 ponto	Por cada tampão levemente manchado	
5 pontos	Por cada tampão moderadamente manchado	
10 pontos	Por cada tampão manchado em excesso	
COÁGULOS/ INUNDAÇÕES		
1 ponto	Por eliminar um coágulo pequeno (moeda de 10 centavos)	
5 pontos	Por eliminar um coágulo grande (moeda de 1 real)	
5 pontos	Por episódio de inundação	

ANEXO 2: QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA – SF-36

1. Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Boa	Muito boa	Ruim	Muito ruim
1	2	3	4	5

2. Comparada á um ano atrás, como você classificaria sua idade em geral, agora?

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificulta muito	Sim, dificulta um pouco	Não, não dificulta de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2

- b) Realizou menos tarefas do que você gostaria? 1 2
- c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades. 1 2
- d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra). 1 2
5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?
- | | Sim | Não |
|---|-----|-----|
| a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades? | 1 | 2 |
| b) Realizou menos tarefas do que você gostaria? | 1 | 2 |
| c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz. | 1 | 2 |
6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?
- | De forma nenhuma | Ligeiramente | Moderadamente | Bastante | Extremamente |
|------------------|--------------|---------------|----------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?
- | Nenhuma | Leve | Muito leve | Moderada | Grave | Muito grave |
|---------|------|------------|----------|-------|-------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?
- | De maneira alguma | Um pouco | Moderadamente | Bastante | Extremamente |
|-------------------|----------|---------------|----------|--------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.
- | Todo tempo | A maior parte do tempo | Uma boa parte do tempo | Alguma parte do tempo | Uma pequena parte do tempo | Nunca |
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|
|------------|------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|-------|

	1	2	3	4	tempo 5	6
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo tempo	A maior parte do	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
------------	------------------	-----------------------	----------------------------	------------------------

tempo

1 2 3 4 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivam ente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivam ente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 3: FICHA DE SEGMENTO DAS PACIENTES

1. Dados pessoais:

Nome:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefone:

2. Idade:

 15-25 26-35 36-45 46-55

3. Peso:

4. Altura:

5. IMC

 16 – 18,4 18,5 – 24,9 25 – 29,9 30 – 34,9 35 -40 >40

6. Raça:

 Branca Parda Negra Amarela

7. Paridade:

 Nulipara Multípara

8. Doença Hemorrágica Hereditária:

 Doença de Von Willebrand Hemofilia A Hemofilia B Trombastenia de Glanzmann Síndrome de Bernard-Soulier Afibrinogenemia Hipofibrinogenemia Deficiência de fator XIII

- DDAVP
- Transfusao de hemocomponente. Qual: _____
- Transfusao de hemoderivados. Qual: _____

17. Pontuação no Questionário SF-36:

- Capacidade funcional: _____
- Aspectos físicos: _____
- Dor: _____
- Estado Geral de saúde: _____
- Vitalidade: _____
- Aspectos sociais: _____
- Aspectos emocionais: _____
- Saúde mental: _____

18. Número de consultas em pronto-atendimento ou ginecológicas devido ao sangramento nos últimos 6 meses:

- 0 1 2 3 4 5 ou mais

19. Medicamentos já utilizados para redução do sangramento ou anemia:

- Acido tranexâmico/acido epsilonaminocaproico
- DDAVP
- Transfusao de hemocomponente. Qual: _____ Data: ___/___/___
- Transfusão de hemoderivados. Qual: _____ Data: ___/___/___
- Contraceptivos orais combinados. Qual: _____
- Pílula de progestágeno
- Contraceptivos injetáveis

20. Internações anteriores devido a sangramento nos últimos 6 meses:

- 0 1 2 3 4 5 ou mais

PRIMEIRO RETORNO – 1 MÊS APÓS A INSERÇÃO

1. US endovaginal – DIU normoposicionado:

- Sim Não

2. Queixas da paciente:

3. Abandono do método:

Sim Não

Se sim, motivo: _____

SEGUNDO RETORNO – 3 MESES APÓS A INSERÇÃO

1. Pontuação em Pictograma: Valor absoluto _____

Menor que 100 Entre 100 e 200 Maior que 200

2. Queixas da paciente:

3. Abandono do método:

Sim Não

Se sim, motivo: _____

TERCEIRO RETORNO – 6 MESES APÓS A INSERÇÃO

1. Pontuação em Pictograma: Valor absoluto _____

Menor que 100 Entre 100 e 200 Maior que 200

2. Índices hematimétricos:

• Hemograma: Hb: _____ Ht: _____ VCM: _____ HCM: _____ RDW: _____
 _____ GL: _____ Plaquetas: _____

• Índice de saturação de transferrina: _____

• Ferritina sérica: _____

• Ferro sérico: _____

• Capacidade total de ligação do ferro: _____

• Reticulócitos: _____

3. Pontuação no Questionário SF-36:

• Capacidade funcional: _____

• Aspectos físicos: _____

• Dor: _____

• Estado Geral de saúde: _____

• Vitalidade: _____

• Aspectos sociais: _____

• Aspectos emocionais: _____

• Saúde mental: _____

4. Queixas da paciente:

5. Número de consultas em pronto-atendimento ou ginecológicas devido ao sangramento nos últimos 6 meses:

0 1 2 3 4 5 ou mais

6. Medicamentos utilizados para redução do sangramento ou anemia nos últimos 6 meses:

Acido tranexamico/acido epsilonaminocaproico

DDAVP

Transfusao de hemocomponente. Qual: _____ Data: ___/___/___

Transfusao de hemoderivados. Qual: _____ Data: ___/___/___

Contraceptivos orais combinados. Qual: _____

Pilula de progestageno

Contraceptivos injetáveis

7. Internações anteriores devido a sangramento nos últimos 6 meses:

0 1 2 3 4 5 ou mais

8. Abandono do método:

Sim

Não

Se sim, motivo: _____

QUARTO RETORNO – 12 MESES APÓS A INSERÇÃO

1. Pontuação em Pictograma: Valor absoluto _____

Menor que 100 Entre 100 e 200 Maior que 200

2. Índices hematimétricos:

• Hemograma: Hb: _____ Ht: _____ VCM: _____ HCM: _____ RDW: _____
 _____ GL: _____ Plaquetas: _____

• Índice de saturação de transferrina: _____

• Ferritina sérica: _____

• Ferro sérico: _____

• Capacidade total de ligação do ferro: _____

• Reticulócitos: _____

3. Pontuação no Questionário SF-36:

• Capacidade funcional: _____

• Aspectos físicos: _____

• Dor: _____

• Estado Geral de saúde: _____

• Vitalidade: _____

• Aspectos sociais: _____

• Aspectos emocionais: _____

• Saúde mental: _____

4. Queixas da paciente:

5. Número de consultas em pronto-atendimento ou ginecológicas devido ao sangramento nos últimos 6 meses:

0 1 2 3 4 5 ou mais

6. Medicamentos utilizados para redução do sangramento ou anemia nos últimos 6 meses:

Acido tranexamico/acido epsilonaminocaproico

DDAVP

Transfusao de hemocomponente. Qual: _____ Data: __/__/____

Transfusao de hemoderivados. Qual: _____ Data: __/__/____

Contraceptivos orais combinados. Qual: _____

Pilula de progestageno

Contraceptivos injetáveis

7. Internações anteriores devido a sangramento nos últimos 6 meses:

0 1 2 3 4 5 ou mais

8. Abandono do método:

Sim

Não

Se sim, motivo: _____

ANEXO 4: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESCLARECIMENTOS AO SUJEITO DA PESQUISA

Nome da pesquisa:

AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM COAGULOPATIA HEREDITÁRIA.

Pesquisador responsável:

Profa. Dra. Ana Luiza Lunardi Rocha - CRM/MG: 39643. Contato: ana_lunardi@yahoo.com.br

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende - CRM/MG: 20615. Contato: srezende@medicina.ufmg.br

Dra. Rayana Rolla Campos - CRM/MG: 60121. Contato: rayanarc@hotmail.com

Telefone de contato: 3409-9555 (ambulatório) ou 34099764 (departamento), horário de funcionamento de segunda a sexta-feira de 08:00 às 17:00 horas. Em caso de urgência fora desse horário de funcionamento, entrar em contato pelo telefone: (31) 99120-8829.

1. Informações sobre a medicação e modo de inserção

O sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) difere do dispositivo intrauterino (DIU) porque contém um tipo de hormônio feminino chamado progesterona (levonorgestrel) ao invés do cobre, presente nos DIUs mais comuns.

A grande vantagem dele em relação ao DIU com cobre é a redução do sangramento menstrual causada pelo hormônio ao tornar o endométrio (a casquinha do útero) mais fino. O sangramento menstrual diminui ou deixa a mulher sem menstruar em 60% dos casos, não lhe causando nenhum prejuízo futuro para engravidar ou de saúde.

Já existem estudos que mostraram que o sistema liberador de levonorgestrel pode ser utilizado na maioria das mulheres, havendo poucas contra-indicações ao uso do mesmo. Se você foi convidada a participar do estudo é porque não possui nenhum impedimento médico para usá-lo.

Por conta do hormônio que é liberado, você perderá o padrão regular de sangramento menstrual e passará a ter um padrão irregular e inesperado de sangramento (desde ficar sem menstruar até sangrar pequena quantidade tipo “borra de café” por período prolongado). Não

há como prever quem terá um ou outro padrão de sangramento, mas independentemente do padrão de sangramento, você terá sempre suporte médico para avaliar o sangramento, esclarecer suas dúvidas e minimizá-lo sempre que estiver indicado.

Esse sistema é inserido na cavidade uterina (dentro do útero) durante o período da menstruação ou a qualquer momento desde que tenhamos segurança que a senhora não está grávida. Após sua introdução, poderá sentir uma cólica na barriga.

O sistema intrauterino de levonorgestrel não é biodegradável (ou seja, deve ser retirado, pois o organismo não absorve o material do DIU) e tem efeito para prevenção de gravidez por 5 anos, quando deverá ser removido.

Este método não aumenta o risco de câncer de mama ou útero, assim como não altera a fertilidade. Você poderá engravidar assim que retirar o DIU.

Benefícios do método:

- Não precisará lembrar-se de ingeri-lo diariamente.
- Longa duração: tem duração de cinco anos.
- Método seguro (2 a cada 1000 mulheres poderão engravidar em 5 anos com o DIU liberador de hormônio. A pílula tem um índice de 6 a 8 gestações em 100 mulheres em um ano, e o preservativo de 14 em 100 mulheres em um ano).
- Risco de gravidez ectópica (nas trompas) reduzido (cerca de 2 a cada 10.000 mulheres ao ano).
- O DIU com hormônio reduz dores menstruais e fluxo de sangramento. Algumas mulheres param de menstruar.
- Não interfere nas relações sexuais.
- Rapidamente reversível: basta retirá-lo caso deseje gravidez.

Riscos do método:

- Perfuração da parede do útero (muito raro quando a inserção é feita corretamente 1 em cada 3000 inserções).
- Sangramentos irregulares.
- Pode causar sensibilidade mamária, acne, dor abdominal, dor nas costas, cefaléia, depressão, náuseas, edema que são transitórios e costumam melhorar espontaneamente.

- No caso das pacientes com diagnóstico de doenças hemorrágicas hereditárias, há risco muito pequeno de sangramento aumentado durante e após a inserção do dispositivo.

Além desses riscos descritos, nossa pesquisa engloba o preenchimento de um pictograma para avaliar e quantificar o sangramento e também responder um questionário a respeito da qualidade de vida antes e após o uso do dispositivo. Esse preenchimento e a resposta ao questionário podem causar danos de cunho moral como ansiedade, vergonha, medo ou constrangimento. Estaremos sempre abertos a responder todas as dúvidas para tentar minimizar esse constrangimento.

2. Eficácia em prevenir gravidez

É um método contraceptivo de longa duração (5 anos) e reversível (retirando o DIU você poderá engravidar nos próximos 12 meses). Ele previne a gravidez por dificultar a subida dos espermatozoides (“semente masculina”) pela vagina da mulher e promove alterações nos óvulos (“semente feminina”) e espermatozoides dificultando o encontro dos dois para formação do embrião. Além disso, por conter o hormônio, altera a característica do muco cervical (secreção vaginal que facilita a entrada dos espermatozoides no útero feminino); em alguns casos inibe a ovulação (a liberação do óvulo), como as pílulas comuns fazem. É um método bastante eficaz, com chance de 2 (duas) gravidezes em cada 1000 usuárias do método (similar a laqueadura tubárea) ao ano.

A vantagem é que não necessita de lembrar diariamente de tomá-lo e em caso de desejo de uma nova gravidez, basta removê-lo que a chance de uma nova gestação é igual àquela observada após a parada da pílula anticoncepcional.

3. Justificativa e objetivos da pesquisa

A indicação do Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG) é crescente, tanto pela comodidade, alta eficácia e efeitos colaterais mínimos, além de efeito para tratamento em pacientes com aumento do fluxo menstrual e dor durante a menstruação. Já é estabelecido que o SIU-LNG não aumenta chances de infecção no útero, pode ser usado seguramente em pacientes que nunca tiveram filho e não prejudica na fertilidade da mulher.

Sua participação nesse projeto será ajudar a comprovar o benefício do SIU-LNG na redução do sangramento uterino anormal em pessoas que possuem doenças que alteram a

coagulação sanguínea, promovendo com isso a redução da anemia e melhora da qualidade de vida dessas pessoas.

4. Qual seria sua participação?

Sua participação no projeto implica inicialmente em responder um questionário mensal para avaliação e quantificação do seu sangramento menstrual. Com esse questionário avaliaremos o nível do seu sangramento. Após isso serão realizados exames de sangue para avaliar anemia e uma ultrassonografia endovaginal para avaliar se não há outra alteração no útero que possa aumentar o sangramento. Após isso, você deverá comparecer a colocação do SIU-LNG em local e data pré estabelecidos. Um controle ultrassonográfico será feito após 30 dias do procedimento. Após três, seis e doze meses da colocação do DIU, será marcada uma nova consulta e serão repetidos os exames de sangue e o questionário, para avaliar a melhora do sangramento e a melhora da anemia (se houver), ou a melhora dos níveis dos exames de sangue realizados. Qualquer efeito adverso que você apresente poderá procurar o local que colocou o DIU que será avaliada e tratada sempre que tiver necessidade. A ultrassonografia endovaginal e os exames de sangue são necessários independente da participação na pesquisa, sendo fundamentais para o acompanhamento em relação ao sangramento vaginal.

5. Reações adversas descritas pelo fabricante

Serão explicados todos os efeitos adversos e se, em algum momento da pesquisa, você desejar retirar o DIU, tem todo direito de fazê-lo.

- **Reações com frequência entre 1% a 10%:** edema (inchaço) aumento de peso corpóreo, labilidade emocional (humor instável), humor depressivo, dor de cabeça, acne, dor abdominal, náuseas, dor na mama, aumento de secreção vaginal, dor nas costas;
- **Reações pouco frequentes (<1%):** infecção vaginal, alopecia (queda de cabelo), prurido (coceira);
- Além disso, podem ocorrer, raramente (<1%), alterações na libido (na vontade de ter relação sexual); distensão abdominal e perfuração de útero (1 caso em cada 3000 inserções).

6. Custo da medicação

Você não terá gastos, a medicação será fornecida pela pesquisadora.

7. Formas de ressarcimento e indenização:

Não haverá recompensa financeira para os pacientes que participarem do estudo. Na eventualidade de que qualquer paciente venha a necessitar de qualquer tratamento e ou medicação relacionados à pesquisa, estes serão fornecidos gratuitamente, sob nossa responsabilidade.

Quanto à indenização, não há uma previsão de seguro para cobertura de indenização. Entretanto, em nenhum momento desconsidera-se o direito da paciente obter indenização por eventuais danos que julgar pertinente.

8. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Este projeto obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da UFMG, conforme as normas de Resolução CNS196/96. Além disto, todos os aspectos éticos da pesquisa foram avaliados pelo referido comitê. Se você tiver alguma dúvida sobre os aspectos éticos da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa (COEP) da UFMG. Esta encontra-se no endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha - Belo Horizonte - MG – CEP:31270-901. Unidade Administrativa II - 2º Andar - Sala: 2005, horário de funcionamento: de 9:00h às 11:00 e de 14:00h às 16:00h. Telefone de contato: 3409-4592.

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo chamado “AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM COAGULOPATIA HEREDITÁRIA” como voluntária. Fui devidamente informada em detalhes pelo(s) pesquisador(es) responsável(is) no que diz respeito ao objetivo da pesquisa, aos procedimentos que serei submetida, aos riscos e benefícios, à forma de ressarcimento no caso de eventuais despesas, bem como à indenização se houver danos decorrentes da pesquisa. Declaro que tenho pleno conhecimento dos direitos e das condições que me foram asseguradas, aqui listados: posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento; a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida a respeito dos procedimentos, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas com

a pesquisa e o tratamento a que serei submetido; a segurança de que não serei identificada e que será mantido o caráter confidencial da informação relacionada a minha privacidade; o compromisso de que me será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que esta possa afetar a minha vontade de continuar dele participando; o compromisso de que serei devidamente acompanhada e assistida durante todo o período de minha participação no projeto, bem como de que será garantida a continuidade do meu tratamento, após a conclusão dos trabalhos da pesquisa.

Declaro, ainda, que concordo inteiramente com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade de participar desse estudo. Este termo foi elaborado em duas vias, sendo que recebi uma cópia e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Se você concordar com a pesquisa assine abaixo:

Assinatura do participante

Assinatura do investigador

ANEXO 5: APROVAÇÃO PELA UNIDADE FUNCIONAL

**Unidade Funcional Ginecologia,
Obstetrícia e Neonatologia**

A Unidade Funcional Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia têm como parecer favorável, à realização do Projeto de Pesquisa intitulado **“AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM COAGULOPATIA HEREDITÁRIA”**, nesta Unidade Funcional.

Reiteramos que a sua realização será liberada por essa Unidade Funcional desde que não haja custos para Unidade Funcional da Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia.

Belo Horizonte, 30 de junho de 2.016.


Profa. Myrian Fátima de Siqueira Celani
Coordenadora Médica da Ginecologia


Denise de Fátima Torres
Chefe da Unidade Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia.
Hospital das Clínicas - UFMG

Denise de Fátima Torres
Insc.: 12129-0
Gerente UFGONeo - HC

ANEXO 6: APROVAÇÃO PELA CÂMARA DEPARTAMENTAL**Faculdade de Medicina da UFMG**

Universidade Federal de Minas Gerais
Departamento de Ginecologia e Obstetria - GOB

**Parecer GOB 014/2016****Parecer**

Título: Avaliação do uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel no controle do sangramento uterino anormal em pacientes com coagulopatia hereditária

Autor: Profa. Ana Luiza Lunardi Rcoha Baroni

I – Relatório:

O projeto tem parecer favorável da Unidade Funcional Ginecologia, Obstetria e Neonatologia do HC/UFMG e registro no CONEP.

II - Análise:

O projeto de pesquisa objetiva "Avaliar a eficácia do uso do DIU-LNG no controle e redução do sangramento menstrual aumentado em pacientes com coagulopatias hereditárias, comparando. Através do pictograma, o volume de sangramento dessas pacientes antes e após 3 e 6 meses de inserção do dispositivo. Avaliar a proporção dessas pacientes que evoluirão com amenorreia. Comparar o nível de hemoglobina, ferro sérico e ferritina das pacientes antes, após 3 e 6 meses de inserção de DIU-LNG. Avaliar a melhoria da qualidade de vida das pacientes após a inserção do dispositivo, segundo informação das próprias usuárias".

O estudo será realizado no Ambulatório de Ginecologia da UFMG. Serão selecionadas pacientes com coagulopatias hereditárias, com idade entre 16 e 52 anos, acompanhadas no Serviço de Hematologia e Hemoterapia, que tenham quadro de menorragia. Estas pacientes serão convidadas a participar do estudo e caso concordem assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido. O seguimento destas pacientes se dará no Ambulatório de Ginecologia da UFMG, com repetição do questionário do sistema de avaliação pictorial de sangramento após 3 e 6 meses de inserção do DIU-LNG. Serão também repetidos os exames de sangue após 3 e 6 meses de inserção, para avaliara alterações na hemoglobina, ferritina e

Av. Professor Alfredo Balena, 190 - sala 213 - Santa Efigênia
CEP 30130100 - Belo Horizonte MG - Brasil

☎ +55 (31) 3409-9764
www.medicina.ufmg.br

Faculdade de Medicina da UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - GOB



ferro sérico.

A realização do projeto não implica em custos para a UFMG, uma vez que os dispositivos intrauterinos foram doados pelo Prof. Bahamondes da UNICAMP e os gastos com impressão de documentos, formulários e TCLE ficarão a cargo dos pesquisadores.

Desta forma, nada há que obste a aprovação do projeto de pesquisa, sendo de relevância para a geração de conhecimento e de informações técnicas.

AVALIAÇÃO FINAL DA PROPOSTA

- APROVADO SEM RESTRIÇÕES
 DILIGÊNCIA
 NÃO APROVADO

PARECER APROVADO PELA CÂMARA DEPARTAMENTAL EM 26/08/2016

Prof. Juliana Silva Barra
 Subchefe do Departamento
 de Ginecologia e Obstetrícia
 Faculdade de Medicina/UFMG

Prof. Márcia Mendonça Carneiro
 Chefe Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
 Presidente da Câmara Departamental

Av. Professor Alfredo Balena, 190 - sala 213 - Santa Efigênia
 CEP 30130100 - Belo Horizonte MG - Brasil

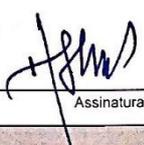
+55 (31) 3409-9764
www.medicina.ufmg.br

ANEXO 7: FOLHA DE ROSTO DA PLATAFORMA BRASIL



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO DO DISPOSITIVO INTRAUTERINO COM LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL NO CONTROLE DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL EM PACIENTES COM COAGULOPATIA HEREDITÁRIA.			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 50			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: ANA LUIZA LUNARDI ROCHA BARONI			
6. CPF: 035.250.646-67		7. Endereço (Rua, n.º): DOS BANDEIRANTES 1061 SION 401 BELO HORIZONTE MINAS GERAIS 30315000	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (31) 3016-1926	10. Outro Telefone:
		11. Email: ana_lunardi@yahoo.com.br	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>06</u> / <u>09</u> / <u>2016</u>		 Assinatura <u>Baroni</u>	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Universidade Federal de Minas Gerais		13. CNPJ:	14. Unidade/Orgão: Faculdade de Medicina da UFMG
15. Telefone: (31) 3409-5000		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Prof. Humberto José Alves</u>		CPF: <u>244.863.106-91</u>	
Cargo/Função: <u>Vice-Diretor</u>		 Assinatura	
Data: <u>08</u> / <u>09</u> / <u>16</u>		Prof. Humberto José Alves Vice-Diretor Faculdade de Medicina UFMG Inscrição UFMG: 109037 Inscrição SIAPE: 323721	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

