

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Francisco de Assis Nunes Pereira

**ANÁLISE CRÍTICA DO SISTEMA INTRA-UTERINO
DE LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL E DO
BALÃO TÉRMICO COMO ALTERNATIVAS À
HISTERECTOMIA NO TRATAMENTO DO
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL**

Belo Horizonte

2012

FRANCISCO DE ASSIS NUNES PEREIRA

**ANÁLISE CRÍTICA DO SISTEMA INTRA-UTERINO
DE LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL E DO
BALÃO TÉRMICO COMO ALTERNATIVAS À
HISTERECTOMIA NO TRATAMENTO DO
SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde da Mulher.

Área de Concentração: Ciências da Reprodução Humana.

Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho.

Co-Orientador: Rubens Lene Carvalho
Tavares.

Belo Horizonte

2012

Pereira, Francisco de Assis Nunes.

.P436a Análise crítica do Sistema Intra-Uterino de Liberação de Levonorgestrel e do Balão Térmico como alternativas à histerectomia no tratamento do sangramento uterino anormal.[manuscrito]. / Francisco de Assis Nunes Pereira. - - Belo Horizonte: 2012. 108f.: il.

Orientador: Agnaldo Lopes da Silva Filho.
Co-orientador: Rubens Lene Carvalho Tavares.
Área de concentração: Saúde da Mulher.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sangramento uterino anormal. 2. Histerectomia. 3. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. 4. Ablação de endométrio. 5. Dissertações acadêmicas. I. Silva Filho, Agnaldo Lopes. II. Tavares, Rubens Lene Carvalho. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Medicina. IV. Título

AGRADECIMENTOS

Eu gostaria de agradecer primeiramente a Deus, pelo benção da vida, e por me permitir conviver e trabalhar com todas as pessoas que estão aqui hoje.

Gostaria de agradecer à minha esposa Maria Thereza e aos meus filhos Francisco e Maria Luiza, por serem luz na minha vida e pela compreensão da minha ausência nas últimas semanas;

Aos meus pais, Athos e Vera, pelo amor incondicional, exemplo e incentivo;

Ao Prof. Aroldo, pelo privilégio de ter sido seu aluno e amigo. Obrigado por me dar a honra de ter participado desse momento.

Aos Professores Agnaldo e Rubens, pela valiosa orientação, sempre instigantes na busca do aperfeiçoamento;

Aos Professores Walter, Ricardo, Eduardo, Juliana e Andrezza, pelo gentil e solícito aceite em participar da minha avaliação, abrindo mão de inúmeras outras coisas mais importantes. Estou muito feliz com a presença de vocês;

Aos meus colegas e amigos do Laboratório de Reprodução Humana do HC, que souberam entender a minha ausência nesses dias, me ajudando a manter todas as atividades de assistência aos pacientes,

Aos meus irmãos Maria Clara e Pedro, e Rezek e Natália, pela torcida e carinho;

E a todos os demais amigos e familiares que perto ou longe rezaram e torceram por mim.

RESUMO

O sangramento uterino anormal (SUA) possui grande prevalência e enorme repercussão clínica, pessoal e financeira, trazendo redução da qualidade de vida e altos custos ligados ao tratamento. A histerectomia é altamente eficaz, mas associa-se com complicações graves. Novos métodos alternativos estão disponíveis, sendo menos invasivos, preservando o útero, e anunciando vantagens como menor morbidade, retorno mais rápido às atividades, menores custos e menos complicações, mas os estudos atuais ainda apontam considerável índice de falhas. Os objetivos são: 1) avaliar as evidências na literatura sobre a eficácia dos novos métodos, o impacto na qualidade de vida, na satisfação das pacientes, na probabilidade de se evitar a histerectomia e na possibilidade de definição do melhor método; 2) comparar os resultados de longo prazo do sistema intra-uterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) e da ablação endometrial por balão térmico (AEBT) no tratamento do SUA; 3) determinar os custos diretos e indiretos envolvidos com o SIU-LNG, com a AEBT e com a histerectomia, incluindo falhas e complicações. Foram pesquisados artigos publicados nas bases Pubmed, Lilacs e Cielo, de 1980 a 2012, realizado um estudo randomizado do SIU-LNG e da AEBT no tratamento do SUA e realizado um estudo comparativo dos custos envolvidos no uso do SIU-LNG, da AEBT e da histerectomia. Os resultados mostram que o SIU-LNG e as técnicas de ablação de endométrio possuem alta eficácia, melhoram a qualidade de vida, têm alta taxa de satisfação e reduzem em pelo menos 50% a realização de histerectomias. A longo prazo, o SIU-LNG apresentou melhores resultados que a AEBT evidenciados em menores taxas de histerectomia e de perda sanguínea, e maiores níveis de hemoglobina e de índices de satisfação. Os custos envolvidos com o uso do SIU-LNG no tratamento do SUA são consideravelmente menores do que com a AEBT e a histerectomia. Considerando as questões avaliadas, e ressaltando a reversibilidade e a preservação da fertilidade, o SIU-LNG parece apresentar maior número de aspectos positivos, que o credenciaríamos ser indicado como primeira opção em relação à AE e à histerectomia no tratamento do SUA.

Palavras-chave: Hemorragia uterina; histerectomia; dispositivos intra-uterinos; técnicas de ablação endometrial; útero.

ABSTRACT

Heavy menstrual bleeding (HMB) is a prevalent symptom, bringing significant impact in quality of life and leading to high direct and indirect costs associated with treatment. Although highly effective, hysterectomy is associated with high costs and severe complications. Actually, minimally invasive methods are available. These techniques are minimally invasive, preserv the uterus, and show the potencial advantages of less morbidity, faster return to dayly activities, lower costs and fewer severe complications, but still present considerable failure rates. The aims of this review are: 1) to evaluate literature evidences about the efficacy, impact in quality of life, patient satisfaction, probability of hysterectomy avoidance and possibility to indicate the best method; 2) to compare the long term results of treatment of HMB with levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) and with thermall balloon endometrial ablation (TBEA); 3) to estimate the direct and indirect costs of the LNG-IUS,,the TBEA and hysterectomy in the treatment of HMB, including the costs of the failures and complications. A search was performed in Pubmed, Lilacs and Cielo databanks, from 1980 to 2012; a randomized controlled trial comparing the long term results of both LNG-IUS and TBEA was conducted and a comparative study of the treatment cost with LNG-IUS, TBEA and hysterectomy was performed. The results show that the LNG-IUS and endometrial ablation techniques have high efficacy, improve quality of life, have great satisfaction indices, and can reduce at least to the half the need for hysterectomy. In the long term comparison, the LNG-IUS performed better than TBEA as smaller hysterectomy rates, higher hemoglobin levels, minor blood loss and higher satisfaction rates were found. The overall costs of treating HMB with SIU-LNG were lower than with TBEA and hysterectomy. Taking all these issues into consideration, and highlighting the total reversibility and fertility preservation, the LNG-IUS seems to have more positive aspects, accrediting it as the first line treatment over TBEA and hysterectomy for HMB.

Keywords: *uterine hemorrhage; hysterectomy; intrauterine devices; endometrial ablation techniques; uterus.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Ablação endometrial
AEBT	Ablação endometrial por balão térmico
EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SUA	Sangramento uterino anormal
SIU-LNG	Sistema intra-uterino de liberação de levonorgestrel

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Justificativas	12
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo geral.....	14
2.2 Objetivos específicos	14
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	15
4 Alternativas à histerectomia no sangramento uterino anormal: utopia ou realidade?.....	16
5 <i>Long-term results of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial</i>	32
6 Alternativas à histerectomia para tratamento do sangramento uterino anormal: uma análise sob a perspectiva dos custos.....	57
7 DISCUSSÃO.....	75
8 CONCLUSÕES.....	80
REFERÊNCIAS.....	81
ANEXOS E APÊNDICES.....	85

1 INTRODUÇÃO

A mulher é, do ponto de vista biológico, um ser cíclico e pulsátil. A sua ciclicidade é expressa através da função reprodutiva; ela nasce, cresce e inicia com a puberdade a sua capacidade de manutenção da espécie, quando passa a ter os ciclos menstruais, e marca o final da sua capacidade reprodutiva com a chegada da menopausa. Durante a menacme, ela cicla mensalmente e seus hormônios passam por alterações de pulsos (frequência e intensidade) que vão produzir diferentes concentrações hormonais durante o ciclo menstrual¹.

A fisiologia endócrina da mulher é comparada a uma orquestra: os instrumentos são os órgãos; as notas representam os hormônios, fatores parácrinos e autócrinos e os neurotransmissores; o regente é o ovário e o primeiro violino é o hipotálamo, que modula os eventos endócrinos. A sinfonia bem executada representa a harmonia de todos os setores envolvidos; quando alguém “atravessa”, aparecem as doenças².

A mulher experimenta, em média, 400 menstruações durante a sua vida. Trata-se de um evento periódico com manifestação aproximada de 28 dias, que se inicia com a menarca e termina com a menopausa, representando a descamação endometrial. Para algumas mulheres, essa natural e complexa ação pode representar sério problema, quando o sangramento se torna excessivo³.

A prevalência do sangramento uterino aumentado (SUA) varia de 8 a 27% das mulheres no menacme, baseado em critérios subjetivos. Essa variação sofre influência da variação na percepção da menstruação de acordo com as diferenças sócio-culturais entre os países⁴.

O termo SUA não é específico de nenhuma etiologia, e engloba sangramentos anormais relacionados à gravidez, anormalidades da coagulação, alterações anatômicas, disfunções hormonais ou ovulatórias, uso de medicamentos, entre outros⁵.

Existe porém um grupo de pacientes que muitas vezes não demonstra alterações sistêmicas ou anatômicas através dos métodos propedêuticos tradicionais. O padrão de SUA apresentado por essas pacientes pode variar, mas frequentemente apresenta sangramento cíclico, com fluxo aumentado em volume e às vezes em duração. Em trabalhos internacionais, tem sido utilizado o termo *heavy menstrual bleeding* para se referir a essas pacientes. Como não encontramos um termo ideal consagrado na língua portuguesa que carregue o mesmo significado, utilizaremos ao longo deste trabalho o termo SUA em referência ao padrão de sangramento apresentado por esse grupo de pacientes.

A limitação imposta pelo SUA pode causar transtornos na área pessoal, profissional, conjugal, além de prejuízos financeiros e piora na qualidade de vida⁶.⁷. Estima-se que mulheres com SUA percam cerca de 4 semanas de trabalho por ano nos EUA devido ao sangramento, o que equivale à perda de U\$1.692,00 por ano por cada paciente⁸. O SUA, além dos transtornos inerentes à perda sanguínea, pode aumentar o risco de sintomas associados como a dismenorréia⁹. Além disso, a grande maioria das pacientes protela a busca pelo tratamento definitivo, como a histerectomia, devido aos riscos de complicações e o tempo exigido para recuperação¹⁰.

O tratamento medicamentoso normalmente é considerado de primeira escolha, por ser menos invasivo, sendo é eficaz em aproximadamente 50% das pacientes. Entretanto, essas mulheres freqüentemente devem manter o uso contínuo da medicação por longos períodos¹¹. A histerectomia é considerada o tratamento definitivo, mas vem acompanhada de altos riscos de complicações e maior tempo exigido para recuperação, não atingindo a expectativa de algumas pacientes¹².

Quase 520.000 histerectomias por causas benignas foram realizadas nos EUA em 2005¹³, sendo 20% para tratamento específico do SUA¹². Na perimenopausa, essas taxas podem chegar a 50%¹⁴. Estatísticas indicam que, na faixa dos 60 anos, cerca de um terço das mulheres americanas já foi submetida à histerectomia¹⁵. A taxa de mortalidade pode variar de 6 a 11 a cada 10.000 mulheres, exceto por indicações obstétricas ou por câncer, enquanto as taxas de morbidade variam de 3 a 50%¹⁶. Calcula-se gasto anual nos EUA de 4 bilhões de dólares na realização de histerectomias por causas benignas¹⁷.

Existem evidências que apontam que as mulheres preferem em primeiro momento tratamentos menos radicais. Um estudo em Hong Kong apontou que 87% das pacientes com menorragia preferiam iniciar o tratamento do SUA com medicamentos, e nenhuma delas escolheu a histerectomia como primeira opção¹⁸.

A melhoria na qualidade de vida das pacientes com SUA tem se tornado uma das prioridades no atendimento médico¹⁹. As deficiências do tratamento medicamentoso associadas à alta morbidade e custo das histerectomias motivaram a busca por novas técnicas menos agressivas para o tratamento do SUA. Essas alternativas ofereceriam as vantagens potenciais de menor morbidade, recuperação mais breve, com retorno mais rápido às atividades habituais, menores custos e menos complicações graves. Outras complicações geralmente associadas à histerectomia, como lesão ureteral ou vesical, lesão de alças intestinais, hérnias abdominais, infecção de ferida e fístulas vaginais também não ocorrem nos novos procedimentos, ou são muito raros²⁰.

1.1 Justificativas

Nos últimos anos, várias técnicas alternativas à histerectomia têm sido propostas para o tratamento do sangramento uterino anormal, como o Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG) e as técnicas de ablação endometrial (AE) de primeira e de segunda geração. Entretanto, para justificar a disseminação dessas técnicas e a eventual substituição da histerectomia são necessárias evidências de sua eficácia, tolerabilidade, aceitação, efeitos colaterais,

complicações, assim como análises de custo e seguimentos de longo prazo das pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Avaliar o Sistema Intra-Uterino de Liberação de Levonorgestrel e a Ablação Endometrial por Balão Térmico como alternativas à histerectomia no tratamento do sangramento uterino anormal.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a eficácia, impacto na qualidade de vida, taxa de satisfação, aceitação do método pelas pacientes, capacidade dos métodos de evitar a histerectomia e fatores preditivos da performance dos métodos;
- Comparar os resultados a longo prazo do uso do SIU-LNG com a AEBT no tratamento do SUA;
- Determinar os custos diretos e indiretos envolvidos no uso do SIU-LNG, AEBT e histerectomia, assim como os custos gerados pela ocorrência de falhas e complicações desses métodos no contexto do Sistema Único de Saúde e no sistema de saúde suplementar.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada foi específica para cada um dos objetivos específicos propostos. Para o primeiro objetivo, foi realizada revisão de literatura através das bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo. Para o segundo objetivo, foi realizado um estudo prospectivo randomizado, com seguimento de 5 anos, comparando o uso do SIU-LNG com a AEBT no tratamento do SUA. Para o terceiro objetivo, foram utilizados os dados do estudo randomizado comparando o SIU-LNG com a AEBT e um grupo paralelo de pacientes submetidas a histerectomia no mesmo período. Determinou-se o número de eventos ocorridos (consultas, exames, procedimentos, cirurgias, complicações, falhas) desde o diagnóstico, preparação para o tratamento, realização do tratamento, e acompanhamento por 5 anos, assim como os respectivos valores constantes na tabela do SUS e do sistema de saúde complementar, com determinação dos custos finais de cada um dos tratamentos. Foram incluídos os custos do período de afastamento do trabalho das pacientes. Cada um dos objetivos foi trabalhado na forma de um artigo científico, e será apresentado a seguir no formato já submetido a periódicos científicos nacionais e internacionais.

Alternativas à Histerectomia no Sangramento Uterino Anormal: Utopia ou Realidade?

Alternatives to hysterectomy in the treatment of heavy menstrual bleeding: utopia or reality?

Francisco de A. N. PEREIRA, Agnaldo L. SILVA FILHO, Rubens L. C. TAVARES

Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG

Av. Prof. Alfredo Balena, 110, 9º andar, Ala Norte, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG, CEP 30130-110

31-3409-9485

31-3409-9299 (fax)

fassisnp@gmail.com

RESUMO

O sangramento uterino anormal possui grande prevalência e enorme repercussão clínica, pessoal e financeira, trazendo redução da qualidade de vida das pacientes. Atualmente, novos métodos alternativos à histerectomia estão disponíveis quando há falhas no tratamento clínico. O objetivo desse trabalho é avaliar as evidências na literatura médica acerca da eficácia desses novos tratamentos, assim como o impacto na qualidade de vida, na satisfação das pacientes, na probabilidade de se evitar uma histerectomia e na possibilidade de definição do melhor método. Os resultados mostram que o SIU-LNG e as técnicas de ablação de endométrio possuem alta eficácia, melhoram a qualidade de vida, têm alta taxa de satisfação e são capazes de reduzir em pelo menos 50% a realização de histerectomias. Ao somar-se a isso a reversibilidade e a preservação da fertilidade, o SIU-LNG poderia então ser considerado como a primeira opção frente à AE e à histerectomia.

Palavras-chave: Hemorragia uterina; histerectomia; dispositivos intrauterinos; técnicas de ablação endometrial; útero.

ABSTRACT

Heavy menstrual bleeding is a prevalent symptom, bringing significant impact in quality of life. Actually, minimally invasive methods are available, besides hysterectomy, when clinical treatment fails. The aim of this review is to evaluate literature evidences about the efficacy, impact in quality of life, patient satisfaction, probability of hysterectomy avoidance and possibility to indicate the best method. The results show that the LNG-IUS and endometrial ablation techniques have high efficacy, improve quality of life, have great satisfaction indices, and can reduce at least to the half the need for hysterectomy. In addition to that, taking into consideration the reversibility and the fertility preservation, the LNG-IUS could be considered as first choice over AE and hysterectomy for the treatment of heavy menstrual bleeding.

Key words: Uterine Hemorrhage; Hysterectomy; Intrauterine Devices; Endometrial Ablation Techniques; Uterus.

INTRODUÇÃO

O sangramento uterino anormal (SUA) é uma condição que afeta aproximadamente 22% das mulheres que menstruam e mais de 10 milhões de americanas a cada ano, representando, dessa forma, um dos problemas mais comuns na clínica ginecológica¹. No Brasil, a prevalência pode chegar a 35,3% nas mulheres de 18 a 45 anos².

O SUA pode causar transtornos na área pessoal, profissional, conjugal, além de prejuízos financeiros e piora na qualidade de vida^{3, 4}. Estima-se que mulheres com SUA percam cerca de 4 semanas de trabalho por ano nos EUA devido ao sangramento, o que equivale à perda de U\$1.692,00 por ano por cada paciente⁵.

Diante de uma paciente com quadro de SUA sempre deve ser tentado o diagnóstico etiológico. A chance de sucesso de qualquer tratamento é bem maior quando realizado de forma específica para a causa. Pacientes que apresentem SUA relacionado a problemas gestacionais têm acompanhamento e seguimento absolutamente próprios para a situação. Pacientes com SUA secundário à anovulação podem ser satisfatoriamente controladas com medicamentos. Pacientes com SUA secundário a alterações anatômicas do útero podem ser controladas com medicamentos ou cirurgias específicas, enquanto quadros de SUA secundários a outras doenças sistêmicas devem ter seu tratamento vinculado à tentativa de controle da comorbidade⁶.

Existe porém um grupo de pacientes que muitas vezes não demonstra alterações sistêmicas ou anatômicas através dos métodos propedêuticos tradicionais. O padrão de SUA apresentado por essas pacientes pode variar, mas frequentemente apresenta-se com sangramento cíclico, fluxo aumentado em volume e às vezes em duração. Para esse grupo de pacientes, apesar de ser tentado como primeira escolha, o tratamento clínico parece ter menor eficácia, sendo comum a ocorrência de sangramentos refratários⁷.

A histerectomia é considerada o tratamento definitivo, mas vem acompanhada de altos riscos de complicações e maior tempo exigido para recuperação⁸. Quase 520.000 histerectomias por causas benignas foram realizadas nos EUA em 2005⁹, sendo 20% para tratamento específico do SUA¹⁰. A taxa de mortalidade pode variar de seis a 11 a cada 10.000 mulheres, exceto por indicações obstétricas ou por câncer, enquanto as taxas de morbidade variam de 3 a 50%¹¹. Calcula-se gasto anual nos EUA de 4 bilhões de dólares na realização de histerectomias por causas benignas¹².

As deficiências do tratamento medicamentoso associadas à alta morbidade e ao custo das histerectomias motivaram a busca por novas técnicas menos invasivas para o tratamento do SUA, como o Sistema Intrauterino de Liberação de Levonorgestrel (SIU-LNG), as técnicas de ablação endometrial (AE), a embolização de artérias uterinas e a cirurgia ultrassônica guiada por Ressonância Nuclear Magnética. Essas alternativas ofereceriam as vantagens potenciais de menor morbidade, recuperação mais breve, com retorno mais rápido às atividades habituais, menores custos e menos complicações graves¹³. Entretanto, há controvérsias acerca dos resultados desses métodos no tratamento do SUA.

O objetivo desse trabalho é avaliar as evidências na literatura dos métodos alternativos à histerectomia no tratamento do SUA, em relação a sua eficácia, impacto na qualidade de vida, satisfação das pacientes, probabilidade de se evitar a histerectomia e possibilidade de definição do melhor método.

METODOLOGIA

Foi realizada busca de trabalhos publicados em periódicos nacionais e internacionais que avaliassem a eficácia dos métodos alternativos à histerectomia no tratamento do SUA. As palavras chaves empregadas foram *levonorgestrel intrauterine, hysterectomy, endometrial ablation, uterine artery embolization, heavy menstrual bleeding*. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Lilacs, sem limite inicial, até a data de 10/05/2012. Procurou-se priorizar a avaliação dos estudos clínicos randomizados e controlados, além de metanálises e revisões sistemáticas que ajudassem no entendimento das vantagens e desvantagens de cada um dos métodos de tratamento.

Utilizou-se a classificação por grau de recomendação e força de evidência, em A (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados), B (ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle), C (relatos ou séries de casos), e D (baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais). Estudos de coorte prospectiva e transversais foram incluídos apenas quando estudos de maior qualidade não foram identificados.

Foram identificados inicialmente 460 artigos, mas apenas 23 apresentavam informações pertinentes aos objetivos desse trabalho e foram selecionados para inclusão nessa revisão (Fluxograma 1).

DISCUSSÃO

O sangramento uterino anormal é importante problema de saúde pública devido à sua grande prevalência, seus impactos nas esferas biológica, emocional, afetiva e financeira, redução da qualidade de vida, além dos enormes custos envolvidos nos cuidados dessas pacientes¹⁴.

A era da histerectomia como única opção após falha do tratamento clínico acabou. Se não são resolutivos para 100% das pacientes, os métodos de tratamento alternativos à histerectomia têm se mostrado eficazes em um número expressivo de casos, com resultados similares, ou pelo menos próximos da histerectomia. Os métodos alternativos que têm demonstrado melhores resultados no tratamento do SUA são o SIU-LNG e a AE. Outras técnicas como embolização de artérias uterinas e a cirurgia ultrassônica guiada por RNM têm seu papel definido no tratamento de miomas uterinos, mas são muito pouco estudadas e empregadas atualmente no tratamento do SUA não associado a miomas.

Quais os métodos mais eficazes para se reduzir o sangramento e melhorar as taxas de hemoglobina?

Do ponto de vista da redução ou parada do SUA, é desigual a comparação direta dos tratamentos com a histerectomia, pois essa última levará 100% das pacientes à amenorreia. Quando se compara o SIU-LNG com a AE, com seguimento máximo de 1 a 2 anos, quatro estudos randomizados mostraram resultados semelhantes entre os grupos¹⁵⁻¹⁸ (A), dois estudos mostraram maior redução na AE por balão térmico (AEBT)^{19, 20} (A) e um estudo mostrou maior redução no SIU-LNG²¹ (A). Foi realizada uma metanálise que incluiu apenas os dois estudos que já apontavam maior redução do sangramento na AEBT^{19, 20}, e, conseqüentemente, seu resultado também apontou nessa direção⁷ (A). É importante ressaltar que todos os trabalhos mostraram redução significativa do sangramento com o uso do SIU-LNG e da AE. Como a maioria dos estudos comparando essas duas técnicas tem seguimento curto, fica a dúvida sobre a manutenção, piora ou melhora dos resultados com o tempo, pois existem

relatos na literatura de que a eficácia da AE poderia diminuir com o tempo²², assim como as taxas de amenorreia do SIU-LNG tenderiam a ser progressivas²³.

Em relação à melhora nos níveis de hemoglobina, o SIU-LNG tem eficácia semelhante à histerectomia ²⁴ (A). Na comparação do SIU-LNG com a ablação de endométrio, a melhora foi semelhante em ambos os grupos em 3 estudos ^{15, 18, 20} (A), com um estudo mostrando maior aumento da hemoglobina na AE ²⁵ (A), sempre com seguimento máximo de 1 ano.

Qual o impacto dos métodos alternativos à histerectomia na qualidade de vida das pacientes?

Historicamente a histerectomia vem sendo considerada como o melhor método para aumentar a qualidade de vida das pacientes com SUA. Esse referencial portanto é adotado na avaliação da qualidade de vida. Segundo a literatura, o SIU-LNG e a histerectomia atingem resultados semelhantes, com melhoria da qualidade de vida, mas sem diferença entre os tratamentos ^{23, 24, 26, 27}.(A) Na comparação do SIU-LNG com a AE na qualidade de vida, os resultados são conflitantes: três estudos mostram melhoria em ambos os grupos, sem diferenças entre eles ^{15, 21, 28} (A); um estudo não identificou melhoria na qualidade de vida com nenhum dos tratamentos, também sem diferença entre os grupos ¹⁸ (A); enquanto dois estudos encontraram aumento da qualidade de vida nos dois grupos, mas aumento maior ocorreu no grupo da AE ^{20, 25} (A). Metanálise realizada não encontrou diferenças na qualidade de vida entre o SIU-LNG e a AE ⁷ (A).

Qual método apresenta maior taxa de satisfação por parte das pacientes?

Hoje em dia, o grau de satisfação das pacientes tem sido bastante valorizado. Os estudos têm mostrado que todos os tratamentos para o SUA apresentam altas taxas de satisfação por parte das pacientes (A). Entre o SIU-LNG e a histerectomia a satisfação foi semelhante, em seguimento de 5 anos ²³ (A). Na

comparação do SIU-LNG com a AE, após 1 ou 2 anos^{7, 15, 19, 21} (A) e na comparação da AE com histerectomia, também não há diferenças²⁹ (A).

Qual a proporção de pacientes opta por uma técnica minimamente invasiva ao saber que existem possibilidades de falhas?

Em um interessante estudo que avaliou a decisão das pacientes de se submeter a um tratamento minimamente invasivo para tratamento do SUA, encontrou-se que a maioria das pacientes com SUA aceitaria correr um risco de 50% de falhas desses tratamentos para tentar evitar a histerectomia³⁰ (C).

Qual a probabilidade dos métodos alternativos realmente evitarem a histerectomia? Os resultados de curto prazo se mantêm a longo prazo?

Talvez uma das grandes dúvidas de um médico ao propor um tratamento alternativo à histerectomia para uma paciente com SUA seria se aquele tratamento de fato oferece alguma probabilidade de se evitar a histerectomia, ou se ele apenas adia a histerectomia para um segundo momento. Na comparação do SIU-LNG com histerectomia, a taxa de falha do SIU-LNG levando a necessidade de histerectomia foi de 20% em 1 ano, 42% em 5 anos e 46% após 10 anos²⁹ (A). Quando se compara a AE com a histerectomia, o índice de falhas da AE exigindo alguma reintervenção em 1 a 4 anos varia de 16 a 42%, (em 10 a 29% das pacientes houve necessidade de histerectomia)^{22, 29} (A). Estudos comparando o SIU-LNG com AE mostram resultados ainda controversos: um estudo não mostrou diferenças nas taxas de falhas após 1 ano (28% no grupo SIU-LNG vs. 26% no grupo AEBT)^{18, 21} (A); um estudo mostrou maiores taxas de falha após 2 anos no SIU-LNG do que no AEBT (39,8% vs. 23,1%)¹⁹ (A). Não há estudos comparando o SIU-LNG com a AEBT com seguimento maior que dois anos.

Avaliando esses resultados, todos eles extraídos de estudos randomizados, controlados, assim como metanálises, verificamos que a taxa de falha foi sempre menor que 50%. Isso equivale a dizer que a utilização desses métodos,

quando bem indicados, vai reduzir em pelo menos 50% o número das hysterectomias que seriam realizadas para o tratamento do SUA.

Existem fatores preditivos do sucesso ou fracasso dos métodos alternativos?

Num cenário ideal, deveria haver meios de se identificar quais as pacientes responderiam com sucesso às técnicas minimamente invasivas, assim como identificar fatores que pudessem antecipadamente prever a falha dos tratamentos em outras pacientes. Para essas últimas, a hysterectomia poderia ser oferecida como primeira opção de tratamento. São poucas os estudos que fornecem informações a esse respeito. Um estudo avaliou os achados anatomopatológicos de hysterectomias de pacientes que tiveram falhas do SIU-LNG no tratamento do SUA e identificou a presença de miomas na maioria dos casos³¹ (C).

Fatores preditivos positivos do sucesso da AE em 816 pacientes avaliadas por um estudo foram: pacientes maiores de 45 anos, histerometria menor que 9cm e espessura endometrial menor que 4mm³² (C). Fatores ligados a mau prognóstico são idade jovem, presença de miomas, duração do fluxo menstrual maior que 9 dias, útero retrovertido e espessura endometrial maior que 4mm^{14, 33} (C).

Há evidências de qual é o melhor método?

Não existe nenhum método que tenha superioridade sobre os outros em relação a todos os aspectos analisados. Cada um deles tem peculiaridades, apresentando vantagens e desvantagens em relação aos outros.

A maior vantagem da hysterectomia em relação ao SIU-LNG e à AE é a de ser o único tratamento definitivo. Apesar de boas taxas de controle de sangramento, levando inclusive algumas pacientes à amenorreia, o SIU-LNG e a AE não impedirão a hysterectomia em todas as pacientes. Como desvantagens podemos citar os altos custos, a maior taxa de complicações, maior tempo de internação hospitalar e maior tempo de retorno às atividades habituais³⁴.

O SIU-LNG e a AE apresentam em relação à histerectomia, a vantagem de serem menos invasivos, permitindo a preservação do útero e apresentando menor incidência de complicações graves. Apresentam resultados comparáveis à histerectomia na melhora da qualidade de vida e dos níveis de hemoglobina. Outras vantagens são menores taxas de complicações, possibilidade de realização em nível ambulatorial ou hospital-dia, e retorno imediato às atividades habituais.

O SIU-LNG e a AE apresentam resultados comparáveis entre si na redução do sangramento, na melhora da hemoglobina, na melhora da qualidade de vida, em seguimentos de até 1 ou 2 anos. Em relação às taxas de falhas, inclusive com necessidade de histerectomia, os resultados ainda são controversos.

O SIU apresenta como vantagem em relação à AE e à histerectomia a preservação da fertilidade e a reversibilidade. Em relação à AE, o SIU apresenta as vantagens de ter efeito contraceptivo seguro, de poder ser inserido ambulatorialmente, sem necessidade de anestesia, sem recursos ou equipamentos especiais, com treinamento simples e pequena curva de aprendizado.

É essencial que tanto o médico quanto a paciente estejam cientes de que ainda é alta a taxa de falhas, seja no uso do SIU-LNG ou da AE. A amenorreia não deve ser o único objetivo desejado, pois a diminuição do sangramento para níveis mais fisiológicos também deve ser considerada como sucesso do tratamento.

CONCLUSÕES

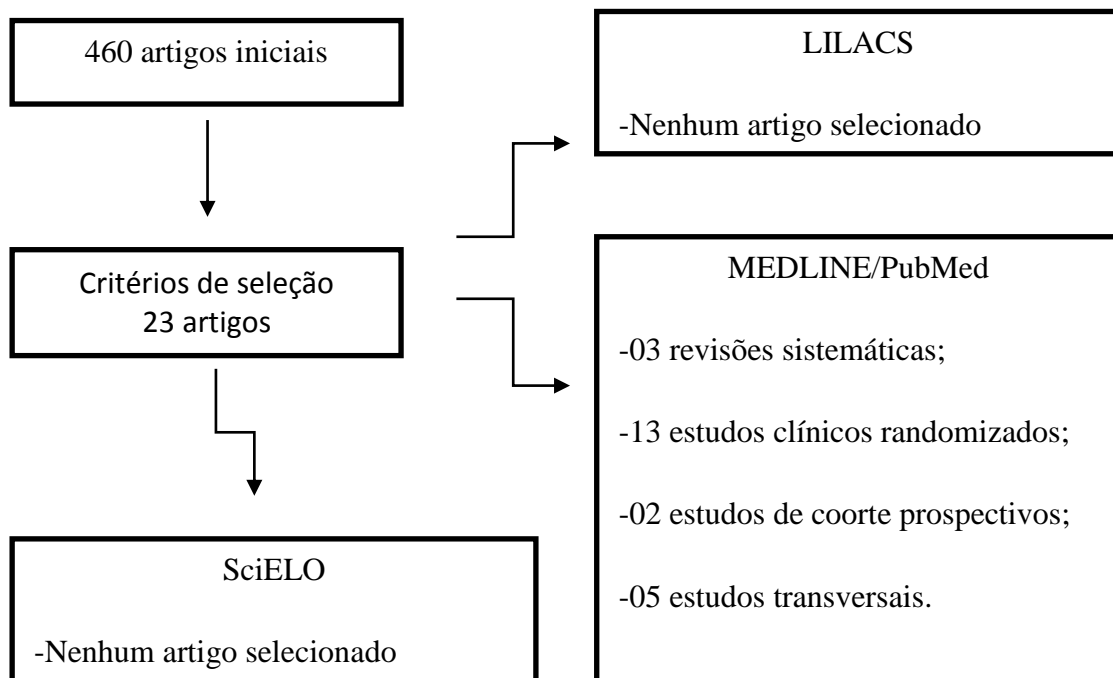
Os métodos alternativos à histerectomia mais estudados e utilizados atualmente no tratamento do SUA são o SIU-LNG e as técnicas de AE. Ambos apresentam altas taxas de eficácia, parecem afetar positivamente a qualidade de vida e têm atingido alto índice de satisfação das pacientes.

Esses métodos são capazes de evitar a histerectomia na prática em pelo menos 50% das pacientes com SUA, o que tem sido bem aceito pelas pacientes.

Considerando as questões avaliadas, e ressaltando a reversibilidade e a preservação da fertilidade, o SIU-LNG parece apresentar maior número de aspectos positivos, o que o credenciaria a ser considerado como primeira opção em relação à AE e à histerectomia no tratamento do SUA.

Entretanto, ainda existem dúvidas sobre os resultados a longo prazo dos tratamentos, pois vários estudos disponíveis teve tempo de seguimento de no máximo 1 a 2 anos. Novos estudos com amostras e tempo de seguimento maiores são necessários para confirmar os dados atuais.

Fluxograma 1



Referências

- [1] de Souza SS, Pereira FAN, Silva Junior WE. Sangramento Uterino Anormal. In: Silva Filho AL, Triginelli SA, Traiman P, eds. *Manual de Cirurgia Ginecológica*. Rio de Janeiro: MedBook 2010:71-82.
- [2] Santos IS, Minten GC, Valle NC, Tuerlinckx GC, Silva AB, Pereira GA, et al. Menstrual bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 18-45 years in Southern Brazil. *BMC women's health*. 2011;11(1):26.
- [3] Fontes TMPF, de Araújo LFB, Soares PRG. Fundamentos do tratamento hormonal do climatério. In: Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Bonassi R, eds. *Contracepção, Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade*. Belo Horizonte: Coopmed 2011:502-40.
- [4] Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-94.
- [5] Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Oct;100(4):683-7.
- [6] Heavy menstrual bleeding. 2007.
- [7] Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(03):CD003855.
- [8] Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(3):431-49. Epub 2005 Feb 12.
- [9] Jacoby VL, Autry A, Jacobson G, Domush R, Nakagawa S, Jacoby A. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Nov;114(5):1041-8.
- [10] Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995 Aug;102(8):611-20.
- [11] London R, Holzman M, Rubin D, Moffitt B. Payer cost savings with endometrial ablation therapy. *The American journal of managed care*. 1999 Jul;5(7):889-97.
- [12] Barrow C. Balloon endometrial ablation as a safe alternative to hysterectomy. *AORN journal*. 1999 Jul;70(1):80, 3-6, 9-90; quiz 2-6.
- [13] Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause (New York, NY)*. 2011 Apr;18(4):437-44.
- [14] Hurskainen R. Managing drug-resistant essential menorrhagia without hysterectomy. *Best practice & research*. 2006 Oct;20(5):681-94.
- [15] Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-

term clinical and quality-of-life outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997 Jul;177(1):95-101.

[16] Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003 May 1;108(1):72-4.

[17] Rauramo I, Elo I, Istre O. Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstetrics and gynecology*. 2004 Dec;104(6):1314-21.

[18] de Souza SS, Camargos AF, de Rezende CP, Pereira FA, Araujo CA, Silva Filho AL. A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):226-31.

[19] Shaw RW, Symonds IM, Tamizian O, Chaplain J, Mukhopadhyay S. Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2007 Aug;47(4):335-40.

[20] Soysal M, Soysal S, Ozer S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralblatt fur Gynakologie*. 2002 Apr;124(4):213-9.

[21] Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, Lethaby A, Sprecher M, Yu Y, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *Bjog*. 2006 Mar;113(3):257-63.

[22] Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;110(6):1279-89.

[23] Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: predictors of outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004 Apr;83(4):401-3.

[24] Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011 Feb;95(2):497-502.

[25] Tam WH, Yuen PM, Shan Ng DP, Leung PL, Lok IH, Rogers MS. Health status function after treatment with thermal balloon endometrial ablation and levonorgestrel intrauterine system for idiopathic menorrhagia: a randomized study. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2006;62(2):84-8.

[26] Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):273-7.

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

- [28] Kaunitz AM, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review. *Drugs*. 2012 Jan 22;72(2):193-215.
- [29] Matteson KA, Abed H, Wheeler TL, 2nd, Sung VW, Rahn DD, Schaffer JI, et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2012 Jan-Feb;19(1):13-28.
- [30] Bourdrez P, Bongers MY, Mol BW. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. *Fertility and sterility*. 2004 Jul;82(1):160-6, quiz 265.
- [31] Rizkalla HF, Higgins M, Kelehan P, O'Herlihy C. Pathological findings associated with the presence of a mirena intrauterine system at hysterectomy. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jan;27(1):74-8.
- [32] El-Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ, St Sauver JL, Weaver AL, McGree ME, et al. Prediction of treatment outcomes after global endometrial ablation. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Jan;113(1):97-106.
- [33] Bongers MY, Mol BW, Brolmann HA. Prognostic factors for the success of thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Jun;99(6):1060-6.
- [34] Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena(R) for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011 Apr;15(19):iii-xvi, 1-252.

Long-term results of levonorgestrel-releasing intrauterine system *versus* thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial

Agnaldo L. SILVA FILHO, Francisco de A. N. PEREIRA, Sérgio S. de SOUZA, Luciano F. LOURES, Ana Paula C. ROCHA, Carolina N. VALADARES, Márcia M. CARNEIRO, Rubens L. C. TAVARES, Aroldo F. CAMARGOS

Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Federal University of Minas Gerais

Disclosure: None of the authors have a conflict of interest

Financial support: the material (Gynecare Thermachoice Uterine Balloon Therapy System and Mirena™) used in this study was supplied by Bayer.

Address for correspondence: Agnaldo L. Silva-Filho
Department of Gynecology and Obstetrics. School of Medicine, Federal University of Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena 190, Santa Efigênia. Zip code: 30130-100. Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Tel: +55-31-3409 9764; Fax: +55-31-3409 9765

E-mail address: agnaldo.ufmg@gmail.com (A.L. Silva Filho).

Condensation

Long-term treatment of heavy menstrual bleeding with Levonorgestrel-releasing intrauterine system was associated with higher efficacy and satisfaction ratings compared to thermal balloon ablation.

Short version of the article title

Long-term results of LNG-IUS *versus* TBA for the treatment of heavy menstrual bleeding.

Abstract

Objective: To compare the long-term results of levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or thermal balloon ablation (TBA) for the treatment of heavy menstrual bleeding (HMB).

Study Design: A prospective, randomized controlled trial comparing LNG-IUS (n=30) and TBA (n=28). Hysterectomy rates, hemoglobin level, bleeding pattern, well-being status and satisfaction rates were assessed. Comparisons between groups were performed by chi-square, and “t” unpaired and paired tests.

Results: After 5 years of follow up, women submitted to TBA were associated to higher rates of hysterectomy compared to the LNG-IUS group. LNG-IUS resulted in higher hemoglobin levels in comparison to the TBA group. Menstrual bleeding was significantly lower in the LNG-IUS when compared to the TBA group. The PGWBI scores were similar. Patient acceptability, perceived clinical improvement and overall satisfaction rates were significantly higher in women using LNG-IUS.

Conclusions: Long-term treatment of HMB with LNG-IUS was associated with higher efficacy and satisfaction ratings compared to TBA.

Keys words: Heavy menstrual bleeding. Thermal balloon ablation. Thermal Balloon. Levonorgestrel intrauterine system. Endometrium.

Introduction

Heavy menstrual bleeding (HMB) can be defined as excessive menstrual blood loss which interferes with the woman's physical, emotional, social and material quality of life, and which can occur alone or in combination with other symptoms¹. HMB is a common problem that affects about 1.5 million women in England and Wales. The condition prompts one in 20 women of reproductive age to consult her general practitioner and accounts for 20% of all referrals to gynecology outpatients departments². It is the most common cause of iron deficiency anemia in healthy fertile women³. A community-based cross-sectional study conducted in southern Brazil of 18-45 years old women showed a prevalence of HMB in 35,3% of this population⁴.

HMB represents an important health issue for women as it can cause considerable distress by adversely affecting their performance at work as well as social activities and leads to a considerable reduction in health related quality of life (HRQOL)⁵⁻⁷.

First line treatments for heavy menstrual bleeding include oral drug regimens such as tranexamic acid, mefenamic acid, and the combined contraceptive pill. Hysterectomy was once the only alternative after failure of clinical therapies for HMB but new strategies are promising options⁸⁻¹⁰.

More recently, an alternative medical option is the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS -Mirena™), a contraceptive device that can reduce menstrual loss through local release of progestogen. Surgical treatments are also available and include first and second generation endometrial ablation that aims

to reduce menstrual loss by destroying the endometrium. Hysterectomy is still used when other treatments fail^{2, 11}. Although highly effective, hysterectomy is more costly and can cause severe complications^{8, 12}.

Alternatives to hysterectomy offer potential advantages including less morbidity, shorter recovery time, faster return to routine activities, lower costs, and fewer serious complications¹³.

There are some randomized controlled studies (RCT) available comparing LNG-IUS with thermal balloon ablation (TBA) for the treatment of HMB, but, apart from presenting controversial results, none of them show long term outcomes^{10, 14}. The aim of this study was to compare the long-term (5 years) results of women submitted to LNG-IUS or TBA for the treatment of HMB using as endpoints hemoglobin levels, hysterectomy rates, bleeding patterns, patient quality of life, and satisfaction rates.

Materials and methods

This randomized controlled trial involved eighty-four women with HMB referred to the Human Reproduction Unity at Hospital das Clinicas between January 2005 and March 2007. The study protocol was approved by the Internal Review Board. A written informed consent from all patients involved was also obtained before the procedure¹⁰.

Inclusion criteria consisted of clinical HMB refractory to medical treatment (i.e.: oral contraceptive pills, estroprogestin preparations, nonsteroidal anti-inflammatory drugs), a 3-month washout period, regular menstrual cycles, age ≥ 35 years, menstrual blood loss >80 mL as measured by the Pictorial Bleeding Assessment Chart (PBAC)^{15, 16}, a negative pregnancy test, uterine volume <200 mL as measured by TVS (the uterine volume was calculated as $\text{length} \times \text{width} \times \text{height} \times 0.45$), and a negative Pap smear within the last year. Intracavitary abnormalities, pelvic inflammatory disease, suspected endometrial pathology, abnormal endometrial histology, abnormal cervical cytology, previous endometrial resection and ablation, or any other abnormality such as uterine prolapse, large myomas or any ovarian disease for which hysterectomy would be more appropriate were also excluded. All women had to have completed childbearing.

With the use of a computer-generated randomization list, the patients were then randomly allocated to one of two groups: the LNG-IUS group (30 women) or the TBA group (28 women) (Figure 1).

All procedures were initiated during the first 15 days of a menstrual cycle and were performed by one of the investigators (SSS). Insertion of the LNG-IUS (Mirena™) was performed according to the manufacturer's instructions, in the outpatient department. All subjects received meloxicam 15mg 1h prior to the device insertion. TBA (Thermachoice™, Gynecare) was performed under general anesthesia in the operating room according to the manufacturer's instructions. The thermal balloon was placed in the uterine cavity and then inflated with 5% dextrose solution until intrauterine pressure stabilized between 160 and 180 mmHg. The fluid inside the thermal balloon was heated to 87°C and maintained at this temperature for 8 min. At the end of this procedure, the balloon was deflated and removed. The entire procedure lasted between 10 and 20 min.

Serum hemoglobin levels, patient well being (evaluated using the Psychological General Well-Being Index (PGWBI)) and uterine bleeding patterns were evaluated prior to treatment and at 5 years post treatment. The uterine bleeding patterns were classified in accordance with the menstrual and intermenstrual blood loss criteria defined by Belsey and Carlson ¹⁷:

- Menstrual bleeding: amenorrhea, decreased; normal, increased.
- Intermenstrual bleeding: absent; spotting (vaginal blood loss not requiring sanitary protection); bleeding (vaginal blood loss requiring the use of sanitary protection such as pads or tampons); spotting/bleeding (any consecutive set of one or more bleeding and/or spotting days marked off at each end by days free of bleeding).

Treatment was considered to have failed when blood loss increased from baseline or remained unacceptable for the patients. In these cases, patients

were offered a hysterectomy as definitive treatment. The hysterectomy rates, patient acceptability, perceived clinical improvement and overall satisfaction of the groups were also analyzed. Three patients were lost in the follow up in each group.

At the end of the 5th year of follow up, in order to avoid misinterpretation of data due to menopause transition, patients in amenorrhea were evaluated for seric FSH and hypoestrogenism symptoms, and those with seric FSH >40 and climacteric symptoms were considered at menopause and withdrawn from analyses of the hemoglobin levels, PGWBI scores and bleeding pattern.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the software Statistical Package for the Social Sciences version 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Normal distribution of the data was verified using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. The variables were described as means with their respective ranges and standard error of the mean. Comparison between the two groups was performed using the chi-square and unpaired Student's t-test and comparison before and after the treatment was performed using the paired Student's t-test. Cox regression analysis was used to evaluate the hysterectomy requirement in patients with HMB. Significance level was established as $p < 0.05$.

Results

Baseline characteristics of the patients

The baseline characteristics of both groups were similar. No differences were found between the two groups for age, parity, education level, income, hemoglobin level, PBAC score or PGWBI. (Table 1).

Complications, treatment failures and hysterectomy rates

In the LNG-IUS group, two cases of cervical stenosis were diagnosed, which were resolved by using Hegar dilators and inserting the device under ultrasonographic guidance. One patient submitted to TBA presented ischemic colitis two months after the procedure, but a direct relationship with the procedure could not be established.

Hysterectomy was performed in six patients in the TBA group and one in the LNG-IUS group due to treatment failure (Figure 2 and 3). Women submitted to TBA were associated with higher rates of hysterectomy compared to the LNG-IUS group (24% versus 3.7%; $p=0.0039$).

Of the 30 patients initially randomized for treatment with LNG-IUS, three were lost in the follow up, one was submitted to hysterectomy due to treatment failure and nine entered menopause, so 17 patients were evaluated for hemoglobin levels, PGWBI scores and bleeding pattern. In the same way, the TBA group had 28 patients initially, but three were lost in the follow up, six were submitted

to hysterectomy due to treatment failure and eight entered menopause, leaving a group of 11 patients for the hemoglobin, PGWBI and bleeding pattern analysis.

Hemoglobin levels

Treatment with LNG-IUS resulted in higher hemoglobin levels at the 5 year analysis (Figure 4) compared with the TBA group (14.1 ± 0.3 vs. 12.7 ± 0.4 g/dl, $p=0.009$). In the LNG-IUS group, there was an increase in the hemoglobin levels compared to the baseline (12.5 ± 0.3 vs. 14.1 ± 0.3 g/dl, $p=0.0056$). In the TBA group, the hemoglobin levels after 5 years were similar to the baseline values (12.3 ± 0.4 vs. 12.7 ± 0.4 g/dl, $p=0.682$).

Psychological general well-being index

There was no difference in the PGWBI scores at the end of the 5th year of follow up (LNG-IUS 100.4 ± 5.8 vs. TBA 90.1 ± 6.1 , $p=0.247$) (Figure 5). The PGWBI scores were similar before and 5 years after treatment in both groups (LNG-IUS 88.5 ± 3.8 vs. 100.4 ± 5.8 , $p=0.103$, and TBA 85.9 ± 6.9 vs. 90.1 ± 6.1 , $p=0.602$).

Bleeding pattern

The LNG-IUS was associated with less menstrual bleeding after 5 years compared to TBA ($p<0.001$). In the TBA group, 45.5% of the patients presented increased menstrual bleeding and no patients with amenorrhea. Differently, in

the LNG-IUS group, none of the patients presented with increased menstrual bleeding and 35.3% patients presented amenorrhea. No significant differences were observed in the intermenstrual bleeding pattern between the two treatment groups ($p=0.458$) (Figure 6).

Satisfaction rates

Patient acceptability, perceived clinical improvement and overall satisfaction rate was significantly higher in women using LNG-IUS compared to those submitted to TBA (Figure 7). To the statement ‘‘I feel much better after treatment’’, the answers ‘‘Definitely agree’’ and ‘‘Somewhat agree’’ 100% were in the LNG-IUS group vs. 72% in the TBA group ($p=0.009$). To the statement ‘‘I am very satisfied with the treatment’’, the answers ‘‘Definitely agree’’ and ‘‘Somewhat agree’’ 100% were in the LNG-IUS group vs. 80% in the TBA group ($p=0.011$). To the statement ‘‘If I had a choice, I would do the same treatment’’, the answer ‘‘Definitely agree’’ 100% were in the LNG-IUS group vs. 56% in the TBA group ($p<0.001$). To the statement ‘‘I noticed great improvements in my physical well-being after treatment’’, the answers ‘‘Definitely agree’’ and ‘‘Somewhat agree’’ 100% were in the LNG-IUS group vs. 68% in the TBA group ($p=0.001$). To the statement ‘‘I noticed great improvements in my emotional well-being after treatment’’, the answers ‘‘Definitely agree’’ and ‘‘Somewhat agree’’ 88.9% were in the LNG-IUS group vs. 56% in the TBA group ($p=0.002$).

Comments

HMB represents an important health issue for women as it can cause considerable distress by adversely affecting their performance at work as well as social activities and leads to a considerable reduction in HRQOL⁵⁻⁷. Hysterectomy was once the only alternative after the failure of clinical therapies for HMB, but it's not accepted now as the first line therapy¹⁸. Although highly effective, hysterectomy is more costly and can cause severe complications^{8, 12}. Besides this, an increasing number of patients prefer to maintain their uterus, raising interest in minimal invasive procedures. New strategies such as endometrial destruction techniques and the LNG-IUS are promising options⁸⁻¹⁰.

In reviewing the literature, we could find just six randomized controlled trials and one meta-analysis comparing LNG-IUS and TBA for the treatment of HMB, without any definitive evidence showing the best method. These studies suggest that both treatments have similar results in the first two years, but they are limited by short follow up periods (6 to 24 months) and the evaluation of small groups of patients. So, the controversy remains, mainly if the results can be sustained for longer periods^{5, 9-11, 14, 19-22}.

To the best of our knowledge, this is the first study with five years of follow up comparing LNG-IUS with TBA in the treatment of HMB, and shows that the use of LNG-IUS had a better performance in the outcomes evaluated. Our results highlight the importance of following the patients for longer periods, as some outcomes have changed over time.

The previous studies have shown similar results in hysterectomy rates and hemoglobin levels in short follow ups^{9, 14}. Indeed, our group has published the results showing no differences between LNG-IUS and TBA after 12 months with the same group of patients⁹. Now, the current results suggest that patients treated with LNG-IUS had significantly lower hysterectomy rates and higher hemoglobin levels than those treated with TBA after 5 years. These findings could be explained by the differences found in the bleeding patterns, since many patients in the TBA group presented increased blood loss, and there was no case of amenorrhea. Differently, the LNG-IUS group didn't have any patients with increased blood loss, and many of them presented amenorrhea. The reasons for this phenomenon are obscure, but it can be speculated that the endometrial reepithelization in the TBA group could have contribute for that.

Some of the most interesting findings are the higher satisfaction rates with the LNG-IUS in all the questions evaluated. Patients treated with LNG-IUS demonstrated that they were feeling much better, were satisfied with the treatment, and noticed great improvement in their physical and emotional well-being in a higher proportion than those treated with TBA. All of the patients treated with LNG-IUS would do the same treatment, if they had a choice. Nowadays the patient's perception of the treatment is considered to be a highly important factor.

However, despite the differences in satisfaction rates, the quality of life, as measured by the PGWBI, was found to be the same in the both groups. It is in agreement with other studies^{8, 10, 20} and with our previous results, although at that time the hemoglobin level was found to be an independent predictor of the

quality of life measured by SF-36⁵. It is possible that the quality of life must be influenced by many other factors, besides blood loss and hemoglobin levels, and so overall improvement in quality of life would require changes in the other factors. Blumenthal et al (2011) recently reviewed the literature for economic and HRQOL outcome data associated with the use of the LNG-IUS in the management of HMB. They concluded that irrespective of the measuring instrument used, HRQOL outcomes were found to be improved to a degree similar to those achieved with endometrial ablation or hysterectomy⁸.

The main limitation of this study is in the small number of patients who were evaluated. It must be emphasized the difficult in following patients with HMB, as many of them will enter menopause during the study. Efforts were made to exclude those patients from the analysis to avoid bias in the outcomes evaluated, but this action reduced the number of patients. Another important issue is the natural loss of patients in long term studies. In this study the lost in follow up was kept to an acceptable range.

In conclusion, the data presented here, supported by both objective and subjective outcomes, shows LNG-IUS long term effectiveness in the treatment of HMB. LNG-IUS provides a non-surgical reversible treatment, spares fertility, offers significant reduction in menstrual blood loss, reduces the need for hysterectomy, and has high satisfaction rates. Endometrial ablation and hysterectomy still play important roles in the management of HMB. Although no definitive evidence on the effectiveness of the LNG-IUS compared to more invasive procedures is available, our findings support the use of LNG-IUS in the treatment of HMB. Larger trials are warranted to confirm these findings.

Acknowledgements

The authors would like to thank the medical director, Dr. Sandra Balieiro Abrahão, and the marketing director, Dr. Fernando Karon, of Bayer for supplying the material used in this study (Gynecare Thermachoice Uterine Balloon Therapy System and Mirena™).

Table 1: Baseline characteristics of the patients with heavy menstrual bleeding treated with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (n=30) or thermal balloon ablation (n=28)

<i>Characteristics</i>	<i>LNG-IUS</i>	<i>TBA</i>	<i>p-value</i>
Age	42 ± 0.7	43.4 ± 0.7	0.183
Parity	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.4	0.656
Education (years of schooling)	7.5 ± 0.7	8.2 ± 0.7	0.453
Income (number of minimum salaries)	3.3 ± 0.4	3.4 ± 0.3	0.712
Hemoglobin level	12.5 ± 0.3	12.3 ± 0.4	0.785
PBAC	522.1 ± 90.3	492.2 ± 56.8	0.456
PGWBI	88.5 ± 3.8	85.9 ± 6.9	0.730

Note: LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system; TBA – thermal balloon ablation; PBAC - Pictorial Bleeding Assessment Chart; PGWBI- Psychological General Well-Being Index. Comparison between the two groups was performed using Student's t-test.

Figure 1: Flowchart diagram of the study population of patients with heavy menstrual bleeding treated either with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (n=30) or thermal balloon ablation (n=28).

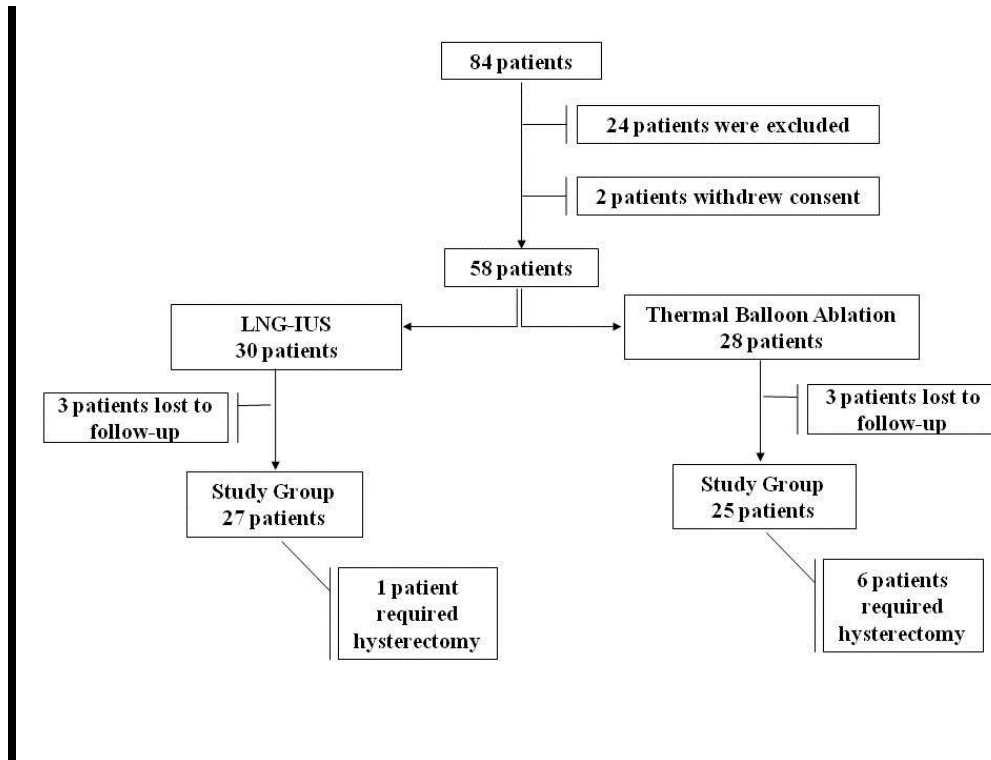


Figure 2: Hysterectomy rates in patients with heavy uterine bleeding 5 years after treatment with the LNG-IUS (n=30) or TBA (n=28).

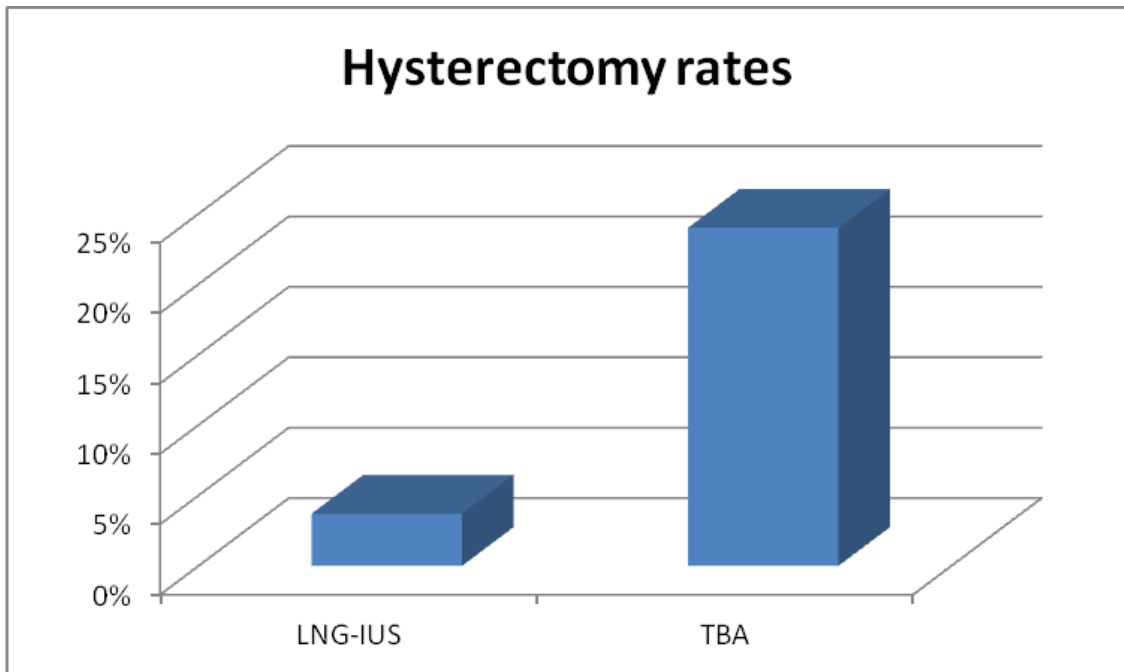


Figure 3: Cox regression analysis of hysterectomy requirement in patients with heavy menstrual bleeding treated either with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (n=27) or thermal balloon ablation (n=25).

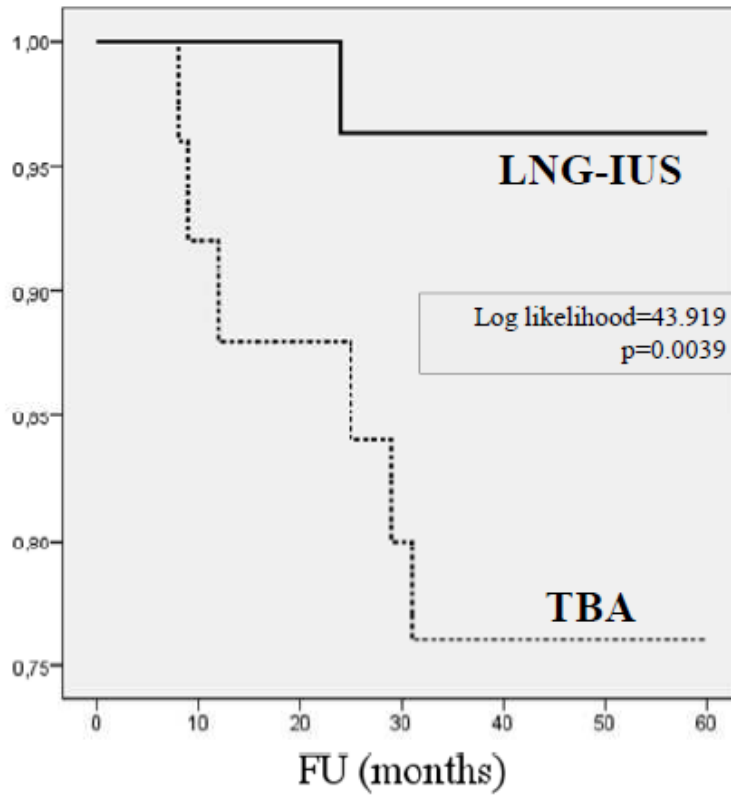
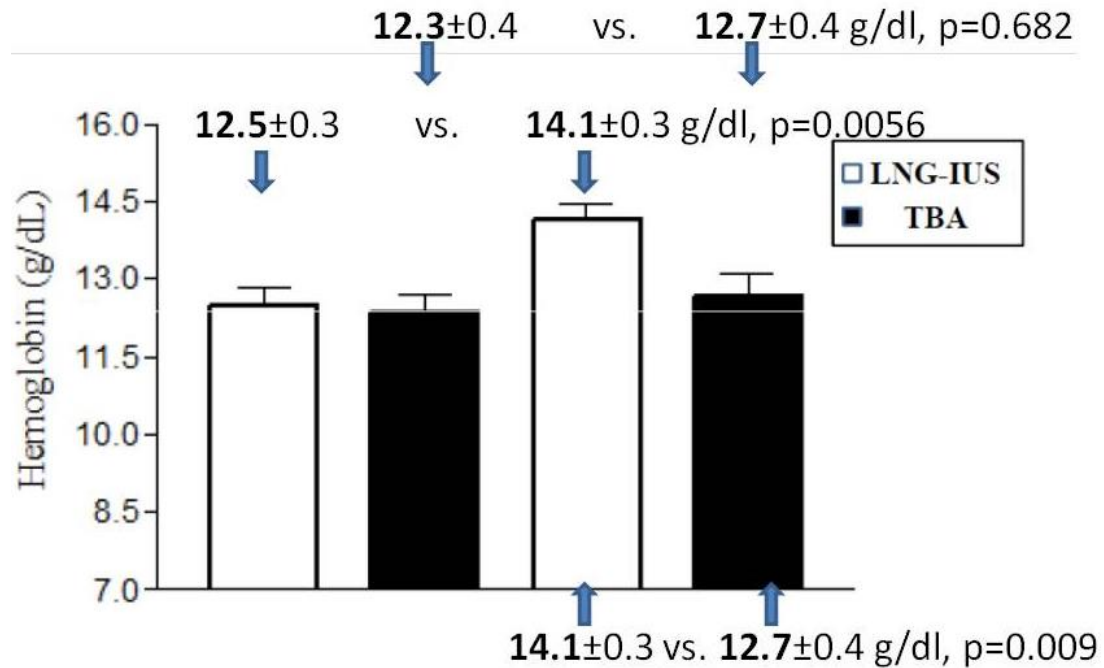
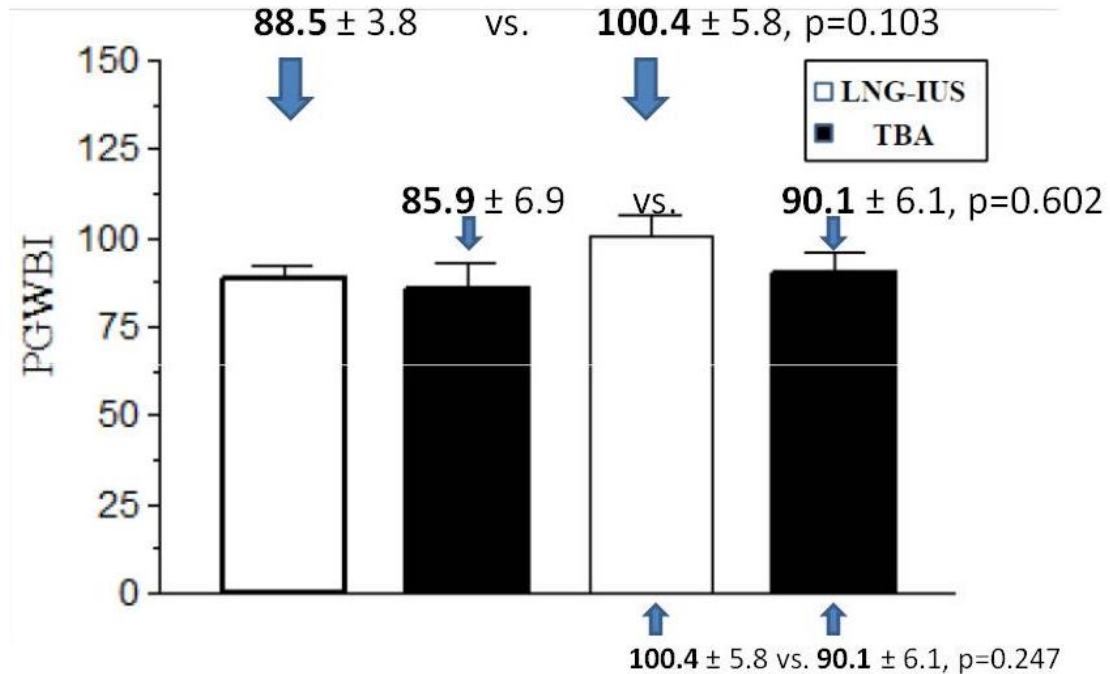


Figure 4: Evaluation of hemoglobin levels in patients with heavy uterine bleeding before and 5 years after treatment with the LNG-IUS (n=17) or TBA (n=11).



Note: LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system; TBA – thermal balloon ablation. Comparison between the two groups was performed using non paired Student's t-test and comparison before and after treatment was performed using paired Student's t-test.

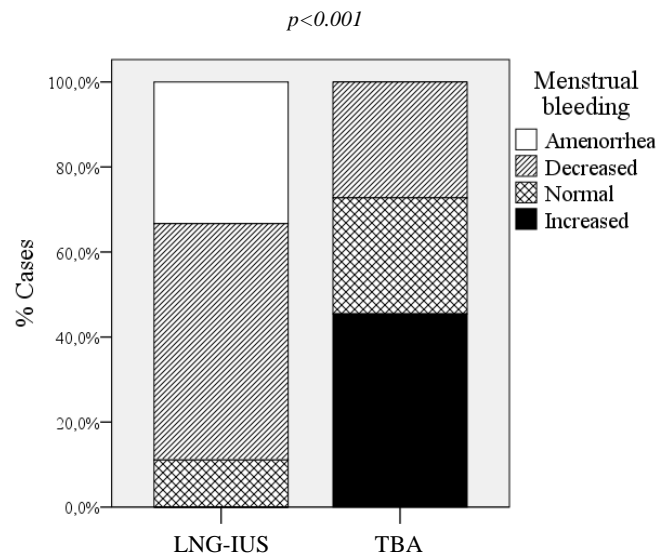
Figure 5: Evaluation of PGWBI in patients with heavy uterine bleeding before and 5 years after treatment with the LNG-IUS (n=17) or TBA (n=11).



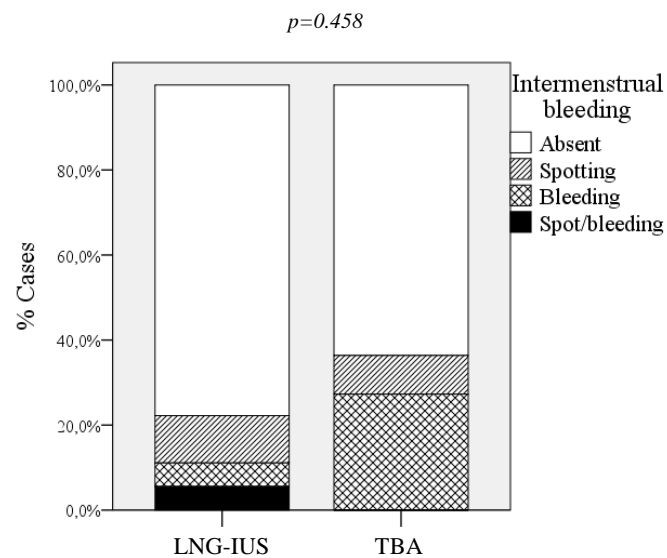
Note: LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system; TBA – thermal balloon ablation; PGWBI- Psychological General Well-Being Index. Comparison between the two groups was performed using non paired Student’s t-test and comparison before and after treatment was performed using paired Student’s t-test.

Figure 6: Evaluation of menstrual (A) and intermenstrual (B) bleeding patterns in the 5th year in women with heavy uterine bleeding treated with the LNG-IUS (n=17) or TBA (n=11).

A

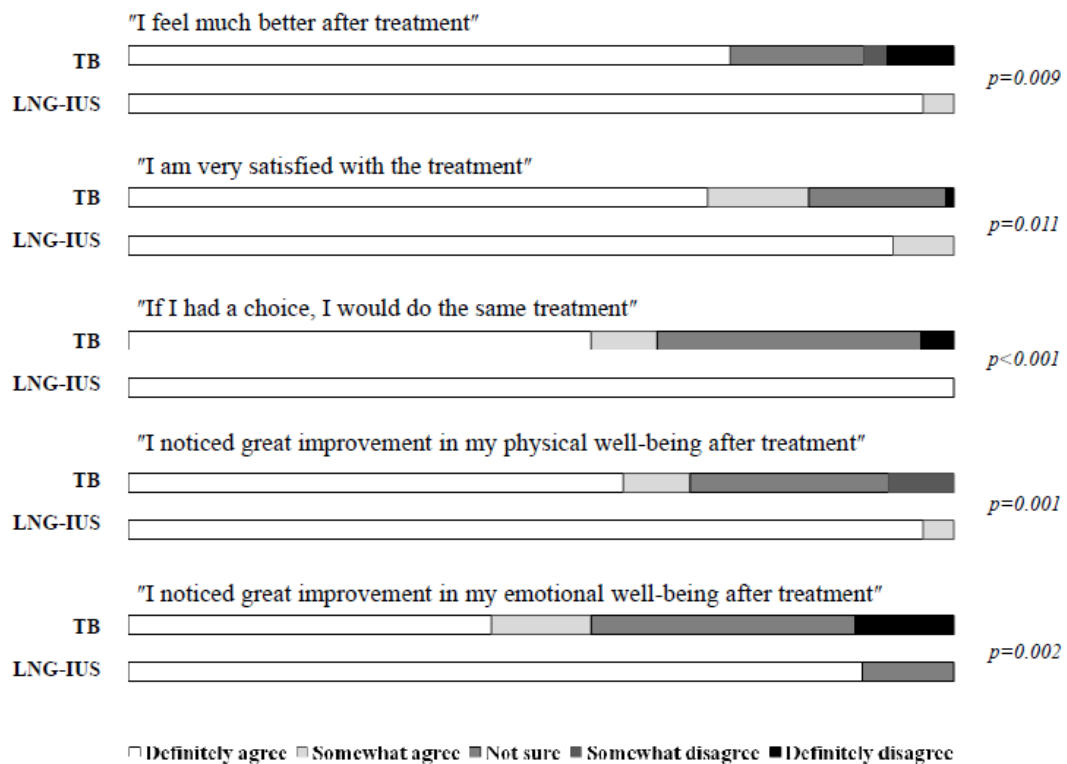


B



Note: LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system; TBA – thermal balloon ablation. Comparison between the two groups was performed using the chi-square test.

Figure 7: Evaluation of satisfaction in the 5th year in women with heavy uterine bleeding treated with the LNG-IUS (n=27) or TBA (n=25).



Note: LNG-IUS – levonorgestrel-releasing intrauterine system; TBA – thermal balloon ablation. Comparison between the two groups was performed using the chi-square test.

Reference list

- [1] Heavy menstrual bleeding. 2007.
- [2] Roberts TE, Tsourapas A, Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Cooper KG, et al. Hysterectomy, endometrial ablation, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for treatment of heavy menstrual bleeding: cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2011;342:d2202.
- [3] Ghazizadeh S, Bakhtiari F, Rahmanpour H, Davari-Tanha F, Ramezanzadeh F. A randomized clinical trial to compare levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) vs trans-cervical endometrial resection for treatment of menorrhagia. *Int J Womens Health*. 2011;3:207-11.
- [4] Santos IS, Minten GC, Valle NC, Tuerlinckx GC, Silva AB, Pereira GA, et al. Menstrual bleeding patterns: A community-based cross-sectional study among women aged 18-45 years in Southern Brazil. *BMC Womens Health*. 2011;11(1):26.
- [5] de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, de Assis Nunes Pereira F, de Rezende CP, Araujo CA, et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2010 May;281(5):895-900.
- [6] Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):445-52.
- [7] Reitsma ML, Vandenkerkhof EG, Johnston SL, Hopman WM. Does health-related quality of life improve in women following gynaecological surgery? *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Dec;33(12):1241-7.
- [8] Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Mar;112(3):171-8.
- [9] de Souza SS, Camargos AF, de Rezende CP, Pereira FA, Araujo CA, Silva Filho AL. A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):226-31.
- [10] Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, Lethaby A, Sprecher M, Yu Y, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *Bjog*. 2006 Mar;113(3):257-63.
- [11] Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ*. 2010;341:c3929.
- [12] Cooper K, Lee A, Chien P, Raja E, Timmaraju V, Bhattacharya S. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual

bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *Bjog*. 2011 Sep;118(10):1171-9.

[13] Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):437-44.

[14] Shaw RW, Symonds IM, Tamizian O, Chaplain J, Mukhopadhyay S. Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007 Aug;47(4):335-40.

[15] Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand J Clin Lab Invest*. 1964;16:244-8.

[16] Haynes PJ, Hodgson H, Anderson AB, Turnbull AC. Measurement of menstrual blood loss in patients complaining of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977 Oct;84(10):763-8.

[17] Belsey EM, Carlson N. The description of menstrual bleeding patterns: towards fewer measures. *Stat Med*. 1991 Feb;10(2):267-84.

[18] Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010 Oct;152(2):133-7.

[19] Barrington JW, Arunkalaivanan AS, Abdel-Fattah M. Comparison between the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2003 May 1;108(1):72-4.

[20] Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, Kubba A, Sanchez-Ramos L. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2009 May;113(5):1104-16.

[21] Soysal M, Soysal S, Ozer S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralbl Gynakol*. 2002 Apr;124(4):213-9.

[22] Tam WH, Yuen PM, Shan Ng DP, Leung PL, Lok IH, Rogers MS. Health status function after treatment with thermal balloon endometrial ablation and levonorgestrel intrauterine system for idiopathic menorrhagia: a randomized study. *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(2):84-8.

Alternativas à histerectomia para tratamento do sangramento uterino anormal:
uma análise sob a perspectiva dos custos

Francisco de A. N. PEREIRA, Rubens L. C. TAVARES, Agnaldo L. SILVA
FILHO

Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Camargos do Hospital das
Clínicas da UFMG

Av. Prof. Alfredo Balena, 110, 9º andar, Ala Norte, Santa Efigênia, Belo
Horizonte, MG, CEP 30130-110

31-3409-9485

31-3409-9299 (fax)

fassisnp@gmail.com

RESUMO

O sangramento uterino anormal acomete cerca de 22% das mulheres em idade reprodutiva, trazendo impactos na qualidade de vida das pacientes e altos custos diretos e indiretos ligados ao tratamento. A histerectomia é eficaz em 100% dos casos, mas é associada com complicações. Técnicas alternativas como o SIU-LNG e as técnicas de ablação de endométrio são menos invasivas, mas apresentam taxas consideráveis de falhas, podendo levar à necessidade de outros tratamentos. O objetivo desse trabalho é fazer uma estimativa dos custos diretos e indiretos do Sistema Intra-Uterino de Liberação de Levonorgestrel, da Ablação Endometrial por Balão Térmico e da Histerectomia no tratamento do sangramento uterino anormal, incluindo as falhas e complicações. Foram levantados no Sistema Único de Saúde e no sistema de saúde suplementar os valores pagos para todos os procedimentos, consultas e exames relacionados com o Sistema Intra-Uterino de Liberação de Levonorgestrel, Ablação Endometrial com Balão Térmico e Histerectomia, desde a primeira consulta em um serviço terciário de atenção à saúde até 5 anos após o tratamento. Os resultados mostraram que os custos diretos e indiretos do uso do Sistema Intra-Uterino são menores do que a Ablação Endometrial por Balão Térmico e do que a histerectomia, reforçando a sua indicação como primeira opção no tratamento do sangramento uterino anormal após falhas do tratamento clínico e sua inclusão na Tabela de Procedimentos do Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: hemorragia uterina; histerectomia; dispositivos intrauterinos; técnicas de ablação endometrial; análise de custo.

ABSTRACT

Heavy menstrual bleeding affects 22% of women in reproductive age. It impacts quality of life and leads to high direct and indirect costs associated with treatment. Although highly effective, hysterectomy is associated with severe complications. Alternative treatments include LNG-IUS and endometrial ablation techniques and are minimally invasive, but show considerable failure rates, leaving to the need of further treatments. This study objective is to estimate the direct and indirect costs of the levonorgestrel releasing intrauterine system, the thermall balloon ablation and hysterectomy in the treatment of heavy menstrual bleeding, including the costs of the failures and complications. All the medical consultations, procedures, and exams related to the use of Levonorgestrel Releasing Intrauterine System, Thermall Balloon Endometrial Ablation and Hysterectomy since the first contact with the tertiary health center since five years after treatment were calculated with the reimbursement amount provided by the Public Health System and the Suplementar Health System in Brazil. The results showed that the Intra-Uterine System has lower direct and indirect costs than thermall balloon ablation and hysterectomy and can be indicated as the first option in the treatment of heavy menstrual bleeding and also be included in the Public Health System in Brazil.

Key words: uterine hemorrhage; hysterectomy; intrauterine devices; endometrial ablation techniques; costs evaluation

INTRODUÇÃO

Sangramento uterino anormal (SUA) pode ser definido como um sangramento menstrual excessivo, que interfere na qualidade de vida física, social, emocional e/ou material de uma mulher. Pode ocorrer de forma isolada ou associado a outros sintomas¹. O SUA é uma condição que afeta aproximadamente 22% das mulheres que menstruam e mais de 10 milhões de americanas a cada ano, representando, dessa forma, um dos problemas mais comuns na clínica ginecológica².

O SUA pode causar transtornos na área pessoal, profissional, conjugal, além de prejuízos financeiros e piora na qualidade de vida^{3, 4}. Estima-se que mulheres com SUA percam cerca de 4 semanas de trabalho por ano nos EUA devido ao sangramento, o que equivale à perda de U\$1.692,00 por ano por cada paciente⁵.

A histerectomia é considerada o tratamento definitivo, mas vem acompanhada de altos riscos de complicações e maior tempo exigido para recuperação⁶. Quase 520.000 histerectomias por causas benignas foram realizadas nos EUA em 2005⁷, sendo 20% para tratamento específico do SUA⁸. A taxa de mortalidade pode variar de 6 a 11 a cada 10.000 mulheres, exceto por indicações obstétricas ou por câncer, enquanto as taxas de morbidade variam de 3 a 50%⁹. Calcula-se gasto anual nos EUA de 4 bilhões de dólares na realização de histerectomias por causas benignas¹⁰ e uma estimativa conservadora dos custos diretos e indiretos do SUA de U\$1 bilhão e U\$12 bilhões, respectivamente⁴. Muitas vezes os dados epidemiológicos não são inteiramente aplicáveis aos países em desenvolvimento, onde são raros os estudos¹¹.

As deficiências do tratamento medicamentoso associadas à alta morbidade e custo das histerectomias motivaram a busca por novas técnicas menos agressivas para o tratamento do SUA, como o Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel (SIU-LNG) e as técnicas de ablação endometrial (AE). Essas alternativas ofereceriam as vantagens potenciais de menor morbidade, recuperação mais breve, com retorno mais rápido às atividades habituais, menores custos e menos complicações graves¹².

O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil não possui em sua Tabela Unificada de Procedimentos nem o SIU-LNG, nem as técnicas mais modernas de AE. As vantagens potenciais das técnicas minimamente invasivas interessariam ao SUS, pois resultariam em menores custos, retorno mais rápido das pacientes ao trabalho, além de menor uso de leitos hospitalares e centro cirúrgico.

Como a maioria dos estudos de custo existentes comparando as técnicas de tratamento do SUA foi realizada em países desenvolvidos, nem sempre é possível extrapolar as conclusões desses estudos para países em desenvolvimento devido às diferenças nos valores praticados¹¹.

Além disso, diante da ocorrência de falhas desses tratamentos alternativos, muitas vezes indica-se outro método ou mesmo a histerectomia, tornando essencial uma avaliação dos custos desses tratamentos levando em consideração o índice de falhas, complicações e a necessidade de tratamentos adicionais.

O objetivo desse trabalho é determinar custos diretos e indiretos envolvidos no tratamento do SUA através do SIU-LNG, AE por balão térmico (AEBT) e histerectomia, durante um período de 5 anos, incluindo o tratamento das complicações e falhas.

METODOLOGIA

Foram avaliadas retrospectivamente 88 pacientes tratadas para SUA no Hospital das Clínicas da UFMG, no período de 2005 a 2011. Das 88 pacientes, 30 foram submetidas ao uso do SIU-LNG, 28 pacientes receberam AEBT e 30 pacientes foram hysterectomizadas. As pacientes submetidas ao SIU-LNG e à AEBT participaram de um estudo randomizado comparando as duas técnicas, em pacientes com SUA refratário ao tratamento clínico. Como o referido estudo não incluiu um grupo de pacientes submetidas a hysterectomia, foram selecionadas 30 pacientes hysterectomizadas no mesmo período, no mesmo hospital, também para tratamento do SUA.

Durante um período de 5 anos, enumeraram-se todos os procedimentos, consultas e exames envolvidos no tratamento das pacientes, desde a investigação do sangramento, determinação da conduta, realização do tratamento, complicações imediatas e seguimento de 5 anos das pacientes. Houve perda de seguimento de três pacientes no grupo do SIU-LNG e de três pacientes no grupo da AEBT.

Considerou-se que, na primeira consulta, todas as pacientes foram submetidas à propedêutica básica para SUA, que incluiu citologia cervical, ultrassonografia pélvica endovaginal, hemograma, coagulograma, dosagem de TSH e B-HCG, além de biópsia endometrial. Na segunda consulta, de posse dos resultados dos exames, foi definido qual o tratamento indicado, e as pacientes direcionadas para o SIU-LNG foram agendadas para a introdução do dispositivo, enquanto as pacientes direcionadas para AEBT ou hysterectomia receberam pedidos de exames pré-operatórios e risco cirúrgico. Para os grupos da AEBT e da hysterectomia foi necessária uma terceira consulta, para verificação dos exames pré-operatórios e agendamento do procedimento.

Determinação dos custos do SUS:

- Para se calcular os custos atualizados dos tratamentos, foram levantados os valores de serviços hospitalares e de honorários médicos pagos pelo SUS, obtidos através do programa SIGTAP, versão 1.2.0909141204, disponível no endereço eletrônico <http://sigtap.datasus.gov.br/>, com a competência Maio/2012.

Determinação dos custos do sistema de saúde suplementar:

- Foram levantados os valores médios praticados no sistema de saúde suplementar de Belo Horizonte também no mês de maio de 2012, incluindo os honorários do cirurgião, do auxiliar e do anestesista, assim como os custos hospitalares. Foram utilizados dados de três ou mais grandes planos de saúde, responsáveis por mais de 80% do atendimento dos usuários de Belo Horizonte.

Como o SIU-LNG e o balão térmico não figuram na Tabela de Procedimentos do SUS, foi estimado o valor dos dispositivos conforme valores praticados atualmente no mercado. Os custos hospitalares e/ou de honorários médicos da inserção do SIU-LNG e da realização da AEBT foram considerados de acordo com os códigos existentes de "Inserção de DIU" e "Histeroscopia Cirúrgica com Ressectoscópio", respectivamente. Em relação aos planos de saúde, alguns já possuem códigos para o uso do SIU-LNG. Para a AEBT foram utilizados os valores relativos ao procedimento "Histeroscopia Cirúrgica para Endometrectomia".

Para padronização da comparação, só foram incluídas no grupo da histerectomia pacientes que foram submetidas a histerectomia total por via abdominal.

Para cálculo dos custos indiretos relacionados ao tratamento, foi utilizado o valor da renda mensal média de todas as pacientes do estudo (R\$1.026,30) e considerado que todas as pacientes submetidas a histerectomia receberam atestado de afastamento do trabalho de 1 mês, segundo protocolo de condutas

do Hospital das Clínicas da UFMG. As pacientes submetidas ao SIU-LNG e à AEBT retornaram ao trabalho no dia seguinte ao procedimento.

Os custos foram calculados ao final de um 01 ano de seguimento e ao final de 5 anos. As pacientes dos grupos do SIU-LNG e da AEBT que apresentaram aumento do sangramento em relação aos níveis basais, ou que mantiveram perdas menstruais consideradas inaceitáveis pelas pacientes, foram submetidas a histerectomia.

Análise Estatística

Para a comparação das médias de custos de cada tratamento foi utilizado o teste T de Student não pareado e o teste One-Way Anova. Foi considerado estatisticamente significativo quando o valor se $p < 0,05$.

RESULTADOS

O número de eventos (consultas, exames, procedimentos e complicações) ocorridos a partir da primeira consulta da paciente no serviço até a realização do procedimento e alta hospitalar estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Procedimentos, exames e complicações a partir da primeira consulta no serviço até a alta hospitalar após realização do tratamento.

Eventos	Custos dos Eventos (em R\$)		SIU-LNG (n=30)	AEBT (n=28)	Histerectomia (n=30)
	SUS	Saúde Suplementar			
Consultas ginecológicas	10,00	53,50	30	28	30
Esfregaço cervical	6,64	23,43	30	28	30
Ultrassonografia	24,20	55,10	30	28	30
Hemograma	4,11	8,06	30	28	30
Tempo Protrombina	2,73	5,00	30	28	30
TTPa	5,77	5,00	30	28	30
TSH	8,96	22,00	30	28	30
B-HCG	7,85	16,89	30	28	30
Coleta de amostra endometrial	18,33	52,39	30	28	30
Anatomopatológico da biopsia	24,00	97,77	30	28	30
Segunda consulta ginecológica	10,00	53,50	30	28	30
Inserção do SIU-LNG	0,00	158,10	30	0	0
SIU-LNG	500,00	550,00	30	0	0
Dilatação cervical sob US	46,82	101,17	2	0	0
Exames pré-operatórios	42,13	95,51	0	28	30
Consulta para risco cirúrgico	10,00	53,50	0	28	30
Tipagem Sanguinea	15,00	8,57	0	0	30
Terceira consulta ginecológica	10,00	53,50	0	0	30
Balão térmico	2.000,00	2.000,00	0	28	0
Ablação endometrial	173,33	2.161,07	0	28	0
Histerectomia	634,03	3.258,28	0	0	30
Diárias de CTI	508,63	377,15	0	0	2

Anatomopatológico da peça cirúrgica	43,21	104,10	0	0	30
Ausência do trabalho	1.026,30	1.026,30	0	0	30
<i>Complicações imediatas</i>					
Hemorragia	458,39	656,95	0	0	2
Perfuração de bexiga	483,31	1.675,71	0	0	1
Reimplantação ureteral	629,54	3.558,67	0	0	1

Na Tabela 2, observa-se os eventos ocorridos entre a inseção do SIU-LNG/realização da AEBT/histerectomia e o final do primeiro ano de acompanhamento. As pacientes do SIU-LNG fizeram consultas de controle com 1 mês, 6 meses e 12 meses. As pacientes da histerectomia fizeram consultas de controle com 1 mês e 12 meses. Citologia cervical e ultrassonografia endovaginal foram repetidos anualmente nas pacientes do SIU-LNG e da AEBT. Uma paciente do grupo do SIU-LNG e duas pacientes do grupo do AEBT foram submetidas a histerectomia devido a falha dos tratamentos iniciais no primeiro ano de acompanhamento.

Tabela 2: Eventos ocorridos/necessários entre a alta hospitalar e o seguimento de 12 meses.

Eventos	Custos dos Eventos (em R\$)		SIU-LNG (n=30)	AEBT (n=28)	Histerectomia (n=30)
	SUS	Saúde Suplementar			
Consultas ginecológicas	10,00	53,50	90	84	60
Ultrassonografias	24,20	55,05	59	26	0
Esfregaços cervicais	6,64	23,43	29	26	0
Remoção devido a outras causas	10,00	53,50	1	0	0
Exames pré-operatórios	42,13	95,51	1	2	0
Consulta para risco cirúrgico	10,00	53,50	1	2	0
Histerectomia	634,03	3.258,28	1	2	0
Anatomopatológico da peça cirúrgica	43,21	104,10	1	2	0

Ausência do trabalho	1.026,30	1.026,30	1	2	0
----------------------	----------	----------	---	---	---

Entre o final do primeiro ano e o final do quinto ano, foram tabulados os eventos ocorridos, conforme a Tabela 3. Todas as pacientes foram acompanhadas com consultas anuais. As pacientes do SIU-LNG e da AEBT realizaram citologia cervical e ultrassonografia endovaginal anualmente. Outras quatro pacientes do grupo da AEBT foram submetidas a histerectomia, devido a falha do tratamento inicial.

Tabela 3: Eventos ocorridos entre o seguimento de 1 e 5 anos.

Eventos	Custos dos Eventos (em R\$)		SIU-LNG (n=30)	AEBT (n=28)	Histerectomia (n=30)
	SUS	Saúde Suplementar			
Consultas ginecológicas	10,00	53,50	120	104	120
Ultrassonografias	24,20	55,05	116	96	0
Esfregaços cervicais	6,64	23,43	116	96	0
Remoção devido a outras causas	10,00	53,50	0	0	0
Exames pré-operatórios	42,13	95,51	0	4	0
Consulta para risco cirúrgico	10,00	53,50	0	4	0
Histerectomia	634,03	3.258,28	0	4	0
Anatomopatológico da peça cirúrgica	43,21	104,10	0	4	0
Ausência do trabalho	1.026,30	1.026,30	0	4	0

Após o cálculo de todos os eventos ocorridos nos grupos, foram calculados os custos diretos e indiretos médios por paciente de cada grupo, ao final de 1 ano e ao final de 5 anos de seguimento, no âmbito do SUS e do sistema de saúde suplementar. Vide Tabela 4.

Os resultados mostraram que o custo médio do uso do SIU-LNG após 01 ano foi significativamente menor do que o custo da histerectomia (R\$769,61 vs. R\$2.012,21, $p < 0,001$), correspondendo a apenas 38% do custo da histerectomia no SUS. Após 05 anos de seguimento, devido à necessidade de histerectomia em uma paciente em que houve falha do SIU-LNG, o custo médio por paciente subiu para 45% do custo médio da histerectomia (R\$927,83 vs. R\$2.052,21, $p < 0,001$).

O custo médio do tratamento po AEBT se mostrou maior do que a histerectomia [R\$2.531,69 vs. R\$2.012,21 ($p < 0,001$), após 1 ano, subindo para R\$2.926,03 vs. R\$2.052,21 ($p < 0,001$), após 5 anos]. A principal razão para essa diferença encontrada é o alto preço pelo qual o balão térmico tem sido comercializado atualmente (R\$2.000,00).

Na comparação entre o SIU-LNG e a AEBT, os valores foram menores tanto após 01 ano quanto após 5 anos com o uso do SIU-LNG [R\$769,61 vs. R\$2.531,69 ($p < 0,001$) e R\$927,83 vs. 2.926,03 ($p < 0,001$), respectivamente].

No contexto do sistema de saúde suplementar, o tratamento com o SIU-LNG é ainda mais barato relativamente ao custo da histerectomia. O custo médio do SIU-LNG foi de 29% da histerectomia no primeiro ano (R\$1.551,92 vs. R\$ 5.324,74, $p < 0,001$), subindo para 37% após 5 anos (R\$2.069,35 vs. R\$5.538,74, $p < 0,001$). Os custos médios da AEBT se equipararam aos da histerectomia no final do primeiro ano (R\$5.295,63 vs. R\$5.324,74, $p > 0,05$), mas ultrapassaram os custos da histerectomia ao final de 5 anos devido aos casos de falhas ocorridas (R\$6.426,93 vs. R\$5.538,74, $p < 0,001$).

Tabela 4: Média dos custos do tratamento de uma paciente em cada um dos grupos, utilizando valores praticados pelo SUS e pelo sistema de saúde suplementar (valores em R\$).

Seguimento	SIU-LNG		AEBT		Histerectomia	
	SUS	S.Sup.	SUS	S.Sup.	SUS	S.Sup.
1 ano	769,61	1.551,92	2.531,69	5.295,63	2.012,21	5.324,74
5 anos	927,83	2.069,35	2.926,03	6.426,93	2.052,21	5.538,74

$P < 0,001$

DISCUSSÃO

A determinação do custo de um tratamento é importante do ponto de vista de inclusão de novas tecnologias tanto no SUS, quanto no sistema de saúde complementar. Entretanto, os cálculos desses custos devem englobar não apenas os custos do procedimento em si, mas todos os requisitos necessários para sua realização, assim como o tratamento de suas falhas e complicações.

O tratamento do SUA com o SIU-LNG e a AEBT apresenta vantagens em relação à histerectomia de menor invasividade, preservação do útero, retorno mais rápido ao trabalho, menos complicações graves¹³. Essas importantes características poderiam inclusive justificar a utilização de um tratamento que tivesse custos maiores do que a histerectomia. Em relação ao SIU-LNG, o que se observa é que seu uso apresentou custos significativamente mais baixos do que a histerectomia, além das vantagens anteriormente descritas. Esses achados são concordantes com outros estudos de custo-efetividade, que indicam o SIU-LNG como melhor alternativa inicial^{14, 15}.

Esse fato deveria reforçar a inclusão do SIU-LNG na Tabela de Procedimentos do SUS, pois além dos custos médios serem menores, há menor utilização de recursos hospitalares, como diárias em leitos de internação, diárias de CTI e uso do centro cirúrgico.

Para a AEBT esses argumentos são mais frágeis, pois os resultados encontrados nesse estudo mostraram que os custos médios foram maiores que a histerectomia, tanto após 1 ou após 5 anos. A AEBT também exigiu algum uso leitos hospitalares e de centro cirúrgico, mas em menor quantidade do que a histerectomia. A AEBT, entretanto, assim como o SIU-LNG, possibilita retorno mais rápido das pacientes às atividades, a preservação do útero e menor incidência de complicações¹⁶. Se o preço de mercado do balão térmico fosse reduzido, a AEBT poderia se aproximar do SIU-LNG em relação aos valores encontrados.

Na comparação entre o SIU-LNG e a AEBT, os custos médios do SIU-LNG foram marcadamente menores que os da AEBT tanto após um quanto após cinco anos. Pesaram nessa diferença o custo do balão térmico, assim como a maior taxa de falhas apresentada pela AEBT, pois foram necessárias 6 histerectomias nesse grupo, enquanto no grupo do SIU-LNG apenas 1. Esses resultados são compatíveis com outros estudos já realizados que também mostraram menores custos com o uso do SIU-LNG^{17, 18}.

Apesar de os resultados desse estudo não terem demonstrado, existem relatos na literatura de aumento do risco de outras cirurgias nas pacientes submetidas a histerectomia a longo prazo, como cirurgias para reparo do assoalho pélvico, assim como cirurgias para incontinência urinária¹⁹. Essas outras cirurgias contribuiriam para aumentar ainda mais os custos individuais da realização da histerectomia.

O aumento no custo médio do SIU-LNG e da AEBT entre 1 e 5 anos demonstra a ocorrência de falhas em algumas pacientes, conforme já foi demonstrado por outros autores²⁰⁻²³. No caso do SIU-LNG, entretanto, apesar do aumento do custo, o valor final ainda foi menor que 50% do custo da histerectomia.

Para os três tipos de tratamentos avaliados, os custos médios no SUS foram cerca de 50 a 60% menores do que no sistema de saúde suplementar. Esses resultados denunciam a baixa remuneração oferecida pelo SUS para que os serviços de saúde ofereçam assistência à população.

Esse trabalho apresenta como pontos positivos o cálculo não apenas do custo do procedimento em si, mas a inclusão de todos os recursos necessários para o diagnóstico e definição da conduta, a realização do procedimento, assim como o tratamento das complicações. Calculou-se ainda o custo do tratamento das falhas dos métodos, quando ocorreram.

Como pontos negativos, podemos citar o pequeno número de pacientes estudadas, além da possibilidade das pacientes terem feito consultas, exames ou outros procedimentos em outros serviços. Ressalta-se ainda a não existência do SIU-LNG e da AEBT na Tabela de Procedimentos do SUS, impossibilitando um cálculo real dos custos envolvidos, notadamente no preço dos dispositivos.

CONCLUSÕES

O uso do SIU-LNG do tratamento do SUA resulta em custos diretos e indiretos menores do que a AEBT ou histerectomia.

Esse fato, associado à preservação do útero e da fertilidade, à reversibilidade e às boas taxas de eficácia do SIU em vários outros estudos, reforça a indicação de uso do SIU-LNG como primeira opção no tratamento do SUA, após falhas no tratamento clínico.

Novos estudos com avaliação de maior número de pacientes e utilizando outras metodologias de análise de custo são necessários para confirmar esses dados.

Referências Bibliográficas

- [1] Heavy menstrual bleeding. 2007.
- [2] de Souza SS, Pereira FAN, Silva Junior WE. Sangramento Uterino Anormal. In: Silva Filho AL, Triginelli SA, Traiman P, eds. *Manual de Cirurgia Ginecológica*. Rio de Janeiro: MedBook 2010:71-82.
- [3] Fontes TMPF, de Araújo LFB, Soares PRG. Fundamentos do tratamento hormonal do climatério. In: Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Bonassi R, eds. *Contracepção, Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade*. Belo Horizonte: Coopmed 2011:502-40.
- [4] Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-94.
- [5] Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Oct;100(4):683-7.
- [6] Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(3):431-49. Epub 2005 Feb 12.
- [7] Jacoby VL, Autry A, Jacobson G, Domush R, Nakagawa S, Jacoby A. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Nov;114(5):1041-8.
- [8] Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995 Aug;102(8):611-20.
- [9] London R, Holzman M, Rubin D, Moffitt B. Payer cost savings with endometrial ablation therapy. *The American journal of managed care*. 1999 Jul;5(7):889-97.
- [10] Barrow C. Balloon endometrial ablation as a safe alternative to hysterectomy. *AORN journal*. 1999 Jul;70(1):80, 3-6, 9-90; quiz 2-6.
- [11] Bahamondes MV, de Lima Y, Teich V, Bahamondes L, Monteiro I. Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil. *Contraception*. 2012 Mar 27.
- [12] Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause (New York, NY)*. 2011 Apr;18(4):437-44.
- [13] Sowter MC. New surgical treatments for menorrhagia. *Lancet*. 2003;361(9367):1456-8.
- [14] Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Current medical research and opinion*. 2007 Jul;23(7):1637-48.
- [15] Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International journal of*

gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2011 Mar;112(3):171-8.

[16] Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3929.

[17] Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, Sadler LC, Johnson NP. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *Bjog*. 2006 Jul;113(7):797-803.

[18] You JH, Sahota DS, MoYuen P. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006 Jul;21(7):1878-83.

[19] Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A, Lee AJ, Champaneria R, Daniels JP, et al. Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena(R) for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2011 Apr;15(19):iii-xvi, 1-252.

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

[21] Sculpher MJ, Bryan S, Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. An economic evaluation of transcervical endometrial resection versus abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993 Mar;100(3):244-52.

[22] Cameron IM, Mollison J, Pinion SB, Atherton-Naji A, Buckingham K, Torgerson D. A cost comparison of hysterectomy and hysteroscopic surgery for the treatment of menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996 Dec;70(1):87-92.

[23] A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999 Apr;106(4):360-6.

7 DISCUSSÃO

O sangramento uterino anormal é importante problema de saúde pública devido à sua grande prevalência, seus impactos nas pacientes nas esferas biológica, emocional, afetiva e financeira, reduzindo a qualidade de vida das pacientes, além gerar enormes custos envolvidos nos cuidados dessas pacientes²¹⁻²³.

Atualmente, a histerectomia já não é mais a única alternativa de tratamento do SUA após insucesso dos tratamentos clínicos, nem tem sido mais aceita como tratamento de primeira linha²⁴. Apesar de altamente eficaz, a histerectomia é acompanhada de altos custos e de considerável ocorrência de complicações^{25, 26}. Esses fatos, somados ao aumento na preferência das pacientes pela preservação do útero e muitas vezes da fertilidade, têm aumentado a utilização dos tratamentos conservadores.

Se não são resolutivos para todas das pacientes, os métodos alternativos à histerectomia têm se mostrado eficazes em um número expressivo de casos, com resultados similares, ou pelo menos próximos da histerectomia. Os métodos que têm demonstrado melhores resultados no tratamento do SUA são o SIU-LNG e a AE. Esses métodos vêm se mostrando seguros, rápidos e de fácil execução²⁷.

Todos os trabalhos avaliados mostraram redução significativa do sangramento com o uso do SIU-LNG e da AE. A curto prazo, tanto o SIU-LNG quanto a AE mostram resultados semelhantes na redução do sangramento²⁸.

Em relação à qualidade de vida, tanto o SIU-LNG quanto a AE atingem resultados semelhantes entre si e com a histerectomia²⁹⁻³². O grau de satisfação relatado pelas pacientes também têm sido constantemente elevado nos trabalhos publicados.

Talvez o maior desafio do SIU-LNG e da AE seja mostrar capacidade de se evitar histerectomias. Avaliando os resultados extraídos dos estudos randomizados,

assim como de metanálises, verificamos que a taxa de falha foi sempre menor que 50%. Isso equivale a dizer que a utilização desses métodos, quando bem indicados, poderia reduzir em pelo menos 50% o número das histerectomias que seriam realizadas para o tratamento do SUA, chegando a números ainda maiores em alguns trabalhos.

A idéia de que a possibilidade de falha dos tratamentos minimamente invasivos diminuiria a preferência das pacientes por esses métodos não tem se confirmado. Há estudos mostrando que a maioria das pacientes aceitaria uma taxa de falhas de 50% desses métodos para tentar evitar a histerectomia³³.

Na prática médica não existe nenhum tratamento que seja eficaz para todas as pacientes e a histerectomia acabará sendo realizada em algumas delas. Então, um dos desafios para o médico assistente é procurar descobrir quais pacientes se beneficiarão dos tratamentos minimamente invasivos, mas sem estender o sofrimento daquelas que realmente vão precisar da histerectomia³⁴. Isso seria possível através de um melhor entendimento dos fatores prognósticos que pudessem prever os sucessos e os fracassos. Atualmente, as evidências nesse sentido ainda são escassas. Há trabalhos associando falhas do SIU-LNG com miomatose uterina³⁵. Outros indicam que o sucesso da AE pode ser associado à idade próxima à da menopausa, úteros de pequeno tamanho e baixa espessura endometrial³⁶, e que o insucesso pode ser associado à idade jovem, miomatose, duração aumentada da menstruação, e do endométrio e útero retrovertido^{37, 38}.

Já há alguns indícios de que a incidência de histerectomias está diminuindo nos últimos anos. Esse fenômeno tem sido justificado principalmente pela melhoria dos tratamentos clínicos e também pela maior utilização dos tratamentos minimamente invasivos^{39, 40}. No Reino Unido, entre 2000 e 2005 o número de histerectomias realizadas para tratamento do SUA caiu de 20.000 para apenas 7.000. Ao mesmo tempo 9.701 mulheres foram submetidas a ablação endometrial, com crescimento também observado no uso do SIU-LNG⁴¹.

Não existe nenhum método que tenha superioridade sobre os outros em relação a todos os aspectos analisados. Cada um deles tem peculiaridades, apresentando, portanto vantagens e desvantagens.

A maior vantagem da histerectomia em relação ao SIU-LNG e à AE é a de ser o único tratamento definitivo. Apesar de boas taxas de controle de sangramento, levando inclusive algumas pacientes a amenorréia, o SIU-LNG e a AE não impedirão a histerectomia em todas as pacientes. As desvantagens são: alto custo, maior taxa de complicações, maior tempo de internação hospitalar e maior tempo de retorno às atividades habituais.

O SIU-LNG e a AE apresentam em relação à histerectomia a vantagem de serem menos invasivos, permitindo a preservação do útero, e apresentando menor incidência de complicações graves. Apresentam resultados comparáveis à histerectomia na melhora da qualidade de vida e dos níveis de hemoglobina. Outras vantagens são menores taxas de complicações, possibilidade de realização a nível ambulatorial ou hospital-dia, retorno imediato às atividades habituais.

O SIU apresenta como vantagem em relação à AE e à histerectomia a preservação da fertilidade e a reversibilidade. Em relação à AE, o SIU apresenta as vantagens de ter efeito contraceptivo seguro, de poder ser inserido ambulatorialmente, sem necessidade de anestesia, sem recursos ou equipamentos especiais, com treinamento simples e curva de aprendizado pequena.

Essas vantagens do SIU-LNG e da AE sobre a histerectomia são suficientes para permitir a indicação dessas técnicas como primeira abordagem após a falha do tratamento clínico e antes da histerectomia. Ganham então importância as comparações entre esses dois tratamentos, principalmente no que se refere aos resultados de longo prazo, pois os resultados de curto prazo tendem a mostrar certa equivalência entre eles.

O estudo apresentado aqui utilizando o SIU-LNG e a AEBT no tratamento é SUA é o primeiro da literatura a apresentar resultados de 5 anos de seguimento. O SIU-LNG se mostrou superior à AEBT, resultando em menores taxas de histerectomia, maiores níveis de hemoglobina e menores perdas sanguíneas na menstruação. Esses achados são compatíveis com relatos de estudos que compararam esses métodos com a histerectomia, que sugeriram piora da eficácia da AE com o passar do tempo⁴², assim como uma tendência a aumento progressivo nas taxas de amenorreia com o SIU-LNG²⁹.

Não houve diferenças na qualidade de vida dos grupos na comparação antes e após o tratamento, nem na comparação entre os grupos. É possível que com pequeno número de pacientes, o estudo não tenha tido poder suficiente para identificar diferenças. Apesar disso, as taxas de satisfação com o tratamento das pacientes do grupo do SIU-LNG foram significativamente maiores.

Esse estudo teve o cuidado de retirar da análise de perda sanguínea, hemoglobina e padrões de sangramento as pacientes que tinham entrado na menopausa. Essa medida não foi relatada em nenhum dos trabalhos que avaliou eficácia de tratamentos no SUA. Acredita-se que a exclusão dessas pacientes possa diminuir alguns vieses, ao não creditar a amenorreia de pacientes menopausadas ao sucesso dos tratamentos. O número final de pacientes analisadas foi pequeno nos dois grupos, mas mesmo assim diferenças significativas puderam ser encontradas.

Em relação à análise dos custos dos tratamentos, é importante a inclusão não apenas dos custos do procedimento em si, mas de todos os requisitos necessários para sua realização, assim como o tratamento de suas falhas e complicações.

Os resultados encontrados na análise realizada mostraram que o uso do SIU-LNG, apresentou custos significativamente mais baixos do que a histerectomia, e a AEBT. Esses achados são concordantes com outros estudos de custo-efetividade, que indicam o SIU-LNG como melhor alternativa inicial^{25, 43}.

Esse fato deveria reforçar a inclusão do SIU-LNG na Tabela de Procedimentos do SUS, pois além dos custos médios serem menores, há menor utilização de recursos hospitalares, como diárias em leitos de internação, diárias de CTI e uso do centro cirúrgico.

Para a AEBT esses argumentos são mais frágeis, pois os resultados encontrados mostraram que os custos médios foram maiores do que a histerectomia, tanto após 1 ou após 5 anos. A AEBT também exigiu algum uso leitos hospitalares e de centro cirúrgico, mas em menor quantidade do que a histerectomia. A AEBT, entretanto, assim como o SIU-LNG, possibilita retorno mais rápido das pacientes às atividades, a preservação do útero e menor incidência de complicações⁴⁴.

Na comparação entre o SIU-LNG e a AEBT, os custos médios do SIU-LNG foram significativamente menores que os da AEBT, tanto após um quanto após cinco anos. Pesaram nessa diferença o custo do balão térmico, assim como a maior taxa de falhas apresentada pela AEBT, sendo maior o número de histerectomias realizadas. Esses resultados são compatíveis com outros estudos já realizados que também mostraram menores custos com o uso do SIU-LNG^{45, 46}.

O aumento no custo médio do SIU-LNG e da AEBT entre 1 e 5 anos demonstra a ocorrência de falhas em algumas pacientes, conforme já foi demonstrado por outros autores^{31, 47-49}. No caso do SIU-LNG, entretanto, apesar do aumento do custo, o valor final ainda foi menor do que custo da histerectomia.

É essencial que tanto o médico quanto a paciente estejam cientes de que ainda é alta a taxa de falhas, seja no uso do SIU-LNG ou da AE. A amenorreia não deve ser o único objetivo desejado, pois a diminuição do sangramento para níveis mais fisiológicos também deve ser considerada como sucesso do tratamento.

8 CONCLUSÕES

Os métodos alternativos à histerectomia mais estudados e utilizados atualmente no tratamento do SUA são o SIU-LNG e as técnicas de AE. Ambos apresentam altas taxas de eficácia, parecem afetar positivamente a qualidade de vida e têm atingido alto índice de satisfação das pacientes. Esses métodos são capazes de evitar a histerectomia na prática em pelo menos 50% das pacientes com SUA, o que tem sido bem aceito pelas pacientes.

Os resultados apresentados no seguimento de 5 anos das pacientes tratadas com SIU-LNG e com AEBT apontam para alguma superioridade do SIU-LNG, que apresentou menores taxas de histerectomia, maiores níveis de hemoglobina, menor perda sanguínea e maiores taxas de satisfação.

O uso do SIU-LNG no tratamento do SUA resulta em menores custos diretos e indiretos, tanto na comparação com a AEBT, quanto com a histerectomia.

Considerando as questões avaliadas, e ressaltando a reversibilidade e a preservação da fertilidade, o SIU-LNG parece apresentar maior número de aspectos positivos, que o credenciaríamos a ser indicado como primeira opção em relação à AE e à histerectomia no tratamento do SUA.

Ainda existem dúvidas sobre os resultados a longo prazo dos tratamentos, pois a maioria dos estudos disponíveis teve tempo de seguimento reduzido. Novos estudos, com amostras e tempo de seguimento maiores são necessários para confirmar os dados atuais.

REFERÊNCIAS

- [1] Camargos AF. Investigation of non-invasive methods for monitoring ovarian function in women. Londres: London University; 1987.
- [2] Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Reis FM. Fundamentos da Endocrinologia Feminina. In: Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Bonassi R, eds. *Contracepção, Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade*. 1a ed. Belo Horizonte: Coopmed 2011:255-86.
- [3] The uterus. In: Fritz MA, Speroff L, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 ed 2011:121-56.
- [4] Harlow SD, Campbell OM. Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: a systematic review. *Bjog*. 2004 Jan;111(1):6-16.
- [5] Pereira FA, Cavallo IKDC, Vitorino RL, Camargos AF. Hemorragia Uterina Disfuncional. In: Camargos AF, Melo VH, Reis FM, Carneiro MM, eds. *Ginecologia Ambulatorial Baseada em Evidências Científicas*. 2a. ed. Belo Horizonte: Coopmed 2008:295-304.
- [6] Fontes TMPF, de Araújo LFB, Soares PRG. Fundamentos do tratamento hormonal do climatério. In: Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Bonassi R, eds. *Contracepção, Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade*. Belo Horizonte: Coopmed 2011:502-40.
- [7] Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007;10(3):183-94.
- [8] Cote I, Jacobs P, Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Oct;100(4):683-7.
- [9] Ferreira CRC, Tanure LM, Hanan MZ. Dismenorreia. In: Camargos AF, Pereira FA, Cavallo IKDC, Bonassi R, eds. *Contracepção, Endocrinologia Ginecológica e Infertilidade*. Belo Horizonte: Coopmed 2011:432-46.
- [10] Banu NS, Manyonda IT. Alternative medical and surgical options to hysterectomy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(3):431-49. Epub 2005 Feb 12.
- [11] Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010(03):CD003855.
- [12] Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995 Aug;102(8):611-20.
- [13] Jacoby VL, Autry A, Jacobson G, Domush R, Nakagawa S, Jacoby A. Nationwide use of laparoscopic hysterectomy compared with abdominal and vaginal approaches. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Nov;114(5):1041-8.
- [14] Ballinger CB, Browning MC, Smith AH. Hormone profiles and psychological symptoms in peri-menopausal women. *Maturitas*. 1987 Nov;9(3):235-51.
- [15] Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance--United States, 1980-1993. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1997 Aug 8;46(4):1-15.

- [16] London R, Holzman M, Rubin D, Moffitt B. Payer cost savings with endometrial ablation therapy. *The American journal of managed care*. 1999 Jul;5(7):889-97.
- [17] Barrow C. Balloon endometrial ablation as a safe alternative to hysterectomy. *AORN journal*. 1999 Jul;70(1):80, 3-6, 9-90; quiz 2-6.
- [18] Leung PL, Ng PS, Tam WH, Yuen PM. Preference on the treatments for menorrhagia in Hong Kong chinese women. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2005;59(2):97-101.
- [19] Rannestad T. Hysterectomy: effects on quality of life and psychological aspects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(3):419-30.
- [20] Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause (New York, NY)*. 2011 Apr;18(4):437-44.
- [21] de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, de Assis Nunes Pereira F, de Rezende CP, Araujo CA, et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010 May;281(5):895-900.
- [22] Munro MG, Dickersin K, Clark MA, Langenberg P, Scherer RW, Frick KD. The Surgical Treatments Outcomes Project for Dysfunctional Uterine Bleeding: summary of an Agency for Health Research and Quality-sponsored randomized trial of endometrial ablation versus hysterectomy for women with heavy menstrual bleeding. *Menopause (New York, NY)*. 2011 Apr;18(4):445-52.
- [23] Reitsma ML, Vandenkerkhof EG, Johnston SL, Hopman WM. Does health-related quality of life improve in women following gynaecological surgery? *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Dec;33(12):1241-7.
- [24] Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J, et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010 Oct;152(2):133-7.
- [25] Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011 Mar;112(3):171-8.
- [26] Cooper K, Lee A, Chien P, Raja E, Timmaraju V, Bhattacharya S. Outcomes following hysterectomy or endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland. *Bjog*. 2011 Sep;118(10):1171-9.
- [27] Sowter MC. New surgical treatments for menorrhagia. *Lancet*. 2003;361(9367):1456-8.
- [28] de Souza SS, Camargos AF, de Rezende CP, Pereira FA, Araujo CA, Silva Filho AL. A randomized prospective trial comparing the levonorgestrel-releasing intrauterine system with thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding. *Contraception*. 2010 Mar;81(3):226-31.
- [29] Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, Kujansuu E, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of essential menorrhagia: predictors of outcome. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004 Apr;83(4):401-3.
- [30] Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine

system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):273-7.

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

[32] Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, Kaplan M, Karcaaltincaba M, Haberal A, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and sterility*. 2011 Feb;95(2):497-502.

[33] Bourdrez P, Bongers MY, Mol BW. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. *Fertility and sterility*. 2004 Jul;82(1):160-6, quiz 265.

[34] Wheeler TL, 2nd, Murphy M, Rogers RG, Gala R, Washington B, Bradley L, et al. Clinical practice guideline for abnormal uterine bleeding: hysterectomy versus alternative therapy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2012 Jan-Feb;19(1):81-8.

[35] Rizkalla HF, Higgins M, Kelehan P, O'Herlihy C. Pathological findings associated with the presence of a mirena intrauterine system at hysterectomy. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jan;27(1):74-8.

[36] El-Nashar SA, Hopkins MR, Creedon DJ, St Sauver JL, Weaver AL, McGree ME, et al. Prediction of treatment outcomes after global endometrial ablation. *Obstetrics and gynecology*. 2009 Jan;113(1):97-106.

[37] Hurskainen R. Managing drug-resistant essential menorrhagia without hysterectomy. *Best practice & research*. 2006 Oct;20(5):681-94.

[38] Bongers MY, Mol BW, Broilmann HA. Prognostic factors for the success of thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Obstetrics and gynecology*. 2002 Jun;99(6):1060-6.

[39] Inki P. Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2007 Jun;75(6 Suppl):S161-6.

[40] Babalola EO, Bharucha AE, Schleck CD, Gebhart JB, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Decreasing utilization of hysterectomy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1965-2002. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Mar;196(3):214 e1-7.

[41] Roberts TE, Tsourapas A, Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Cooper KG, et al. Hysterectomy, endometrial ablation, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for treatment of heavy menstrual bleeding: cost effectiveness analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d2202.

[42] Dickersin K, Munro MG, Clark M, Langenberg P, Scherer R, Frick K, et al. Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007 Dec;110(6):1279-89.

[43] Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Current medical research and opinion*. 2007 Jul;23(7):1637-48.

[44] Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Bhattacharya S, Cooper KG, Hilken NH, et al. Hysterectomy, endometrial destruction, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for heavy menstrual bleeding: systematic

review and meta-analysis of data from individual patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3929.

[45] Brown PM, Farquhar CM, Lethaby A, Sadler LC, Johnson NP. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *Bjog*. 2006 Jul;113(7):797-803.

[46] You JH, Sahota DS, MoYuen P. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006 Jul;21(7):1878-83.

[47] Sculpher MJ, Bryan S, Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. An economic evaluation of transcervical endometrial resection versus abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1993 Mar;100(3):244-52.

[48] Cameron IM, Mollison J, Pinion SB, Atherton-Naji A, Buckingham K, Torgerson D. A cost comparison of hysterectomy and hysteroscopic surgery for the treatment of menorrhagia. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1996 Dec;70(1):87-92.

[49] A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1999 Apr;106(4):360-6.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A1 – Declaração de Aprovação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409-9641 FAX: (31) 3409-9640
cpq@medicina.ufmg.br



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Agnaldo Lopes da Silva Filho, Rubens Lene Carvalho Tavares, Aroldo Fernando Carvalho, Eduardo Batista Cândido, Walter Antônio Prata Pace e Ricardo Melo Marinho aprovou a defesa da Tese intitulada “ANÁLISE CRÍTICA DO SISTEMA INTRA-UTERINO DE LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL E DO BALÃO TÉRMINCO COMO ALTERNATIVAS À HISTERECTOMIA NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL”, apresentada pelo doutorando FRANCISCO DE ASSIS NUNES PEREIRA, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 05 de junho de 2012.

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho
Orientador

Prof. Rubens Lene Carvalho Tavares

Prof. Aroldo Fernando Carvalho

Prof. Eduardo Batista Cândido

Prof. Walter Antônio Prata Pace

Prof. Ricardo Melo Marinho



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640
cpg@medicina.ufmg.br



ATA DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de FRANCISCO DE ASSIS NUNES PEREIRA nº de registro 2009658609. No dia cinco de junho de dois mil e doze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de Tese indicada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "ANÁLISE CRÍTICA DO SISTEMA INTRA-UTERINO DE LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL E DO BALÃO TÉRMINCO COMO ALTERNATIVAS À HISTERECTOMIA NO TRATAMENTO DO SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL", requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Saúde da Mulher, pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher - Área de Concentração em Patologia Ginecológica e Reprodução. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final, passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Rubens Lene Carvalho Tavares/Coorientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Aroldo Fernando Carvalho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Eduardo Batista Cândido	Instituição: UFSJ	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Walter Antônio Prata Pace	Instituição: FCMMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Ricardo Melo Marinho	Instituição: FCMMG	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 05 de junho de 2012.

Prof. Agnaldo Lopes da Silva Filho _____
 Prof. Rubens Lene Carvalho Tavares _____
 Prof. Aroldo Fernando Carvalho _____
 Prof. Eduardo Batista Cândido _____
 Prof. Walter Antônio Prata Pace _____
 Prof. Ricardo Melo Marinho _____
 Prof. Antônio Carlos Vieira Cabral/Coordenador _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Anexo A2 – Parecer ético

UF G

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº 207/02

**Interessados: Prof. Dr. Aroldo Fernandes Camargos e
Agnaldo Lopes Silva Filho
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – FM/UFMG**

4027

Decisão:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP após cumprimento das solicitações da diligência, aprovou no dia 23 de janeiro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Estudo comparativo da ressecção transcervical de endométrio, ablação endometrial por balão térmico e sistema intrauterino de liberação de Levonogestrel no tratamento do sangramento uterino anormal**» e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof. Daniela de Freitas Marques
Presidente, em exercício do COEP/UFMG

Anexo A3 – Parecer ético



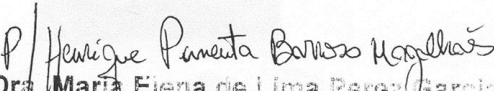
Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG- COEP

Parecer nº 206/01

Interessado: Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP UFMG, aprovou no dia 20 de outubro de 2004 a emenda I, datada de 19/08/04, do projeto de pesquisa intitulado « **Estudo Comparativo da Ressecção Transcervical de Endométrio, Ablação Endometrial por Balão Térmico e Sistema Intrauterino de Liberação de Levonorgestrel no Tratamento do Sangramento Uterino Anormal**»


Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Anexo A4 – Parecer ético

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº 206/01

Interessado: Prof. Dr. Aroldo Fernando Camargos
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO:




O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP UFMG, aprovou em 02 de junho de 2005, a emenda 2 ao protocolo de pesquisa bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - versão maio de 2005 referentes ao projeto de pesquisa intitulado « **Estudo Comparativo da Ressecção Transcervical de Endométrio, Ablação Endometrial por Balão Térmico e Sistema Intrauterino de Liberação de Levonogestrel no Tratamento do Sangramento Uterino Anormal** » encaminhados a este Comitê pelo investigador principal, prof. Aroldo Fernando Camargos em carta datada de 02 de maio de 2005.






Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Anexo B - Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC)

Tabela preenchida pelas pacientes para quantificação da perda sanguínea durante o fluxo menstrual (PBAC)

Absorvente	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos ou Transbordamento								

Tampão	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Coágulos ou Transbordamento								

A partir da tabela obtém-se um valor, que é semelhante e não necessariamente equivalente à perda sanguínea em mililitros. Multiplica-se

constante de 1 em cada absorvente levemente encharcado, de 5 se moderadamente encharcado e de 20 se completamente encharcado. No caso de tampões vaginais, utiliza-se constantes de 1, 5 e 10, respectivamente. Para pequenos coágulos, usa-se constante de 1 e para os grandes de 5. Para mais acurácia desse método foram padronizados os absorventes e os tampões vaginais (Sempre-Livre com abas).

Anexo C – Psychological General Well Being Index (PGWBI)

Questionário aplicado para avaliação do bem-estar geral das pacientes (PGWBI): avalia a qualidade de vida na vigência de distúrbios emocionais secundários às alterações hormonais, como depressão, irritabilidade, humor, ansiedade e falta de energia. Trata-se de um questionário contendo 22 itens que avaliam o bem-estar e o estado psicológico das pacientes utilizando a escala Likert com escore de 1 a 6 pontos. A pontuação máxima é de 132 e a mínima de 22, estando o valor normal entre 100 e 102 (DUPUY, 1984). Segue uma proporção direta mostrando que quanto mais alto for o escore encontrado, melhor o estado psicológico da paciente.

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

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

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

Data de preenchimento: <input type="text"/> <input type="text"/> Página 1				
dia		mês		ano
no. estudo	no. visita	no. paciente	Iniciais da paciente	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 1° nome/sobrenome	

Índice Psicológico de Bem-Estar Geral

LEIA: esta seção do exame contém perguntas sobre como você se sente e como andam as coisas com você. Para cada questão assinale [✓] a resposta que melhor se aplica a você.

1.	Como você se sentiu no geral? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	De excelente ânimo		6
	De muito bom ânimo		5
	De bom ânimo quase sempre		4
	Meu ânimo tem variado muito		3
	De ânimo baixo quase sempre		2
	De ânimo muito baixo		1

2.	Com que frequência você foi incomodada por qualquer doença, alterações corpóreas, dores ou sofrimentos? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	Todo dia		1
	Quase todo dia		2
	Aproximadamente metade do tempo		3
	De vez em quando, mas menos que metade do tempo		4
	Raramente		5
	Nunca		6

3.	Você se sentiu deprimida? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	Sim – a ponto de ter vontade de tirar minha vida		1
	Sim – a ponto de não ligar para nada		2
	Sim – muito deprimida quase todo dia		3
	Sim – bastante deprimida, por várias vezes		4
	Sim – um pouco deprimida, de vez em quando		5
	Não – nunca me senti deprimida		6

4.	<i>Você conseguiu controlar seu comportamento, pensamentos, emoções ou sentimentos de maneira adequada? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Sim, definitivamente		6
	Sim, na maioria das vezes		5
	Geralmente, sim		4
	Não muito bem		3
	Não e sinto-me um pouco incomodada		2
	Não e sinto-me muito incomodada		1

Página 2			
no estudo.	no. visita	no. paciente	Iniciais da paciente
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 1º nome/sobrenome

5.	<i>Você se sentiu nervosa? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Extremamente – a ponto de não conseguir trabalhar ou cuidar das minhas tarefas		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Não		6

6.	<i>Quanta energia, animação ou vitalidade você teve ou sentiu? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Muito cheia de energia – muito animada		6

	Com energia na maior parte do tempo		5
	Meu nível de energia variou bastante		4
	Geralmente senti pouca energia ou animação		3
	Senti muito pouca energia ou animação na maioria do tempo		2
	Não senti nenhuma energia ou animação – Eu me senti esgotada e sem ânimo		1

7.	<i>Senti- me desanimada e triste (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Nunca		6
	Poucas vezes		5
	Algumas vezes		4
	Boa parte do tempo		3
	Na maioria do tempo		2
	O tempo todo		1

8.	<i>Você esteve geralmente tensa ou sentiu qualquer tensão? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Sim – extremamente tensa, na maior parte ou todo o tempo		1
	Sim – muito tensa na maior parte do tempo		2
	Geralmente não me senti tensa, mas senti-me bastante tensa por várias vezes		3
	Senti-me um pouco tensa algumas poucas vezes		4
	Meu nível de tensão em geral foi bastante baixo		5
	Eu nunca me senti tensa ou estressada		6

Página 3			
no.estudo	no. visita	no. paciente	Iniciais da paciente

		 1º nome/sobrenome
9.	<i>Quão feliz, satisfeita ou contente você esteve com sua vida pessoal? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Senti-me extremamente feliz – não poderia estar mais satisfeita ou contente		6
	Senti-me muito feliz na maior parte do tempo		5
	Senti-me geralmente satisfeita – contente		4
	Senti-me algumas vezes bastante feliz e em outras bastante infeliz		3
	Senti-me geralmente insatisfeita, infeliz		2
	Senti-me muito insatisfeita ou infeliz na maior parte do tempo ou todo o tempo		1

10.	<i>Você se sentiu suficientemente saudável para realizar as coisas de que gosta de fazer ou tinha que fazer? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Sim – definitivamente		6
	Na maioria das vezes		5
	Problemas de saúde atrapalharam-me em momentos importantes		4
	Minha saúde só era suficiente para tomar conta de mim mesma		3
	Eu precisei de ajuda para cuidar de mim mesma		2
	Precisei de alguém para me ajudar na maioria ou todo o tempo		1

11.	<i>Você já se sentiu tão triste, desencorajada, desesperada ou teve tantos problemas que indagou para si mesma se algo valia a pena? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Extremamente – a ponto de eu estar quase desistindo de tudo		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4

	Um pouco		5
	Nunca		6

12.	<i>Eu acordei me sentindo revigorada e descansada DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	Na maioria do tempo		5
	Todo o tempo		6

Página 4			
no. estudo	no. visita	no.paciente	Iniciais da paciente
_____	_____	_____ 1º nome/sobrenome

13.	Você esteve preocupada, incomodada ou sentiu qualquer medo em relação à sua saúde? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	Extremamente		1
	Muito		2
	Razoavelmente		3
	Algumas vezes, mas não muitas		4
	Praticamente nunca		5
	Nunca		6

14.	Você teve qualquer razão para pensar que estava perdendo a cabeça ou perdendo o controle sobre seus atos, fala, pensamentos, sentimentos ou sua memória? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	Nunca		6
	Só um pouco		5
	Algumas vezes – mas não o suficiente para me preocupar		4
	Algumas vezes e eu fiquei preocupada		3
	Algumas vezes e eu fiquei bastante preocupada		2
	Sim, muitas vezes e eu fiquei bastante preocupada		1

15.	<i>Minha vida diária foi cheia de coisas interessantes para mim DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	Na maior parte do tempo		5
	Todo o tempo		6

16.	Você se sentiu ativa e vigorosa ou lenta, lerda? (DURANTE O MÊS PASSADO)	✓	
	Muito ativa e vigorosa, todo dia		6

	Na maioria das vezes ativa e vigorosa – nunca me senti realmente lenta e/ou lerda		5
	Bastante ativa, vigorosa – raramente lenta e/ou lerda		4
	Bastante lenta e/ou lerda – raramente ativa e/ou vigorosa		3
	Na maioria das vezes lenta e/ou lerda – nunca realmente ativa e/ou vigorosa		2
	Muito lenta e/ou lerda, todo dia		1

Página 5			
no. estudo	no. visita	no. paciente	Iniciais da paciente
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> 1º nome/sobrenome

17.	<i>Você esteve ansiosa, preocupada ou chateada? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	
	Extremamente – a ponto de me sentir doente ou quase doente		1
	Muito		2
	Bastante		3
	Algumas vezes – o suficiente para me incomodar		4
	Um pouco		5
	Nunca		6

18.	<i>Eu estava estável emocionalmente e segura de mim mesma DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	Na maior parte do tempo		5
	Todo o tempo		6

19.	<i>Você se sentiu relaxada, sossegada ou tensa ? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Senti-me relaxada e sossegada durante todo o mês		6
	Senti-me relaxada e sossegada na maior parte do tempo		5
	Geralmente me senti relaxada, mas às vezes me senti bastante tensa		4
	Geralmente me senti altamente tensa, mas às vezes me senti bastante relaxada		3
	Senti-me tensa na maior parte do tempo		2
	Senti-me tensa durante todo o mês		1

20.	<i>Senti-me alegre, despreocupada DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		1
	Pequena parte do tempo		2
	Algumas vezes		3
	Boa parte do tempo		4
	A maioria do tempo		5
	Todo o tempo		6

Página 6			
no. estudo	no. visita	no. da paciente	Iniciais da paciente

<div style="border: 1px solid black; width: 80%; margin: auto; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 80%; margin: auto; height: 20px;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 80%; margin: auto; height: 20px;"></div>	<p style="text-align: center;">.....</p> <p style="text-align: center;">1º nome/sobrenome</p>
--	--	--	---

21.	<i>Senti-me cansada, esgotada, extremada, exausta DURANTE O MÊS PASSADO</i>	✓	
	Nunca		6
	Pequena parte do tempo		5
	Algumas vezes		4
	Boa parte do tempo		3
	Na maioria do tempo		2
	Todo o tempo		1

22.	<i>Você esteve ou se sentiu sob qualquer tensão, estresse ou pressão de algum tipo? (DURANTE O MÊS PASSADO)</i>	✓	
	Sim – quase mais do que eu poderia suportar ou aguentar		1
	Sim – bastante pressão		2
	Sim, algumas vezes – mais do que o normal		3
	Sim, algumas vezes – mas quase normal		4
	Sim, um pouco		5
	Não		6

Apêndice A – Termo Livre de Consentimento Esclarecido

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TRABALHO TERAPIAS CONSERVADORAS NO SUA

1. IDENTIFICAÇÃO DA PACIENTE:

Nome:

Registro:

Idade:

Endereço:

Telefone:

Carteira de identidade:

2. DECLARO QUE:

O Dr. Aroldo Fernando Camargos e/ou o Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho explicaram-me e eu entendi que vou participar de uma pesquisa médica com o objetivo de comparar três formas diferentes de tratamento do sangramento uterino anormal.

Eu serei submetida a uma dessas três modalidades de tratamento do sangramento uterino anormal:

1. ABLAÇÃO DE ENDOMÉTRIO POR BALÃO TÉRMICO
2. SISTEMA INTRA-UTERINO DE LIBERAÇÃO DE PROGESTAGÊNIO (MIRENA®)

2a. DESCRIÇÃO TÉCNICA DOS PROCEDIMENTOS:

A ablação por balão térmico é um procedimento que consiste na introdução de um balão de no colo uterino, previamente dilatado. Esse balão é insuflado com um líquido aquecido, ocasionando queimadura no endométrio.

O sistema intra-uterino de liberação de levonogestrel é um DIU. Esse dispositivo tem a forma de um T de plástico e contém uma medicação. O DIU é posicionado na cavidade uterina.

Após a realização da ablação por balão térmico, pode não haver mais a possibilidade de engravidar. Dessa forma, só poderão ser submetidas a essa intervenção aquelas mulheres que não desejam mais ter filhos. Esse método é irreversível (sem a possibilidade de ser desfeito).

A utilização desses métodos pode levar à diminuição acentuada da menstruação e até mesmo ao seu término de forma definitiva.

2b. OBJETIVO DOS PROCEDIMENTOS:

O objetivo da realização desses procedimentos é a diminuição do sangramento uterino, com conseqüente melhora da qualidade de vida e até mesmo das cólicas menstruais.

2c. DESCRIÇÃO DOS INSUCESSOS:

Entendo que pode ocorrer insucesso, ou seja, esses tratamentos podem não resolver o sangramento excessivo, podendo ainda haver complicações.

No caso de falha do método utilizado (não redução do sangramento), poderá ser necessário que se realize uma outra forma de tratamento, inclusive a histerectomia (retirada cirúrgica do útero).

2d. DESCRIÇÃO DAS COMPLICAÇÕES DOS MÉTODOS:

A ablação por balão térmico é um procedimento cirúrgico, portanto, podem ocorrer complicações. Apesar de pouco freqüentes, podem ocorrer algumas complicações graves:

- Perfuração uterina, com possibilidade de lesão de outros órgãos (bexiga, intestino e grandes vasos).
- Sangramento.
- Infecção.

Quanto ao sistema intra-uterino de liberação de levonorgestrel, podem ocorrer sangramentos vaginais irregulares, especialmente nos primeiros meses, além de acne, cefaléia, depressão e ingurgitamento mamário. Existe ainda o risco de perfuração do útero durante a sua inserção.

Há a possibilidade de que, no curso da intervenção ou após, se encontre uma situação que irá requerer tratamento mais complicado e diferente daquele inicialmente proposto. Deverá então o paciente desde já autorizar, se necessário, uma laparotomia (abertura da barriga com corte do umbigo ao púbis e conseqüente cicatriz) e inclusive a retirada do útero.

2e. DESCRIÇÃO DA ANESTESIA:

Foi-me explicado que poderá haver necessidade de me submeter à anestesia. O tipo de anestesia vai depender do procedimento realizado, podendo ser local, bloqueio (anestesia peridural ou raque) ou geral.

3. FORAM-ME DEVIDAMENTE EXPLICADOS A INTERVENÇÃO, OS RISCOS (COMPLICAÇÕES) E AS POSSIBILIDADES ALTERNATIVAS DE UM MODO CLARO (FÁCIL ENTENDIMENTO PARA UMA PESSOA LEIGA, OU SEJA, NÃO MÉDICA OU PROFISSIONAL DE SAÚDE).

4. NÃO HAVERÁ RESSARCIMENTO OU INDENIZAÇÕES.

5. RECEBI TODAS AS INFORMAÇÕES QUE DESEJAVA CONHECER E A POSSIBILIDADE DE FAZER PERGUNTAS E QUESTIONAR DÚVIDAS.

6. TAMBÉM ENTENDI QUE, A QUALQUER MOMENTO E SEM NECESSIDADE DE DAR QUALQUER EXPLICAÇÃO, PODEREI REVOGAR O CONSENTIMENTO QUE AGORA PRESTO.

7. ASSIM, DECLARO AGORA QUE ESTOU SATISFEITA COM A INFORMAÇÃO RECEBIDA E QUE COMPREENDO O ALCANCE E RISCOS DO TRATAMENTO.

8. RESERVO-ME EXPRESSAMENTE O DIREITO DE REVOGAR A QUALQUER MOMENTO MEU CONSENTIMENTO ANTES QUE O PROCEDIMENTO OBJETO DESTES DOCUMENTOS SE REALIZE.

9. POR TAL RAZÃO E NESTAS CONDIÇÕES, **CONSINTO** QUE PARTICIPE DESTA PESQUISA E QUE SEJA SUBMETIDA À ABLAÇÃO DE ENDOMÉTRIO POR BALÃO TÉRMICO OU INSERÇÃO DE UM SISTEMA INTRA-UTERINO DE LIBERAÇÃO DE LEVONORGESTREL(DIU), CONFORME PROPOSTO.

TELEFONE DE CONTATO: 31 3248-9484 OU 031 9971-8010

De pleno acordo

Cidade:

Data:

Assinatura do médico

Assinatura da paciente

Testemunha

Testemunha

Declaro que é possível, a qualquer momento antes da cirurgia, revogar o meu consentimento.

Revogo o consentimento prestado no dia E afirmo que não desejo prosseguir na pesquisa e tratamento que me foi proposto, que dou como finalizado nesta data.

Cidade:

Data:

Assinatura do médico

Assinatura da paciente

Testemunha

Testemunha

Testemunha

Testemunha

Apêndice B1 – Cover letter de submissão do artigo

Alternativas atuais à Histerectomia no Sangramento Uterino Anormal

Current alternatives to hysterectomy for heavy menstrual bleeding

Francisco de A. N. Pereira¹, Agnaldo L. Silva Filho¹, Rubens L. Tavares¹


¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Ginecologia e Obstetria da UFMG, Belo Horizonte, Brasil.

Correspondência: Francisco A. N. Pereira. Laboratório de Reprodução Humana Prof. Aroldo Camargos. Alfredo Balena, 110, 9º andar. Santa Efigênia, Belo Horizonte - MG, 30130-110. Tel: (31)-3409-9485; Fax: (31)-3409-9299. fassisnp@gmail.com

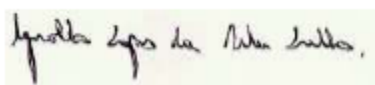
Prezado Prof. Dr. Bruno Caramelli, Editor-chefe da RAMB.

Enviamos em anexo artigo de revisão intitulado “Alternativas atuais à Histerectomia no Sangramento Uterino Anormal” que avalia as evidências atuais sobre os tratamentos e concluímos que o SIU-LNG e as técnicas de ablação de endométrio possuem alta eficácia, melhoram a qualidade de vida, têm alta taxa de satisfação e são capazes de reduzir em pelo menos 50% a realização de histerectomias. Todos os autores responsabilizam-se pelo conteúdo do trabalho. Nenhum dos autores apresenta conflitos de interesse que possam influenciar ter influenciado os resultados da pesquisa ou o conteúdo do trabalho.

Atenciosamente,



Francisco de Assis Nunes Pereira



Agnaldo Lopes da Silva Filho



Rubens Lene Carvalho Tavares

Apêndice B2 – Página de submissão do artigo

19/05/12

Elsevier Editorial System™

Revista da Associação Médica Brasileira

Contact Us
Help ?



[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#)

Username: fassisnp Version:
EES
Role: Author 2011.1.3

Submissions Being Processed for Author Francisco A Pereira, M.D., MSc

Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.		
Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		Alternativas atuais à Histerectomia no Sangramento Uterino Anormal	May 19, 2012	May 19, 2012	Submitted to Journal
Page: 1 of 1 (1 total submissions)			Display 10 results per page.		

<< Author Main Menu

Apêndice C1 – Cover letter de submissão do artigo



Universidade Federal de Minas Gerais

To: Dr. Daniel R. Mishell Jr
Editor
Contraception

May 13th, 2012

Dear Dr. Mishell Jr.

Please find attached our manuscript titled “**Long-term results of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial**”.

Although there are few randomized controlled trials comparing levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) and thermal balloon ablation (TBA) for the treatment of heavy menstrual bleeding (HMB), they were limited by short follow up periods (6 to 24 months).

To the best of our knowledge, this is the first study with five years of follow up comparing LNG-IUS with TBA in the treatment of HMB, and shows that the use of LNG-IUS had a better performance in the outcomes evaluated. Our results highlight the importance of following the patients for longer periods, as some outcomes have changed over time. I confirmed that all authors fulfilled all the required conditions for authorship.

Image quality may be reduced when converted to pdf during submission, however, we have high quality images if we have our paper accepted for publication in *Contraception*.

Respectfully yours.

Agnaldo Lopes da Silva Filho, MD, PhD

Federal University of Minas Gerais

Department of Obstetrics and Gynecology, Federal University of Minas Gerais.
Alfredo Balena 190. Santa Efigênia. 30130100. Belo Horizonte. Minas Gerais. Brazil.
Phone: +5531-3409-9764. Fax: +5531-3409-9765. E-mail: agnaldo.ufmg@gmail.com

Apêndice C2 – Página de submissão do artigo

13/05/12

Elsevier Editorial System™



Contraception

Contact us
Help ?



[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#)

Username: agnaldo.ufmg Version:
EES
Role: Author 2011.1.3

Submissions Being Processed for Author Agnaldo L Silva Filho

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		Long-term results of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus thermal balloon ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial	May 14, 2012	May 14, 2012	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display results per page.

[<< Author Main Menu](#)