

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LETÍCIA SANCHEZ FERREIRA

**Fatores preditores de dor severa relacionada à inserção de sistema
intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas**

Ribeirão Preto
2020

LETÍCIA SANCHEZ FERREIRA

**Fatores preditores de dor severa relacionada à inserção de sistema
intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Sales Vieira Macedo

Ribeirão Preto

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ferreira, Letícia Sanchez
Fatores preditores de dor severa relacionada à inserção de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas. Ribeirão Preto, 2020.
46 p.il., 30 cm.

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Área de concentração: Tocoginecologia
Orientador: Carolina Sales Vieira Macedo.

1. Dor.
2. Contracepção.
3. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.
4. Nuligestas.

Nome: FERREIRA, Letícia Sanchez

Título: Fatores preditores de dor severa relacionada à inserção de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Tocoginecologia.

Aprovado em: _____

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico minha tese de mestrado à Ciência, a qual
permite a construção de conhecimento para beneficiar as
pessoas, especialmente as mulheres.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Carolina Sales a oportunidade de realizar o Mestrado, por ser exemplo de dedicação ao ensino e à pesquisa e pela paciência em me guiar nos meus primeiros passos na área acadêmica.

Agradeço à minha família pelo apoio desde o início da formação profissional e por compreenderem as ausências nos momentos necessários de dedicação.

Agradeço ao João que aceitou estar ao meu lado para realizar o sonho do Mestrado, sendo auxílio durante o processo e por compreender as viagens frequentes.

Agradeço aos amigos que me ouviram, aconselharam e torceram por essa conquista.

Agradeço às minhas amigas, Ana Cláudia e Grazielle, por serem presentes da pós-graduação, por todo apoio físico e emocional nessa etapa.

Agradeço à Mariane (Nane) pela disposição em me auxiliar nas diversas etapas da pesquisa.

Agradeço a todos da pós-graduação em Tocoginecologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pelo apoio e pela orientação durante todo o processo do Mestrado.

Agradeço o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (Proex).

RESUMO

FERREIRA, L. S. **Fatores preditores de dor severa relacionada à inserção de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas.** 2020. Dissertação (Mestrado em Tocoginecologia) – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

Objetivos: Identificar fatores sociodemográficos e clínicos associados à dor severa na inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) em nuligestas. **Métodos:** Trata-se de uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado (ECR) que avaliou o bloqueio intracervical de lidocaína para dor durante a inserção do SIU-LNG. Para essa análise, as participantes do ECR foram divididas em dois grupos: 1) com dor severa, mulheres com escore de dor na escala visual analógica (EVA) ≥ 7 ; e 2) sem dor severa, mulheres com EVA <7 . Nós usamos teste de qui quadrado para comparar variáveis sóciodemográficas e clínicas entre os dois grupos. As variáveis que foram significantes ($p < 0,25$) na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão binomial múltipla, o qual foi usado para determinar preditores de dor severa na inserção do SIU-LNG.

Resultados: Das 300 nuligestas que inseriram o SIU-LNG com sucesso, 137 (45,7%) relataram dor severa na inserção. Ter história de dismenorreia ($p=0,001$) e intervenção realizada antes da inserção do SIU-LNG no ECR ($p < 0,0001$) associaram-se à dor severa. Na regressão múltipla, receber bloqueio intracervical de lidocaína reduziu o risco de apresentar dor severa em relação a não receber nenhuma intervenção [Risco Relativo (RR): 0,55; Intervalo de Confiança (IC) 95%: 0,37-0,80]. Mulheres com história de dismenorreia foram mais prováveis de apresentar dor severa comparadas com àquelas sem história [RR 1,36; (IC 95%: 1,08-1,72)].

Conclusão: Em nuligestas, história de dismenorreia aumenta o risco de dor severa na inserção do SIU-LNG, enquanto o bloqueio intracervical de lidocaína reduz esse risco.

Palavras-chaves: Dor. Contracepção. Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. Nuligestas.

ABSTRACT

FERREIRA, L. S. **Predictors of severe pain associated with levonorgestrel-releasing intrauterine device placement in nulligravid women.** 2020. Dissertation (Master's degree in Tocogynecology) – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020

Objective: To identify sociodemographic and clinical factors associated with severe pain at the time of insertion of a 52mg levonorgestrel intrauterine system (LNG IUS) among nulligravid women.

Methods: This is a secondary analysis of a randomized clinical trial (RCT) that evaluated a lidocaine intracervical block for pain during LNG IUS insertion. For this analysis, the participants of the RCT were divided into two groups: 1) those who had severe pain, meaning a visual analog scale (VAS) pain score ≥ 7 , and 2) those without severe pain, meaning a pain score <7 . We used the Chi Squared test to compare demographic and clinical variables between these two groups. The variables that were significant ($p < 0.25$) on univariate analysis were included in the multiple binomial regression model, which was used to determine predictors of severe pain at LNG IUS insertion.

Results: Of 300 nulligravid women who had a successful LNG IUS insertion, 137 (45.7%) reported severe pain at the time of insertion. History of dysmenorrhea ($p = .001$) and having had an intervention done prior to the LNG IUS insertion ($p < .0001$) were associated with severe pain. On multiple regression analysis, receiving an intracervical lidocaine block reduced the risk of having severe pain compared to no intervention [Relative Risk (RR): 0.55; 95% Confidence Interval (CI): 0.37-0.80]. Women with a history of dysmenorrhea were more likely than those without to have severe pain [RR 1.36; (95%CI): 1.08-1.72].

Conclusions: Among nulligravid women, a history of dysmenorrhea increases the risk of severe pain at LNG IUS insertion, while a lidocaine intracervical block reduces this risk.

Keywords: Pain. Contraception. Levonorgestrel intrauterine system. Nulligravidas.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pontos de injeção do anestésico no colo uterino.....	14
Figura 2 – Material utilizado para injeção intracervical.....	15
Figura 3 – Escala visual analógica de dor.....	16
Figura 4 – Frequência de dor severa entre nuligestas submetidas à inserção do sistema intrauterino liberador de levonogestrel.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas das nuligestas classificadas de acordo com a presença de dor severa na inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel.....	19
Tabela 2 – Fatores associados à dor severa na inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas.....	21

LISTA DE SIGLAS

AVF	Anteversofletido
DIU	Dispositivo intrauterino
EAD	Escala de Ansiedade e Depressão
EVA	Escala Visual Analógica
HC-FMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
LARCs	<i>Long acting reversible contraception</i> (contraceptivos reversíveis de longa ação)
MAC	Método anticoncepcional
MVF	Medioversofletido
OMS	Organização Mundial da Saúde
RR	Risco Relativo
RVF	Retroversofletido
SIU-LNG	Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	12
3 MATERIAIS MÉTODOS.....	13
3.1 Desenho do estudo.....	13
3.2 Local de realização do estudo	13
3.3 Participantes	13
3.4 Variáveis, desfechos avaliados e fonte de dados.....	16
3.5 Tamanho amostral.....	16
3.6 Análise estatística	17
3.7 Aspectos éticos	17
4 RESULTADOS.....	18
5 DISCUSSÃO	22
6 CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS.....	27
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética	31
ANEXO B – Artigo referente ao Ensaio Clínico Randomizado	34

1 INTRODUÇÃO

Cerca de 55,4% das gestações brasileiras não são planejadas (VIELLAS *et al.*, 2014), sendo uma importante questão de saúde pública, já que estas aumentam os desfechos negativos maternos e perinatais, como depressão pós-parto e aumento das taxas de recém-nascidos com baixo peso ao nascer e prematuridade (CHENG *et al.*, 2009; SHAH *et al.*, 2011).

Uma das estratégias preconizadas para redução de gestações não-planejadas é aumentar o uso dos métodos contraceptivos reversíveis de longa ação (acrônimo em inglês, consagrado em todas as línguas, LARC (*Long-Acting Reversible Contraceptive*)). Os LARCs englobam os dispositivos intrauterinos (dispositivo intrauterino de cobre (DIU-Cobre) e o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG)) e os implantes subdérmicos (COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE LONG-ACTING REVERSIBLE CONTRACEPTION WORKING GROUP, 2015).

Os DIUs são métodos contraceptivos altamente eficazes quando comparados com os métodos reversíveis de curta ação (TRUSSELL, 2011; WINNER *et al.*, 2012), além de possuírem altas taxas de continuidade e satisfação (DIEDRICH *et al.*, 2015; PEIPERT *et al.*, 2011). Além disto, são seguros para a maioria das mulheres, incluindo as nuligestas e adolescentes (JATLAOUI; RILEY; CURTIS, 2017), conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Apesar desses benefícios, sabe-se que os DIUs ainda são subutilizados no mundo e no Brasil (BAHAMONDES; FERNANDES; MONTEIRO, 2017; PONCE DE LEON *et al.*, 2019; UNITED NATIONS, 2015). Um dos fatores que contribui para a subutilização deste método por parte das mulheres e dos profissionais de saúde é a dor associada à inserção dos DIUs (SILVA-FILHO *et al.*, 2017; HUBACHER *et al.*, 2015).

Para a maioria das mulheres que inserem um DIU, a dor da inserção é considerada moderada e tolerável, não necessitando de intervenções para controle da dor. No entanto, de 17,8 a 36,1% das mulheres apresentam dor severa, as quais podem necessitar de estratégias de redução da dor associada à inserção (MARIONS *et al.*, 2011; SUHONEN *et al.*, 2004).

A dor severa associada à inserção dos DIUs está relacionada a alguns fatores já descritos na literatura como maior escolaridade, nuliparidade, não estar amamentando no momento da inserção, o tipo de DIU usado (SIU-LNG foi associado a um maior escore de dor), não ter parto vaginal, dor antecipada previamente à inserção e história prévia de dismenorreia (ALLEN *et al.*, 2014; CASTRO *et al.*, 2014; CHI *et al.*, 1986; DINA *et al.*, 2018; KAISLASUO *et al.*, 2014; WIEBE, 2015). A nuliparidade tem importante associação com a dor severa (ALLEN *et al.*, 2014; CASTRO *et al.*, 2014; DINA *et al.*, 2018).

Tendo em vista que ser nulíparas/nuligestas constitui um dos principais grupos de risco para dor severa, é importante conhecer quais seriam os fatores associados à dor severa neste grupo. Desta forma, este estudo pretende identificar quais fatores estão associados à dor severa em nuligestas que elegeram o SIU-LNG como contraceptivo. Os resultados deste estudo podem auxiliar na identificação de mulheres que se beneficiariam de intervenções para redução da dor associada à inserção dos contraceptivos intrauterinos.

2 OBJETIVO

Identificar fatores associados à dor severa em nuligestas submetidas à inserção do SIU-LNG.

3 MATERIAIS MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma análise secundária de um ensaio clínico randomizado controlado, duplo-cego, paralelo, que foi conduzido em dois centros brasileiros: setor de Anticoncepção do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e setor de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). O estudo foi aprovado pelos comitês de ética em pesquisa de ambas as instituições (ANEXO A). O ensaio foi registrado no *ClinicalTrials.gov* (NCT 03111342).

O artigo relacionado ao ensaio clínico está disponível nos anexos (ANEXO B).

3.2 Local de realização do estudo

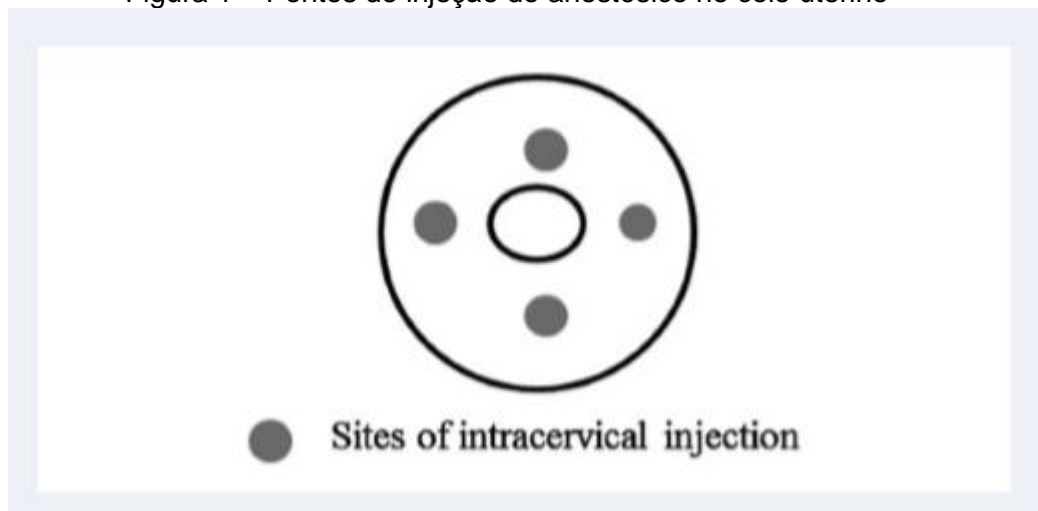
As participantes foram recrutadas nos ambulatórios de Anticoncepção do HC-FMRP-USP e de Planejamento Familiar do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O período de recrutamento e inclusão do ensaio clínico foi de junho de 2017 até agosto de 2018.

3.3 Participantes

Foram incluídas mulheres que desejavam usar o SIU-LNG contendo 52 mg de LNG (liberação de 20 µg de levonorgestrel/dia) como contraceptivo, com idade entre 18 e 45 anos, sem gravidez prévia, que nunca utilizaram um contraceptivo intrauterino previamente. Foram excluídas mulheres com condições consideradas categorias 3 e/ou 4 para o uso de SIU-LNG segundo os critérios de elegibilidade da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), usuárias de drogas ilícitas e/ou álcool, alergia ou contraindicação a lidocaína, presença de dor pélvica crônica de qualquer etiologia, presença de anormalidade em colo uterino como fibrose ou passado de cirurgia, transtornos psiquiátricos conhecidos, uso crônico de medicações que interferem no limiar de dor (como antidepressivos e anticonvulsivantes) e uso atual de analgésico ou de anti-inflamatório.

No ensaio clínico, as mulheres foram randomizadas para um dos três grupos: 1) anestésico: aplicação 3,6 mL de lidocaína a 2% (72 mg) sem vasoconstrictor através de injeção intracervical usando seringa carpule (2 tubetes de 1,8 mL cada) e agulha de 27G em 4 pontos do colo uterino (3, 6, 9 e 12 horas) antes da colocação do tenáculo (FIGURAS 1 e 2); 2) *sham*: injeção intracervical usando a mesma seringa e agulha nos quatros pontos do colo uterino porém sem uso de anestésico antes da colocação do tenáculo, este procedimento é conhecido como *dry-needling*; 3) sem intervenção: nenhuma intervenção antes da colocação do tenáculo.

Figura 1 – Pontos de injeção do anestésico no colo uterino



Fonte: CASTRO *et al.* (2014, p. 2.441).

Figura 2 – Material utilizado para injeção intracervical de anestésico



Fonte: Foto retirada pela equipe responsável pelo ensaio clínico randomizado.

Para esta análise secundária, as participantes do ensaio clínico randomizado foram divididas em dois grupos: 1) com dor severa: incluiu nuligestas que apresentaram dor severa na inserção do SIU-LNG. A dor severa foi considerada aquela em que a participante atribuiu um escore de dor maior ou igual à sete pela escala visual analógica (EVA) (DINA *et al.*, 2018) (FIGURA 3); 2) sem dor severa: incluiu nuligestas que não apresentaram dor na inserção do SIU-LNG ou a mesma foi considerada leve ou moderada. Neste grupo, o escore de dor pela EVA das mulheres foi menor que sete (DINA *et al.*, 2018).

Figura 3 – Escala visual analógica de dor



Fonte: MAGRINELLI; ZANETTE; TAMBURIN, (2013, p. 297).

3.4 Variáveis, desfechos avaliados e fonte de dados

O desfecho primário do estudo foi a identificação dos fatores associados à dor severa em nuligestas.

Para a identificação dos fatores associados à dor severa, analisamos possíveis associações entre variáveis sociodemográficas e clínicas.

As variáveis sociodemográficas incluídas na análise foram: idade, raça/cor, anos de estudo e renda média familiar. As variáveis clínicas foram: o índice de massa corporal (IMC, calculado pela fórmula peso (Kg) / altura (m)²), uso prévio de métodos contraceptivos hormonais, escore da escala rastreamento de ansiedade e depressão (BOTEGA *et al.*, 1995), posição do útero avaliada pelo exame ginecológico do profissional de saúde, presença de dismenorreia, dificuldade de inserção do SIU-LNG avaliada pelo profissional de saúde, comprimento uterino total avaliada pelo histerômetro (histerometria) e intervenção realizada antes da inserção do SIU-LNG.

3.5 Tamanho amostral

Para esta análise secundária, a amostra era fixa e constituída de 300 mulheres incluídas no ensaio clínico randomizado que tiveram inserção do SIU-LNG com sucesso e avaliaram a dor da inserção do SIU-LNG logo após a inserção do mesmo, distribuídas da seguinte forma: 1) anestésico (99 mulheres); 2) *sham* (100 mulheres); 3) sem intervenção (101 mulheres).

Detalhes do cálculo amostral estão descritos no ensaio clínico (ANEXO B).

3.6 Análise estatística

O teste de χ^2 foi utilizado para comparar as variáveis sociodemográficas e clínicas entre as nuligestas com e sem dor severa associada à inserção do SIU-LNG.

Para identificar os fatores associados à dor severa, foram realizadas análises univariadas para as variáveis sociodemográficas e clínicas. Todas as variáveis com $p < 0,25$ na análise univariada foram incluídas no modelo de regressão múltipla binomial (intervenção realizada antes da inserção do SIU-LNG, história de dismenorreia, escore do componente de ansiedade da escala de rastreamento de ansiedade-depressão e dificuldade de inserção do SIU-LNG). Foi apresentado o risco relativo (RR) e intervalo de confiança (IC) 95% de cada variável incluída no modelo de regressão múltipla binomial. Não houve colinearidade nas variáveis incluídas no modelo.

O *software* SAS 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary NC-USA) foi utilizado para as análises. O nível de significância adotado foi de 5%.

3.7 Aspectos éticos

O ensaio clínico randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética das duas instituições onde foram realizados, sendo o HC-FMRP-USP considerado a instituição sede (ANEXO A). Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento para iniciarem sua participação no estudo.

Como este estudo foi realizado através de análise de dados secundários, o mesmo não necessitou de termo de consentimento adicional.

4 RESULTADOS

O SIU-LNG foi inserido no período de junho de 2017 a agosto de 2018. Esta análise incluiu 300 nuligestas que inseriram com sucesso o SIU-LNG e avaliaram a dor associada à inserção do mesmo. Desse total, 137 (45,7%) nuligestas apresentaram dor severa após a inserção do SIU-LNG (FIGURA 4).

Figura 4 – Frequência de dor severa entre nuligestas submetidas à inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel



Fonte: Elaborado pela autora.

Na análise pelo teste de teste de χ^2 , a presença de dor severa na inserção do SIU-LNG foi associada à história prévia de dismenorreia ($p=0,001$) e à intervenção realizada pré-inserção do SIU-LNG ($p<0,0001$) (TABELA 1). As demais variáveis não se associaram à dor severa na inserção do SIU-LNG em nuligestas.

Na análise de regressão múltipla, receber bloqueio intracervical de lidocaína reduziu em 45% o risco de apresentar dor severa em relação a não receber nenhuma intervenção (RR (IC95%): 0,55 (0,37 - 0,80)). Já a história de dismenorreia aumentou em 36% o risco de apresentar dor severa em relação a nuligestas sem história de dismenorreia (1,36 (1,08 - 1,72)) (TABELA 2).

Tabela 1 – Características sociodemográficas e clínicas das nuligestas classificadas de acordo com a presença de dor severa na inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

	Dor severa			p*
	Sim	Não	Total	
	137 (45,7%)	163 (54,3%)	300	
Idade (anos)¹				0,69
< 24	54 (39,4)	68 (41,7)	122	
≥ 24	83 (60,6)	95 (58,3)	178	
Raça/cor				0,36
Branca	118 (86,1)	140 (85,9)	258	
Negra/parda	12 (8,8)	19 (11,7)	31	
Amarela	7 (5,1)	4 (2,4)	11	
Anos de estudo²				0,44
< 15	52 (38,0)	69 (42,3)	121	
≥ 15	85 (62,0)	94 (57,7)	179	
Renda familiar média/mensal (reais)³				0,56
< 5000	71 (51,8)	79 (48,5)	150	
≥ 5000	66 (48,2)	84 (51,5)	150	
Uso de MAC hormonal prévio				0,65
Sim	131 (95,6)	154 (94,5)	285	
Não	6 (4,4)	9 (5,5)	15	
EAD - depressão (pontos)				0,37
< 7	130 (94,9)	158 (96,9)	288	
≥ 7	7 (5,1)	5 (3,1)	12	
EAD - ansiedade (pontos)				0,06
< 7	91 (66,4)	124 (76,1)	215	
≥ 7	46 (33,6)	39 (23,9)	85	
Dismenorreia				0,001
Sim	53 (38,7)	35 (21,5)	88	
Não	84 (61,3)	128 (78,5)	212	

(continua)

(continuação)

	Dor severa		Total	p*
	Sim	Não		
	137 (45,7%)	163 (54,3%)	300	
IMC (Kg/m²)				0,80
< 25	101 (73,7)	118 (72,4)	219	
≥ 25	36 (26,3)	45 (27,6)	81	
Intervenção pré-inserção do SIU-LNG⁴				<0,0001
Bloqueio intracervical lidocaína (72 mg)	26 (19,0)	73 (44,8)	99	
Sem intervenção	52 (38,0)	49 (30,1)	101	
Sham intracervical	59 (43,0)	41 (25,1)	100	
Posição do útero				0,68
AVF/MVF	125 (94,0)	141 (92,8)	266	
RVF	8 (6,0)	11 (7,2)	19	
Histerometria (cm)				0,31
≤ 6	9 (6,6)	16 (9,8)	25	
> 6	128 (93,4)	147 (90,2)	275	
Dificuldade de inserção do SIU-LNG⁵				0,13
Não	116 (85,9)	149 (91,4)	265	
Sim	19 (14,1)	14 (8,6)	33	

Fonte: Elaborado pela autora.

*Avaliado pelo teste de χ^2

1, 2, 3: Variáveis definidas pela mediana dentro da amostra total; 4: Grupos de estudos randomizados no ensaio clínico; 5: Avaliada pelo profissional que inseriu o SIU-LNG

MAC: Método anticoncepcional, EAD: escore de ansiedade e depressão (rastreamento)(BOTEGA *et al.*, 1995) , IMC: índice de massa corporal, SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, AVF: anteversofletido, MVF: medioversofletido, RVF: retroversofletido.

Tabela 2 – Fatores associados à dor severa na inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em nuligestas

Variáveis	RR bruto (IC95%) ¹	RR ajustado (IC95%) ²
Intervenção pré-inserção do SIU-LNG		
Bloqueio intracervical lidocaína (72 mg)	0,51 (0,35 - 0,75)	0,55 (0,37 - 0,80)
<i>Sham</i> intracervical	1,15 (0,89 - 1,47)	1,15 (0,90 - 1,46)
Sem intervenção	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Dismenorreia		
Sim	1,52 (1,20 - 1,93)	1,36 (1,08 - 1,72)
Não	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Escala de rastreamento ansiedade (pontos)		
< 7	1,00 (referência)	1,00 (referência)
≥ 7	1,28 (0,99 - 1,64)	1,18 (0,92 - 1,50)
Dificuldade de inserção do SIU-LNG		
Não	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Sim	1,31 (0,95 - 1,82)	1,12 (0,84-1,49)

Fonte: Elaborado pela autora.

1: obtido pela regressão binomial simples; 2: obtido pela regressão múltipla binomial

RR: Risco relativo, IC: intervalo de confiança, SIU-LNG: sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

5 DISCUSSÃO

Nosso estudo mostrou que ter história de dismenorreia e receber 72 mg de lidocaína através de bloqueio intracervical previamente à inserção do SIU-LNG associaram-se à dor severa na inserção do SIU-LNG em nuligestas. A presença de história de dismenorreia associou-se a 36% (RR (IC95%): 1,36 (1,08 - 1,72)) mais risco de apresentar dor severa na inserção do SIU-LNG em nuligestas. Já receber um bloqueio intracervical de lidocaína previamente à inserção do SIU-LNG associou-se à redução de 45% (RR (IC95%): 0,55 (0,37 - 0,80)) do risco de apresentar dor severa na inserção do SIU-LNG. Nenhum outro fator sociodemográfico e clínico foi associado à presença dor severa na inserção do SIU-LNG em nuligestas.

Na literatura, já existem estudos que avaliaram fatores preditores de dor associada à inserção de dispositivos intrauterinos, no entanto, quase todos incluíram mulheres com parto anterior na amostra. Nesses estudos, foram encontrados como fatores preditores de dor nuliparidade (ALLEN; RAKER; GOYAL, 2013; CONTI *et al.*, 2019; DINA *et al.*, 2018; CHI *et al.*, 1986; MAGUIRE *et al.*, 2012; CASTRO *et al.*, 2014) ou baixa paridade (CHI *et al.*, 1986; HUBACHER *et al.*, 2006), não ter parto vaginal previamente (ALLEN *et al.*, 2014; WIEBE, 2015), contracepção intrauterina fora do período puerperal (ALLEN; RAKER; GOYAL, 2013), intervalo desde o último parto (inserção de DIU após doze meses (CHI *et al.*, 1986) ou mais de seis meses do último parto (HUBACHER *et al.*, 2006; MAGUIRE *et al.*, 2012)), história de dismenorreia (MAGUIRE *et al.*, 2012; ALLEN; RAKER; GOYAL, 2013; KAISLASUO *et al.*, 2014; WIEBE, 2015; DINA *et al.*, 2018; CONTI *et al.*, 2019), dor antecipada à inserção do DIU (ALLEN *et al.*, 2014; DINA *et al.*, 2018; CONTI *et al.*, 2019), alta escolaridade (CHI *et al.*, 1986), não estar amamentando no momento da inserção (CHI *et al.*, 1986; HUBACHER *et al.*, 2006), mulheres com mais de 30 anos (HUBACHER *et al.*, 2006), tipo de DIU inserido (DINA *et al.*, 2018; MAGUIRE *et al.*, 2012) e inserção considerada difícil pelo profissional de saúde (ALLEN *et al.*, 2014).

Apenas um estudo avaliou fatores preditores de dor na inserção de contraceptivos intrauterinos em nuligestas. Os fatores avaliados foram história de dismenorreia, medidas uterinas (o comprimento, a largura e a área da cavidade uterina) e o ângulo de flexão (ângulo formado pelo eixo traçado da cavidade endometrial e do canal cervical) avaliados por ultrassonografia realizada previamente

à inserção dos contraceptivos intrauterinos. Esse estudo mostrou que a dismenorreia foi o único fator preditor de dor associada à inserção do DIU (OR 8.16 (IC 2.56–26.02)) em nulíparas, aumentando em oito vezes a chance de dor severa (KAISLASUO *et al.*, 2014). No entanto, a dor foi avaliada pela escala de Likert (nenhuma, leve, moderada, severa e intolerável), diferente do nosso estudo em que a EVA foi utilizada. Outro ponto de diferença foi a amplitude do intervalo de confiança do estudo anterior, o que pode significar imprecisão da variável analisada, o que depende do tamanho da amostra e da frequência de ocorrência da variável.

Sabe-se que as mulheres com dismenorreia apresentam alterações fisiopatológicas diversas que contribuem para a dor. Há aumento de prostaglandinas, vasopressina e outras substâncias que interferem na dor relatada pelas mulheres (MORROW; NAUMBURG, 2009). Além disso, há descrição de alteração do fluxo uterino no início do ciclo menstrual, sugerindo maior contratilidade do útero e resposta alterada a nível do sistema nervoso central (ALTUNYURT *et al.*, 2005; VINCENT *et al.*, 2011). Mulheres com dismenorreia apresentaram maior escore de dor durante o período menstrual em relação às que não tem dismenorreia e limiar mais baixo para sensibilidade térmica (VINCENT *et al.*, 2011). Tais modificações sistêmicas poderiam justificar a maior sensibilidade dolorosa, inclusive à predisposição maior à dor severa relacionada à inserção de contraceptivos intrauterinos.

A paridade, o intervalo da inserção do DIU em relação ao último parto, amamentação atual e o tipo de DIU utilizado não foram fatores avaliados em nosso estudo, já que haviam apenas nuligestas em nossa amostra e o SIU-LNG foi o único tipo de dispositivo inserido, diferente dos demais estudos que avaliaram predição de dor na inserção de contraceptivos intrauterinos, incluindo mulheres com gestação e/ou parto anterior. Nós avaliamos em nosso estudo também o rastreamento para ansiedade, mas não a dor antecipada pelas mulheres (variável não avaliada no ensaio clínico randomizado). Maiores níveis de ansiedade representados pela dor antecipada referida pelas mulheres estão associados a maiores escores de dor na inserção dos contraceptivos intrauterinos (ALLEN *et al.*, 2014; CONTI *et al.*, 2019; DINA *et al.*, 2018; DOTY; MACISAAC, 2015). Nesses estudos, a dor antecipada foi avaliada tanto por mulheres que nunca tiveram gravidez quanto por aquelas que já tiveram parto anterior. A forma de avaliação da ansiedade foi variável nesses estudos, sendo considerada apenas o relato de transtorno de ansiedade pelas mulheres (DINA *et al.*, 2018),

realizada pela aplicação do instrumento Inventário de Ansiedade Traço-Estado (ALLEN *et al.*, 2014; SPIELBERGER; GORSUCH, 1983) ou identificada pelo escore de ansiedade atribuído pelas mulheres pela EVA antes do procedimento de inserção (DOTY; MACISAAC, 2015).

Em nosso estudo, as mulheres com transtorno de ansiedade previamente diagnosticadas não participaram do ensaio clínico randomizado e os maiores níveis de ansiedade, avaliados pela escala de rastreamento de ansiedade e depressão, não foram associados à dor severa na inserção do SIU-LNG em nuligestas na regressão múltipla.

Em relação à dificuldade de inserção do SIU-LNG pelo profissional, após a análise de regressão múltipla, esse fator não foi associado a dor na inserção do SIU-LNG em nuligestas. O estudo prévio que encontrou esse fator como preditor de dor avaliou nulíparas e múltiparas na mesma amostra (ALLEN *et al.*, 2014).

Em nosso estudo, a taxa das mulheres que referiram dor severa associada à inserção do SIU-LNG foi de 45,7%. A frequência de dor referida pela mulher durante a inserção dos dispositivos intrauterinos é variável na literatura. Em nulíparas, a frequência varia de 17 a 42 % (HALL; KUTLER, 2016; MARIONS *et al.*, 2011; SUHONEN *et al.*, 2004), já em mulheres que tiveram parto (vaginal ou não) 30% delas referiram dor severa após a inserção do contraceptivo intrauterino (BRIMA *et al.*, 2015). Em um estudo que avaliou nuligestas, foi encontrado que 58,4% delas referiram dor severa associada à inserção do DIU, sendo que todas usaram de rotina analgésico ou anti-inflamatório antes da inserção do contraceptivo intrauterino (KAISLASUO *et al.*, 2014). O nosso estudo aproximou-se da frequência maior de dor severa, provavelmente por termos analisado também apenas nuligestas, as quais são sabidamente mais sujeitas a dor (BEDNAREK *et al.*, 2015; CASTRO *et al.*, 2014).

Os pontos fortes de nosso estudo foi o tamanho da amostra, que para esta avaliação representa o estudo de maior amostra em nuligestas, além disso incluímos um único tipo de contraceptivo intrauterino. Por último, a avaliação da dor foi feita em tempo real, com instrumento padronizado para este fim (SRIWATANAKUL *et al.*, 1983), evitando viés de informação quando a dor é reportada em dia diferente da inserção do contraceptivo intrauterino. Nosso estudo apresenta como limitação a possível generalização dos dados, já que a população avaliada foi composta

predominantemente por mulheres com 18 anos ou mais, brancas, com alto nível de escolaridade e renda mais elevada que a população brasileira em geral.

Considerando que 54,3 % das nuligestas não apresentaram dor severa em nossa casuística, a avaliação de fatores associados à dor severa é interessante para identificar as nuligestas que poderiam se beneficiar mais de intervenções para redução da dor associada à inserção do DIU. Além dos fatores já avaliados, pesquisas futuras podem beneficiar-se da avaliação mais pormenorizada da dor e incluir a aplicação do escore de catastrofização da dor (SULLIVAN; BISHOP; PIVIK, 1995) entre as mulheres submetidas à inserção de contraceptivos intrauterinos. A catastrofização da dor está associada a resposta exagerada aos estímulos dolorosos com percepção de dor mais elevada entre as pessoas que expressam essa característica como já descrito em estudos com pessoas com dor crônica.

6 CONCLUSÕES

A história pessoal de dismenorreia foi associada a maior risco de dor severa em nuligestas na inserção do SIU- LNG. Já o bloqueio intracervical com 72 mg de lidocaína antes da inserção do SIU-LNG foi associado à redução do risco de dor severa na inserção do SIU- LNG.

Conhecer os fatores preditores de dor severa possibilita identificar quais mulheres tem mais risco de vivenciar uma experiência dolorosa na inserção de contraceptivos intrauterinos, devendo receber melhor aconselhamento antes do procedimento e avaliar a necessidade de intervenções previamente à inserção do dispositivo para a redução da dor.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, R. H. *et al.* A prospective cohort study of pain with intrauterine device insertion among women with and without vaginal deliveries. **Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 34, n. 3, p. 263-267, abr. 2014.
- ALLEN, R. H.; RAKER, C.; GOYAL, V. Higher dose cervical 2% lidocaine gel for IUD insertion: a randomized controlled trial. **Contraception**, v. 88, n. 6, p. 730-736, dez. 2013.
- ALTUNYURT, S. *et al.* Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 50, n. 4, p. 251-255, abr. 2005.
- BAHAMONDES, L.; FERNANDES, A.; MONTEIRO, I. Barriers to Implementing and Consolidating a Family Planning Program that would meet Brazilian Needs. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia: Revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia**, v. 39, n. 8, p. 373-375, 2017.
- BEDNAREK, P. H. *et al.* Prophylactic ibuprofen does not improve pain with IUD insertion: a randomized trial. **Contraception**, v. 91, n. 3, p. 193-197, mar. 2015.
- BOTEGA, N. J. *et al.* Mood disorders among medical in-patients: a validation study of the hospital anxiety and depression scale (HAD). **Revista de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 359-363, out. 1995.
- BRIMA, N. *et al.* A comparison of the expected and actual pain experienced by women during insertion of an intrauterine contraceptive device. **Open Access Journal of Contraception**, v. 6, p. 21-26, 2015.
- CASTRO, T. V. B. *et al.* Effect of intracervical anesthesia on pain associated with the insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women without previous vaginal delivery: a RCT. **Human Reproduction**, Oxford, v. 29, n. 11, p. 2439-2445, nov. 2014.
- CHENG, D. *et al.* Unintended pregnancy and associated maternal preconception, prenatal and postpartum behaviors. **Contraception**, v. 79, n. 3, p. 194-198, mar. 2009.
- CHI, I. C. *et al.* Severe pain at interval IUD insertion: a case-control analysis of patient risk factors. **Contraception**, v. 34, n. 5, p. 483-495, nov. 1986.
- COMMITTEE ON GYNECOLOGIC PRACTICE LONG-ACTING REVERSIBLE CONTRACEPTION WORKING GROUP. Committee Opinion No. 642: Increasing Access to Contraceptive Implants and Intrauterine Devices to Reduce Unintended Pregnancy. **Obstetrics and Gynecology**, v. 126, n. 4, p. e44-48, out. 2015.

CONTI, J. A. *et al.* Self-administered vaginal lidocaine gel for pain management with intrauterine device insertion: a blinded, randomized controlled trial. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 2, p. 177.e1-177.e7, fev. 2019.

DIEDRICH, J. T. *et al.* Long-term utilization and continuation of intrauterine devices. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 213, n. 6, p. 822.e1-6, dez. 2015.

DINA, B. *et al.* Anticipated pain as a predictor of discomfort with intrauterine device placement. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 2, p. 236.e1-236.e9, fev. 2018.

DOTY, N.; MACISAAC, L. Effect of an atraumatic vulsellum versus a single-tooth tenaculum on pain perception during intrauterine device insertion: a randomized controlled trial. **Contraception**, v. 92, n. 6, p. 567-571, dez. 2015.

HALL, A. M.; KUTLER, B. A. Intrauterine contraception in nulliparous women: a prospective survey. **The Journal of Family Planning and Reproductive Health Care**, v. 42, n. 1, p. 36-42, jan. 2016.

HUBACHER, D. *et al.* Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 195, n. 5, p. 1272-1277, nov. 2006.

HUBACHER, D. *et al.* Rationale and enrollment results for a partially randomized patient preference trial to compare continuation rates of short-acting and long-acting reversible contraception. **Contraception**, v. 91, n. 3, p. 185-192, mar. 2015.

JATLAOUI, T. C.; RILEY, H. E. M.; CURTIS, K. M. The safety of intrauterine devices among young women: a systematic review. **Contraception**, v. 95, n. 1, p. 17-39, jan. 2017.

KAISLASUO, J. *et al.* Predicting painful or difficult intrauterine device insertion in nulligravid women. **Obstetrics and Gynecology**, v. 124, n. 2 Pt 1, p. 345-353, ago. 2014.

MAGRINELLI, F.; ZANETTE, G.; TAMBURIN, S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. **Practical Neurology**, v. 13, n. 5, p. 292-307, out. 2013.

MAGUIRE, K. *et al.* Intracervical lidocaine gel for intrauterine device insertion: a randomized controlled trial. **Contraception**, v. 86, n. 3, p. 214-219, set. 2012.

MARIONS, L. *et al.* Use of the levonorgestrel releasing-intrauterine system in nulliparous women--a non-interventional study in Sweden. **The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care: The Official Journal of the European Society of Contraception**, v. 16, n. 2, p. 126-134, abr. 2011.

MORROW, C.; NAUMBURG, E. H. Dysmenorrhea. **Primary Care**, v. 36, n. 1, p. 19-32, mar. 2009.

PEIPERT, J. F. *et al.* Continuation and satisfaction of reversible contraception. **Obstetrics and Gynecology**, v. 117, n. 5, p. 1105-1113, maio 2011.

PONCE DE LEON, R. G. *et al.* Contraceptive use in Latin America and the Caribbean with a focus on long-acting reversible contraceptives: prevalence and inequalities in 23 countries. **The Lancet. Global Health**, v. 7, n. 2, p. e227-e235, fev. 2019.

SHAH, P. S. *et al.* Intention to become pregnant and low birth weight and preterm birth: a systematic review. **Maternal and Child Health Journal**, v. 15, n. 2, p. 205-216, fev. 2011.

SILVA-FILHO, A. L. da *et al.* Barriers and myths that limit the use of intrauterine contraception in nulliparous women: a survey of Brazilian gynaecologists. **Postgraduate Medical Journal**, v. 93, n. 1101, p. 376-381, jul. 2017.

SPIELBERGER, C. D.; GORSUCH, R. L. **State-trait anxiety inventory for adults : Sampler set: manual, test, scoring key**. Redwood City, Calif.: Mind Garden, 1983.

SRIWATANAKUL, K. *et al.* Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 34, n. 2, p. 234-239, ago. 1983.

SUHONEN, S. *et al.* Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. **Contraception**, v. 69, n. 5, p. 407-412, maio 2004.

SULLIVAN, M. J. L.; BISHOP, S. R.; PIVIK, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. **Psychological Assessment**, v. 7, n. 4, p. 524-532, 1995.

TRUSSELL, J. Contraceptive failure in the United States. **Contraception**, v. 83, n. 5, p. 397-404, maio 2011.

UNITED NATIONS. DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, POPULATION DIVISION. **Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349)**. New York: United Nations, 2015. Disponível em: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/family/trendsContraceptiveUse2015Report.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2019.

VIELLAS, E. F. *et al.* Prenatal care in Brazil. **Cadernos De Saude Publica**, v. 30 Suppl 1, p. S1-15, ago. 2014.

VINCENT, K. *et al.* Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. **Pain**, v. 152, n. 9, p. 1966-1975, set. 2011.

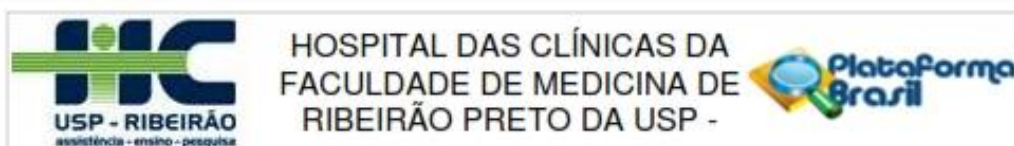
WIEBE, E. R. A comparison of the insertion pain associated with three different types of intrauterine device. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The**

Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, v. 129, n. 2, p. 172, maio 2015.

WINNER, B. *et al.* Effectiveness of long-acting reversible contraception. **The New England Journal of Medicine**, v. 366, n. 21, p. 1998–2007, 24 maio 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Medical eligibility criteria for contraceptive use**. 5th ed. Geneva: WHO, 2015. Disponível em:
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/.
Acesso em: 5 jan. 2018.

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Efeito da injeção intracervical de anestésico sobre a dor da inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel em mulheres nuligestas: estudo clínico randomizado controlado

Pesquisador: Carolina Sales Vieira

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 46065715.5.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.257.744

Apresentação do Projeto:

Nenhuma intervenção profilática mostrou-se eficaz em reduzir a dor associada à inserção do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), apenas em reduzir a dor associada ao pinçamento do colo pelo tenáculo. Sabe-se que a nuligesta tem 3 vezes mais risco de apresentar dor moderada/severa. Em trabalho prévio, mostramos que o uso de injeção intracervical de lidocaina a 2% reduz em 40% do risco da mulher sem parto vaginal anterior apresentar dor moderada/severa. No entanto, a dose de anestésico usada foi pequena (32 mg de lidocaina) e o estudo não avaliou apenas nulíparas, potenciais candidatas a maior benefício de alívio de dor.

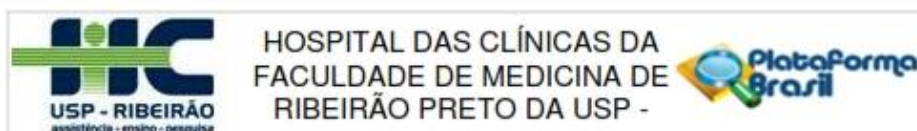
Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o efeito da administração de bloqueio anestésico de lidocaina a 2% em mulheres nuligestas antes da inserção de um SIU-LNG na dor após a inserção e na facilidade de inserção.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Como riscos, consideramos que o desconforto da agulha no colo, seja para o grupo com ou sem anestésico. Normalmente a dor da agulha não é notada ou é considerada leve.

A quantidade de anestésico injetado é pequena (72 mg), correspondendo a menos de um quarto da dosagem máxima (300 mg). Os efeitos colaterais do uso de lidocaina (anestésico local que será



Continuação do Parecer: 1.257.744

usado) depende do anestésico cair no sangue (baixo risco de isto acontecer) e da dosagem. Como usaremos uma dosagem bem baixa e no colo uterino, a chance deles ocorrerem é baixa. Caso ocorra, lhe prestaremos todo atendimento necessário para a solução do problema. Os tipos de efeitos colaterais mais frequentemente relatados são os seguintes: crises de ausência, nervosismo, apreensão, euforia, confusão, vertigem,

sonolência, zumbido, visão nebulosa ou dupla, vômitos, sensação de calor, frio ou entorpecimento, contrações, tremores, convulsões e inconsciência. Manifestações

cardiovasculares são bradicardia (coração bater devagar) e hipotensão (pressão baixa). Todas estas reações são muito raras e pouco prováveis de ocorrer quando o anestésico é inserido no colo uterino.

Benefícios: O DIU, seja de hormônio ou de cobre, é um dos métodos mais eficazes do mundo para prevenir gravidezes, com taxa de falhas semelhantes ou menores que a laqueadura tubária (laqueadura: 5 falhas em cada 1000 mulheres, DIU de cobre: 6 falhas em cada 1000 mulheres e DIU de hormônio: 2 falhas em cada 1000 mulheres). No entanto, é pouco usado no Brasil por falta de oferta em alguns lugares e por falta de conhecimento sobre o método por parte do médico e das mulheres. O medo da dor impede muitas mulheres, especialmente aquelas que não têm filhos, de colocar o DIU. Conhecer uma forma de alívio da dor para colocar DIU poderia aumentar o uso deste método pelas mulheres, especialmente entre as que não tiveram filhos. Os resultados da pesquisa serão divulgados em publicações e eventos científicos, bem como para instituições relacionadas à saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo prospectivo, controlado e duplo cego para avaliar o efeito da anestesia local cervical na dor durante a inserção do sistema intrauterino de levonorgestrel.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora acatou as recomendações emitidas no último parecer consubstanciado deste CEP.

Recomendações:

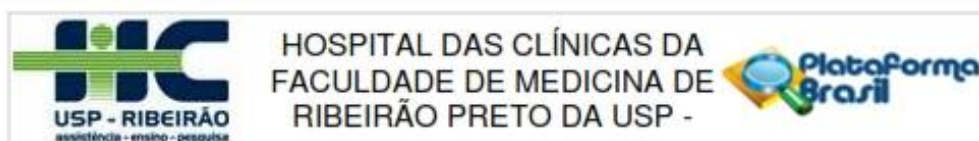
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 de 20/08/2015, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 24/09/2015, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO	CEP: 14.048-900
Bairro: MONTE ALEGRE	
UF: SP	Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228	Fax: (16)3633-1144
	E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.257.744

Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_491172.pdf	30/09/2015 00:16:10		Aceito
Outros	Respostascep3.docx	30/09/2015 00:15:47	Carolina Sales Vieira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclefinalversao4.docx	30/09/2015 00:14:19	Carolina Sales Vieira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetofinal.docx	21/08/2015 11:32:06	Carolina Sales Vieira	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	21/08/2015 01:18:53	Carolina Sales Vieira	Aceito
Outros	IDATE.pdf	21/08/2015 01:15:42	Carolina Sales Vieira	Aceito
Outros	PHQ9.pdf	21/08/2015 01:15:24	Carolina Sales Vieira	Aceito
Folha de Rosto	folharostofinal.pdf	21/08/2015 01:14:48	Carolina Sales Vieira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 05 de Outubro de 2015

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO B – Artigo referente ao Ensaio Clínico Randomizado

Original Research

ajog.org

GYNECOLOGY

Intracervical block for levonorgestrel-releasing intrauterine system placement among nulligravid women: a randomized double-blind controlled trial

Mariane N. De Nadai, MD; Omero B. Poli-Neto, MD, PhD; Silvio A. Franceschini, MD, PhD; Ercilene M. M. Yamaguti, MD; Ilza M. U. Monteiro, MD, PhD; Julia K. Troncon, MD; Cassia R. T. Juliato, MD, PhD; Laura F. Santana, MD, PhD; Luis Bahamondes, MD, PhD; Carolina Sales Vieira, MD, PhD

BACKGROUND: Fear of pain during the insertion of intrauterine contraceptives is a barrier to using these methods, especially for nulligravidas. An intracervical block may be easier and more reproducible than a paracervical block; however, this intervention has not been evaluated in nulligravid women to reduce pain with intrauterine contraceptive insertion.

OBJECTIVE: To evaluate whether a 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block reduces pain at tenaculum placement and levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion among nulligravidas; and, in addition, to assess whether the intracervical block has any effect on the ease of device insertion and on the overall experience with the procedure.

MATERIALS AND METHODS: In this randomized double-blind controlled trial, nulligravidas were block-randomized to 1 of 3 arms prior to 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion: 3.6-mL 2%-lidocaine intracervical block, sham injection (intracervical dry-needling), or no intervention. The primary outcome was pain at levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion. Secondary outcomes were pain at tenaculum placement, ease of insertion (assessed by healthcare providers), and the overall experience with the procedure (pain with levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion compared with expectations, discomfort level, wish to undergo another device insertion in the future, and recommendation of the procedure to others). Participants' pain was measured with a 10-cm visual analogue scale and a 5-point Faces Pain Scale. Pain was summarized into categories (none, mild, moderate, severe) and also analyzed as a continuous variable (mean and 95% confidence interval). Our sample size had 80% power ($\alpha = 0.05$) to detect a 15% difference in pain score measured by visual analogue scale (mean [standard deviation] visual analogue scale score = 5.9 [2.0] cm) and an absolute difference of 20% in the proportion of women reporting severe pain at levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion among groups. We used a χ^2 test and a mixed-effects linear regression

model. We calculated the number needed to treat for the intracervical block to avert severe pain at tenaculum placement and levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion.

RESULTS: A total of 302 women were randomized (99 to the intracervical block, 101 to the intracervical sham, and 102 to no intervention), and 300 had a successful device insertion. The intracervical block group had fewer women reporting severe pain than the other groups, both at tenaculum placement (intracervical block: 2% vs sham: 30.2% vs no intervention: 15.2%, $P < .0001$) and at levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion (intracervical block: 26.5% vs sham: 59.4% vs no intervention: 50.5%, $P < .0001$). The mean (95% confidence interval) pain score reported at levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion was lower in the intracervical block group than in the other groups (intracervical block: 4.3 [3.8–4.9] vs sham: 6.6 [6.2–7.0], $P < .0001$; intracervical block: 4.3 [3.8–4.9] vs no intervention: 5.8 [5.3–6.4], $P < .0001$). Women from the intracervical block group reported less pain than expected ($P < .0001$), rated the insertion as less uncomfortable ($P < .0001$), and were more willing to undergo another device insertion in the future ($P < .01$) than women in the other groups. The ease of insertion were similar among groups. The number needed to treat for the intracervical block to avert severe pain at tenaculum placement and levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion was 2 and 4, respectively.

CONCLUSION: A 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block decreased pain at tenaculum placement and levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion among nulligravidas. It also provided a better overall experience during the procedure.

Key words: insertion, intracervical block, levonorgestrel-releasing intrauterine system, lidocaine, nulligravid women, pain

Intrauterine contraceptives (IUC) are highly effective methods with high continuation and satisfaction rates.^{1–3} However, fear of pain during insertion

can discourage some potential users, especially nulligravid women.^{4–6}

IUC insertion in nulligravid women is not more difficult than in parous women.⁷ However, nulligravidas report significantly more pain than parous women,^{8–11} which may be underestimated by healthcare providers (HCPs).¹² Although most women do not need any pain-reducing strategies for IUC insertion, some women may opt for these methods if they have received counseling about effective strategies to reduce the pain.

Several techniques have been tested to reduce pain during IUC insertion in nulligravidas. However, a majority of studies have found these techniques to be mostly ineffective, or the studies had small sample sizes.^{13–26} Local lidocaine injections appear to be effective in reducing pain during IUC insertion.^{15,16,27,28} In these studies, the lidocaine dose used ranged from 100 to 200 mg, administered through a paracervical block.

Unlike the paracervical block, which is a peripheral nerve block, the intracervical block acts as an infiltrative

Cite this article as: De Nadai MN, Poli-Neto OB, Franceschini SA, et al. Intracervical block for levonorgestrel-releasing intrauterine system placement among nulligravid women: a randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2019;XX:x:ex-x:ex.

0002-9378/\$36.00
© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.013>

AJOG at a Glance

Why was this study conducted?

Paracervical blocks have been used to reduce pain at insertion of intrauterine contraceptives; however, intracervical block may be an easier and more reproducible technique than paracervical block. We conducted this study to examine whether a 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block reduced pain during insertion of a 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) among nulligravid women.

Key findings

A 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block decreased pain at tenaculum placement and LNG-IUS insertion in nulligravid women, and improved overall experience with the procedure.

What does this add to what is known?

Using a lower dose of lidocaine than reported with paracervical blocks, this study showed that a lidocaine intracervical block reduced pain at tenaculum placement and LNG-IUS insertion among nulligravidas.

anesthetic by distending the tissues, causing mechanical disruption of neural impulses. Theoretically, this requires a less precise injection than a nerve block and may be easier and more reproducible.²⁹ In light of the potential technical advantages of the intracervical block, our study evaluated whether a 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block would reduce pain immediately after tenaculum placement and LNG-IUS insertion among nulligravid women. We also assessed whether the intracervical block would interfere with the ease of LNG-IUS insertion and with the overall experience with the LNG-IUS insertion.

Materials and Methods**Trial design and settings**

This was a randomized, double-blind, parallel, controlled trial conducted at 2 Brazilian university hospitals: the Family Planning division of the University Hospital of the Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo (HC-FMRP-USP), and the Family Planning Clinic of the Obstetrics and Gynecology Department at the University of Campinas (UNICAMP). The ethical review committees at each of these 2 institutions approved the study. All participants provided signed informed consent.

Participants were recruited between June 2017 and August 2018. The trial was

registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT 03111342).

Participants

Nulligravid women who desired to use the 52-mg LNG-IUS (20- μ g/d initial release) (Mirena, Bayer Oy, Turku, Finland) as a contraceptive, who were 18–45 years of age and who had never used any IUC, were included in the study. We excluded women with medical conditions considered category 3 or 4 for LNG-IUS use according to the World Health Organization (WHO) medical eligibility criteria³⁰ and women who had allergies or contraindications to lidocaine. Other exclusion criteria were a history of chronic pelvic pain, any abnormalities or history of surgery of the cervix, illicit drug or alcohol use, known psychiatric disorders, chronic use of medications that could interfere with pain perception (eg, antidepressants and anticonvulsants), and current use of analgesics or anti-inflammatory agents.

Consecutive sampling was used, as study personnel assessed all women who chose to use the LNG-IUS. The screening process lasted until the predetermined sample size was reached.

Interventions

Participants were randomized to 1 of 3 groups as follows: (1) intracervical

block: 3.6 mL 2% lidocaine (72 mg) without vasoconstricting agents, administered with a dental carpule syringe (2 tubes of 1.8 mL 2% lidocaine) and a 27-gauge needle in 4 points of the cervix (ie, 3, 6, 9, and 12 o'clock) prior to tenaculum placement (Figure 1); (2) sham: intracervical dry-needling, that is, insertion of the 27-gauge needle using the same syringe and technique as in the first group but without anesthetic; or (3) no intervention prior to tenaculum placement, which is the standard of care for IUC insertion.³¹

The rationale for using 72 mg lidocaine administered by an intracervical block came from a previous study conducted at our site.⁸ In that study, we compared an intracervical block with 36 mg of lidocaine to 400 mg of oral ibuprofen in women without prior vaginal deliveries undergoing a LNG-IUS insertion. As the pain at insertion was similar between the groups, we decided to double the lidocaine dose and to include only nulligravidas in this study.

We opted to use a dental syringe carpule because it has been used to administer intracervical anesthesia prior to cervical conization in our outpatient clinic. As the needle of this syringe is longer and thinner than usual, it seems to cause less pain and to be easier to use.

We chose intracervical dry-needling as the sham group because it uses the same intracervical block technique but without medication. In addition, dry-needling may reduce some types of pain, especially chronic pain.³²

The insertion was performed within the first 7 days of the menstrual cycle, or any time in case of consistent hormonal contraceptive use.

Outcomes and assessments

The primary outcome was pain measurement immediately after LNG-IUS insertion. Secondary outcomes were pain measurement immediately after tenaculum placement, ease of insertion, and overall experience with the LNG-IUS insertion procedure.

Pain was measured using 2 scales: a 10-cm visual analogue scale (VAS)³³ and a Faces Pain Scale from the International

Association for the Study of Pain (IASP).^{34,35} The Faces Pain Scale was a figure with faces with different expressions and corresponding numbers, ranging from 0 (no pain) to 5 (worst pain). Participants rated the pain using the VAS by touching a point on a line from 0 cm (no pain) to 10 cm (worst pain imaginable). They also pointed to the figure of the face whose expression best corresponded to their pain. One member of the team recorded the participants' selections in their file.

We evaluated the VAS score both as a categorical and a continuous variable. As a categorical variable, it was classified as no pain (0), mild pain (>0 to <4 cm), moderate pain (≥ 4 to <7 cm), or severe pain (≥ 7 to ≤ 10 cm). As a continuous variable, we considered mean pain score on the VAS and 95% confidence interval (95% CI).

We evaluated the Faces Pain Scale score as a categorical variable: no pain (0), mild pain (1), moderate pain (2 and 3), and severe pain (4 and 5).

The ease of LNG-IUS insertion was categorized by the HCP as usual, difficult, or very difficult shortly after the procedure.

To assess the participants' overall experience with LNG-IUS insertion, we asked them about pain and discomfort with insertion compared to their expectations, about their willingness to insert another LNG-IUS in the future, and whether they would recommend this procedure to others. We asked the pain and discomfort questions shortly after the insertion and after 24 hours (with a telephone call). For pain, we used a 5-point Likert scale ranging from "much less than expected" to "much more than expected." For discomfort, the scale ranged from "no discomfort" to "very uncomfortable." We asked the last 2 questions during a telephone call 24 hours after the procedure (and no later than 48 hours after the procedure). A nurse who was not involved in the procedure completed the phone calls.

We analyzed demographic and other variables including age, body mass index (BMI), race, household income, years of education, and prior use of HC. We also used anxiety and depression

FIGURE 1
Material used for intracervical block: dental carpule syringe, 2 tubes of 1.8 mL 2% lidocaine, and a 27-gauge needle



De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. Am J Obstet Gynecol 2019.

questionnaires to collect pre-procedure depression and anxiety scores.³⁶ Procedure-related variables were uterine position, uterine length measured with a uterine sound, need for cervical dilation, and the occurrence of any vagal reaction.

Randomization and blinding

Using a computer program (<https://www.sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>), we randomized nulligravidas in blocks of 6 in a 1:1:1 allocation. One person who was not involved in the study performed the allocation sequence by placing the randomization numbers into sealed opaque envelopes. The randomization sequence was stored in a locked cabinet.

The study interventions were performed by 2 different HCPs. One HCP entered the examination room where the participant was awaiting the LNG-IUS insertion, opened the randomization envelope, completed the intervention to which the participant was allocated (intracervical block, intracervical sham, or no intervention), and placed the tenaculum. At this time, the participant

was asked to rate her pain with tenaculum placement. This HCP then left the room with the materials used for this procedure covered by a surgical sheet. The second HCP, who was blinded to the intervention performed as described above, then entered the examination room and inserted the LNG-IUS. Shortly after the procedure, the participant was asked to rate her pain with LNG-IUS insertion.

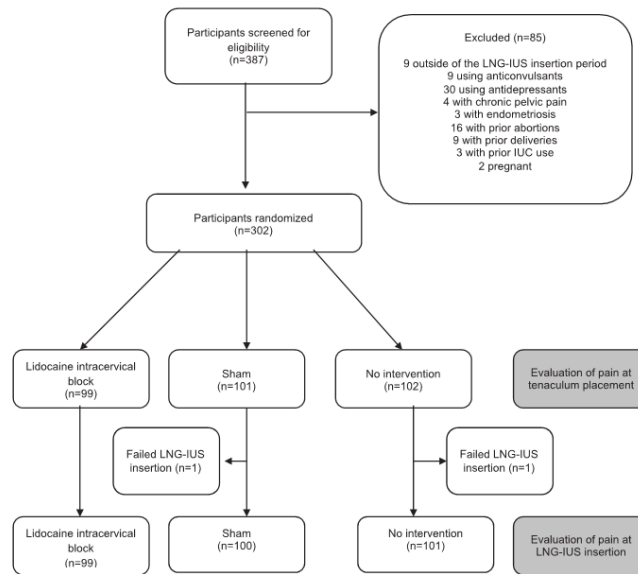
All HCPs involved were trained obstetrician-gynecologists, and no residents in training or mid-level providers were involved.

Sample size

Our sample size was powered to assess the pain at IUC insertion as measured by VAS score both as a continuous and a categorical variable.

In a previous study, nulliparous women undergoing IUC insertion without intervention for pain reduction reported a mean (standard deviation) VAS score of 5.9 (2.0) cm.²¹ To detect a 15% difference in VAS scores with an α value of 5% and 80% power, we calculated a sample size of 81 women per

FIGURE 2
Flow chart of the study



LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system; IUC: Intrauterine contraceptive
De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

group. We selected a 15% change in pain score because reductions from 10% to 20% in the 10-cm VAS appear to reflect minimally important changes,³⁷ and we used the average of these for our sample size calculation.

A study conducted in 1 of the sites of this study showed that 56.5% of nulligravid women reported severe pain at LNG-IUS insertion.³⁸ We calculated a sample size of 97 women per group (291 in total) to detect an absolute difference of 20% in the proportion of women reporting severe pain at LNG-IUS insertion, with an α value of 5% and 80% power. We included 302 women to account for a 3.5% LNG-IUS insertion failure rate at the first attempt. This failure rate was based on the mean of the rates reported previously.^{39–41}

Statistical methods

We used the χ^2 test to compare categorical variables. For continuous

variables, we used analysis of variance (for baseline clinical, sociodemographic characteristics, and uterine length) and a linear mixed-effects regression model (for the VAS score).

To confirm how effective the blinding was, we asked the second HCP (who inserted the device) and the participant which group they thought they belonged to. We evaluated the blinding using the simple κ coefficient (95% CI).

We analyzed data for all participants, except for 2 who did not have the LNG-IUS inserted and did not rate the pain during insertion or overall experience with the procedure.

To evaluate the clinical significance (effect size)⁴² of the intracervical block for the pain-related outcomes, we calculated Cohen's d and number needed to treat (NNT – 95% CI to avert severe pain).⁴³ We used Cohen's d to compare mean pain scores as measured by the VAS scale.

We used SAS 9.4 software (SAS Institute, Cary, NC). The level of significance was set at 5%.

Results

We screened 387 nulligravidas, of whom 85 were excluded because they did not meet eligibility criteria, and 302 were randomized. A total of 99 participants were randomized to the intracervical block group; 101 were randomized to the sham group; and 102 to the no-intervention group (Figure 2). There were 2 failed LNG-IUS insertions (1 in the sham group and 1 in the no-intervention group). Clinical and demographic variables did not differ among the groups (Table 1).

Ease of LNG-IUS insertion and other variables related to LNG-IUS insertion did not differ among the groups. However, we did observe vagal reactions in 1.1%, 7.1%, and 6.9% of women in the intracervical block, sham, and no-intervention groups, respectively ($P = .08$) (Table 2). There were no uterine perforations.

Severe pain at tenaculum placement was less frequent in the intracervical group compared to the other groups (intracervical block: 2% vs sham: 30.2% vs no intervention: 15.2%, $P < .0001$) (Figure 3A). We found similar results with the Faces Pain Scale (Figure 4A). The mean (95% CI) pain score at tenaculum placement was lower in the intracervical block group than in other groups (intracervical block: 2.2 [1.8–2.7] vs sham: 4.8 [4.4–5.3], $P < .0001$; intracervical block: 2.2 [1.8–2.7] vs no intervention: 4.2 [3.7–4.6], $P < .0001$). Pain at tenaculum placement did not differ between the sham and no-intervention groups ($P = .05$) (Figure 3B).

Severe pain at LNG-IUS insertion was less frequent in the intracervical block group than in the other groups (intracervical block: 26.5% vs sham: 59.4% vs no intervention: 50.5%, $P < .0001$) (Figure 3C). We found similar results with Faces Pain Scale (Figure 4B). The mean (95% CI) pain score at LNG-IUS insertion was lower in the intracervical block group than in the other groups (intracervical block:

4.3 [3.8–4.9] vs sham: 6.6 [6.2–7.0], $P < .0001$; intracervical block: 4.3 [3.8–4.9] vs no intervention: 5.8 [5.3–6.4], $P < .0001$. The group with no intervention had lower mean pain scores at LNG-IUS insertion than the sham group ($P = .02$) (Figure 3D).

The NNT (95% CI) for the intracervical block to avert severe pain at tenaculum placement and LNG-IUS insertion were 2 (1–6) and 4 (2–8), respectively. Cohen's d for mean pain (VAS) were -0.88 (large negative effect) and -0.54 (moderate negative effect) at tenaculum placement and LNG-IUS insertion, respectively.

Shortly after the procedure, 62.8%, 25%, and 36.7% of the participants in the intracervical block, sham, and no-intervention groups, respectively, rated their pain as lower than expected ($P < .0001$). More participants in the sham and no-intervention groups reported the LNG-IUS insertion as an uncomfortable or very uncomfortable procedure, compared to the intracervical block group ($P < .0001$). Only 1% of the women (3/300) who had a successful LNG-IUS insertion did not answer the questionnaire 24 hours after the procedure. We observed a similar result 24 hours after the procedure, with only 5.1% of participants in the intracervical block group reporting that they would not undergo the procedure again, compared to 18.2% in the sham group and 10% in the no-intervention group ($P = .01$). There was no difference among groups in the number of participants who reported that they would recommend the LNG-IUS insertion procedure to others (Table 3).

Blinding was considered satisfactory according to the κ coefficient, which showed no concordance between the actual group and that guessed by the HCP who inserted the LNG-IUS and by the participants (HCP: -10.3% [95% CI, -17.6% to 3.1%]; participants: -3.7% [95% CI, -11.8% to 4%]).

Comment

Principal findings

Our study showed that a 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block decreased

TABLE 1
Baseline clinical and sociodemographic characteristics of nulligravid women

	Intracervical block n = 99	Sham n = 101	No intervention n = 102	P value
	Mean (SD) ^a	Mean (SD) ^a	Mean (SD) ^a	
Age, y	25 (4.0)	24.7 (4.5)	25.1 (4.2)	.83
Monthly HHI, ^b USD	1963.2 (1563.2)	1764.1 (1715.0)	1940.2 (1649.5)	.67
BMI, kg/m ²	24.7 (5.1)	23.3 (4.9)	23.7 (3.9)	.11
Schooling, y	15.3 (2.5)	14.7 (2.5)	15.2 (2.3)	.19
ADS, ^b anxiety	5.1 (2.8)	5.2 (3.0)	5.1 (2.6)	.98
ADS, ^b depression	2.3 (2.0)	2.6 (2.0)	2.2 (2.0)	.40
	n (%) ^c	n (%) ^c	n (%) ^c	
Race				.45
White	90 (90.9)	84 (83.2)	86 (84.3)	
Mixed/black	6 (6.1)	12 (11.9)	13 (12.7)	
Asian	3 (3.0)	5 (4.9)	3 (2.4)	
HC use prior to randomization	94 (94.9)	93 (92.1)	100 (98.0)	.15

ADS, anxiety/depression screening score; BMI, body mass index; HC, hormonal contraceptives; HHI, household income; USD, US dollars.

^a Analysis of variance; ^b ADS score ≥ 7 is considered a positive screen for anxiety or depression.³⁶; ^c χ^2 test.

De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. Am J Obstet Gynecol 2019.

TABLE 2
Characteristics related to levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion among nulligravid women

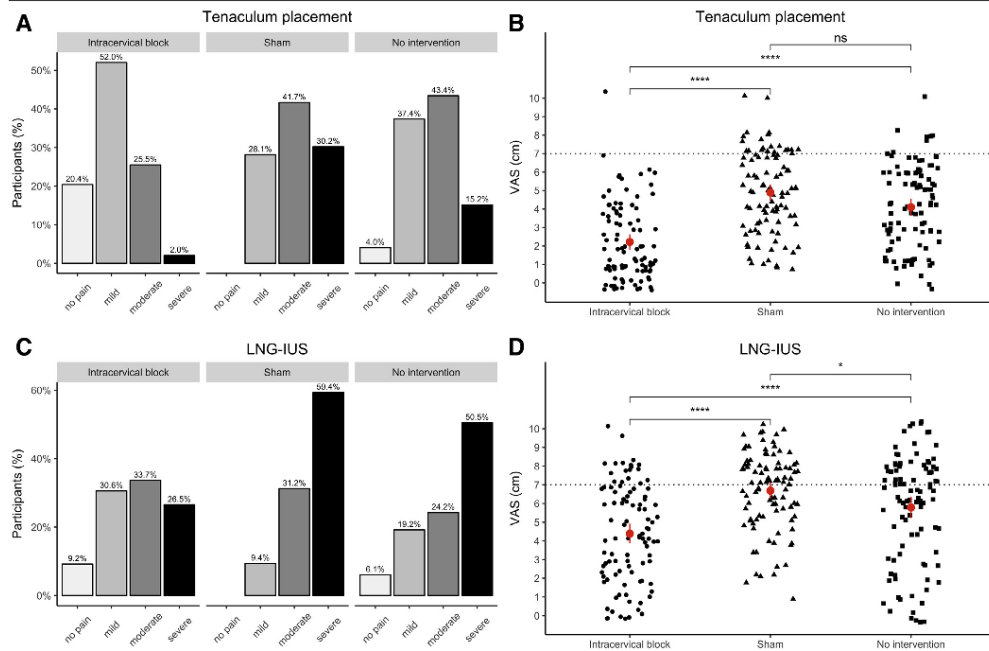
	Intracervical block n = 99	Sham n = 101	No intervention n = 102	P value
	n (%) ^a	n (%) ^a	n (%) ^a	
Uterine position				.94
Anteverted	79 (84.9)	83 (86.4)	84 (86.6)	
Midline	7 (7.5)	6 (6.2)	8 (8.2)	
Retroverted	7 (7.5)	7 (7.2)	5 (5.1)	
Insertion				.35
Usual	93 (93.9)	88 (88.0)	85 (85.0)	
Difficult	5 (5.0)	11 (11.0)	13 (13.0)	
Very difficult	1 (1.0)	1 (2.0)	2 (2.0)	
Cervical dilation ^b	5 (5.1)	9 (9.1)	12 (12.0)	.23
Vagal reaction	1 (1.1)	7 (7.1)	7 (6.9)	.08
	Mean (SD) ^c	Mean (SD) ^c	Mean (SD) ^c	
Uterine length ^d (cm)	7.3 (0.6)	7.1 (0.6)	7.2 (0.5)	.29

SD, standard deviation.

^a χ^2 test; ^b Dilated using Os Finder Cervical Dilator; ^c Analysis of variance; ^d Measured with a uterine sound.

De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. Am J Obstet Gynecol 2019.

FIGURE 3
Pain related to the LNG-IUS insertion procedure among nulligravid women. A and B, Pain at tenaculum placement. C and D, Pain at LNG-IUS insertion. Pain was measured using the VAS. LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system; NS, not statistically significant; VAS, visual analogue scale. * $P = .02$; **** $P < .0001$. A and C, $P < .0001$. B and D, Red dot is the mean pain score, and red vertical bar is the 95% confidence interval



De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

pain immediately after tenaculum placement and with LNG-IUS insertion in nulligravidas compared to an intracervical sham injection and to no intervention. We also found that fewer participants in the intracervical block group reported severe pain immediately after tenaculum placement and LNG-IUS insertion than in the other groups. Women who received an intracervical block also reported an overall more positive experience with LNG-IUS insertion than those in the other groups: they had lower levels of discomfort, had less pain than they had expected, and were more likely to be willing to insert a new LNG-IUS in the future. Despite of these findings, the intracervical block had no positive

effect on provider ease of LNG-IUS insertion.

We evaluated the clinical significance of our pain-related results by calculating the NNT and Cohen's *d*. The NNT for the intracervical block to avert severe pain at tenaculum placement was 2, and at LNG-IUS insertion it was 4. Single-digit values for NNT usually denote a worthwhile difference when comparing one intervention to another.⁴² For the mean pain score as measured by the VAS, the effect size for the intracervical block was considered to be large; for the LNG-IUS insertion it was moderate.

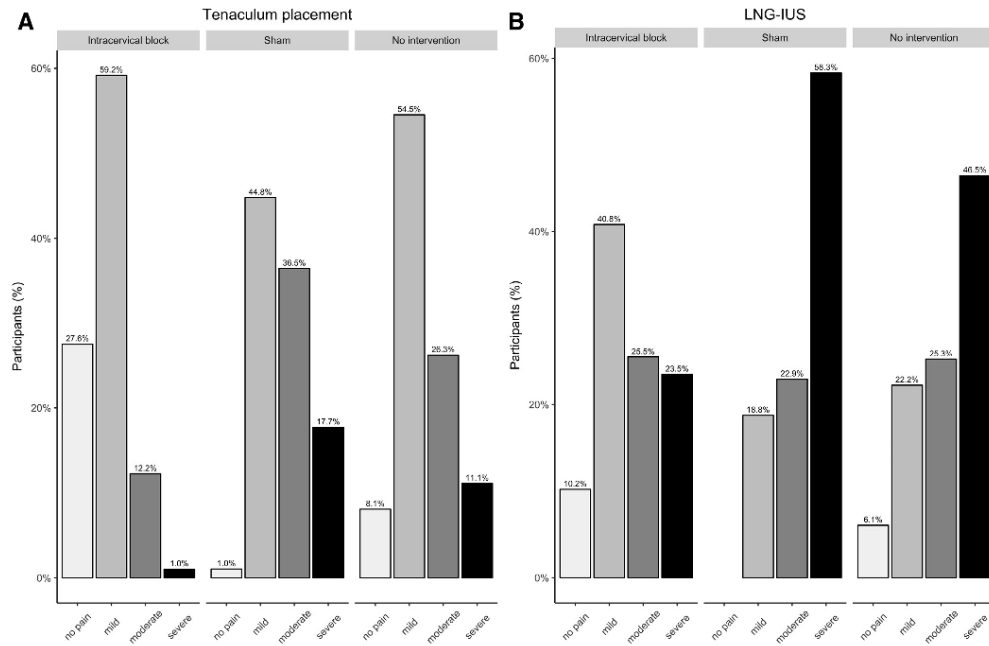
Results in context of what is known

Few studies have investigated the use of lidocaine for pain reduction at IUC

insertion among nulligravidas.^{13–16} Use of 2% lidocaine gel has been shown to reduce pain at tenaculum placement, but did not have any effect on IUC insertion.¹³ Another study using a novel topical lidocaine formulation (short-acting 4% viscous solution) not available on the market showed reduced pain at IUC insertion.¹⁴ Two studies of paracervical block at IUC insertion showed pain reduction in nulligravidas using higher doses of lidocaine (100 and 200 mg) than in our study (72 mg).^{15,16}

In 1 study, intracervical block with 36 mg of lidocaine was compared to 400 mg of oral ibuprofen in women without prior vaginal deliveries undergoing LNG-IUS insertion. There was no difference among groups in terms of pain at

FIGURE 4
Pain related to the LNG-IUS insertion procedure among nulligravid women. A, Pain at tenaculum placement. B, Pain at LNG-IUS insertion. Pain was measured using the Faces Pain Scale
LNG-IUS, levonorgestrel-releasing intrauterine system. A and B, $P < .0001$.



De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. *Am J Obstet Gynecol* 2019.

insertion.⁸ A multivariate analysis showed that nulliparity was associated with an almost 3-fold increase in risk of severe pain compared to having had a prior cesarean delivery. In that study, the dose of lidocaine was low, and there was no subanalysis of nulligravid women.

Our study did not show any benefit of the intracervical block for the ease of LNG-IUS insertion. This is consistent with prior studies using anesthetics at IUC insertion.⁴⁴ In our study, less than 15% of insertions were considered to be difficult or very difficult across groups; this is a low rate that does not justify the routine use of interventions to facilitate insertion. It is not known whether anesthetic blocks would confer benefit during difficult insertions.

Clinical implications

Despite the fact that the use of 3.6-mL 2% intracervical lidocaine significantly reduced severe pain at LNG-IUS insertion and improved the procedure experience among nulligravidas, almost half of the participants with no intervention did not report severe pain, and therefore would be unlikely to need any intervention for pain control at LNG-IUS insertion. Therefore, even among nulligravidas, who are at higher risk for experiencing severe pain,⁸ the intracervical block should not be routinely performed at IUC insertion. Instead, it can be offered as an option to reduce pain and discomfort associated with the procedure.

Research implications

Future studies exploring whether an intracervical block decreases pain among other groups of women at risk for higher pain scores⁴⁵ (eg, women with previous cesarean delivery, women with difficult IUC insertion) are necessary to provide evidence-based clinical guidance for pain management at IUC insertion.

Women from the sham and the no-intervention groups had 7 times more vagal episodes than those from the intracervical block group. Although this comparison did not reach statistical significance because of the small numbers of episodes, this finding may have clinical significance and should be addressed in future studies.

TABLE 3
Overall experience with levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion for nulligravid women randomized to intracervical block, sham, and no intervention

	Intracervical block n = 99	Sham n = 100	No Intervention n = 101	Pvalue ^a
	Immediately after LNG-IUS insertion			
	n (%)	n (%)	n (%)	
Pain experienced compared to expected				<.0001
Much less	24 (24.7)	2 (2.0)	13 (12.9)	
Less	37 (38.1)	23 (23.0)	24 (23.8)	
Same	21 (21.6)	28 (28.0)	19 (18.8)	
More	12 (12.4)	39 (39.0)	31 (30.7)	
Much more	3 (3.1)	8 (8.0)	14 (13.9)	
Discomfort with insertion				<.0001
Very uncomfortable	11 (11.1)	29 (29.3)	30 (29.7)	
Uncomfortable	41 (41.4)	52 (52.5)	50 (49.5)	
Somewhat uncomfortable	44 (44.4)	15 (15.1)	18 (17.8)	
Comfortable	3 (3.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	
	24 h after LNG-IUS insertion			
	n (%)	n (%)	n (%)	
Would insert again				.01
Yes	93 (94.9)	81 (81.8)	90 (90.0)	
No	5 (5.1)	18 (18.2)	10 (10.0)	
Pain experienced compared to expected				<.0001
Much less	19 (19.4)	2 (2.0)	7 (7.0)	
Less	38 (38.8)	17 (17.2)	22 (22.0)	
Same	18 (18.4)	18 (18.2)	15 (15.0)	
More	17 (17.3)	37 (37.4)	33 (33.0)	
Much more	6 (6.1)	25 (25.2)	23 (23.2)	
Discomfort with insertion				<.0001
Very uncomfortable	11 (11.2)	35 (35.3)	26 (26.0)	
Uncomfortable	49 (50.0)	56 (56.6)	52 (52.0)	
Somewhat uncomfortable	37 (37.8)	6 (6.1)	20 (20.0)	
Comfortable	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	
Would recommend to others				.22
Yes	97 (99.0)	93 (94.9)	94 (94.9)	
No	1 (1.0)	5 (5.1)	5 (5.0)	

^a χ^2 test.

De Nadai et al. Intracervical block for LNG-IUS insertion among nulligravid women. Am J Obstet Gynecol 2019.

Strengths and limitations

Limitations of this study included the lack of diversity in terms of participants' race, income, and schooling. Also, participants had higher educational attainment and income compared to the

general population attending public hospitals in Brazil. However, the cities where the study was conducted are wealthier and have a higher human development index than the national average.⁴⁶ Also, although an intracervical

block can produce some pain, we did not evaluate the pain with this intervention, and opted to capture this information indirectly by assessing the overall experience with LNG-IUS insertion. Another limitation is that we did not include

adolescents less than 18 years of age. However, age does not seem to affect pain at IUC insertion, whereas nulliparity does.^{9,10} Because we excluded those individuals less than 18 years or with any prior pregnancies, we automatically selected for women with higher educational attainment and socioeconomic status, as well as for fewer black women.⁴⁷ Finally, we excluded some conditions that could interfere with pain perception, such as chronic pelvic pain and known psychiatric disorders. These exclusions and the lack of diversity may compromise the generalizability of our results.

Our study does have strengths. It is the largest study to assess the use of local injectable lidocaine for IUC insertion among nulligravid women, a group at high risk for severe pain at IUC insertion.^{8–11} It is a double-blind randomized controlled trial, which reduces the chance of detection and performance bias. In Brazil, the rate of functional illiteracy is 23%, which can affect participants' ability to understand and correctly fill out the VAS.^{48,49} We added the Faces Pain Scale to measure pain to ensure that our results were reliable independent of the scale used. In addition, we evaluated the intracervical block, which may be easier to perform than a paracervical block²⁹; we used a lower dose of lidocaine than previous studies of paracervical blocks^{15,16}; and we inserted only 1 type of IUC.

Conclusion

One of the main barriers to acceptability of IUCs is fear of pain at insertion.^{4,50} In this context, it is important to inform potential users that methods exist to reduce this pain. Use of a 3.6-mL 2% lidocaine intracervical block is a strategy that can be offered to reduce severe pain and discomfort associated with LNG-IUS insertion among nulligravid women. ■

References

- Diedrich JT, Madden T, Zhao Q, Peipert JF. Long-term utilization and continuation of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:822.
- Winner B, Peipert JF, Zhao Q, et al. Effectiveness of long-acting reversible contraception. *N Engl J Med* 2012;366:1998–2007.
- Committee on Gynecologic Practice Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Committee Opinion No. 642: increasing access to contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:e44–8.
- Hubacher D, Spector H, Monteith C, Chen P-L, Hart C. Rationale and enrollment results for a partially randomized patient preference trial to compare continuation rates of short-acting and long-acting reversible contraception. *Contraception* 2015;91:185–92.
- da Silva-Filho AL, Lira J, Rocha ALL, Carneiro MM. Barriers and myths that limit the use of intrauterine contraception in nulliparous women: a survey of Brazilian gynaecologists. *Postgrad Med J* 2017;93:376–81.
- Tyler CP, Whiteman MK, Zapata LB, Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA. Health care provider attitudes and practices related to intrauterine devices for nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2012;119:762–71.
- Bahamondes MV, Hidalgo MM, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. *Contraception* 2011;84:e11–6.
- Castro TVB, Franceschini SA, Poli-Neto O, Ferriani RA, Silva de Sá MF, Vieira CS. Effect of intracervical anesthesia on pain associated with the insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women without previous vaginal delivery: a RCT. *Hum Reprod* 2014;29:2439–45.
- Hubacher D, Reyes V, Lillo S, Zepeda A, Chen P-L, Croxatto H. Pain from copper intrauterine device insertion: randomized trial of prophylactic ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1272–7.
- Dina B, Peipert LJ, Zhao Q, Peipert JF. Anticipated pain as a predictor of discomfort with intrauterine device placement. *Am J Obstet Gynecology* 2018;218:236.
- Sinning KM, Jude DC, Yoost JL. Postinsertional pain after intrauterine device placement among nulliparous adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:400–4.
- Kaislasuo J, Heikinheimo O, Lähteenmäki P, Suhonen S. Predicting painful or difficult intrauterine device insertion in nulligravid women. *Obstet Gynecol* 2014;124:345–53.
- Rapkin RB, Achilles SL, Schwarz EB, et al. Self-administered lidocaine gel for intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:621–8.
- Tornblom-Paulander S, Tingåker BK, Werner A, et al. Novel topical formulation of lidocaine provides significant pain relief for intrauterine device insertion: pharmacokinetic evaluation and randomized placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2015;103:422–7.
- Akers AY, Steinway C, Sonalkar S, et al. Reducing pain during intrauterine device insertion: a randomized controlled trial in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2017;130:795–802.
- Mody SK, Farala JP, Jimenez B, Nishikawa M, Ngo LL. Paracervical block for intrauterine device placement among nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018;132:575–82.
- Ngo LL, Braaten KP, Eichen E, Fortin J, Maurer R, Goldberg AB. Naproxen sodium for pain control with intrauterine device insertion: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1306–13.
- Bednarek PH, Micks EA, Edelman AB, Li H, Jensen JT. The effect of nitroprusside on IUD insertion experience in nulliparous women: a pilot study. *Contraception* 2013;87:421–5.
- Micks EA, Jensen JT, Bednarek PH. The effect of nitroglycerin on the IUD insertion experience in nulliparous women: a pilot study. *Contraception* 2014;90:60–5.
- Singh RH, Thaxton L, Carr S, Leeman L, Schneider E, Espey E. A randomized controlled trial of nitrous oxide for intrauterine device insertion in nulliparous women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:145–8.
- Espey E, Singh RH, Leeman L, Ogburn T, Fowler K, Greene H. Misoprostol for intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:208.
- Mansy AA. Does sublingual misoprostol reduce pain and facilitate IUD insertion in women with no previous vaginal delivery? A randomized controlled trial. *Mid East Fertil Soc J* 2018;23:72–6.
- Edelman AB, Schaefer E, Olson A, et al. Effects of prophylactic misoprostol administration prior to intrauterine device insertion in nulliparous women. *Contraception* 2011;84:234–9.
- Swenson C, Turok DK, Ward K, Jacobson JC, Dermish A. Self-administered misoprostol or placebo before intrauterine device insertion in nulliparous women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120:341–7.
- Lathrop E, Haddad L, McWhorter CP, Goedken P. Self-administration of misoprostol prior to intrauterine device insertion among nulliparous women: a randomized controlled trial. *Contraception* 2013;88:725–9.
- Anthoulakis C, Iordanidou E, Vatopoulou A. Pain perception during levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion in nulliparous women: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31:549–56.
- Perez-Lopez FR, Martinez-Dominguez SJ, Perez-Roncero GR, Hernandez AV. Uterine or paracervical lidocaine application for pain control during intrauterine contraceptive device insertion: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2018;23:207–17.

28. Lopez LM, Bernholm A, Zeng Y, et al. Interventions for pain with intrauterine device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7: CD007373.
29. Mankowski JL, Kingston J, Moran T, Nager CW, Lukacz ES. Paracervical compared with intracervical lidocaine for suction curettage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;113:1052–7.
30. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5th edition. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/. Accessed August 1, 2019.
31. World Health Organization. Family planning: a global handbook for providers. 2018. Available at: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/fp-global-handbook/en/>. Accessed August 5, 2019.
32. Dunning J, Butts R, Mourad F, Young I, Flanagan S, Perreault T. Dry needling: a literature review with implications for clinical practice guidelines. *Phys Ther Rev* 2014;19: 252–65.
33. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988;18:1007–19.
34. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale—Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001;93:173–83.
35. Faces Pain Scale. Available at: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1519&navItemNumber=577>. Accessed August 1, 2019.
36. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
37. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9: 105–21.
38. Santos ARG, Bahamondes MV, Hidalgo MM, Atti A, Bahamondes L, Monteiro I. Pain at insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravida and parous women with and without cesarean section. *Contraception* 2013;88:164–8.
39. Gemzell-Danielsson K, Schell Schmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril* 2012;97:616–22.
40. Harvey C, Bateson D, Wattimena J, Black KI. Ease of intrauterine contraceptive device insertion in family planning settings. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:534–9.
41. Bahamondes MV, Espejo-Arce X, Bahamondes L. Effect of vaginal administration of misoprostol before intrauterine contraceptive insertion following previous insertion failure: a double blind RCT. *Hum Reprod* 2015;30:1861–6.
42. Citrome L. Quantifying clinical relevance. *Innov Clin Neurosci* 2014;11:26–30.
43. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988;318:1728–33.
44. Zapata LB, Jatlaoui TC, Marchbanks PA, Curtis KM. Medications to ease intrauterine device insertion: a systematic review. *Contraception* 2016;94:739–59.
45. Allen RH, Carey MS, Raker C, Goyal V, Matteson K. A prospective cohort study of pain with intrauterine device insertion among women with and without vaginal deliveries. *J Obstet Gynaecol* 2014;34:263–7.
46. PNUD Brasil. Ranking do HDI dos municípios do Brasil em 2010 [HDI Ranking of Brazilian Cities, 2010] [Website in Portuguese]. PNUD Brasil. Available at: <http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-municipios-2010.html>. Accessed February 8, 2018.
47. Pradhan R, Wynter K, Fisher J. Factors associated with pregnancy among adolescents in low-income and lower middle-income countries: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2015;69:918–24.
48. Brazil's failed educational system creates illiterate students. The Brazilian Report. 2017. Available at: <https://brazilianreport/society/2017/10/27/brazil-educational-system-illiteracy-stats/>. Accessed April 2, 2019.
49. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: which to use? *Am J Emerg Med* 2018;36:707–14.
50. Kavanaugh ML, Frohwrth L, Jerman J, Popkin R, Ethier K. Long-acting reversible contraception for adolescents and young adults: patient and provider perspectives. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013;26:86–95.

Author and article information

From the Department of Obstetrics and Gynecology (Drs De Nadai, Poli-Neto, Franceschini, Yamaguti, Troncon, Santana, and Vieira), Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil; Department of Obstetrics and Gynecology (Drs Monteiro, Juliato and Bahamondes), Faculty of Medical Science, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil.

Received May 11, 2019; revised Aug. 6, 2019; accepted Sept. 6, 2019.

L.B. and C.S.V. have served on Medical Advisory Boards and given ad hoc invited lectures for Merck and Bayer. M.N.N., S.A.F., I.M., and E.M.M.Y. have given ad hoc invited lectures for Merck and Bayer.

This study was funded by the São Paulo Research Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP), research grant # 2017/12938-4. The LNG-IUS were donated by the International Contraceptive Access Foundation in Turkey, Finland, under an unrestricted grant.

Corresponding author: Carolina Sales Vieira, MD, PhD. carol.sales@uol.com.br or carol.sales@usp.br